



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**FARMACOGENÓMICA DO EIXO RENINA
ANGIOTENSINA**

**RELEVÂNCIA NA SUSCETIBILIDADE E TERAPÊUTICA
DA HIPERTENSÃO ARTERIAL**

Joana Teresa Ribeiro Gaurim Fernandes

Dissertação para obtenção do grau de Mestre
em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da
Professora Doutora Vera Ribeiro

2012



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**FARMACOGENÓMICA DO EIXO RENINA
ANGIOTENSINA**

**RELEVÂNCIA NA SUSCETIBILIDADE E TERAPÊUTICA
DA HIPERTENSÃO ARTERIAL**

Joana Teresa Ribeiro Gaurim Fernandes

Dissertação para obtenção do grau de Mestre
em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da
Professora Doutora Vera Ribeiro

2012

FARMACOGENÓMICA DO EIXO RENINA ANGIOTENSINA

RELEVÂNCIA NA SUSCETIBILIDADE E TERAPÊUTICA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Joana Teresa Ribeiro Gaurim Fernandes

Copyright em nome de Joana Teresa Ribeiro Gaurim Fernandes. A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Abreviaturas e siglas

AIIR1 – Recetor da angiotensina II, tipo 1 (*Angiotensin II receptor 1*)

ABC – Transportador de efluxo com domínio de ligação ao trifosfato de adenosina (*ATP-Binding Cassette*)

ACC – Antagonista dos canais de cálcio

ACE – Enzima de conversão da angiotensina (*Angiotensin converting enzyme*)

ACEIs – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (*Angiotensin converting enzyme inhibitors*)

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica (*Adrenocorticotropic hormone*)

ADH – Hormona antidiurética (*Antidiuretic hormone*)

AGT – Angiotensinogénio

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

ARAs – Antagonistas dos recetores da angiotensina II

ARBs – Bloqueadores do recetor da angiotensina (*Angiotensin receptor 1 blockers*)

AVC – Acidente vascular cerebral

AUC – Área sob a curva (*Area Under The Curve*)

BB – Bloqueador beta

BCRP – Proteína de resistência no cancro da mama (*Breast Cancer Resistance Protein*)

BP – Pressão arterial (*Blood pressure*)

BSEP – Bomba de exportação de ácidos biliares (*Bile salt export pump*)

C_{máx} – Concentração máxima

CPAP – Pressão positiva contínua nas vias aéreas (*Continuous positive airway pressure*)

CVDs – Doenças cardiovasculares (*Cardiovascular diseases*)

CT – Tomografia computadorizada (*Computed tomography*)

CYP – Citocromo P450

DASH – Abordagem dietética para parar a hipertensão (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*)

DCVs – Doenças cardiovasculares

ECA – Enzima de conversão da angiotensina

ECA2 – Enzima de conversão da angiotensina 2

EMA – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)

ENaC – Canais epiteliais de sódio sensíveis à amilorida

ERAA – Eixo renina angiotensina aldosterona

ERA – Eixo renina angiotensina

ESC – Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology*)

ESH – Sociedade Europeia de Hipertensão (*European Society of Hypertension*)

ESRD – Doença renal terminal (*End-stage renal disease*)

GenHat – Tratamento da hipertensão com base na genética (*Genetics of Hypertension Associated Treatment*)

PGp – Glicoproteína P

GWS – Abordagem geral do genoma (*Genome wide scan*)

HDL – Lipoproteínas de alta densidade (*High Density Lipoproteins*)

HOPE – Associação para avaliação e prevenção de acidentes cardíacos (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*)

HTA – Hipertensão arterial (*Hypertension*)

HVR – Hipertensão vascular renal

IC – Insuficiência cardíaca

IC50 – Concentração inibitória que reduz algo em cerca de 50% (*Half maximal inhibitory concentration*)

ICD – Classificação Internacional das Doenças (ICD-10) (*International Classification of Diseases*)

I/D – Inserção/deleção (*Insertion/deletion*)

IECAs – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IH – Insuficiência hepática

INE – Instituto Nacional de Estatística

IR – Insuficiência renal

IMC – Índice de massa corporal

JNC 7 – Comitê Nacional dos Estados Unidos da América para prevenção, detecção, avaliação e tratamento da hipertensão arterial (*Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*)

MAPA – Monitorização ambulatória da pressão arterial

MDR – Proteína de múltipla resistência a fármacos (*Multidrug resistance protein*)

MEF2 – Fator de transcrição cardíaco (*Myocyte enhancer factor-2*)

miRNA – Micro ácido ribonucleico (*Micro Ribonucleic acid*)

MRI – Ressonância magnética (*Magnetic resonance imaging*)

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro (*Messenger ribonucleic acid*)

MRP – Proteína associada à resistência múltipla a fármacos (*Multidrug resistance-associated protein*)

NCBI – Centro Americano de informações sobre biotecnologia (*National Center for Biotechnology Information*)

NHS – Serviço de Saúde do Reino Unido (*National Health Service*)

NM – Metabolizadores normais (*Normal metabolizers*)

NT – Normotensos

NTCP – Polipéptido cotransportador de taurocolato de sódio (*Sodium taurocholate co-transporting polypeptide*)

OAT – Transportador de aniões orgânicos (*Organic anion transporter polypeptide*)

OATP – Polipéptido transportador de aniões orgânicos (*Anion organic transporting polipeptide*)

OCT – Transportador de catiões orgânicos (*Organic cation transporter*)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Pressão arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

PD – Farmacodinâmica (*Pharmacodynamics*)

PK – Farmacocinética (*Pharmacokinetics*)

PM – Metabolizadores lentos (*Poor metabolizers*)

PRC – Concentração de renina plasmática (*Plasma renin concentration*)

PRA – Atividade da renina plasmática (*Plasma renin activity*)

R1AGII – Recetor do tipo 1 da angiotensina II

R2AGII – Recetor do tipo 2 da angiotensina II

RAS – Sistema renina angiotensina (*Renin angiotensin system*)

REN – Renina (Renin)

RNA – Ácido ribonucleico (*Ribonucleic acid*)

SLCO – Família dos transportadores de solutos aniônicos orgânicos (*Solute carrier organic anion transporter family*)

SNP – Polimorfismos de um único nucleótido (*Single Nucleotide Polymorphism*)

SNS – Sistema nervoso simpático

T-PA – Ativador do plasminogénio tecidual (*Tecidual plasminogen activator*)

TSH – Hormona estimulante da tiroide (*Thyroid-stimulating hormone*)

UDP – Uridina difosfato (*Uridine diphosphate*)

UE – União Europeia

UM – Metabolizadores ultrarrápidos (*Ultra-rapid metabolizers*)

UTR – Região não traduzida (*Untranslated region*)

Índice de matérias

1. Resumo/abstract.....	15
1.1. Resumo.....	15
1.2. Abstract.....	16
2. Introdução.....	18
3. Hipertensão arterial essencial.....	29
3.1. Definição.....	29
3.2. Classificação.....	29
3.3. Medição e diagnóstico.....	30
3.4. Etiologia.....	34
3.5. Epidemiologia.....	36
3.6. Mecanismos de HTA.....	40
3.7. Consequências patológicas.....	47
3.8. Estratégias de tratamento.....	49
3.8.1. Alterações do estilo de vida.....	49
3.8.2. Terapêutica farmacológica.....	53
3.8.2.1. Noções gerais.....	53
3.8.2.2. Monoterapia <i>versus</i> terapêutica combinada.....	54
3.8.2.3. Modificadores do eixo renina angiotensina.....	56
3.8.2.3.1. Inibidores da renina (aliscireno).....	56
3.8.2.3.1.1. Considerações gerais.....	56
3.8.2.3.1.2. Mecanismo de ação.....	57
3.8.2.3.1.3. Farmacocinética.....	57
3.8.2.3.1.4. Precauções.....	58
3.8.2.3.1.5. Contraindicações.....	59
3.8.2.3.1.6. Reações adversas.....	59
3.8.2.3.1.7. Interações.....	59

3.8.2.3.2. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs).....	60
3.8.2.3.2.1. Considerações gerais.....	60
3.8.2.3.2.2. Mecanismo de ação.....	60
3.8.2.3.2.3. Farmacocinética.....	61
3.8.2.3.2.4. Precauções.....	62
3.8.2.3.2.5. Contraindicações.....	63
3.8.2.3.2.6. Reações adversas.....	64
3.8.2.3.2.7. Interações.....	65
3.8.2.3.3. Antagonistas do recetor 1 da angiotensina II (ARAs).....	65
3.8.2.3.3.1. Considerações gerais.....	65
3.8.2.3.3.2. Mecanismo de ação.....	66
3.8.2.3.3.3. Farmacocinética.....	66
3.8.2.3.3.4. Precauções.....	67
3.8.2.3.3.5. Contraindicações.....	67
3.8.2.3.3.6. Reações adversas.....	67
3.8.2.3.3.7. Interações.....	68
4. Farmacogenómica do eixo renina angiotensina: relevância na suscetibilidade e terapêutica da HTA.....	68
4.1. Genes que condicionam a resposta ao inibidor da renina (aliscireno).....	70
4.1.1. Farmacodinâmica.....	70
4.1.2. Farmacocinética.....	73
4.2. Genes que condicionam a resposta aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs).....	75
4.2.1. Farmacodinâmica.....	75
4.2.1.1. Angiotensinogénio.....	75
4.2.1.2. Enzima de conversão da angiotensina (ECA).....	78

4.2.1.3.Enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2).....	84
4.2.1.4.Citocromo P450 3A5 (CYP3A5) e glicoproteína P (ABCB1).....	85
4.2.2.Farmacocinética.....	85
4.3.Genes que condicionam a resposta aos antagonistas do recetor 1 da angiotensina II (ARAs).....	88
4.3.1.Farmacodinâmica.....	88
4.3.2.Farmacocinética.....	91
4.4.Conexão entre microRNAs e o eixo renina angiotensina	94
5.Conclusão.....	96
6.Bibliografia.....	98
7.Anexos.....	109
7.1.Anexo 1.....	109
7.2.Anexo 2.....	110
7.3.Anexo 3.....	111

Índice de figuras

Figura 2.1 Gráficos ilustrativos das principais causas de morte em vários países, A – em homens, B – em mulheres.	18
Figura 2.2 Principais causas de morte na Europa (EU-15), em função da idade.	19
Figura 2.3 Mortalidade cardiovascular por cada mil habitantes na Europa, A – em mulheres, B – em homens.	19
Figura 2.4 Padrão de mortalidade, em função da idade e do sexo, das doenças do sistema circulatório em Portugal entre 1995 e 2005	20
Figura 2.5 Potenciais anos de vida perdidos em função da doença causada por três dos principais fatores de risco.	22
Figura 3.6 Efeito aditivo dos fatores modificáveis (obesidade e consumo de álcool, por exemplo), sobre a componente genética.	35
Figura 3.7 Interação entre fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento da HTA	36
Figura 3.8 Percentagem por região (em 1980 e 2008) de adultos com idade igual ou superior a 25 anos com PA alta.	38
Figura 3.9 Prevalência de HTA por sexo e região, em 2005	38
Figura 3.10 Prevalência de HTA por sexo e grupo etário no Continente, em 2005.	39
Figura 3.11 Prevalência média da HTA em alguns países da Europa, Estados Unidos da América e Canadá.	40
Figura 3.12 O ERA e o local de ação dos ARAs e IECAs.	43
Figura 3.13 Estratégias que promovem a dieta e a atividade física da população desviam a curva de distribuição da PA para a esquerda.	50
Figura 3.14 Monoterapia versus estratégias combinadas de terapia.	55
Figura 3.15 Redução dos níveis tecidulares de angiotensina II através de caminhos não dependentes da ECA e <i>aldosterone breakthrough</i> via R2AGII durante o tratamento com IECAs e ARAs, respetivamente	57
Figura 3.16 Estruturas químicas do imidapril e imidaprilato.	61
Figura 3.17 Representação das concentrações plasmáticas de imidapril (●) e de imidaprilato (■) após uma dose de 0,25 mg/kg do pró-fármaco.	62
Figura 4.18 Representação diagramática do gene da REN – Cromossoma 1, 1q32.	70
Figura 4.19 LD entre SNPs do gene que codifica para a REN.	70

Figura 4.20 Reduções médias da PA clínica e de ambulatório em resposta a 37,5, 75, 150 e 300 mg de aliscireno; e 100 mg de losartan para os indivíduos com genótipo CC e portadores do alelo T para o SNP -5312 C>T.....	71
Figura 4.21 Níveis de PRA para os diferentes genótipos proporcionados pelo SNP 1050G>A	72
Figura 4.22 Papel dos transportadores que afetam a captação hepática, a excreção de fármacos, bem como a interação entre estes e o metabolismo hepático de fase I e II.	74
Figura 4.23 Polimorfismos no gene que codifica para o AGT.	75
Figura 4.24 Relação entre os níveis plasmáticos de AGT e os diferentes genótipos para o SNP M235T.....	76
Figura 4.25 Valores de PAS e PAD para os possíveis genótipos do SNP M235T.....	76
Figura 4.26 Polimorfismos no gene que codifica para a ECA.....	78
Figura 4.27 Alguns dos polimorfismos do gene que codifica para a ECA.	81
Figura 4.28 Efeitos dos polimorfismos M235T do AGT e 1159A>G da ECA na PAS de stress.....	82
Figura 4.29 Comparação da frequência de eventos cardiovasculares em indivíduos com genótipo II, ID ou DD para o polimorfismo da ECA, e portadores do alelo trp para o SNP 460 da α -aducina.	83
Figura 4.30 Variação da concentração média de enalapril, de acordo com o genótipo do transportador OATP1B1, após uma dose única de 10 mg de enalapril em indivíduos saudáveis.	87
Figura 4.31 Variação da concentração média de enalaprilato, de acordo com o genótipo do transportador OATP1B1, após uma dose única de 10 mg de enalapril em indivíduos saudáveis	87
Figura 4.32 Estrutura do gene que codifica para o R1AGII	88
Figura 4.33 Concentração plasmática (nM) <i>versus</i> tempo (h) de losartan e do seu metabolito ativo (E-3174) para os polimorfismos CYP2C9*1/*1, CYP2C9*2/*2 e CYP2C9*3/*3 após uma dose oral de 50 mg de losartan.	91
Figura 4.34 Concentração de losartan (A) e do seu metabolito ativo E3174 (B) após a administração de 25mg de losartan, na urina de 8horas de participantes com genótipo CYP2C9*1/*1 e três diferentes genótipos para ABCB1 3435C>T.	93

Índice de tabelas

Tabela 2.1 – Principais causas de morte em Portugal (%) (valores médios de 2004 a 2006)	21
Tabela 2.2 – Fatores predisponentes da HTA.	22
Tabela 3.3 – Definições e classificação dos níveis de pressão sanguínea de acordo com a ESH	30
Tabela 3.4 – Padronização das etapas de medição da PA.	31
Tabela 3.5 – Aspectos relevantes e referentes ao historial de saúde do paciente.	33
Tabela 3.6 – Exames auxiliares para despiste de lesão em órgão alvo da HTA.	34
Tabela 3.7 - HTA conhecida, tratada e controlada por sexo e grupo etário no Continente, em 2005.	39
Tabela 4.8 – Polimorfismos funcionais mais comuns no gene que codifica para a enzima CYP3A4.	73
Tabela 4.9 – Risco de ocorrência de eventos coronários recorrentes para indivíduos brancos e negros com genótipo TT.	77
Tabela 4.10 - Associação entre o ruído e a HTA, com os diferentes genótipos da ECA como modificadores desse efeito.	79
Tabela 4.11 – Número de casos e taxa de incidência de IC, tendo em conta o genótipo para o polimorfismo I/D da ECA em normotensos e hipertensos.	80
Tabela 4.12 – Resposta da PA à ingestão de elevadas quantidades de sal, consoante os diferentes genótipos para o polimorfismo I/D da ECA.	80
Tabela 4.13 – Principais enzimas metabolizadoras e transportadores dos fármacos inibidores da ECA.	86
Tabela 4.14 – Valores de <i>odds ratio</i> (OR), intervalo de confiança a 95% (95% IC) e valor de significância estatística (valor-P) para o polimorfismo 1166A>C do gene que codifica para o R1AGII em indivíduos hipertensos comparados com indivíduos saudáveis.	90
Tabela 4.15 – Principais enzimas metabolizadoras e transportadores dos ARAs.	92
Tabela 4.16 - Ramificações fisiológicas dos polimorfismos nos micro RNAs (miRSNPs) do ERA.	93

1. Resumo/abstract

1.1. Resumo

As doenças cardiovasculares (DCVs) apresentam-se como uma das principais causas de morte e incapacidade na maioria dos países desenvolvidos.

A hipertensão arterial (HTA) é um fator de risco que contribui grandemente para o desenvolvimento destas doenças, tendo estado associado, em 2004, a aproximadamente 51% das mortes por doença cerebrovascular, 45% das mortes por doença coronária e 7.5 milhões de mortes prematuras no mundo.

Em Portugal, a prevalência de HTA ultrapassa os 40% na população adulta. A terapêutica farmacológica, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAs), apesar de serem utilizados como fármacos de 1ª linha e de serem determinantes na evolução positiva das DCV, continuam longe dos efeitos desejados de controlo e tratamento. A variada etiologia da HTA contribui para o difícil tratamento.

A farmacogenómica tem vindo a tornar-se uma ferramenta extremamente útil na deteção de grupos populacionais em risco e com fraca resposta ao tratamento, pelo que a sua prática no meio clínico deve ser privilegiada.

Deste modo, este estudo incidirá sobre os polimorfismos em genes que integram o eixo renina angiotensina (ERA) – farmacodinâmica (PD) - e também sobre as alterações nos genes que podem estar envolvidos na metabolização e transporte dos fármacos anti-hipertensivos – farmacocinética (PK).

Exemplos de algumas destas alterações genéticas foram já descritas na literatura. Um polimorfismo do tipo inserção/deleção (I/D) no gene que codifica a enzima de conversão da angiotensina (ECA), leva ao aumento dos níveis plasmáticos desta e da pressão arterial (PA), originando resistência ao tratamento com IECAs; o polimorfismo 1166A>C no recetor do tipo 1 da angiotensina II (R1AII) leva ao aumento da sua expressão, e por conseguinte, a uma resposta mais efetiva aos ARAs; e a alteração -5312C>T no gene que codifica para a renina (REN) conduz ao aumento da expressão desta, podendo o paciente deixar de responder a concentrações padrão de antagonistas da REN.

Em termos de PK, polimorfismos nos enzimas metabolizadores dos ARAs como é o caso do CYP 2C9*2 e CYP 2C9*3 levam ao fenótipo de metabolizador lento (PM) e, por conseguinte a possíveis efeitos tóxicos e inesperados. Também a variante do transportador de

influxo OATP1B1*1B tem sido descrita como um fator de variabilidade na PK do valsartan e temocapril.

Assim, com o desenvolvimento desta monografia, pretende-se estudar como os diferentes polimorfismos existentes nestes genes podem influenciar na suscetibilidade à HTA e na sua terapêutica.

Palavras-chave – doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, eixo renina angiotensina, farmacogenómica, polimorfismos, terapêutica anti-hipertensiva.

1.2. Abstract

Cardiovascular diseases (CVDs) are a leading cause of death and disability in most modern societies.

Hypertension (HTA) is a risk factor that contributes greatly to the development of these diseases. In 2004, it was related to 51% of deaths from stroke, 45% from coronary heart disease and 7.5 million premature deaths in the world.

In Portugal, the prevalence of HTA exceeds 40% in the adult population. The pharmacological therapy, as the angiotensin converting inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers (ARBs), despite being used as first line drugs and being determinant in the positive evolution of the CVD, are still far from the desirable effect of control and treatment. The varied etiology of HTA contributes to difficulties observed in the treatment.

Pharmacogenomics became an extremely useful tool in the detection of populations in risk and with potentially poor responsiveness, whereby its use should be adopted in clinical practice.

Thus, this study will focus on gene polymorphisms that integrate the system renin angiotensin (RAS) – pharmacodynamics (PD) – and also modifications in genes that can be involved in the transport and metabolism of antihypertensive drugs – pharmacokinetics (PK).

Examples of these genetic alterations have already been published. An insertion/deletion (I/D) polymorphism in the gene that codes for angiotensin converting enzyme (ACE), leads to an increased in ACE plasma levels and in blood pressure (BP), potentially resulting in resistance to ACEIs treatment; the polymorphism A1166>C in the Angiotensin II receptor 1 (AIIIR1) leads to an increased expression of the receptor, and consequently a better responsiveness to ARBs. Last but not least, a patient may fail to

respond to standard concentrations of renin (REN) antagonists if he carries the alteration - 5312C>T in the gene that codes for REN (leads to an increase in REN's expression).

As for PK, polymorphisms in metabolizer enzymes of ARBs (CYP 2C9*2 e CYP 2C9*3) lead to the poor metabolizer (PM) phenotype and consequently to possible toxic effects. Also the variant of influx transporter OATP1B1*1B has been described as a factor of variability in the PK of valsartan and temocapril.

Thus, with the development of this monograph, it is intended to study how the different existing polymorphisms in these genes may influence susceptibility to hypertension and its treatment.

Keywords: Cardiovascular disease, hypertension, renin angiotensin system, pharmacogenomics, polymorphism, antihypertensive therapy.

2. Introdução

As DCV devido ao seu caráter multidimensional e às suas graves consequências negativas e diretas, para o cidadão, para a sociedade e para o sistema de saúde, determinam que sejam encaradas como um dos mais importantes problemas de saúde pública, pelo que é urgente controlá-lo e se possível reduzi-lo [1].

Caracterizam-se por alterações patológicas no coração e vasos sanguíneos e englobam um vasto leque de doenças, como a doença cardíaca coronária, as doenças cerebrovasculares, a doença arterial periférica, a insuficiência cardíaca (IC), a doença isquémica cardíaca, a embolia pulmonar, a doença cardíaca congénita, a doença cardíaca reumática e as cardiomiopatias [2,3]. Verifica-se a nível mundial que as DCVs são a principal causa de morte (Figura 2.1A e 2.1B) [4].

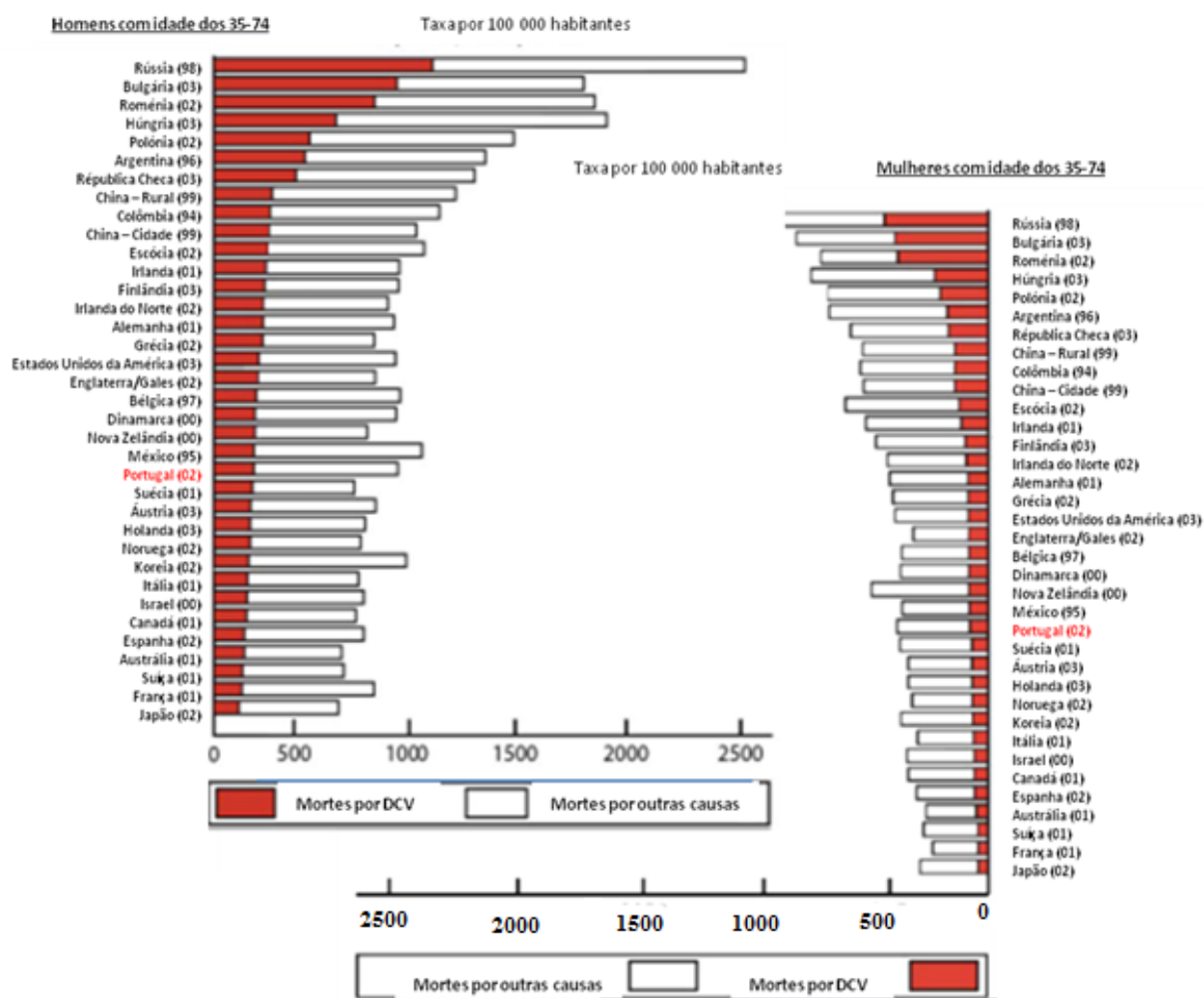


Figura 2.1 Gráficos ilustrativos das principais causas de morte em vários países, A - em homens, B - em mulheres (Adaptada de [4]).

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) revelaram que em 2008, as mortes causadas por estas doenças foram de 17 milhões (cerca de 30% das mortes totais), sendo que destas, 7,3 milhões foram devidas a doença cardíaca coronária e 6,2 milhões devidas a doenças cerebrovasculares. Em 2030 estima-se que cerca de 25 milhões de pessoas morrerão vítimas das DCVs [5,6].

Também ao nível da União Europeia (UE -15), estas doenças são a principal causa de morte, sendo responsáveis por cerca de 40 %, ou seja dois milhões de mortes por ano (Figura 2.2) [7].

A mortalidade, a incidência e o número de mortes provocadas pela DCVs estão a diminuir na maioria

dos países do norte, sul e oeste da Europa, contudo estão a aumentar, ou não estão a diminuir com a mesma rapidez, nos países da Europa Central e de Leste (Figura 2.3). Este paradoxo deve-se talvez ao aumento da longevidade e da sobrevivência das pessoas com DCV [9].

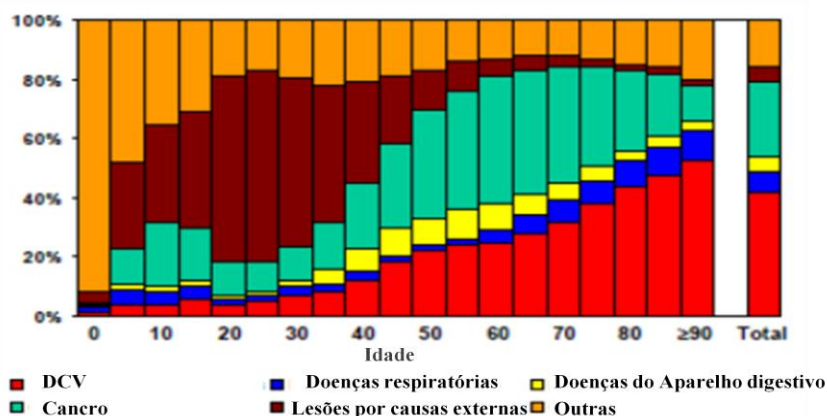


Figura 2.2 Principais causas de morte na Europa (EU-15), em função da idade (Adaptada de [8]).

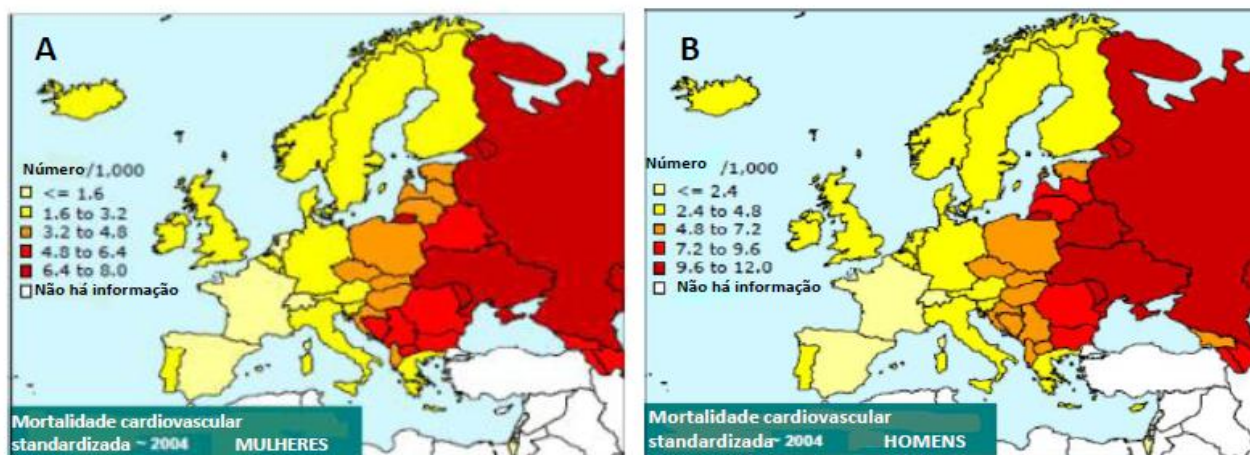


Figura 2.3 Mortalidade cardiovascular por cada mil habitantes na Europa, A – em mulheres, B – em homens (Adaptada de [8]).

Estima-se que em 2006, este grupo de doenças tenha acarretado encargos financeiros no valor de quase 110 mil milhões de euros para os sistemas de saúde da UE. Este montante traduz-se num custo per capita de 223 euros por ano e equivale a cerca de 10% do total da

despesa com cuidados médicos em toda a UE [7]. De realçar ainda, que os países com maiores taxas de DCV apresentam um menor desenvolvimento económico [9].

Posto isto, a UE pretende fomentar a investigação, o intercâmbio de informações e de boas práticas entre os Estados-Membros [7].

As doenças do aparelho circulatório, nomeadamente as doenças cerebrovasculares e a doença isquémica cardíaca, encontram-se também entre as principais causas de morbilidade, invalidez e mortalidade em Portugal, sendo a terceira e a quarta causas de anos potenciais de vida perdidos [10].

Numa relação idade/sexo, num período compreendido entre 1995 e 2005, verificou-se uma maior mortalidade causada por estas doenças logo após o nascimento, seguindo-se uma descida e novamente uma subida constante com o aumento da idade a partir da adolescência. O formato da curva em J (Figura 2.4) sugere-nos um modelo sanitário elevado, sendo por isso as DCVs consideradas doenças dos países desenvolvidos [11].

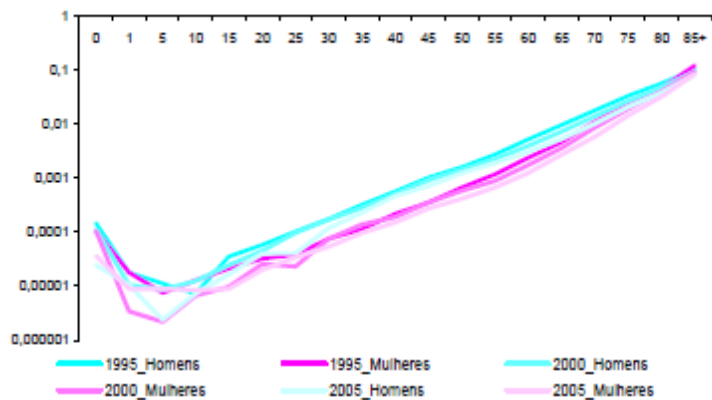


Figura 2.4 Padrão de mortalidade em função da idade e do sexo, das doenças do sistema circulatório em Portugal entre 1995 e 2005 [11].

De facto, dados do Instituto Nacional de Estatística (INE) de 2004 a 2006 demonstraram que as doenças do sistema circulatório constituíam a principal causa de morte em Portugal tanto nos homens como de forma ainda mais acentuada no caso das mulheres, onde rondava os 40% (Tabela 2.1), perfazendo um total de cerca de 36 mil mortes em 2005 [11,12].

Embora seja enorme o contributo das DCVs na mortalidade nacional, verifica-se que este número está em constante decréscimo, estando os óbitos em cerca de 33 mil no ano de 2008 [13]. Tal facto, deve-se ao desenvolvimento das ciências da saúde que identificaram fatores de risco que contribuía tanto para as mortes ocorridas em idades precoces como para aquelas em idades mais propensas. Houve, assim, uma sensibilização da população com o intuito de prevenir e/ou controlar esses fatores [1].

Crê-se que eliminando esta causa de morte, a esperança média de vida aumentaria de 81,3 anos para 86,7 anos no caso das mulheres, e de 74,9 anos para 78,7 anos no caso dos homens [11].

Mas que fatores anteriormente falados são esses? E como contribuem? Na verdade, deveriam ser do conhecimento geral, no entanto, verifica-se que nem todos estão a par desta realidade, tornando-se eles próprios vítimas desta doença silenciosa, a DCV.

Tabela 2.1 – Principais causas de morte em Portugal (%) (valores médios de 2004 a 2006). As causas de morte foram consideradas de acordo com a versão 10 da ICD-10, disponibilizada pelo Eurostat (Adaptada de [11]).

	Mulheres	Homens
Doenças Infecciosas (A00 -B99)	1,6	2,5
Tumores Malignos (C00-D48)	18,3	24,5
Doenças Nutricionais, Endócrinas e Metabólicas (E00-E90)	5,7	3,9
Doenças do Sistema Circulatório (I00-I99)	38,9	29,6
Doenças do Sistema Respiratório (J00-J99)	9,9	11,0
Doenças do Sistema Digestivo (K00-K93)	3,6	5,0
Causas Externas (V01-Y89)	2,4	5,9
Outras causas	7,3	6,2
Causas mal definidas (R00-R99)	12,3	11,4
Total	100,0	100,0

Fonte: Eurostat, European shortlist

Fatores de risco comportamentais como tabagismo, sedentarismo, dietas desequilibradas e abuso de álcool contribuem para o aparecimento de alterações metabólicas e/ou fisiológicas que aparecem sob a forma de hiperglicémia, obesidade, HTA e dislipidemia. A combinação dos fatores de risco e dos consequentes problemas de saúde propiciam o desenvolvimento das DCVs.

A HTA contribui em cerca de 13%, o tabaco em cerca de 9%, a hiperglicémia e o sedentarismo contribuem em cerca de 6% e a obesidade em cerca de 5% para a morte provocada por uma DCV. Cerca de 33,3% da doença isquémica cardíaca é causada por altos níveis de colesterol. (Figura 2.5) [14,15].

Tendo em conta o enorme contributo da HTA, irá ser sobre esta que este trabalho se irá focar, abordando-a sob um ponto de vista etiológico e terapêutico.

A HTA é o termo utilizado para descrever a permanente elevação da PA sanguínea. A leitura desta é feita tendo em conta dois valores: o da pressão arterial sistólica (PAS) e o da pressão arterial diastólica (PAD). O primeiro refere-se à pressão do sangue no interior da artéria quando o coração contrai, tendo este o valor mais elevado. O segundo refere-se à pressão do sangue no interior da artéria quando o coração relaxa entre batimentos, tendo este o valor mais baixo. Um indivíduo normotenso (NT) possui valores de PA inferiores a 120/80mmHg (milímetros de mercúrio) na maioria do tempo, enquanto um indivíduo hipertenso possui normalmente valores superiores a 140/90 mmHg. No meio termo, podem

ainda existir indivíduos com PA compreendida entre 120/80 mmHg e 140/90 mmHg, sendo denominados de pré-hipertensos estando estes em risco de desenvolver HTA [16-18].

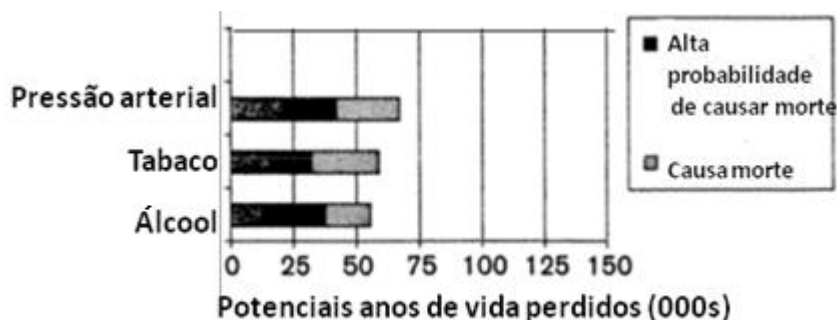


Figura 2.5 Potenciais anos de vida perdidos em função da doença causada por três dos principais fatores de risco (Adaptada de [15]).

Nos casos em que os dois valores se encontram em categorias distintas, deve selecionar-se a categoria mais elevada para classificar o estado da PA [17]. Nos idosos, por exemplo, é mais frequente a HTA sistólica (primeiro valor elevado e segundo normalizado) [17,19].

Em termos de etiologia a HTA pode ser considerada como primária ou secundária.

A HTA primária, essencial ou idiopática como também pode ser denominada, é definida como o aumento da PA tendo em conta a sua heterogeneidade, ou seja, há o contributo de vários fatores para o seu desenvolvimento (Tabela 2.2).

Tabela 2.2 – Fatores predisponentes da HTA essencial.

Fatores não modificáveis	Fatores modificáveis
Idade	Hiperlipidemia
Sexo	Diabetes
Raça	Tabagismo
História familiar	Obesidade
	Sedentarismo
	Álcool
	Dieta

Da relação de sinergia entre estes dois grandes grupos de fatores, ocorre o aumento da probabilidade de desenvolvimento da doença [17].

Deste modo, diferentes doentes podem ter diferentes fatores etiológicos a contribuir para a génese da doença, o que contribui para o seu difícil tratamento [20]. Sabe-se que a HTA essencial representa cerca de 95% dos casos da doença e que o seu início é geralmente entre os 25 e os 55 anos, sendo rara antes dos 20 anos. Irá ser sobre este tipo de HTA que esta dissertação se irá debruçar [18,21].

A HTA secundária ocorre como efeito secundário de uma determinada doença contabilizando cerca de 5% dos casos, sendo bastante importante nestes, o estudo da história familiar e a realização de análises clínicas específicas para as causas secundárias poderão servir de despiste para os possíveis hipertensos. As doenças mais frequentemente causadoras de HTA são [18]:

- **Doenças renais:** A doença renal parenquimatosa é a mais comum no desenvolvimento de HTA secundária, estando esta presente em mais de 80% dos pacientes com insuficiência renal crônica [17,18,22]. O aumento da PA pode resultar de doenças inflamatórias e diabéticas do glomérulo (mais severa), da doença intersticial e de rins policísticos [17,18]. A maioria dos casos está relacionada com o aumento do volume intravascular ou aumento da atividade do eixo renina angiotensina aldosterona (ERAA) [18].
- **Hipertensão vascular renal (HVR):** a estenose e/ou obstrução da artéria renal está presente em 1-2% dos doentes hipertensos, sendo a segunda maior causa de HTA secundária [17,18]. A sua causa na maioria dos indivíduos jovens é a hiperplasia fibromuscular, particularmente em mulheres com menos de 50 anos de idade. Pode ainda ocorrer a estenose aterosclerótica das artérias renais proximais [17,18]. A redução do fluxo renal sanguíneo e da pressão de perfusão conduz à ativação do ERA (originando uma libertação excessiva de REN) que origina a HTA. A HVR pode ocorrer quando um único ramo da artéria renal é estenótica, mas em 25% dos pacientes ambas as artérias estão obstruídas [18,22].
- **Aldosteronismo remediável por glucocorticoides:** é uma causa autossômica dominante de início precoce da HTA, estando a aldosterona normal ou alta, e a REN baixa. É causada pela formação de um gene quimérico no cromossoma 8 que codifica tanto para a enzima responsável (angiotensina II) pela síntese da aldosterona (zona glomerular estimulada), como para a enzima responsável (hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela síntese de cortisol (zona fascicular estimulada) [18]. Como consequência, a síntese de aldosterona torna-se regulável pela ACTH na zona fasciculada, conduzindo a um excesso de aldosterona e esteroides híbridos (devido à oxidação do cortisol). Esta HTA pode ser tratada com

a utilização de uma baixa concentração de glucocorticoides que vão suprimir a ACTH [22].

- **Hiperaldosteronismo primário:** Hiperaldosteronismo primário ocorre devido à produção excessiva de aldosterona pelo córtex suprarenal (independente do ERA). Pode ser a causa mais facilmente e especificamente tratável de HTA. É caracterizada por uma retenção de sódio, hipocaliemia e baixa PRA. Atualmente, os melhores testes de triagem para o hiperaldosteronismo primário envolvem determinações da concentração plasmática de potássio (normal: 3,5 – 5 mmol/L), aldosterona (normal: 1-16 ng/dL), atividade da renina plasmática (PRA) (normal: 1-2,5 ng/mL/h) e cálculo da relação aldosterona plasmática/PRA (normal: <25). Medicamentos que alteram os níveis de REN e aldosterona, incluindo IECAs, ARAs e diuréticos (nomeadamente a espironolactona), devem ser descontinuados pelo menos uma semana antes da amostragem [18,22]

- **Síndrome de Cushing** (excesso de glucocorticoides): Pouco comum (<0,1%). No entanto, para aqueles com síndrome de Cushing espontâneo, a HTA ocorre em cerca de 75-85% dos pacientes [17,22]. O mecanismo de HTA pode estar relacionado com a estimulação dos recetores mineralocorticóides pelo cortisol, bem como aumento da produção de outros esteroides renais. Alternativamente, pode ser devido ao aumento da secreção de angiotensinogénio (AGT) [18,22].

- **Feocromocitoma:** São raros, sendo encontrados em menos de 0,1% de todos os pacientes com HTA, e apenas em aproximadamente dois a oito indivíduos por cada milhão de habitantes [17,18]. A elevação da PA causada pelas catecolaminas em excesso pode ocorrer de duas formas: o recetor α medeia a vasoconstrição de arteríolas, levando a um aumento da resistência periférica; ou os recetores β_1 , proporcionam o aumento do débito cardíaco e a libertação da REN, levando ao aumento dos níveis de angiotensina II em circulação. A crise de HTA desencadeada pelo feocromocitoma pode ser precipitado por uma variedade de fármacos, incluindo os antidepressivos tricíclicos, os antidopaminérgicos, a metoclopramida e a naloxona [18].

- **Apneia obstrutiva do sono:** Síndrome caracterizado pela diminuição ou paragem de fluxo de ar durante a respiração enquanto se está a dormir. Tal deve-se a um estreitamento ou a uma obstrução das vias aéreas. Cerca de 50% destes indivíduos possui HTA, sendo importante em indivíduos obesos. A utilização de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) demonstrou ser um tratamento efetivo para este síndrome [17,22].

- **Coartação da aorta:** Causa congénita mais frequentemente causadora de HTA, com uma incidência de 1 a 8 casos em cada 1000 nascimentos. A cirurgia ou a angioplastia utilizando um catéter com um balão (com ou sem a colocação de um *stent* intravascular), são as duas opções terapêuticas mais vulgarmente utilizadas [22].

- **Outras causas de HTA secundária:** tem também sido associada com a hipercalemia devido às seguintes doenças: acromegália, hipotiroidismo, hipertiroidismo e uma variedade de distúrbios neurológicos que causam aumento da pressão intracraniana. Fármacos ou substâncias como a ciclosporina, tacrolímus, eritropoietina, cocaína, anfetaminas, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem causar ou agravar a HTA [17,18].

Outra situação associada à HTA secundária é o uso de estrogénios:

- **Estrogénios -** Um pequeno aumento da PA ocorre na maioria das mulheres que tomam contraceptivos orais, mas os aumentos consideráveis são observados ocasionalmente. Apenas 5% das mulheres que tomam cronicamente contraceptivos orais apresentam um aumento da PA acima de 140/90 mm Hg, o dobro da prevalência esperada. [18] Na maioria, a HTA é reversível com a descontinuação do contraceptivo mas pode demorar várias semanas [17,18].

O uso de estrogénios na pós-menopausa geralmente não causa HTA [18]. Pensou-se que os estrogénios pudessem ter um efeito cardioprotetor, visto que a menopausa conduz a um risco aumentado de DCV e a uma potenciação de certos fatores de risco previamente existentes. No entanto, os únicos benefícios desta terapia foram a diminuição da incidência de fraturas ósseas e de cancro do cólon. De facto, verificou-se que os estrogénios aumentavam significativamente o risco de

eventos coronários, tromboembolismo, acidente vascular cerebral (AVC), cancro da mama, doença da vesícula biliar e, em mulheres com mais de 65 anos de idade, demência. Deste modo, a terapia de substituição hormonal não é recomendada para mulheres em menopausa [17].

Para além das causas secundárias acima referidas devem-se ainda considerar outras situações em que pode aparecer HTA, nomeadamente o período da gravidez. Durante a gravidez a HTA pode ser classificada da seguinte forma:

- **A HTA associada à gravidez:** a PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg, medidas em duas situações distanciadas cerca de 6 horas. A classificação da HTA durante o parto é a seguinte [23]:
 - **HTA crónica:** presente antes da gravidez ou que é diagnosticada antes da 20^a semana.
 - **Pré-eclampsia ou eclampsia:** condição em que a HTA surge após a 20^a semana de gestação, a maioria das vezes na primeira gravidez. Associada a proteinúria, edemas, perturbações da coagulação e função hepática, e convulsões generalizadas na eclampsia.
 - **HTA transitória:** surge geralmente durante a primeira gravidez ou no parto numa doente não hipertensa antes da gravidez. Recidiva nas seguintes gravidezes ou desaparece entre elas. Não está associada a proteinúria significativa [24,25].

De realçar ainda que doentes que desenvolvem prematuramente HTA, que só lhes é diagnosticada HTA a partir dos 50 anos, ou que se tornam refratários a uma terapêutica anti-hipertensiva anteriormente efetiva, encontram-se entre os suspeitos de possuir este tipo de doença [18].

Existem ainda três conceitos de HTA que são vulgarmente referidos:

- **HTA da “bata branca”:** surge unicamente nas consultas (valores de PA \geq 140/90 mmHg), enquanto os valores da PA em ambulatório de 24 horas e a média diurna de PA registadas mediante monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) permanecem em limites normais. Vários estudos relataram que esta condição pode

estar associada com uma maior prevalência de danos em órgãos e anomalias metabólicas do que em indivíduos NT.

O seu diagnóstico pode basear-se nos valores de PA medidos no domicílio, quando a média das leituras de vários dias é $< 135/85$ mmHg, permanecendo dentro de limites normais [17].

- **HTA “mascarada”:** PA normal na consulta, mas os valores estão elevados na MAPA e na medição da PA no domicílio. Estes doentes têm maior prevalência de lesão dos órgãos-alvo e de fatores de risco metabólicos em relação à população NT [17].
- **HTA resistente:** PAS ≥ 140 e/ou PAD ≥ 90 mmHg em doentes com um adequado cumprimento da terapêutica, recebendo uma terapia tripla nas doses máximas, desde há um mínimo de 3 meses, sendo que um dos medicamentos utilizados é obrigatoriamente um diurético [17,26,27].

A diversidade genética associada à HTA essencial, deve-se às variações na sequência genómica, sendo estas denominadas de variações alélicas ou polimorfismos genéticos [28,29].

A variação genética é muito comum, e estima-se que o genoma de dois indivíduos possa diferir em cerca de 3.000.000 de locais polimórficos (SNPs). Dados bibliográficos revelam que polimorfismos nos recetores de fármacos e recetores intervenientes em mecanismos intrínsecos celulares, bem como no ERAA possam regular tanto a suscetibilidade ao desenvolvimento de HTA (cerca de 50% da variabilidade na PA individual), como a resposta à terapêutica. Verifica-se, então, que a HTA por ser influenciada por diferentes genes, tratando-se assim de uma doença poligénica [28,29]. Em termos de fatores ambientais, a obesidade, o sedentarismo, o consumo excessivo de álcool, a dieta rica em gorduras saturadas e sal (cloreto de sódio), e pobre em frutas, vegetais e potássio, o tabagismo, a hiperglicémia e a dislipidemia contribuem grandemente para o desenvolvimento desta doença, pelo que também estes devem ser tidos em conta quando se pretende controlar/tratar a HTA essencial, visto tratarem-se de fatores de risco modificáveis [15].

Apesar da ampla panóplia de fármacos disponíveis para o tratamento da HTA, verifica-se ainda, uma enorme percentagem de doentes não controlados. Tal, poderá dever-se ao facto dos clínicos prescreverem fármacos com base no modelo de “tentativa e erro”, não

contabilizando a diversidade genética inerente à doença e deste modo obtendo resultados terapêuticos inefetivos [28].

É desta problemática que surge o conceito de farmacogenômica [28].

Esta ciência, estuda a variabilidade na expressão de genes individuais relevantes para a doença e terapêutica, bem como a resposta a nível celular, tecidual, individual ou populacional, tornando-se uma mais valia aplicá-la no meio clínico (apesar da existência de obstáculos), numa prática designada por medicina personalizada. [20,30-32].

Em suma, o objetivo desta revisão bibliográfica prende-se na tentativa de relacionar os polimorfismos presentes nos genes que codificam para os componentes do eixo renina angiotensina, e que possuem uma forte influência na regulação e resposta da PA à terapêutica, com a forte componente genética associada ao desenvolvimento da HTA essencial. Assim sendo, conseguindo-se obter uma relação objetiva entre estes SNPs e o despoletar de HTA, a adoção de métodos de genotipagem individuais poderão ajudar futuramente na terapêutica e diagnóstico personalizados de indivíduos doentes ou propícios ao desenvolvimento de doença, respetivamente.

3. Hipertensão arterial essencial

3.1. Definição

A PA é uma característica quantitativa que é altamente variável em estudos populacionais. Possui uma distribuição normal que é ligeiramente inclinada para a direita e possui uma forte correlação positiva com o risco de desenvolver DCVs, doença renal e morte, mesmo na faixa dos NT. Verifica-se, no entanto, e para doentes idosos, que esta correlação é mais forte com a PAS do que com PAD [17,21].

Não existe um nível específico de PA em que as complicações cardiovasculares e renais comecem a ocorrer, pelo que a definição de HTA se torna arbitrária, mas necessária por razões práticas de avaliação do paciente e consequente tratamento [17,21].

Em termos de terminologia, a HTA é utilizada para descrever a permanente elevação da PA sanguínea. Esta pressão é a medição da força contra as paredes das artérias com que o coração bombeia o sangue para todo o corpo [16].

Clinicamente, a HTA pode ser definida como aquele valor de PA em que a instituição de terapêutica adequada reduz a morbidade e mortalidade associadas a este [22].

Tende a ser uma doença familiar e ocorre como consequência da relação entre os fatores predisponentes. A sua prevalência aumenta com a idade, pelo que indivíduos jovens com PA elevada têm maior risco de desenvolver HTA no futuro. Acredita-se que represente um espectro de desordens com diferentes fisiopatologias subjacentes. Na maioria dos doentes com diagnóstico de HTA, a resistência periférica está aumentada e o débito cardíaco está normal ou diminuído, contudo, em doentes jovens com HTA pouco severa verifica-se o contrário [21,22].

Assim sendo, na HTA essencial devem ser identificadas as possíveis causas de PA elevada, e se possível tratadas, na maioria dos doentes [21,22].

3.2. Classificação

A classificação da HTA é feita tendo em conta as diretrizes para a HTA da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) e da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) (Tabela 3.3). A esta classificação devem ser ainda feitas algumas ressalvas:

- a) Quando as PAS e PAD se encontram em categorias diferentes, a categoria mais elevada deve ser a utilizada para estimar o risco cardiovascular e a abordagem terapêutica;

- b) A HTA sistólica deve ser avaliada (categoria 1, 2 ou 3) de acordo com os mesmos valores de PAS da HTA que tem em conta tanto os valores de PAS como de PAD. No entanto, esta HTA sistólica associada a valores de PAD baixos (60-70 mmHg) deve ser vista como fator de risco adicional;
- c) O diagnóstico de HTA (e a necessidade de terapêutica anti-hipertensiva) deve ser encarado como uma condição flexível, tendo por base todo o perfil de risco cardiovascular;

Tabela 3.3 – Definições e classificação dos níveis de pressão sanguínea de acordo com a ESH (Adaptada de [17]).

Categoria da Pressão arterial	Pressão sistólica, mm Hg		Pressão Diastólica, mm Hg
Ótima	<120	e	<80
Normal	<130	e	<85
Normal alta	130-139	ou	85-89
Hipertensão			
Categoria 1 (leve)	140 – 159	ou	90-99
Categoria 2 (moderada)	160-179	ou	100-109
Categoria 3 (severa)	≥180	ou	≥110
HTA sistólica isolada	≥140	e	<90

De realçar ainda, que o *JNC 7* uniu a categoria PA normal e PA normal alta numa nova categoria, a pre-hipertensão. Tal, deve-se ao facto de se ter verificado que estes indivíduos possuíam maior risco de desenvolver HTA do que aqueles com PA <120/80 mmHg.

As categorias 1, 2 e 3 correspondem à classificação da HTA em leve, moderada e severa, respetivamente [17].

3.3. Medição e diagnóstico

A medição precisa e reprodutível da PA é a parte mais importante do diagnóstico e seguimento do paciente, devendo ser realizada de uma forma padronizada (Tabela 3.4) e com a utilização de equipamentos adequadamente calibrados e certificados [21].

Tabela 3.4 – Padronização das etapas de medição da PA [17,21,22].

Os indivíduos devem estar sentados com as costas direitas e recostadas, com o braço apoiado e livre de vestuário ou utensílios apertados
Evitar fumar ou beber café nos 30 minutos antes da medição
A medição deve iniciar-se após, pelo menos, 5 minutos de descanso num ambiente sossegado e com temperatura adequada
Os instrumentos de medição devem ser calibrados, certificados e adequados às características físicas de cada paciente
Tanto a PAS como a PAD devem ser medidas e registadas
Duas ou mais medições devem ser efetuadas de modo a ter em conta o valor médio destas
Medir PA em ambos os braços na primeira visita para detetar diferenças devido à doença vascular periférica. Ter em conta o maior valor

Um esfigmomanómetro de coluna de mercúrio é o método mais indicado para a medição da PA, no entanto, existem outras alternativas aceitáveis, como o esfigmomanómetro aneroide mecânico e electrónico [17,22]. Em cada visita clínica, duas ou três medições devem ser feitas, com espaçamento de pelo menos 2 minutos entre as leituras.

De uma forma geral, a braçadeira insuflável deve estar ao nível do coração e conter uma largura igual a pelo menos 40% do diâmetro do braço. No caso do esfigmomanómetro aneroide mecânico, a PAS é a primeira de pelo menos dois sons regulares de Korotkoff, e a PAD é o ponto em que o último som regular de Korotkoff é ouvido [22].

Como os dispositivos automatizados podem não medir a PA com precisão se houver irregularidade de pulso (por exemplo, devido a fibrilhação auricular), deve palpar-se o pulso radial ou braquial antes de medir a PA. Se a irregularidade de pulso estiver presente, a medição da PA deve ser feita manualmente utilizando auscultação direta sobre a artéria braquial.

A medição da PA pelo doente ou familiares ajuda muitas vezes a verificar o diagnóstico e a avaliar a gravidade da HTA [17,21].

Os valores de PA obtidos fora do ambiente clínico são mais baixos e correlacionam-se melhor com danos em órgãos-alvo do que as medições da PA por profissionais de saúde. A medição da PA no domicílio possui várias potenciais vantagens, incluindo a distinção entre a

verdadeira HTA e aquela chamada de HTA de “bata branca”, a avaliação da resposta ao tratamento anti-hipertensivo, a melhora da adesão ao tratamento e a redução dos custos através da redução da necessidade de medição frequente da PA por profissionais de saúde. Assim, a medição da PA pelo doente ou pelos familiares são recomendadas para muitos doentes com PA alta, especialmente para aqueles que parecem ser resistentes ao tratamento anti-hipertensivo [17,21,33].

No entanto, e como seria de esperar a medição da PA pelo doente revela algumas limitações. O uso incorreto ou a descalibração dos aparelhos de medição, o despoletar de reações de ansiedade no paciente e a alteração da adesão do paciente ao tratamento, são alguns dos possíveis entraves à utilização desta modalidade. Neste caso, o profissional de saúde deve sempre alertar o doente para estas situações, bem como fornecer toda a informação necessária para a correta medição e percepção da PA [17,21].

No que toca o diagnóstico, certos pontos devem ser tidos em conta, pelo que vou passar a enumerá-los:

- Medir a PA nos dois braços:
 - Se a diferença entre as leituras dos dois braços for superior a 20 mmHg, devem-se repetir as medições;
 - Se a diferença entre as leituras dos dois braços for superior a 20 mmHg numa segunda medição, deve ser medida a PA no braço com maior leitura.
- Se a medição da PA em meio clínico for superior a 140/90 mmHg ou maior:
 - Efetuar uma segunda medição;
 - Se a segunda medição for totalmente diferente da primeira, deve-se efetuar uma terceira;
 - Das duas últimas medições, a menor destas deve ser considerada a PA do doente.
- Se a medição da PA for $\geq 140/90$ mmHg, oferecer MAPA para confirmar o diagnóstico de HTA
- Se a pessoa for incapaz de tolerar a MAPA, a medição pelo doente no domicílio é uma sugestão alternativa
- Se a pessoa tiver HTA severa, deverá ser instituída terapêutica anti-hipertensiva imediatamente, mesmo antes de saber os resultados da MAPA;
- Enquanto se espera pela confirmação do diagnóstico de HTA deve-se investigar a presença de danos nos órgãos (hipertrofia do ventrículo esquerdo, doença renal

crônica e retinopatia hipertensiva) e uma confirmação formal de risco cardiovascular;

- Se a HTA não é diagnosticada, mas existe evidência de danos nos órgãos, como hipertrofia do ventrículo esquerdo, albuminúria ou proteinúria, procurar alternativas para a etiologia das lesões;
- Se o diagnóstico de HTA não ocorre, deve-se medir a PA durante cinco ou mais dias consecutivos se o doente tiver valores próximos de 140/90 mmHg;
- Encaminhar a pessoa para um cardiologista se:
 - Existir HTA acelerada, isto é, PA normalmente superior a 180/110 mmHg com sinais de papiloedema e/ou hemorragia da retina
 - Suspeita de feocromocitoma (hipotensão postural, dores de cabeça, palpitações, palidez e diaforese)
- Investigações especializadas em pessoas com sinais e sintomas de HTA secundária. [33]

Em suma, para estabelecer o correto diagnóstico de HTA, o paciente deve ser avaliado de forma exaustiva tanto a nível físico, como do ponto de vista familiar (Tabela 3.5) [17,22].

Tabela 3.5 – Aspectos relevantes e referentes ao historial de saúde do paciente (Adaptada de [17,22]).

Duração da HTA
Terapêuticas anteriormente feitas - efetividade e segurança
Historial familiar de HTA e DCV
Fatores de risco - mudanças de peso, dislipidemia, tabaco, diabetes, sedentarismo
Evidência de HTA secundária
Evidência de lesões nos órgãos-alvo – história de AVC, angina, doença coronária, cegueira temporária, função sexual
Outras comorbidades

Para isso, a avaliação da presença e extensão de danos em órgãos – alvo, a realização de testes laboratoriais e outras técnicas de diagnóstico (Tabela 3.6), a detecção de causas tratáveis de HTA (HTA secundária), bem como a identificação de fatores ambientais e genéticos de risco, são pontos chave para a correta abordagem terapêutica da doença [17,21,22,33].

Tabela 3.6 – Exames auxiliares para despiste de lesão em órgão alvo da HTA (Adaptada de [17,22]).

Sistema	Teste
Renal	Análise microscópica da urina, excreção de albumina, níveis séricos de ureia e/ou creatinina
Endócrino	Níveis séricos de sódio, potássio, cálcio e TSH?
Metabólico	Glicemia, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos
Outro	Hemograma, electrocardiograma (12 derivações), ultrassom carotídeo, proteinúria quantitativa, fundoscopia, teste de tolerância da glucose

3.4. Etiologia

Os fatores ambientais ou modificáveis são fatores que resultam de um estilo de vida pouco saudável, e que em conjunto com uma certa predisposição genética para PA elevada, aumentam grandemente o risco de desenvolvimento da doença. São eles: obesidade, diabetes, abuso do consumo de bebidas alcoólicas, consumo excessivo de sal (NaCl), sedentarismo, *stress*, baixa ingestão de potássio e cálcio. De realçar que muitos destes fatores são aditivos, tais como obesidade e consumo excessivo de álcool [21].

Em relação aos fatores não modificáveis, pode-se dizer que são todos aqueles inerentes ao próprio indivíduo e que não podem ser alterados por este. São eles: fatores genéticos, idade, raça e sexo.

Os polimorfismos do ERA são os mais estudados até ao presente momento, em relação à sua associação à HTA e às DCVs. Verifica-se que eles conferem um aumento do risco de desenvolver a doença, especialmente quando combinados a outros genes de suscetibilidade e/ou fatores ambientais [34].

A predisposição genética para desenvolvimento de HTA quando combinada com fatores de risco, cria quatro condições diferentes:

1. Se um paciente com PA de 120/80 mm Hg possuir um ou mais fatores de risco, a PA aumenta mas mantém-se ainda nos níveis normais (135/85 mm Hg – Figure 3.6, primeiras duas colunas);
2. Se um paciente com PA de 130/85 mm Hg possuir um ou mais fatores de risco, a PA aumenta mas mantém-se estável (130 a 139/85 a 89 mm Hg – Figure 3.6, segundas duas colunas);

3. Se um paciente com PA de 130 a 139/85 a 89 mm Hg possuir um ou mais fatores de risco, a PA aumenta para o estado hipertensivo (140 a /90 mm Hg – Figure 3.6, terceiras duas colunas);
4. Se um paciente com PA de 140/90mm Hg possuir um ou mais fatores de risco, a PA aumenta para o estado hipertensivo mais grave, passando para o estágio 2 ou 3 da escala classificativa da HTA (Tabela 3.3 e Figura 3.6, quartas a sextas duas colunas).

Teoricamente, uma população que não possuísse fatores de risco ambientais, teria uma curva de PA seguindo o modelo da distribuição normal. (Figura 3.7, linha contínua). No entanto, quando um destes fatores é adicionado (obesidade por exemplo), será de esperar que a curva de distribuição normal se desvie mais para a direita (Figura 3.7, linha quebrada). Se um segundo fator, como ingestão excessiva de álcool for adicionado, a curva irá desviar-se ainda mais para a direita e a variância irá aumentar ainda mais, com mais indivíduos classificados como hipertensos (Figura 3.7, linha pontilhada) [21].

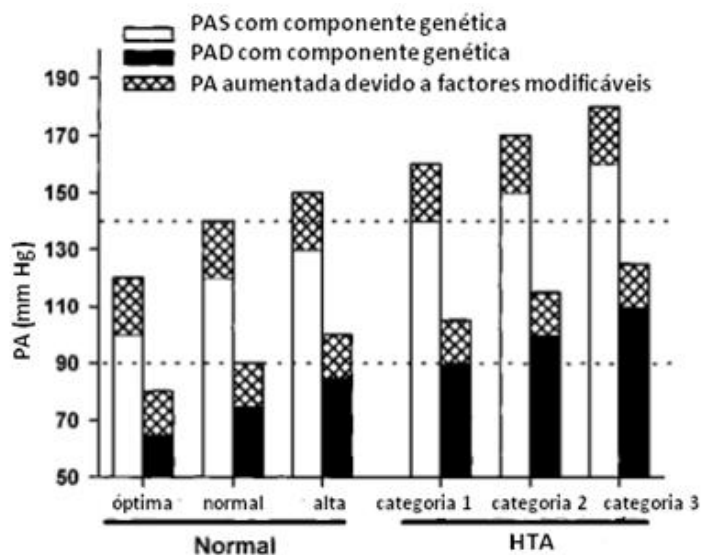


Figura 3.6 Efeito aditivo dos fatores modificáveis (obesidade e consumo de álcool, por exemplo), sobre a componente genética. As abcissas indicam a categoria da PA, de acordo com o JNC VI, sem a contribuição dos fatores modificáveis. Doentes com HTA genética de categoria normal ou normal alta, tornam-se hipertensos de categoria 1 pela adição dos fatores anteriormente referidos. Doentes hipertensos de categoria 1 a 3 tornam-se doentes de risco pela contribuição desses mesmos fatores (Adaptada de [21]).

Descobrir quais as variações genéticas presentes tanto no lado esquerdo, como no direito da curva de distribuição normal, são de extrema importância clínica, pois podem ajudar a estabelecer uma terapêutica mais efetiva e segura para o paciente [21].

Além disso, o reconhecimento dos fatores ambientais de risco pode permitir o estabelecimento de medidas preventivas, de tratamento e até mesmo de cura [21].

As interações entre estes fatores podem influenciar fenótipos intermediários, como a atividade do sistema nervoso simpático (SNS), o desenvolvimento cardiovascular, a atividade

do ERAA, a natriurese e o cálcio e sódio intracelulares [17,18,21]; que por sua vez influenciam outros fenótipos intermediários como a excreção de sódio, a resistência vascular e a contractilidade cardíaca. Estes e outros fenótipos intermediários determinam a resistência vascular total, o débito cardíaco e consequentemente a PA [21].

Resumindo, a HTA essencial deve deixar de ser definida com um aumento da PA sem causa, visto que uma série de causas possíveis podem ser claramente identificadas na maioria dos casos desta doença [21].

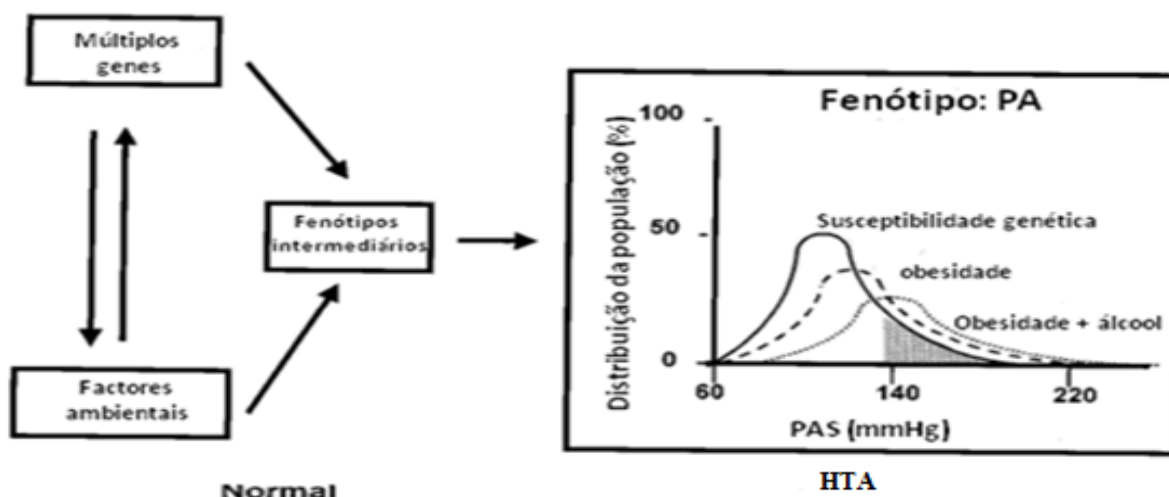


Figura 3.7 Interação entre fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento da HTA. O lado esquerdo da figura demonstra como os fatores ambientais e os genes responsáveis pelo aparecimento da HTA interagem de modo a afetar os fenótipos intermediários. O resultado é o desvio da curva de distribuição normal da PA para a direita. A linha contínua indica a PA teórica sem contribuição dos fatores; a zona a sombreado refere-se à PAS no domínio hipertensivo. Por fim, as linhas a tracejado e pontos indicam a população em que 1 (obesidade) ou 2 fatores ambientais (obesidade e consumo de álcool) são adicionados. Neste último caso, a curva desvia para a direita e o número de doentes hipertensos aumenta dramaticamente (Adaptado de [21]).

3.5. Epidemiologia

Os valores de PA, a relação de aumento da PA com a idade, e a prevalência de HTA, variam entre países e até mesmo dentro do próprio país. A HTA está presente em todos os povos excetuando um pequeno número de indivíduos que vivem em sociedades isoladas culturalmente [22].

Tanto os fatores ambientais como os fatores genéticos podem contribuir para as variações e diferentes prevalências de HTA entre regiões e raças. Estudos de sociedades sob aculturação e estudos de emigrantes que partiram para meios industrializados sugerem um enorme contributo de fatores ambientais para o desenvolvimento de HTA. A obesidade é um

fator de extrema importância para o aumento da PA. Também o consumo elevado de cloreto de sódio demonstrou estar associado à relação de aumento da PA com a idade. Outros, como a dieta pobre em cálcio e potássio, *stress*, consumo excessivo de álcool e sedentarismo, demonstraram contribuir para a doença [22].

Estudos em gêmeos e famílias documentaram uma significativa contribuição genética para o aumento da PA e consequente desenvolvimento de HTA. Ao ser controlado um fator ambiental comum, estudos em famílias demonstraram que a hereditariedade de PA rondava os 15 a 35%. Em gêmeos verificou-se que a hereditariedade de PA era de aproximadamente 60% para os homens e de 30 a 40% para as mulheres. A PA elevada antes dos 55 anos é cerca de 3,8 vezes mais frequente em pessoas com historial de HTA na família do que nas que não têm [22].

Acredita-se que para a maioria dos indivíduos, a HTA represente uma doença poligénica, existem contudo situações em que um único gene ou a combinação de vários genes atuam em sinergia com fatores ambientais para promover o desenvolvimento desta [22].

Os dados estatísticos disponíveis a nível mundial, europeu e nacional são elucidativos da importância da problemática da HTA. Dados da OMS revelam que tenha causado aproximadamente 51% das mortes por doenças cerebrovasculares e 45% das mortes por doença coronária, tendo sido, aliás, responsável por 7,5 milhões de mortes no mundo em 2004, e por 3,7 % do total de anos potenciais de vida perdidos [6,35]. Já no ano de 2005, esta doença afetou cerca de 972 milhões de pessoas em todo o mundo [28]. Informação referente ao ano de 2008, sugere ainda uma prevalência mundial de HTA em pessoas com idade superior a 25 anos de idade, de cerca de 40%, representando aproximadamente 6% do total de mortes mundiais [22,35].

Apesar do decréscimo da HTA entre 1980 e 2008 em países como os Estados Unidos da América, esta continua elevada em muitos países africanos e europeus (Figura 3.8) tendo-se verificado um aumento do número de doentes com HTA não controlada de 600 milhões para quase 1 bilião em 2008. Tal, deve-se ao crescimento e envelhecimento da população mundial. Estatísticas de 2012 da OMS estimam que 1 em cada 3 adultos no mundo, tenham a PA elevada [6,14,35].

Depreende-se então, que o diagnóstico e controlo atempado deste problema de saúde pública seja crucial para evitar o alastramento e agravamento desta nova “epidemia” [6,14,35].

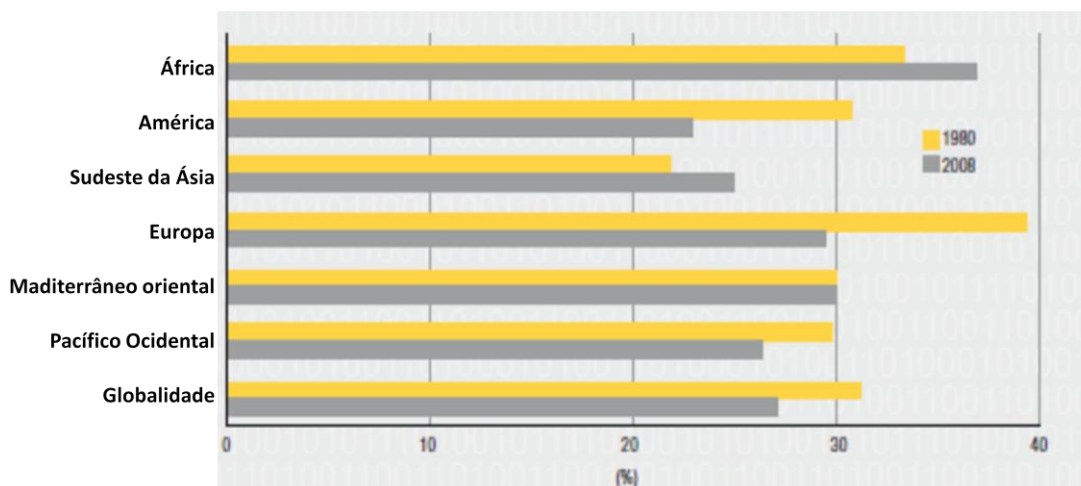


Figura 3.8 Percentagem por região (em 1980 e 2008) de adultos com idade igual ou superior a 25 anos com PA alta (Adaptada de [6]).

Assim, dados bibliográficos revelam que o tratamento da HTA levaria a uma diminuição de cerca de 40% do risco de desenvolver doença cerebrovascular, e uma diminuição de cerca de 15% de desenvolver enfarte do miocárdio. Contudo, o que se verifica verdadeiramente é uma incorreta abordagem terapêutica da HTA, e ao mesmo tempo, a descredibilização dos fatores de risco que normalmente coexistem com esta, fazendo deste modo, com que a percentagem de pessoas sujeitas a desenvolver DCV continue elevada [15].

A nível nacional, a HTA tem uma prevalência elevada (cerca de 3 milhões de portugueses afetados), ultrapassando os 40% na população adulta [20,36]. A mortalidade por AVC em Portugal é, em média, consideravelmente mais elevada do que no resto dos países da UE, sendo a principal causa de morte e incapacidade [1,37].

Relativamente à prevalência de HTA nas diferentes regiões do país verificou-se que o Norte

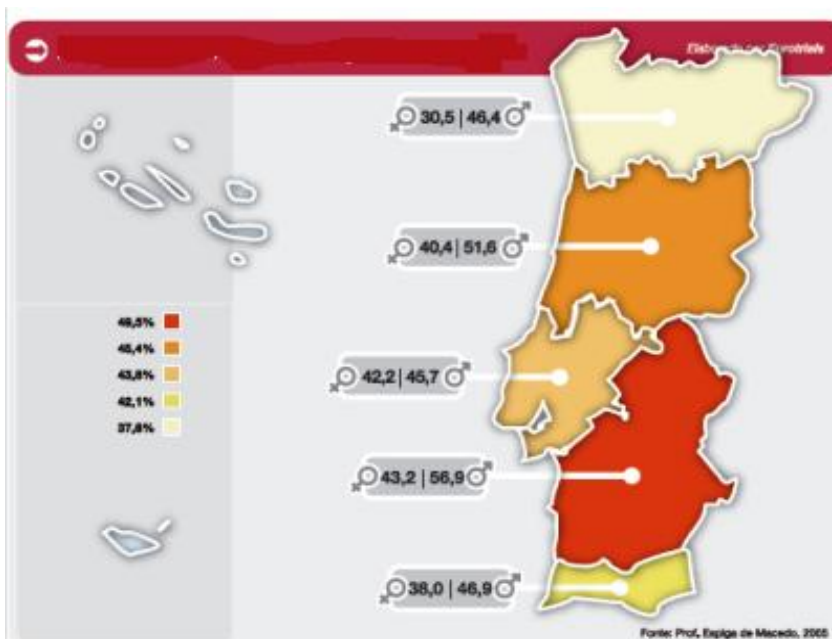


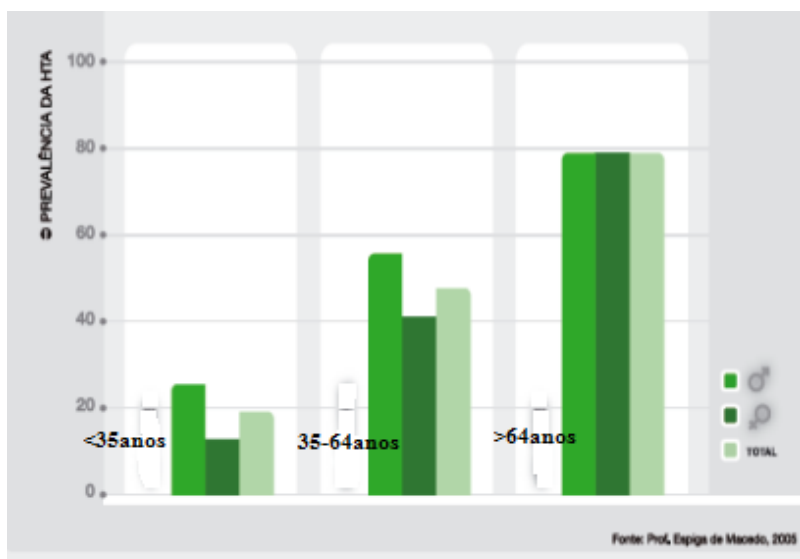
Figura 3.9 Prevalência de HTA por sexo e região, em 2005 (Adaptada de [37]).

Alentejo apresentava o valor mais alto. (Figura 3.9) [37].

Quanto às ilhas, e de acordo com o inquérito de 2005/06 do INE, as prevalências de HTA para os residentes nas Regiões Autónomas dos Açores e da Madeira foram inferiores às do Continente, com resultados de 16,3% e 13,1%, respetivamente [12].

Constatou-se, ainda, uma tendência para o aumento da HTA com a idade e uma maior prevalência no sexo masculino em todas as classes etárias, exceto na dos 64 ou mais anos, onde a discrepância entre os sexos tende a atenuar-se (Figura 3.10) [37].

Relativamente à efetividade do tratamento da HTA, verificou-se que esta foi superior no grupo de indivíduos com mais de 64 anos. O sexo feminino foi aquele que apresentou maior número de casos controlados em qualquer dos três grupos etários. Para a HTA



controlada, o sexo masculino apresentou o menor valor. (Tabela 3.7) [37].

Finalmente, a prevalência da HTA estimada para Portugal (42,1%) foi semelhante a muitos países da Europa, mas foi mais baixa do que em Espanha (47,0%), Finlândia (49%) e Alemanha (55,0%), sendo

Figura 3.10 Prevalência de HTA por sexo e grupo etário no Continente, em 2005 (Adaptada de [37]).

mais elevada do que na Suécia (38,0%), Inglaterra (42,0%), Itália (38,0%), Estados Unidos (28%) e Canadá (27%), (Figura 3.11) [37].

Tabela 3.7 - HTA conhecida, tratada e controlada por sexo e grupo etário no Continente, em 2005 (Adaptada de [38]).

Grupo etário	HTA Conhecida			HTA Tratada			HTA Controlada		
	% Total	% ♂	% ♀	% Total	% ♂	% ♀	% Total	% ♂	% ♀
<35	12,1	7,0	21,9	5,2	2,0	11,4	2,0	1,0	3,8
35-64	44,6	36,2	53,5	36,5	29,2	44,3	13,0	8,6	17,6
>64	63,3	55,4	69,6	58,0	50,9	63,9	12,1	8,3	15,2

Como se pôde verificar, pelos dados anteriormente apresentados a HTA é um problema de saúde pública extremamente importante, merecendo a atenção dos sistemas de saúde, dos sistemas governamentais, bem como, da sociedade científica.

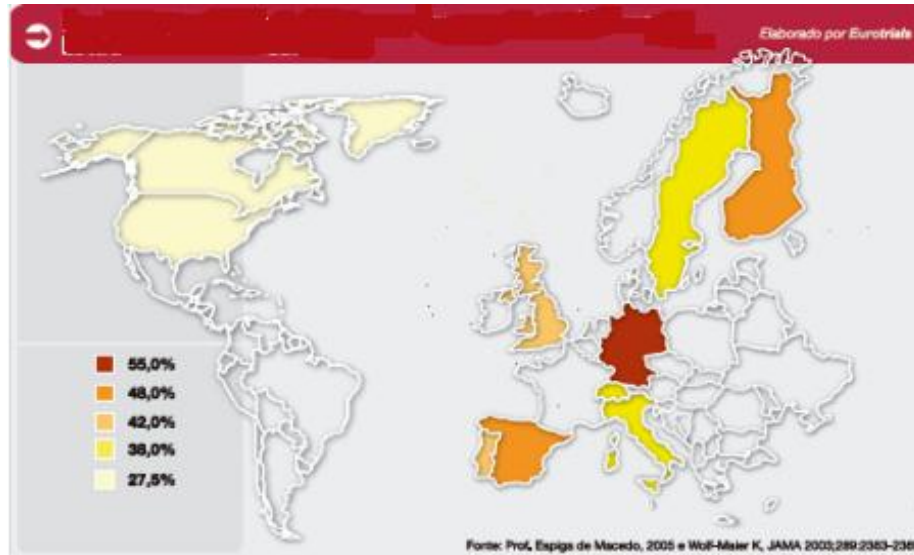


Figura 3.11 Prevalência média da HTA em alguns países da Europa, Estados Unidos da América e Canadá (Adaptado de [37]).

3.6. Mecanismos de HTA

Para se entender a patogênese e as opções de tratamento da HTA, é importante conhecer e entender certos mecanismos fisiológicos envolvidos na regulação tanto da PA normal como da PA elevada. O débito cardíaco e a resistência periférica são parâmetros chave na fisiologia da PA. O débito cardíaco é determinado pelo volume vascular (relacionado com a contractilidade do miocárdio e com o tamanho do compartimento vascular) e pela frequência cardíaca. A resistência periférica, por sua vez, é determinada por alterações anatómicas e funcionais das artérias pequenas e das arteríolas [22].

De seguida irão ser descritos os principais fatores envolvidos na etiologia da PA:

- **Volume intravascular (natriurese):** O volume vascular é um determinante primário da PA ao longo do tempo. O sódio é um ião predominantemente extracelular e é determinante para o volume do fluído extracelular. Quando o consumo de NaCl excede a capacidade do rim de excretar sódio, o volume vascular expande inicialmente e o débito cardíaco aumenta [22].

A elevação da PA em resposta à expansão do volume vascular está relacionada com o aumento do débito cardíaco, contudo, com o passar do tempo, a resistência

periférica aumenta e o débito cardíaco retorna ao normal. O efeito do sódio na PA está relacionado com o fornecimento de sódio e cloro. Os sais de sódio sem cloro têm pouco ou nenhum efeito sobre a PA. Assim, com o aumento da PA em função da ingestão excessiva de NaCl, a excreção urinária de sódio aumenta (pressão de perfusão renal aumentada), pelo que o balanço de sódio é mantido [22].

O mecanismo para este fenómeno de “pressão-natriurese” pode envolver um aumento subtil da taxa de filtração glomerular, uma capacidade de absorção diminuída pelos túbulos renais e possivelmente fatores hormonais - péptido natriurético e caliurético [22].

O primeiro possui efeitos tanto a nível periférico como a nível central. Periféricamente promove a natriurese, a vasodilatação, a inibição do ERAA e efeitos antimitogénicos nas células endoteliais, cardíacas e do músculo liso. A nível central, inibe a sede, o apetite por sal, efeitos antipressores e a ação de hormonas (ACTH e hormona antidiurética (ADH)). A endotelina, vasopressina e as catecolaminas estimulam a secreção deste péptido. Juntamente com o ERAA, abrangem uma parte importante do controlo neuro-hormonal do sistema cardiovascular [38]. O péptido caliurético atua inicialmente e quando os seus efeitos começam a desvanecer, passa a atuar o péptido natriurético [39].

Em indivíduos com uma deficiente capacidade de excretar sódio (por exemplo: defeitos genéticos na regulação renal), verifica-se um aumento da PA e do tónus vascular, com conseguinte aumento do péptido natriurético de modo a alcançar o balanço de sódio [18,22].

A HTA dependente de NaCl pode ser uma consequência da deficiente capacidade renal de excretar sódio, devido a doença renal intrínseca ou devido ao aumento da produção de hormonas que retém sal (mineralocorticoides), resultando num aumento da reabsorção renal de sódio. Esta última pode ainda estar aumentada devido ao aumento da atividade neural sobre o rim [18,22].

SNS: Promove a manutenção da homeostasia cardiovascular por intervenção na pressão, volume e sinais quimiorreceptores. Os reflexos adrenérgicos modulam a PA a curto prazo, enquanto a função adrenérgica em conjunto com fatores hormonais e relacionados com o volume, contribuem para a regulação da PA a longo-prazo. As

três catecolaminas endógenas (norepinefrina, epinefrina e dopamina) possuem um papel importantíssimo na regulação cardiovascular [18,22].

Existem dois tipos de recetores para estas catecolaminas: α e β (que se subdividem ainda em α_1 e α_2 ; β_1 e β_2). A norepinefrina e epinefrina são agonistas de todos os recetores, porém com diferentes afinidades. Os recetores α são mais rapidamente ativados pela norepinefrina, enquanto os recetores β possuem maior afinidade pela epinefrina [18,22].

Os recetores α_1 localizam-se nas células pós-sinápticas do músculo liso e promovem vasoconstrição. A ativação dos recetores β_1 no miocárdio estimula a taxa e força de contração cardíaca e, conseqüentemente, aumenta o débito cardíaco, bem como promovem a libertação de REN pelo rim [18,22].

Em termos da ação adrenérgica a curto-prazo, vários reflexos modelam a PA minuto-a-minuto. O baroreflexo arterial é mediado pelas terminações nervosas sensoriais localizadas nos seios carotídeos e no arco aórtico. O despoletar do funcionamento destes baroreflexos surge com o aumento da PA, e o efeito produzido é a diminuição dos efeitos simpáticos, com conseqüente diminuição da PA e do ritmo cardíaco. Contudo este efeito pode perder-se com PA altas [18,22].

Um problema associado ao SNS e ao conseqüente desenvolvimento de HTA é a hiperatividade deste. Este efeito torna-se evidente em pessoas mais jovens que possuem HTA (verifica-se taquicardia e débito cardíaco elevado). A insensibilidade dos baroreflexos pode desempenhar um papel importante na gênese da hiperatividade do SNS [18,22].

- **ERAA:** Contribui para a regulação da PA primeiramente devido às propriedades vasoconstritoras da angiotensina II, mas também devido às capacidades de retenção de sódio da aldosterona [22].

A REN é uma aspartil protease que é sintetizada como um precursor inativo enzimaticamente, a pró-renina. A maioria da REN em circulação é sintetizada na arteríola renal aferente (células justaglomerulares), que está confinada nos glomérulos, e também nas células sensoriais localizadas na terminação distal da Ansa de Henle (mácula densa). A pró-REN pode ser secretada diretamente na circulação, ou pode ser ativada em células secretoras, sendo libertada posteriormente [22].

A secreção da REN pode ser estimulada por três fatores:

1. Transporte de NaCl diminuído na porção grossa do braço ascendente da ansa de Henle;
2. Diminuição da pressão na arteríola renal aferente;
3. Estimulação pelo sistema nervoso central [22,40].

Por outro lado a sua secreção é inibida:

1. Transporte de NaCl aumentado na porção grossa do braço ascendente da ansa de Henle;
2. Aumento da pressão na arteríola renal aferente;
3. Bloqueio do recetor β_1 .

De realçar ainda, que a secreção da REN pode ser ainda modulada por fatores humorais, incluindo a angiotensina II. A sua secreção é inibida por ligação desta aos recetores do tipo 1 nas células justaglomerulares, ou pode ser aumentada como resposta ao tratamento com IECAs ou ARAs [22].

Uma vez em circulação, a REN cliva o AGT (Figura 3.12) de modo a formar um decapeptido inativo: a angiotensina I [22].

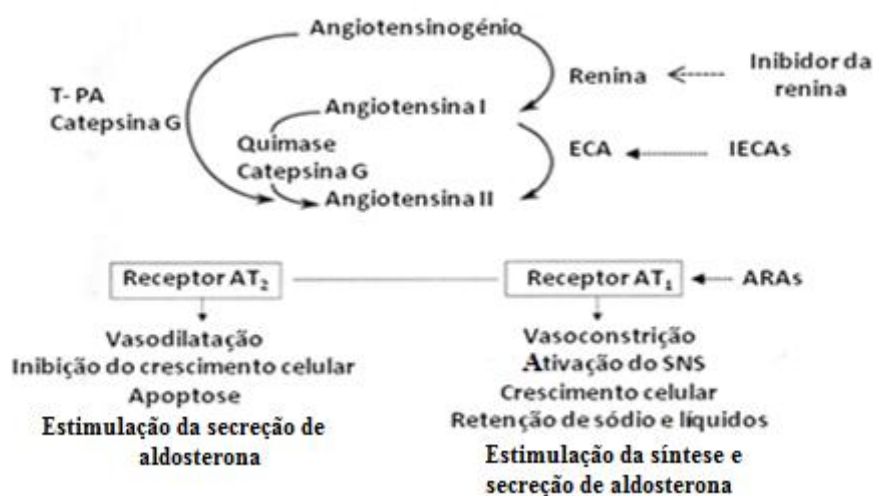


Figura 3.12 O ERA e o local de ação dos ARAs e IECAs. (T-PA – ativador do plasminogénio tecidual) (Adaptada de [41])

A enzima de conversão da angiotensina (ECA), localizada principalmente mas não só na circulação pulmonar, converte a angiotensina I no octapéptido ativo: angiotensina II. A mesma ECA cliva outros péptidos, inativando a bradicinina (vasodilatador) [22]. Esta última, promove a vasodilatação por

estimulação da produção de metabolitos do ácido araquidónico, óxido nítrico, e fator hiperpolarizante derivado do endotélio vascular. No rim, causa natriurese por efeito direto sobre os túbulos [40].

Recentemente, algumas vias adicionais do ERA foram elucidadas. Estas incluem a descoberta de uma segunda ECA (ECA2) que catalisa a conversão de angiotensina I e angiotensina II, em angiotensina (1-9) e angiotensina (1-7), respetivamente [43,44]. A angiotensina (1-7) pode, no entanto, ser originada tanto a partir da Angiotensina I como da Angiotensina II [45]. A angiotensina (1-9) é um nonapéptido inativo, enquanto a angiotensina (1-7) parece atuar como um antagonista natural da angiotensina II, possuindo deste modo propriedades vasodilatadoras, natriuréticas, anticrescimento e protetoras do endotélio [43].

Em contraste com a ECA, a ECA2 não converte a angiotensina I em angiotensina II e não é inibida pelos IECAs. De facto verifica-se que esta promove a degradação da angiotensina II e reduz a sua formação por estimular a ação das vias de degradação [44].

Verifica-se que os níveis de angiotensina (1-7) aumentam significativamente durante a inibição da ECA devido ao aumento da angiotensina I e também porque a ECA é uma das principais enzimas metabolizadoras da angiotensina (1-7) [45].

Quanto à angiotensina II (potente substância pressora e mitogénica), observa-se que esta interage com o SNS tanto a nível central como periférico, de modo a aumentar o tónus vascular. Provoca, ainda, a expansão de volume através da retenção de sódio (via aldosterona e vasoconstrição renal) e da retenção de líquidos via ADH (Fígura 3.12) [22,40,46].

Atua principalmente através dos seus recetores do tipo 1 presentes nas membranas celulares, estimulando a produção de aldosterona pela zona renal glomerulosa e o crescimento de células do músculo liso vascular, bem como de miócitos. Pode ter ainda um papel bastante importante na patogénese da aterosclerose (devido à sua ação celular direta na parede dos vasos sanguíneos), da hipertrofia cardíaca e da falência renal [22, 40,43,46].

O recetor do tipo 2 é expresso largamente no rim e antagoniza os efeitos funcionais do recetor de tipo 1. Posto isto, e apesar de muitas das suas funções

não estarem ainda claras, sabe-se que promove a vasodilatação, a excreção de sódio e a inibição do crescimento celular. O bloqueio do recetor de tipo 1 induz o aumento da atividade deste [22,46,47].

Naruse e colaboradores demonstraram, contudo, que o recetor do tipo 2 está envolvido na estimulação da secreção da aldosterona. Tal poderá dever-se ao facto do bloqueio seletivo dos recetores de tipo 1 originar um aumento da angiotensina II plasmática, que poderá estimular o recetor de tipo 2 com a conseguinte libertação de aldosterona [42].

O AGT, a REN e a angiotensina II são também sintetizados em tecidos como o cérebro, a glândula pituitária, a aorta, as artérias, o coração, as glândulas suprarenais, os rins, os adipócitos, os leucócitos, os ovários, os testículos, o útero, o baço e a pele. A angiotensina II pode ser formada pela atividade enzimática da REN ou por outras proteases (tonina, quimase, catepsinas) [22,47].

A síntese de aldosterona (para além de ser estimulada pela angiotensina II), necessita também de potássio, pelo que a sua síntese pode estar diminuída em indivíduos carentes de potássio. Este mineralocorticoide aumenta a reabsorção de sódio através de canais epiteliais de sódio sensíveis à amilorida (ENaC) presentes na superfície apical das principais células do tubo coletor. A neutralidade é mantida devido à troca de sódio por potássio e hidrogénio, pelo que a secreção excessiva de aldosterona pode conduzir a situações de hipocaliemia e alcalose [22].

A aldosterona contribui ainda para a hipertrofia cardíaca e a doença cardíaca congestiva através da interação com recetores mineralocorticoides presentes no miocárdio, promovendo o aumento da deposição de matriz extracelular e colagénico [22].

Como se verificou, o ERAA desempenha um papel fundamental na regulação da PA. Assim, acredita-se que os genes que codificam para os componentes deste eixo, determinem a suscetibilidade genética para o desenvolvimento da HTA essencial, bem como a efetividade e segurança do tratamento farmacológico. De modo a clarificar as hipóteses anteriormente referidas, vários estudos têm sido desenvolvidos [48,49].

Será pois sobre a componente genética do ERA e o seu impacto na suscetibilidade à HTA e à resposta terapêutica que este trabalho irá visar.

- **Mecanismos vasculares (desenvolvimento cardiovascular anormal):** o raio e a resistência vascular são também fatores determinantes para a PA. A hipertrofia (aumento do número e tamanho de células, bem como deposição de matriz intracelular) ou a eutrofia (não há alteração da quantidade de material na parede do vaso) resultam na diminuição do tamanho do lúmen, com conseguinte aumento da resistência periférica. A apoptose, inflamação e fibrose vascular contribuem para as alterações anteriormente referidas, não podendo esquecer a própria HTA [22].

Também a elasticidade tem um papel importante na PA. Vasos com elasticidade elevada não produzem alterações significativas na pressão, enquanto aqueles semirígidos, conduzem ao aumento do volume vascular [22].

Verificou-se que recém-nascidos prematuros ou de baixo peso, têm um maior risco de desenvolver HTA na idade adulta. Tal poderá dever-se a um desenvolvimento anormal da elasticidade da aorta ou desenvolvimento reduzido da rede microvascular [18].

A rigidez das artérias é um fator independente capaz de prever a possibilidade de risco cardiovascular, pelo que já existem equipamentos para avaliar tanto a rigidez como a *compliance* arterial (ultrasons e ressonância magnética (MRI)) [22].

Para além do endotélio vascular modelar o tónus vascular, este também sintetiza e liberta uma série de substâncias vasoativas, como por exemplo o óxido nítrico que é um potente vasodilatador. Na HTA verifica-se uma deficiente vasodilatação dependente do endotélio [22].

Também o transporte, pelas células do músculo liso vascular, de iões, pode contribuir para as anormalidades do tónus e crescimento vascular. Estas duas alterações são moduladas pelo pH intracelular, que pode estar alterado em casos de HTA [22].

Em suma, não se sabe verdadeiramente se estas alterações vasculares (transporte de iões e função endotelial) são causas primárias ou secundárias da PA elevada, no entanto, dados sugerem uma melhoria desta função com a terapêutica anti-hipertensiva [22].

- **Sódio e cálcio intracelular:** encontram-se aumentados em casos de HTA essencial. Tal poderá dever-se a anomalias na bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ou em outros mecanismos de transporte de Na^+ [22,50].

Devido a uma maior facilidade de trocas, o aumento de sódio intracelular pode levar ao aumento do cálcio. Este último poderá explicar o aumento do tônus vascular (aumento da atividade contrátil de células musculares lisas nas paredes das pequenas artérias e arteríolas), característico da HTA [22,50].

3.7. Consequências patológicas

A HTA, como já foi anteriormente referido, é um fator de risco para todas as manifestações clínicas de aterosclerose. É um fator predisponente para a falência cardíaca, doença coronária, AVC, doença renal e doença vascular periférica. Inúmeras são as potenciais consequências para alguns dos principais órgãos-alvo, entre elas [22]:

- I. **Coração:** A doença cardíaca é a principal causa de morte nos doentes hipertensos. Surge como resultado das adaptações estruturais e funcionais, conduzindo a hipertrofia ventricular, disfunção diastólica, IC congestiva, anomalias no fluxo sanguíneo devido à doença aterosclerótica da artéria coronária e da doença microvascular e arritmias cardíacas [22].

Tanto fatores genéticos como hemodinâmicos contribuem para a hipertrofia ventricular esquerda. Pode ser diagnosticada por eletrocardiograma, no entanto, a ecocardiografia evidencia melhor a espessura do músculo cardíaco. Estes indivíduos encontram-se em maior risco de desenvolver IC congestiva, AVC, doença cardíaca coronária e morte súbita [17,22]. Está bem definido que a terapêutica anti-hipertensiva consegue reduzir a espessura ventricular.

Deficiências da função diastólica, variam desde a doença cardíaca assintomática à sintomática. Aproximadamente um terço dos doentes que apresentam IC congestiva tem a função sistólica normal e a diastólica anormal. Trata-se de uma consequência a curto prazo da HTA e é exacerbada pela hipertrofia ventricular e isquémia [22]. Pode ser avaliada por ecocardiografia com Doppler transmitral [17,22].

II. Cérebro: A HTA é um fator de risco para o enfarte e a hemorragia. Aproximadamente 85% dos AVC são devidos ao enfarte e os restantes devidos à hemorragia (intracerebral ou subaracnóidea). A incidência de enfarte aumenta progressivamente com o aumento da PA, em particular a PAS em indivíduos com idade superior a 65 anos [22].

A terapêutica diminui a incidência tanto do AVC isquêmico como do hemorrágico [22].

Deficiência cognitiva e demência associadas à HTA podem ser consequências de um único enfarte com oclusão de um vaso estratégico ou de múltiplos enfartes lacunares devido à oclusão de pequenos vasos, resultando na isquemia da substância branca cortical. Também aqui, a terapêutica poderá ter um contributo benéfico, no entanto, carece de mais investigação [17,22].

Estas consequências podem ser detetadas por tomografia computadorizada (CT) ou por ressonância magnética (MRI). Em hipertensos idosos, os testes cognitivos podem ajudar a detetar a deterioração inicial do cérebro [17].

III. Rins: A HTA é um factor de risco para os danos renais e para a doença renal terminal (ESRD). O risco parece estar mais associado à PAS do que à PAD e indivíduos negros apresentam maior perigo destes efeitos a qualquer valor de PA [22].

O diagnóstico de lesões renais induzidas pela HTA, baseia-se na constatação de uma redução da função renal e/ou a deteção de uma excreção aumentada de albumina [17].

As lesões ateroscleróticas no rim, afetam principalmente as arteríolas preglomerulares, resultando em alterações isquémicas do glomérulo e nas estruturas pós-glomerulares. Estas lesões podem ser ainda causadas por uma hiperperfusão glomerular que danifica os capilares glomerulares. Nos casos de progressão da doença, pode haver a necrose fibrinóide das arteríolas aferentes e conseguinte necrose do glomérulo [22].

A estimativa da taxa de filtração glomerular da creatinina ou a *clearance* da creatinina (baseado na fórmula de Cockcroft–Gault que tem em conta também o peso corporal), deve ser controlada rotineiramente. Também a presença de proteínas na urina deve ser tida em conta [17].

Clinicamente, a macroalbuminúria e/ou microalbuminúria são marcadores da lesão renal, bem como da DCV [17,22].

- IV. **Arterias periféricas:** são um alvo para eventos ateroscleróticos induzidos pela PA elevada. Os hipertensos com doença arterial das extremidades inferiores estão em maior risco de desenvolver DCV. Apesar desta doença poder ser assintomática, a claudicação é o sintoma mais frequente. Um baixo índice tornozelo-braço (<0,90) sinaliza a doença arterial periférica avançada [17,22].

Este baixo índice relaciona-se ainda com um maior risco de desenvolver angina de peito, enfarte do miocárdio, IC congestiva, necessidade de cirurgia de revascularização, AVC, cirurgia vascular periférica e carotídea, e em doentes com doença coronária em múltiplos vasos confere risco adicional [17].

O uso de ultrasons para monitorizar as artérias carotídeas após diagnóstico de hipertrofia vascular ou aterosclerose assintomática é aconselhado. A rigidez das grandes artérias (conduzindo à HTA sistólica isolada – Tabela 3.3) pode, ainda, ser avaliada através de velocidade da onda de pulso arterial [17].

O aumento de cálcio coronário (quantificado por CT) e a disfunção endotelial, têm também sido referenciados como preditores do risco de desenvolvimento de DCV [17].

- V. **Retina:** a análise ocular é recomendada apenas em doentes com HTA severa. As alterações moderadas da REN são em grande parte não-específicas, exceto em doentes jovens. As hemorragias, exsudatos e edema papilar presentes apenas na HTA severa, estão associados com risco aumentado de DCV [17].

3.8. Estratégias de tratamento

3.8.1. Alterações do estilo de vida

A implementação de estilos de vida que afetam favoravelmente a PA tem implicações quer na prevenção, quer no tratamento da HTA. Alterações saudáveis do estilo de vida são recomendadas em indivíduos com pré-hipertensão e como complemento à terapêutica anti-hipertensiva em indivíduos com HTA [17,22], conseguindo-se muitas vezes um desvio da curva de distribuição normal referente à PAS da população para a esquerda (distribuição desejada - Figura 3.13) [15].

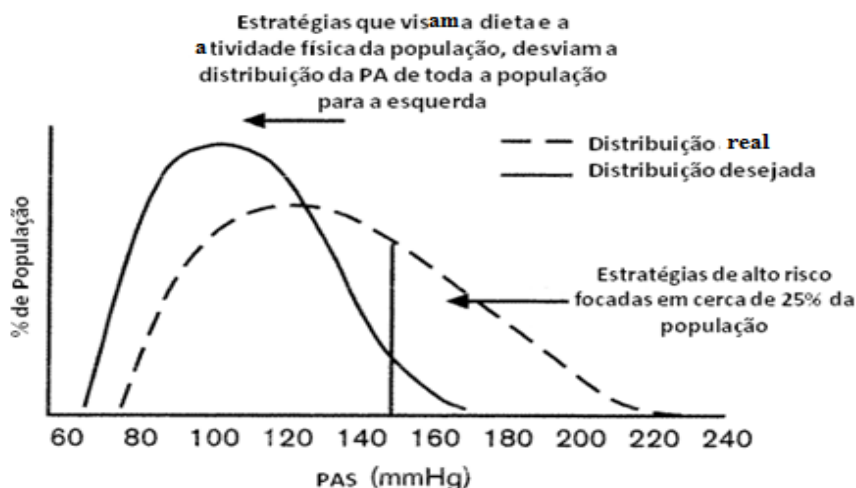


Figura 3.13 Estratégias que promovem a dieta e a atividade física da população desviam a curva de distribuição da PA para a esquerda (Adaptado de [15]).

Embora estas alterações tenham um maior impacto na PA de hipertensos, ensaios a curto-prazo revelaram que a perda de peso e a redução da ingestão de NaCl, preveniam o desenvolvimento de HTA [22].

No que diz respeito ao consumo de tabaco, verifica-se que este provoca um aumento agudo da PA e do ritmo cardíaco, que persiste por mais de 15 minutos após o consumo. O mecanismo provável para tal efeito, será uma estimulação do SNS a nível central e das terminações nervosas, originando um aumento das catecolaminas plasmáticas, bem como da PA [17].

Fumar é um fator de risco extremamente importante para o risco cardiovascular e a cessação tabágica é provavelmente a medida mais eficaz na prevenção de um grande número de DCVs, incluindo AVC e enfarte do miocárdio. Tal constatação surge da observação de que, quem deixa de fumar antes da meia-idade, geralmente tem uma esperança média de vida semelhante à daqueles que não fumaram durante as suas vidas [17].

O profissional de saúde deve por isso, promover, bem como, fornecer informação sobre métodos que facilitem a cessação tabágica (terapêutica de substituição da nicotina, bupropiona e vareniclina) [17].

Também o consumo de álcool, apresenta uma relação linear com os níveis de PA e a prevalência de HTA nas populações. Altos níveis de consumo de álcool estão associados com um risco elevado de sofrer de AVC. Além do anteriormente referido, sabe-se ainda que o álcool atenua os efeitos dos fármacos anti-hipertensivos, no entanto, este efeito é parcialmente reversível [17].

Homens hipertensos consumidores de bebidas alcoólicas devem ser aconselhados a limitar o seu consumo para 20-30 g de etanol por dia, e mulheres hipertensas para apenas 10-20 g de etanol por dia [17].

No que toca à obesidade, sabe-se que esta, está associada à resistência à insulina, à diabetes *mellitus* que se inicia no adulto, à hipertrofia ventricular esquerda, à hiperlipidemia, à doença aterosclerótica e à apneia obstrutiva do sono [17,21] pelo que, a prevenção e tratamento da obesidade são importantes quer na redução da PA quer do risco cardiovascular [15,17,22]. Estudos demonstraram que uma perda modesta de peso pode conduzir à redução da PA e ao aumento da sensibilidade à insulina [17,22].

O mecanismo pelo qual a obesidade aumenta a PA não é totalmente compreendido, mas o aumento do índice de massa corporal (IMC) está associado ao aumento do volume plasmático e do débito cardíaco. Tanto estas alterações, como a PA podem ser diminuídas com a perda de peso. De facto, foi demonstrada a ocorrência de reduções de cerca de 4,4/3,6 mmHg na PA de indivíduos que perderam 5,1 Kg [17,21].

Visto que, frequentemente, em indivíduos de meia-idade, se verifica um aumento de peso progressivo (0,5- 1,5 Kg por ano), a estabilização deste, torna-se um objetivo extremamente útil a seguir [17].

Também a falta de exercício físico, se torna um potente preditor da mortalidade por eventos cardiovasculares, independentemente da PA e de outros fatores de risco [17,22].

Uma recente meta-análise demonstrou que o treino de resistência aeróbia reduz a PAS e a PAD de repouso, em cerca de 3.0/2.4 mmHg e a MAPA em 3.3/3.5 mmHg. A redução da PA em repouso foi mais acentuada no grupo dos hipertensos (-6,9/-4,9 mmHg) do que no grupo dos normotensos (-1,9 /-1,6 mmHg). Níveis moderados de exercício reduzem a PA, o peso corporal, a gordura corporal, bem como o perímetro abdominal, e aumentam ainda a sensibilidade à insulina e os níveis de colesterol HDL. O treino de resistência conduz a uma diminuição da PA de repouso de 3.5/3.2 mmHg. Desta forma, os pacientes sedentários devem ser aconselhados a praticar exercício físico regular de intensidade moderada, por exemplo, 30 a 45 minutos diários. O exercício deve ser capaz de aumentar a resistência física (marcha, natação, *jogging*) [17].

Já no que toca às variações da PA devido ao consumo de NaCl, acredita-se que estas sejam devidas a uma variabilidade genética inerente e característica de cada indivíduo [22]. A PA é sensível ao NaCl presente na dieta e esta sensibilidade pode ser devida ao efeito combinado de hiperaldosteronismo, hiperinsulinemia e aumento da atividade do SNS [21]. A

restrição do consumo diário de NaCl para apenas 4.7-5.8g proporciona reduções da PA de cerca de 4-6 mmHg em doentes com diagnóstico de HTA, bem como em indivíduos NT (reduções de PA inferiores comparativamente aos hipertensos) [17,22].

O efeito de restrição de sódio na PA é maior em negros, pessoas de meia-idade, idosos, indivíduos com HTA, diabetes, ou doença renal crônica (por exemplo, grupos com um ERAA menos responsivo, e cuja ativação, juntamente com a ativação do SNS podem neutralizar o efeito da diminuição da PA pela restrição de sódio) [17].

O consumo diário de cloreto de sódio não deve ultrapassar as 5 g (85 mmol / dia) [17].

Também a alimentação pobre em potássio, cálcio e magnésio parece estar associada com altas PAs e maior prevalência de HTA. Os suplementos de potássio e cálcio parecem possuir efeitos modestos e inconsistentes sobre a PA, no entanto, parecem estar associados a uma menor mortalidade por AVC [22]. Devido à falta de estudos contemplando o efeito na PA da diminuição do consumo de café e da utilização de técnicas com o intuito de diminuir o *stress*, não se consegue ainda aferir a sua efetividade na redução da PA [15]. No entanto, o NHS aconselha a sua implementação [33].

A abordagem dietética para parar a hipertensão (DASH) demonstrou uma redução da PA em indivíduos com PA normal-alta, bem como em hipertensos leves, que se sujeitaram a uma dieta de oito semanas rica em frutas e vegetais (ricos em potássio, magnésio e fibras), bem como laticínios pobres em calorias. Também a redução do consumo de NaCl para menos de 6g por dia aumentou a efetividade da dieta anteriormente referida. Como medida geral, o doente hipertenso deve ser aconselhado a comer mais frutas e verduras (4-5 porções ou 300 gramas de legumes por dia), comer mais peixe e reduzir a ingestão de gordura saturada e colesterol [17,18,22].

Os efeitos protetores da alteração dos estilos de vida incluem uma redução na incidência de HTA, de diabetes, de dislipidemia, na mortalidade por tabaco, e na PA que conseqüentemente conduz a uma redução na mortalidade e morbidade associadas às DCVs. Além do anteriormente mencionado, a adoção de um estilo de vida saudável, não conduz nem a efeitos secundários, nem à diminuição da qualidade de vida dos doentes, como acontece muitas vezes em consequência do tratamento farmacológico; já para não falar que aumenta o sentido de responsabilidade do doente pela sua própria saúde e é menos dispendioso [15].

No entanto, estas medidas não garantem a prevenção de eventos cardiovasculares em doentes com HTA, pelo que a implementação de terapêutica anti-hipertensiva não deve nunca ser desvalorizada, principalmente em doentes de alto risco [17].

3.8.2. Terapêutica farmacológica

3.8.2.1. Noções gerais

É recomendada para indivíduos com PAs superiores a 140/90 mmHg. A redução da PAS em 10-12 mmHg e da PAD em 5-6 mmHg reduz o risco de desenvolver AVC em 35 a 40%, e de desenvolver doença coronária em 12 a 16%, após tratamento durante cinco anos. Também o risco de IC é diminuído em mais de 50% dos doentes [17,22].

No entanto para a efetividade da terapêutica há que ter em conta que existe uma variabilidade considerável nas respostas individuais às diferentes classes de fármacos antihipertensivos, e que a magnitude da resposta a um único fármaco pode ser limitada pela ativação de mecanismos contraregulatórios que se opõe ao efeito hipotensor dos fármacos [22].

Deste modo, a seleção do fármaco (ou combinação de fármacos) deve ser individualizada, tendo em conta: a idade, a gravidade da HTA, outros fatores de risco para as DCVs, experiência prévia (favorável ou desfavorável) com uma determinada classe terapêutica, fatores genéticos, antecedentes familiares, comorbilidades (por exemplo: lesões em órgãos, doença renal, diabetes), terapêuticas concomitantes, bem como outras questões práticas, como o custo, efeitos secundários e frequência de administração [17,22].

Podem-se classificar os anti-hipertensores, face ao seu principal mecanismo de ação, em seis grandes grupos e respetivos subgrupos [51]:

1. Diuréticos:

- a. Tiazidas e análogos;
- b. Diuréticos da ansa;
- c. Diuréticos poupadores de potássio;
- d. Inibidores da anidrase carbónica;
- e. Diuréticos osmóticos;
- f. Associações de diuréticos

2. Modificadores do eixo renina angiotensina:

- a. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs);
- b. Antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAs);
- c. Antagonista da renina

3. Antagonistas dos canais de cálcio (ACC)

4. Depressores da atividade adrenérgica:

- a. Bloqueadores alfa;
- b. Bloqueadores beta (BB);
- c. Agonistas alfa 2 centrais

5. Vasodilatadores diretos

6. Outros [51]

Destes grupos e subgrupos, os diuréticos, os IECAs, os ARAs, os ACC e os BB são considerados anti-hipertensores de 1ª linha [51].

A escolha inicial de um anti-hipertensor deverá obviamente recair num de 1ª linha, como, por exemplo, um diurético ou um BB [51].

Se houver necessidade de associar dois anti-hipertensores, a associação ainda deverá recair em dois de 1ª linha [51].

A opção pelo anti-hipertensor está dependente da situação concreta do doente (ver anexo 1). Assim, por exemplo, se o doente tem concomitantemente IC, a escolha deve recair preferencialmente num diurético e/ou IECA; se tem angina de peito deve preferir-se um BB ou um ACC [51].

Se se trata de uma grávida, os ACC e os BB são os anti-hipertensores mais aconselháveis [51]. Neste trabalho, apenas os fármacos modificadores do ERA serão estudados em pormenor.

3.8.2.2. Monoterapia versus terapêutica combinada

O tratamento pode iniciar-se com um único fármaco, que deve ser administrado na dosagem mais baixa. Se a PA não for controlada, deve-se pensar em aumentar a dosagem ou mudar para outra classe terapêutica (iniciamente numa dosagem baixa, sendo aumentada progressivamente). Através destes passos, poderá verificar-se qual o fármaco que melhor se adapta em termos de eficácia e tolerabilidade ao doente [17].

Contudo, apesar da monoterapia conseguir reduções (em cerca de 50% dos doentes) da PAS e PAD em ≥ 20 e 10 mmHg, respetivamente, a sua capacidade para permitir alcançar a PA desejada ($<140/90$ mmHg) não excede 20 a 30% dos doentes (exceção para aqueles com HTA de grau 1). A inefetividade terapêutica pode conduzir ao abandono da terapêutica, com possível agravamento da HTA [17].

A farmacogenómica pode revolucionar esta situação e contribuir para a identificação dos fármacos mais efetivos e seguros para cada paciente [17].

No que toca à terapêutica combinada, esta reduz efetivamente a PA, e alcança os objetivos pretendidos, sendo frequentemente utilizada em doentes de alto risco, com diabetes, doença renal ou quando se pretendem alcançar PAs baixas mais rapidamente (Figura 3.14) [17].

Em doentes, em que a PA não está controlada com dois fármacos, poderá haver a necessidade de se juntar um terceiro [17].

Comparando os dois métodos, torna-se claro que uma das desvantagens de se iniciar o tratamento com dois fármacos, dever-se-á ao facto de se poder estar a submeter o doente a um fármaco desnecessário [17].

Em termos de vantagens: a ausência e/ou redução dos efeitos secundários causados por doses elevadas em monoterapia (na terapêutica combinada utilizam-se doses baixas), a maior efetividade da terapêutica (PA desejada alcançada mais cedo do que em monoterapia) e a melhor adesão à terapêutica (toma única diária de dois princípios ativos), tornam a terapêutica combinada como a principal forma de tratamento, nomeadamente em doentes de alto risco para as DCVs [17].

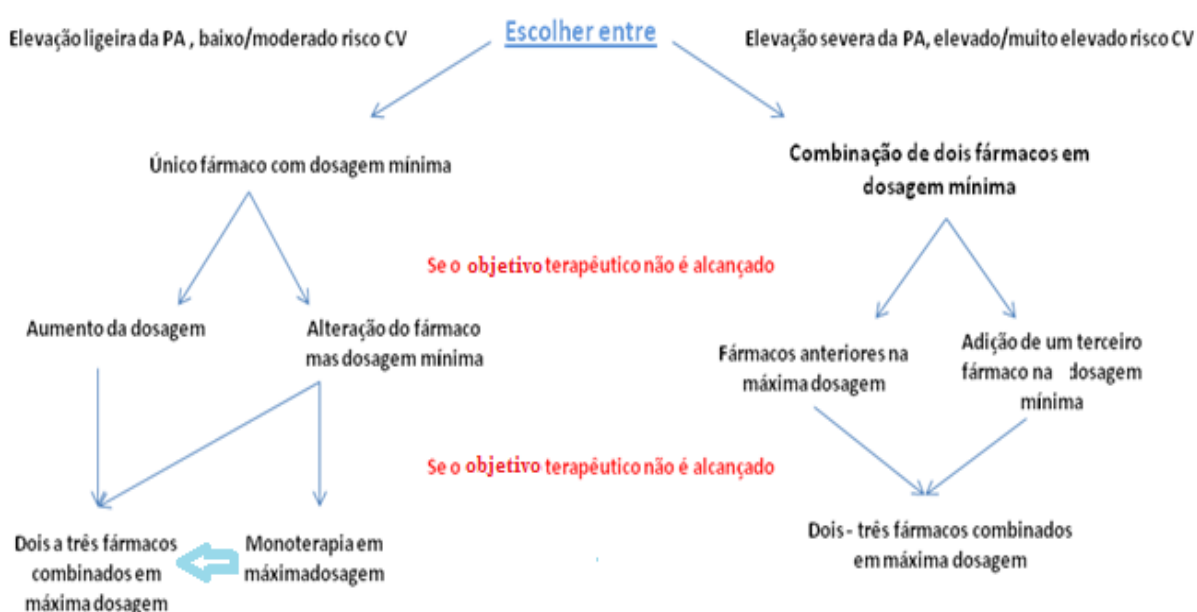


Figura 3.14 Monoterapia versus estratégias combinadas de terapia (Adaptada de [17]).

Os fármacos anti-hipertensivos podem ser combinados se tiverem mecanismos de ação diferentes mas complementares, se a efetividade terapêutica da combinação de um ou mais fármacos for superior àquela obtida em monoterapia e se a combinação minimizar os efeitos secundários individuais [17].

Apresentam-se em seguida, algumas combinações que em estudos demonstraram serem efetivas e bem toleradas:

- ✓ Diurético tiazídico e IECA;
- ✓ Diurético tiazídico e ARA;
- ✓ ACC e IECA;
- ✓ ACC e ARA;
- ✓ ACC e diurético tiazídico;
- ✓ BB e ACC [17, 22, 33,51].

3.8.2.3. Modificadores do eixo renina angiotensina

3.8.2.3.1. Inibidores da renina (aliscireno)

3.8.2.3.1.1. Considerações gerais

Até há pouco, só era possível intervir neste eixo através da inibição da ECA ou do antagonismo a nível dos recetores da angiotensina II. Porém, recentemente foi introduzido um medicamento, o aliscireno, que atua a montante dos outros, ou seja a nível da própria REN [51].

Assim, e em combinação com as suas propriedades farmacológicas únicas (potência de inibição, concentração plasmática elevada, semivida longa, PRA diminuída e alta afinidade para o glomérulo e vasculatura renal) torna este composto a ferramenta ideal para alcançar um bloqueio completo do ERA [52,53].

Para além do anteriormente mencionado, o aliscireno atua sinergicamente não só com diuréticos mas possivelmente também com ARAs e IECAs possuindo ainda para além do efeito de redução da PA, um efeito protetor a nível cardiovascular e renal. [52]. No entanto a Agência Europeia do Medicamento (EMA) desaconselha a combinação de um IECA ou ARA com aliscireno em doentes com diabetes ou problemas renais. [54].

O aliscireno é, pois, um fármaco anti-hipertensivo efetivo em pacientes adultos, independentemente do sexo, idade, IMC e etnia. [55].

de estado estacionário é alcançada 5 a 7 dias após a toma diária. Apresenta um tempo de semivida de aproximadamente 24 a 40 horas [52,55,57].

Apesar de exibir uma biodisponibilidade oral absoluta baixa (apenas de 2,6%), o aliscireno acumula-se rapidamente no plasma e tecidos devido ao metabolismo de excreção lenta, alcançando em estado estacionário concentrações plasmáticas que excedem a concentração inibitória que reduz em 50% a atividade da REN (IC₅₀) em cerca de 15 a 50 vezes, razão pela qual este fármaco consegue alcançar um bloqueio completo do ERA, mesmo na presença de níveis elevados de PRA. Além do anteriormente mencionado, o aliscireno não se liga extensivamente às proteínas humanas (cerca de 49,5%), independentemente da concentração [52,55,57].

Este fármaco possui também a particularidade de se localizar principalmente no tecido renal, aglomerando-se no glomérulo e nas artérias corticais em concentrações superiores às do plasma, pelo que aqui pode haver um bloqueio mais efetivo do ERA [52,53].

Quanto à sua eliminação, um estudo com aliscireno radioativo (¹⁴C-aliscireno) demonstrou que o aliscireno absorvido era parcialmente eliminado inalterado por via hepatobiliar (cerca de 78% através das fezes), 0,6% do total da dose era eliminada pelo rim (principalmente aliscireno inalterado), e menos de 1,3% da dose administrada representava metabolitos oxidados (via CYP3A4) [52,55,57].

O aliscireno é fracamente metabolizado pelo citocromo P450 e a glicoproteína P (PgP) (envolvida na absorção intestinal e efluxo biliar) é a principal responsável pela biodisponibilidade deste fármaco. Estudos demonstraram ainda, que o aliscireno pode ser substrato do polipéptido transportador de influxo de aniões orgânicos (OATP) [52,55,57].

3.8.2.3.1.4. Precauções

Os doentes tratados com outros fármacos que atuam sobre o ERA, com insuficiência renal (IR) ou diabetes *mellitus* estão em risco de desenvolver hipercaliemia [55].

Também os doentes com IC devem ser monitorizados atentamente durante o tratamento com o aliscireno. Aqueles com depleção de volume ou

que recebem altas doses de diuréticos podem ter episódios severos de hipotensão. Devido à falta de estudos significativos, também os doentes com IR devem ser vigiados [55].

3.8.2.3.1.5. Contraindicações

O aliscireno está contraindicado em doentes com história de angioedema com aliscireno, hereditário ou idiopático. Tal como os ARAs e IECAs não deve ser utilizado no segundo e terceiro trimestres de gravidez, bem como na amamentação. O uso concomitante de aliscireno com ciclosporina, itraconazol, verapamil e quinidina (inibidores da PgP) está também contraindicado [55].

3.8.2.3.1.6. Reações adversas

O efeito indesejado mais frequente é a diarreia. Poderá verificar-se ainda artralgia, angioedema, reações de hipersensibilidade, diminuição do hematócrito e hemoglobina, aumento do potássio sérico e tosse. Apesar de possíveis de acontecer, estas reações são muito menos frequentes que para os IECAs e ARAs (por exemplo: tosse – IECAs: 12%; aliscireno: 3,7%) [52,55].

3.8.2.3.1.7. Interações

A coadministração de aliscireno não tem impacto significativo sobre o tratamento com atorvastatina, valsartan, metformina ou amlodipina. Como resultado, nenhum ajuste da dose de aliscireno ou destes fármacos é necessário. A biodisponibilidade da digoxina e do verapamil pode ser ligeiramente reduzida por este. Dados preliminares sugerem que o irbesartan pode diminuir a área sob a curva (AUC) e a concentração máxima ($C_{máx}$) [55].

Indutores da PgP (hiperforina, rifampicina) e inibidores do OATP podem diminuir a ação terapêutica do aliscireno [55].

A AUC e a C_{max} da furosemida estão diminuídas quando administradas com este fármaco. Tal como para os ARAs e IECAs, os AINEs diminuem o efeito anti-hipertensor do aliscireno e podem potenciar a deterioração renal; os diuréticos poupadores de potássio, suplementos de

potássio ou substitutos de sal contendo potássio e a heparina podem conduzir a situações de hipercaliemia [55].

O sumo de toranja e os alimentos ricos em gordura diminuem a $C_{m\acute{a}x}$ e AUC do aliscireno [55].

3.8.2.3.2. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs)

3.8.2.3.2.1. Considerações gerais

Os IECAs são anti-hipertensores de 1ª linha (indicados para a HTA ligeira a moderada), capazes de modificarem também favoravelmente certos parâmetros tais como a resistência à insulina e a hipertrofia ventricular esquerda. O seu interesse não se esgota na HTA. Têm sido utilizados com sucesso no tratamento da IC, da disfunção ventricular pós-enfarte (em doentes clinicamente estáveis), na prevenção da nefropatia e retinopatia diabéticas, e na evidência de disfunção renal (proteínuria elevada), dado que estes atrasam a progressão para a ESRD [18,40,51,59].

No âmbito do estudo da Associação para avaliação e prevenção de acidentes cardíacos (HOPE), foi demonstrado que o ramipril reduz o número de mortes cardiovasculares, enfartes do miocárdio, AVCs, e reduz também a ocorrência de procedimentos de revascularização, IC, nefropatia diabética e desenvolvimento de diabetes, entre aqueles sem um diagnóstico prévio [60].

3.8.2.3.2.2. Mecanismo de ação

Baseia-se principalmente na inibição da ECA, com conseguinte inibição da degradação da bradicinina e ativação do sistema cinina-caliceína circulante e local, que poderá também contribuir para a vasodilatação periférica. Ocorre ainda uma redução das respostas ionotópicas cardíacas, uma diminuição da libertação de aldosterona (redução da retenção de sódio), um aumento da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras e a redução da atividade do SNS [18,22,40,58,59]. Estes últimos efeitos explicam o porquê deles apresentarem efeito terapêutico, mesmo em pacientes com baixa PRA [18].

Os IECAs parecem ser mais eficazes em pacientes jovens e de raça branca, enquanto nos doentes de raça negra, idosos ou com HTA predominantemente sistólica se revelam pouco efetivos. Uma possível

explicação para estes dados, poderá dever-se ao facto dos doentes negros hipertensos tenderem a ter níveis mais baixos de REN do que os doentes brancos hipertensos. Estudos comprovaram esta teoria, procedendo à administração concomitante de fármacos que aumentavam a PRA, como os diuréticos, tendo-se verificado uma anulação das diferenças raciais na resposta ao tratamento com IECAs [18,40].

3.8.2.3.2.3. Farmacocinética

A maioria dos IECAs são administrados como pró-fármacos (exceção para captopril e lisinopril), que permanecem inativos até esterificação no fígado (Figura 3.16). Estes pró-fármacos têm uma maior biodisponibilidade oral quando comparados com os fármacos ativos (Figura 3.17) [40,61].

Os alimentos podem influenciar a absorção de vários IECAs. A quantidade de fármaco absorvido é reduzida até 35% no caso de perindopril, captopril e quinapril. No caso do fosinopril, ocorre um ligeiro atraso na taxa de absorção, sem que haja qualquer efeito sobre a quantidade total absorvida. O efeito da alimentação

sobre a absorção pode ser evitado, se o doente tomar a medicação cerca de uma hora antes da refeição [40,61].

A duração da ação de um IECA é determinada principalmente por duas propriedades: o tempo de semivida e a capacidade de ligação aos tecidos. Assim, fármacos com um tempo de semivida curto mas elevada capacidade de ligação aos tecidos (quinapril), ou fármacos com fraca capacidade de ligação aos tecidos, mas um tempo de semivida elevado (lisinopril) possuirão um largo

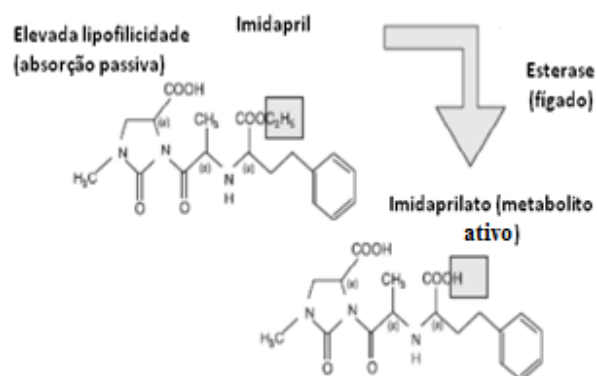


Figura 3.16 Estruturas químicas do imidapril e imidaprilato. O radical C₂H₅ do pró-fármaco (ilustrado na caixa a cinzento) é removido por uma esterase hepática não específica (efeito de 1º passagem), sendo substituído por um átomo de hidrogénio, de modo a formar o metabolito ativo, o imidaprilato (Adaptada de [62]).

período de atividade (cerca de 24 horas). O captopril possui uma curta duração de ação, devido a uma fraca ligação aos tecidos e um baixo tempo de semivida.

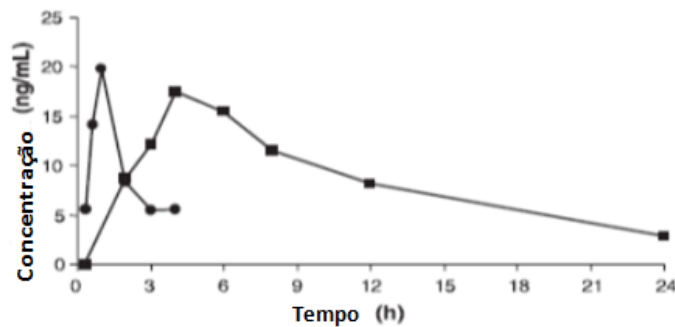


Figura 3.17 Representação das concentrações plasmáticas de imidapril (●) e de imidaprilato (■) após uma dose de 0,25 MG/kg do pró-fármaco. Este último é rapidamente absorvido e transformado no fármaco ativo (Adaptada de [62]).

Estas características condicionam o sucesso de uma única toma diária [40,61].

Todos os inibidores da ECA são predominantemente

excretados pelos rins.

Dentro desta classe, verifica-se que o

captopril

(metabolizado pela enzima CYP2D6) é eliminado quer na forma inalterada quer na forma de metabolitos dissulfito inativos, que o lisinopril não sofre metabolismo hepático pelo que é removido na urina inalterado, e que o enalapril sofre metabolização pela enzima CYP3A4 [40,61].

Não existem diferenças significativas entre os diferentes IECAs disponíveis, excetuando principalmente as referentes a alguns efeitos laterais específicos (ex: disgeusia no caso do captopril), preço e certos parâmetros farmacocinéticos (ver anexo 2). Este último aspeto é de grande importância porque influencia o número de administrações diárias e a manutenção de concentrações adequadas do fármaco ao longo das 24 horas. Neste particular, os fármacos de longa duração de ação são preferíveis [51].

3.8.2.3.2.4. Precauções

Devem ser usados com precaução na insuficiência hepática (IH) (especialmente os pró-fármacos). Os doentes medicados com IECAs que desenvolvem icterícia ou aumentos acentuados das enzimas hepáticas devem interromper a medicação com inibidores da ECA [51,59].

Raramente é observada hipotensão em doentes hipertensos sem complicações. É mais provável que ocorra hipotensão sintomática em doentes

hipertensos com depleção de volume e/ou sódio por terapêutica diurética intensa, restrição dietética de sal, diarreia, vômitos ou em hemodiálise [51,59].

Os doentes com IC apresentam um risco maior de hipotensão e quando se inicia o tratamento com um IECA recomenda-se uma dose inicial mais baixa. Tal como com outros antihipertensores, a redução excessiva da PA em doentes com isquemia cardiovascular ou doença cerebrovascular pode aumentar o risco de enfarte do miocárdio ou AVC [51,59].

Os doentes em risco de desenvolver uma hipercalemia incluem os que têm IR, diabetes *mellitus* e os que concomitantemente usam diuréticos poupadores do potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, ou os doentes que tomam outros fármacos associados com o aumento do potássio sérico (i.e. heparina). Recomenda-se a monitorização regular do potássio sérico [51,59].

Nos doentes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria do único rim funcional, tratados com inibidores da ECA, existe um risco aumentado de hipotensão e de IR [51,59].

Os doentes com IR (depuração da creatinina ≤ 40 ml/min) podem requerer doses reduzidas ou menos frequentes. A dose inicial deve ser ajustada em função da depuração da creatinina. Em doentes com função renal normal e sem outras complicações, a neutropénia e proteinúria raramente ocorrem [51,59].

O angioedema envolvendo a língua, glote ou laringe pode ser fatal. A terapêutica de emergência deve ser instituída [51,59].

Os inibidores da ECA devem ser usados com precaução em doentes com obstrução da válvula do ventrículo esquerdo e do fluxo [51,59].

O seu uso deve ser evitado na lactação e gravidez [51,59].

3.8.2.3.2.5. Contraindicações

A estenose da artéria renal (bilateral ou unilateral em doentes com rim único), a gravidez, a hipercalemia e a hipersensibilidade (ex: antecedentes de angioedema a qualquer IECA), constituem contraindicações ao uso dos IECAs [17, 40,51,59].

3.8.2.3.2.6. Reações adversas

Uma vantagem dos IECAs é a relativa ausência de efeitos secundários. O aumento dos valores de ureia e creatinina, especialmente se houver hipoperfusão renal grave, desencadeada pela IC descompensada, estenose da artéria renal (bilateral ou unilateral em doentes com um rim único), depleção do volume e/ou hipotensão marcada (pode ocorrer após a primeira toma), são uns dos efeitos secundários frequentes [18, 22, 40, 59].

A IR aguda (proteinúria com características nefróticas e possivelmente causada pelos fármacos com grupo sulfidril) poderá surgir, mas geralmente é reversível com a descontinuação do IECA. A hipercalemia (devido à diminuição da produção de aldosterona) pode desenvolver-se em pacientes com doença renal intrínseca, acidose renal tubular do tipo IV (comum em diabéticos), em idosos, em doentes que tomam suplementos de potássio ou em doentes medicados com diuréticos poupadores de potássio [18,40]. A tosse crónica seca (provavelmente desencadeada por níveis aumentados de bradicinina) é comum, estando presente em mais de 10% dos doentes, requerendo-se nestes casos a substituição por outro anti-hipertensor [18, 22, 40, 59].

Podem ainda ocorrer tonturas, podendo estas não estar relacionadas com o grau de redução da pressão sanguínea, palpitações e taquicardia [18,59].

As perturbações hematológicas (neutropenia, anemia e trombocitopénia), erupções cutâneas e alterações do paladar (disgeusia) são vistas com maior frequência nos doentes tratados com fármacos contendo o grupo sulfidril (captopril), mas muitas vezes desaparecem com a continuação da terapia [18, 41, 59].

O angioedema (caracterizado por um inchaço localizado dos lábios, língua, boca, garganta, nariz ou outras partes da cara) é um efeito secundário raro (<1%) mas potencialmente perigoso e característico desta classe de anti-hipertensores, ocorrendo possivelmente devido à inibição da degradação da bradicinina [18,22,58].

3.8.2.3.2.7. Interações

Recomenda-se precaução quando estes fármacos são utilizados concomitantemente: com AINEs (atenua os efeitos dos IECAs), diuréticos poupadores de potássio (especialmente se houver algum grau de IR), suplementos de potássio ou substitutos do sal, lítio (aumento do risco de toxicidade por aumento das concentrações séricas), neurolépticos e antidepressores (risco acrescido de hipotensão ortostática) [40, 51,59].

Também os doentes medicados com insulina e antidiabéticos orais (possibilidade de diminuição dos valores de glicémia), nitroglicerina e outros vasodilatadores (administração desfasada ou doses diminuídas), alopurinol, procainamida, citostáticos ou fármacos imunossuppressores (risco aumentado de leucopénia), bem como simpaticomiméticos, devem ser alertados [40, 51,59].

3.8.2.3.3. Antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAs)

3.8.2.3.3.1. Considerações gerais

Os ARAs são anti-hipertensores de 1.^a linha. Porém, o seu interesse não se esgota no tratamento da HTA, pois têm sido utilizados com sucesso, na sua maioria, no tratamento da IC ou em doentes (cl clinicamente estáveis), com disfunção ventricular pós enfarte, especialmente quando há intolerância aos IECAs (não interferem com a degradação das cininas e por isso mesmo não é de esperar com o seu uso, a ocorrência de tosse seca e angioedema). Podem também ter utilidade na prevenção e retardamento da progressão da nefropatia diabética [51,63,64].

Os ARAs foram desenvolvidos para superar algumas das deficiências dos IECAs:

- I. Inibição competitiva do IECA que resulta num aumento da REN e dos níveis de angiotensina I, que pode contrariar o bloqueio;
- II. A ECA é uma enzima pouco específica, tendo substratos para além da angiotensina I, incluindo a bradicinina e outras taquicininas, pelo que o IECA pode originar uma acumulação destes substratos;

- III. A produção de angiotensina II pode ocorrer através de vias não dependentes da ECA, não sendo afetadas pelo tratamento com IECAs;
- IV. Certos efeitos adversos específicos estão associados com os efeitos inibidores sobre a ECA, pelo que os ARAs podem trazer vantagens terapêuticas por interagirem seletivamente com os recetores (nomeadamente os de tipo 1).

No que toca a diferenças étnicas, os doentes negros parecem obter melhores resultados terapêuticos com os ARAs, comparativamente aos IECAs [18,33, 65].

3.8.2.3.3.2. Mecanismo de ação

Os ARAs impedem a ligação da Angiotensina II ao seu recetor de tipo 1 por um mecanismo de antagonismo competitivo, pelo que os efeitos promovidos por esta relação são reduzidos [63,64].

De uma forma geral, antagonizam os efeitos da angiotensina II no recetor do tipo 1, pelo que inibem a vasoconstrição induzida; a libertação de aldosterona, de catecolaminas e de ADH; o consumo de água; a resposta hipertrófica e a ativação do SNS [46, 63,64].

3.8.2.3.3.3. Farmacocinética

Tal como acontece nos IECAs, também os ARAs podem ser administrados como fármacos ativos ou como pró fármacos. O metabolito ativo é o principal responsável pelos efeitos terapêuticos. O candesartan e o olmesartan são pró-fármacos que sofrem ativação metabólica durante a absorção a partir do trato gastrointestinal [63]. O losartan sofre ativação formando o seu metabolito ativo (E-3174) numa via catalisada pelo CYP 2C9 [66].

Podem ser tomados com ou sem alimentos, no entanto é importante que a toma seja efetuada sempre à mesma hora para que a concentração plasmática seja constante ao longo do dia [64,65].

Os ARAs apresentam um quadro clínico semelhante, no entanto, apresentam perfis farmacocinéticos diferentes, que podem conduzir a diferenças na eficácia (ver anexo 3) [63].

Tal como os IECAs, também os ARAs possuem diferenças no tempo de semivida, pelo que os novos fármacos desta classe (candesartan, irbesartan, telmisartan e olmesartan) conseguem um controlo da PA por mais tempo (cerca de 24 horas) do que os fármacos mais antigos (losartan e valsartan). Por conseguinte, a efetividade com uma única toma diária é mais facilmente alcançada com os fármacos recentes, sendo estes hoje em dia preferíveis aos anteriores [63].

Neste grupo encontramos apenas dois fármacos que sofrem metabolismo hepático pelo citocromo P450: o losartan e o irbesartan, utilizando como enzima metabolizador o CYP2C9. O telmisartan, o olmesartan e o candesartan são eliminados na forma inalterada [61].

3.8.2.3.3.4. Precauções

Deve evitar-se o seu uso na gravidez e em doentes que apresentem depleção de volume. Tal como acontece com outros fármacos vasodilatadores, a sua utilização exige precaução em doentes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, estenose aórtica e estenose mitral [17,22,51,63,65] .

Devem ser usados também com precaução em doentes com estenose da artéria renal (bilateral ou unilateral em doentes com rim único), na IR, em doentes com problemas hepáticos e nas glândulas suprarrenais, bem como em doentes com níveis aumentados de potássio [17,22,51,63,65].

3.8.2.3.3.5. Contraindicações

O uso de ARAs está contraindicado no segundo e terceiro trimestres de gravidez, no aleitamento e na obstrução biliar [65].

3.8.2.3.3.6. Reações adversas

São fármacos geralmente bem tolerados. Porém com o seu uso podem ocorrer reações adversas tais como cefaleias, tonturas, astenia, perturbações gastrointestinais, inchaço dos lábios, língua e face, dores musculares e hipercaliemia [22,51,63-65].

Apresentam ainda, um risco de hipotensão, IR em pacientes com estenose da artéria renal bilateral [18] e risco de alterações nos valores sanguíneos, nomeadamente: aumento dos níveis de lípidos

(hipertrigliceridemia), aumento dos níveis de ácido úrico (hiperuricemia), e aumento nos testes de função hepática e muscular [65].

3.8.2.3.3.7. Interações

Tal como para os IECAs, o uso concomitante destes fármacos com suplementos de potássio, com diuréticos poupadores de potássio e/ou heparina pode agravar o risco de hipercaliemia. Pode ainda haver aumento das concentrações do lítio quando utilizado concomitantemente com os ARAs [51,64,65].

Nos doentes com IR, deve-se proceder à determinação periódica dos valores de creatinina e de potássio séricos [51,64,65].

Os AINEs reduzem também o efeito anti-hipertensor dos ARAs e podem favorecer a ocorrência de IR aguda [51,64,65].

Também os descongestionantes contendo pseudoefedrina aumentam a PA, pelo que a sua utilização deve ser evitada em doentes com HTA e medicados com ARAs [64].

Alguns antiácidos, podem diminuir a ação anti-hipertensiva desta classe de fármacos, pelo que a toma conjunta deve ser evitada [65].

Comparando toda esta classe verifica-se que o losartan apresenta o maior potencial para interações com substratos ou inibidores do citocromo P450 (por exemplo: fluconazol). Não têm sido relatadas interações significativas envolvendo o valsartan, irbesartan ou candesartan [63].

4. Farmacogenômica do eixo renina-angiotensina: relevância na suscetibilidade e terapêutica da HTA

Estudos anteriores demonstraram que até 50% [28, 67, 68] da variabilidade da PA pode ser explicada por fatores genéticos, no entanto, os principais genes envolvidos nessa regulação, necessitam ainda de ser identificados [28]. Múltiplos estudos têm sido realizados com o intuito de se identificar os genes de suscetibilidade para o aumento da PA, especialmente desde que foi feita a descodificação do genoma [67].

Um SNP é uma alteração numa sequência de DNA onde varia um único nucleótido (A, T, C ou G) no genoma, diferindo entre membros da mesma espécie biológica, ou entre cromossomas emparelhados de um indivíduo. Por exemplo, um SNP pode alterar a sequência de DNA de AAGGCTAA para ATGGCTAA [69].

Para que esta variação seja considerada um SNP, tem de ocorrer em pelo menos 1% da população. De facto, verifica-se que estas alterações representam cerca de 90% das variações genéticas, ocorrendo sempre a cada 100 a 300 bases dos 3 biliões de bases do genoma. Estima-se, pois, que existam cerca de 10 milhões de SNPs na população humana [69].

Tendo em conta a abundância de SNPs no genoma humano, é de esperar que um ou mais SNPs ocorram em genes que codificam para componentes envolvidos na regulação da PA, contribuindo então para a elevada variabilidade interindividual [68].

Podem existir SNPs na região codificante (podendo ser silenciosos ou não), em que a função de enzimas, recetores ou transportadores pode estar modificada; ou SNPs presentes em regiões regulatórias, podendo interferir com os níveis de expressão dos genes. De realçar, que a incidência dos SNPs apresenta uma extensa variabilidade interétnica. É pois, sobre estas alterações que a farmacogenômica se debruça, não esquecendo, no entanto, o outro grupo de alterações (inserções, deleções, inversões e repetições) [61,68,69].

A farmacogenômica procura, então, entender como diferenças genéticas, podem influenciar a variabilidade interindividual na resposta a um determinado fármaco [28,30].

Sozinhas ou em associação (*linkage disequilibrium, LD*), estas alterações alélicas (SNPs) podem ser utilizadas como potenciais marcadores farmacogenômicos na previsão da resposta individual, tanto em termos de PK como em termos de PD [28,30,68,70]. Assim, as alterações genéticas presentes nos genes que controlam a PK irão afetar a absorção, distribuição, metabolização e excreção dos fármacos. Por outro lado, as alterações nos genes que condicionam a PD irão afetar a interação do fármaco com o seu alvo terapêutico e consequentemente o seu efeito a nível global [70].

O risco-benefício de um fármaco deve então ter conta a presença destas variações alélicas e o seu efeito em termos de eficácia, segurança ou ambas [70].

O ERA é uma cascata proteolítica que desempenha um papel-chave na regulação da PA bem como na manutenção do equilíbrio de fluídos e eletrólitos [29,43]. Depreende-se então, que os genes ligados a este eixo estejam envolvidos na suscetibilidade à HTA. São eles: o gene da REN, do AGT, da ECA, e do R1AII [29,71].

Neste trabalho, irão ser abordados alguns dos polimorfismos mais relevantes na variabilidade da resposta (tanto em termos de PK como em termos de PD) aos agentes que atuam sobre o ERA.

4.1. Genes que condicionam a resposta ao inibidor da renina (aliscireno)

4.1.1. Farmacodinâmica

A REN, é o fator limitante do ERA, pelo que desempenha um papel crucial na regulação da PA. Conseqüentemente, o gene que codifica para esta proteína pode ser um potencial candidato para o aparecimento de HTA [71,72].

O gene da REN humana está localizado no cromossoma 1q32, tem 12,5 Kb de comprimento, e inclui 10 exões e 9 intrões [71,73,74].

De acordo com o NCBI, as variantes genéticas conhecidas do gene da REN humana incluem 7 SNPs nos exões 1, 2, 3, 9, e 10. Destes, apenas o SNP no exão 9 (1051G>A) resulta numa alteração de

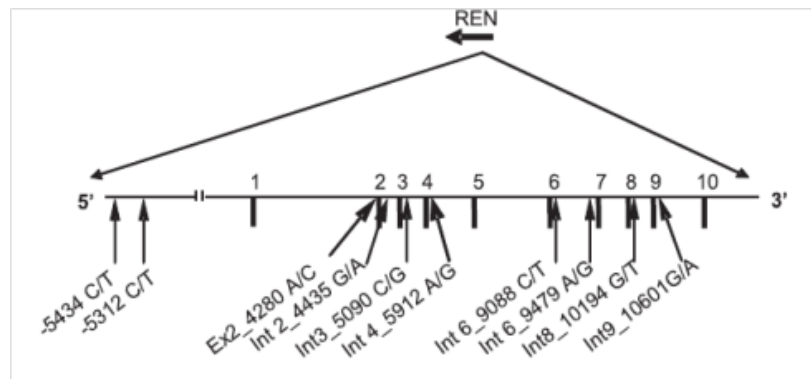


Figura 4.18 Representação diagramática do gene da renina – Cromossoma 1,q32 (Adaptada de [72]).

aminoácido (V351I). Até à data, não têm sido identificados SNPs nos exões 4, 5, 6, 7, e 8 [71,74]. Existem ainda alterações na região reguladora: - 4021 C>T cujo efeito não se conhece ao certo, e as variações alélicas na região distal (*enhancer* de -5777 a - 5312): -5434C>T e - 5312 C>T, que leva a um aumento de cerca de 45% da atividade transcripcional da REN, quando

comparado com o alelo de referência (5312C) [72,73,74].

Para além dos SNPs anteriormente referidos, existem ainda 7 variações intrónicas (Figura 4.18) [72].

Os valores de correlação (r^2) entre os

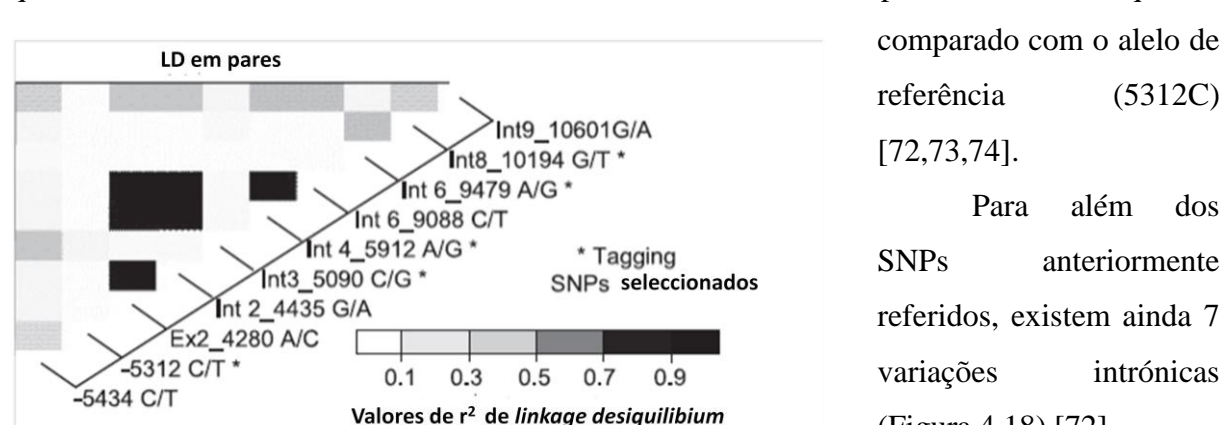


Figura 4.19 LD entre SNPs do gene que codifica para a renina. Os tagging SNPs estão identificados com um asterisco (Adaptado de [72]).

polimorfismos representados na figura 4.18 variam entre 0,07 e 0,98, permitindo a identificação de cinco tag SNPs (tSNPs – figura 4.19). De realçar que um tSNP é um SNP

típico presente numa região do genoma com um elevado *LD* (associação não aleatória de alelos em dois ou mais *loci*). É assim possível identificar variações genéticas, sem a genotipagem de cada SNP presente numa região cromossómica [72].

Existem ainda duas isoformas (diferem na sequência de aminoácidos, mas catalisam a mesma reação), possuindo os primeiros exões e os padrões de expressão diferentes. As mutações nesta protease causam hiperproreninemia familiar [73].

Doentes hipertensos com níveis de REN plasmática elevada são mais suscetíveis do que aqueles com níveis de REN normal ou baixa, de experimentarem enfarte do miocárdio. Como seria de esperar, a resposta a fármacos anti-hipertensivos difere dependendo dos níveis desta no plasma do doente [72].

Moore e Vangjeli et al verificaram que os portadores do alelo - 5312 T, possuíam uma PA mais elevada do que os portadores do alelo de referência, visto que este polimorfismo aumenta os níveis de expressão de REN. Este efeito é independente da idade e do sexo, e a magnitude do efeito na PA (diastólica e sistólica) associado à presença do alelo leva a um aumento entre 2,7 mm Hg e 1,5 mm Hg. [43,72].

Relativamente à PRA, tanto para os homozigotas como para os portadores do polimorfismo - 5312 C>T, não existe diferença significativa quer antes ou após o tratamento com aliscireno e losartan.

Assim, tanto com o losartan como com o aliscireno, quanto maior for a PRA pré-tratamento, maior será o decréscimo final da PA. Contudo, existem diferenças significativas quanto à redução da PA para os portadores desta variação genética, utilizando um ou outro fármaco. De facto, a PA noturna sofre maiores reduções com losartan 100 mg por dia em portadores do

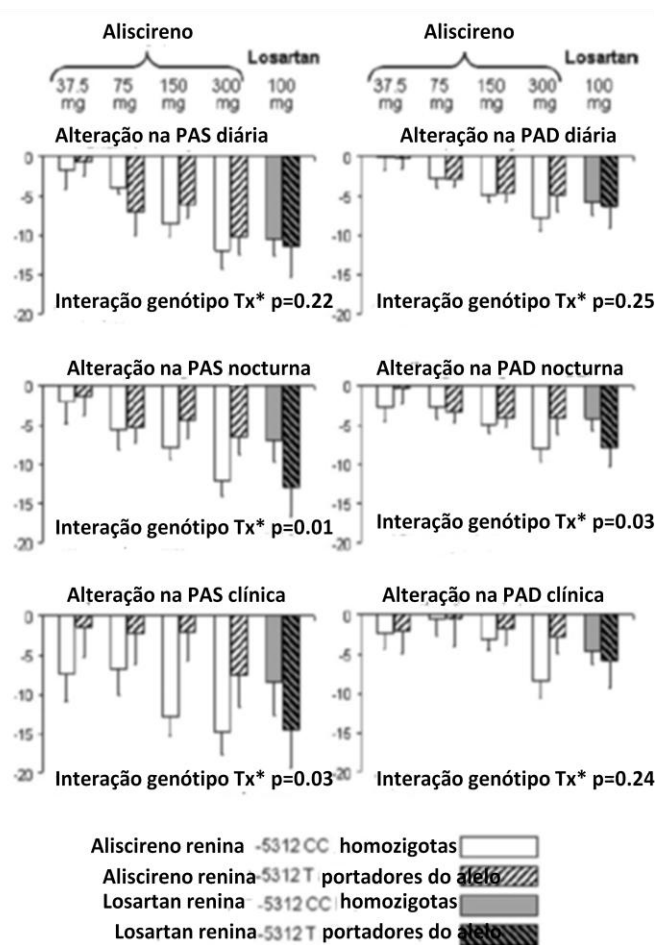


Figura 4.20 Reduções médias da PA clínica e de ambulatório em resposta a 37,5, 75, 150 e 300 mg de aliscireno; e 100mg de losartan, para os indivíduos com genótipo CC e portadores do alelo T para o SNP -5312 C>T (Adaptada de [72]).

alelo - 5312T do que nos homozigotas CC, enquanto que com aliscireno 150 a 300 mg por dia, se verificou o contrário, ou seja, as alterações na PA foram menores para os portadores do que para os homozigotas de referência (Figura 4.20) [72].

Assim, este polimorfismo localizado no *enhancer* contribui para a variação da PA em brancos e também parece prever a resposta a fármacos inibidores do ERA. Estas evidências sugerem que a genotipagem neste *locus* pode ajudar na identificação da suscetibilidade ao desenvolvimento de HTA e na seleção da terapêutica mais apropriada [72].

Mais recentemente, o polimorfismo no exão 9 (1050G>A) tem sido associado a HTA e PRA elevada na população japonesa (Figura 4.21). Esta alteração provoca uma alteração na atividade enzimática da REN. Os doentes com o genótipo G/G possuem um aumento da

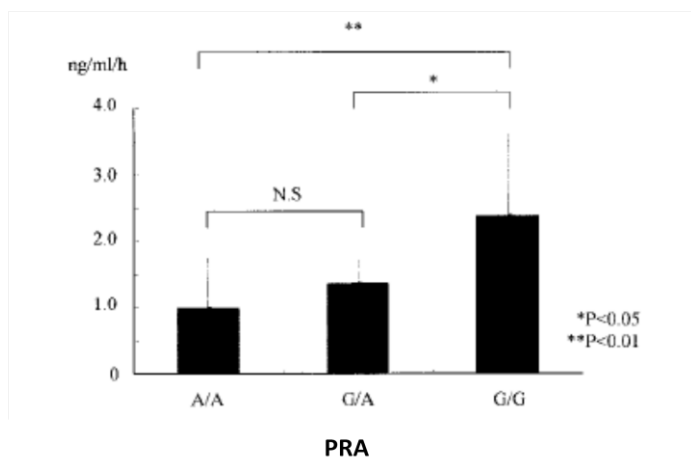


Figura 4.21 Níveis de PRA para os diferentes genótipos proporcionados pelo SNP 1050G>A. NS significa não significativa. A informação é dada como média \pm desvio padrão (Adaptada de [71]).

atividade da REN, pelo que nestes casos poderá ser necessário o aumento da dose de inibidor para uma maior efetividade do tratamento anti-hipertensivo [43,52,71,72].

Também as variantes - 4021C>T e -3212C>T têm sido associadas à HTA em americanos de descendência africana, mas não em americanos de descendência europeia [43,72].

A HTA essencial associada a baixos níveis de REN (PRA \leq 0,9 ng de angiotensina I por L por segundo) e associada à sensibilidade ao sal, resposta inefetiva aos diuréticos e uma história de doença favorável, ocorre maioritariamente em doentes idosos, de raça negra e com diabetes *mellitus*. Embora estas características pareçam estar associadas ao desenvolvimento da doença, as causas genéticas não deixam de ser prováveis, porém, não estão ainda definidas [75].

Suspeita-se que polimorfismos, como por exemplo, o SNP Gly460Trp no gene da α -aducina, proteína do citoesqueleto que parece estar envolvida no transporte de iões através da membrana celular, possa ter um papel crucial na relação sensibilidade ao sal e PA, quer sozinho quer em combinação com polimorfismos no gene responsável pela síntese da

aldosterona (CYP11B2: -344C>T), e por isso estejam entre os fatores genéticos predisponentes [75].

Apesar de fugir do âmbito deste trabalho, o polimorfismo no gene da α -aducina (Gly460Trp), pode beneficiar a efetividade do tratamento anti-hipertensivo com diuréticos tiazídicos em doentes com este tipo de HTA [31].

4.1.2. Farmacocinética

Como mencionei anteriormente, apenas 1,3 % da dose administrada de aliscireno sofre metabolização pelo CYP3A4, originando metabolitos oxidados [52,55,57].

O CYP3A4 existe maioritariamente no fígado humano (~ 40%) e metaboliza mais de 50% dos fármacos disponíveis no mercado. Os polimorfismos genéticos nesta enzima parecem ser mais prevalentes em caucasianos, porém nenhuma associação clínica foi estabelecida [76].

Tal como para qualquer outro fármaco, havendo alterações no metabolismo, haverá modificações na biodisponibilidade do fármaco [76].

Apresento de seguida alguns dos polimorfismos mais relevantes para o gene CYP3A4 e que poderão deste modo, interferir com o metabolismo do aliscireno (Tabela 4.8).

Como se pode verificar os polimorfismos causadores das substituições M445T e F189S provocam uma diminuição da atividade da enzima, havendo por conseguinte uma diminuição da formação de metabolitos oxidados e uma maior disponibilidade de aliscireno para ser eliminado inalterado por via hepatobiliar e renal [52,55,57,76].

Tabela 4.8 – Polimorfismos funcionais mais comuns no gene que codifica para a enzima CYP3A4(Adaptada de [76]).

Variantes alélicas comuns	Polimorfismo/ substituição	Frequência alélica (%)			Efeito funcional
		Caucasiana	Asiática	Africana	
CYP3A4					
CYP3A4*1B	Região 5'	2-9	0	35-67	Alteração da expressão
CYP3A4*2	S222P	2.7-4.5	0	0	Alteração da atividade dependente do substrato
CYP3A4*3	M445T	1.1			↓Atividade
CYP3A4*17	F189S	2.1			↓Atividade
CYP3A4*18	L293P	0		1	↑Atividade

Por outro lado, a variante alélica CYP 3A4*18 leva a um aumento da atividade da enzima e conseqüentemente maior será a percentagem de aliscireno eliminada por esta via [76].

Em termos de transporte, a PgP é a principal responsável pela biodisponibilidade do fármaco (razão pela qual esta é baixa), visto que se encontra envolvida tanto na absorção intestinal como na excreção biliar (Figura 4.22) [55, 77].

Este transportador, também conhecido como transportador de efluxo com domínio de ligação ao trifosfato de adenosina, subfamília B, membro 1 (ABCB1), é um transportador de efluxo expresso em tecidos com função de barreira ou de secreção [78].

Um SNP, comum e sinónimo no gene que codifica para a proteína de múltipla resistência a fármacos (MDR1) também chamada de PgP, 3435C>T, tem sido associado a uma reduzida expressão e função deste transportador *in vitro*, e aumento das concentrações plasmáticas dos seus substratos *in vivo*. O mecanismo pelo qual tal acontece não é ainda totalmente entendido, mas tem sido sugerido que o polimorfismo 3435C>T afeta a estabilidade do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) do gene ABCB1. Alternativamente, estas associações podem ser explicadas por *LD* entre este polimorfismo e uma variação de outra sequência funcional, ou porque o anteriormente sugerido forma um haplótipo conferindo uma atividade alterada da PgP [78].

O polimorfismo 3435C>T está em forte *LD* com os polimorfismos 1236C>T (sinónimo) e 2677G>T/A (Ala893Ser/Thr) presentes no mesmo gene [78].

Os estudos revelam, no entanto, que os haplótipos que resultam destes SNPs (combinação de alelos em locais adjacentes (*loci*)) presentes num dado cromossoma e que são

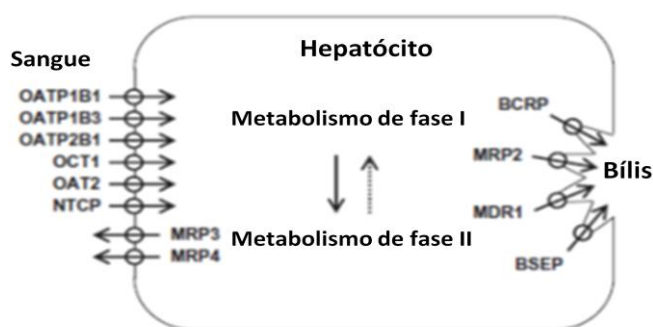


Figura 4.22 Papel dos transportadores que afetam a captação hepática, a excreção de fármacos, bem como a interação entre estes e o metabolismo hepático de fase I e II. BCRP – Proteína de resistência no cancro da mama; BSEP – bomba de exportação de ácidos biliares; MDR – proteína de múltipla resistência a fármacos; MRP – Proteína associada à resistência múltipla a fármacos; NTCP – Polipéptido cotransportador de taurocolato de sódio; OAT – Transportador de aniões orgânicos; OATP – Polipéptido transportador de aniões orgânicos; OCT – Transportador de cátions orgânicos (Adaptada de [79]).

transmitidos em conjunto) ABCB1 TTT e ABCB1 CGC não têm qualquer efeito na PK do aliscireno [78,80].

Deste modo, as discrepâncias interindividuais poderão ser devidas à variabilidade na fisiologia gastrointestinal, ou outros fatores afetando a atividade de diferentes enzimas e transportadores [78,80]. Por fim, também a variabilidade nos transportadores de influxo (Figura 4.22), como o OATP, poderá conduzir a uma menor disponibilidade do fármaco, dado que o SNP 521T>C no gene que codifica para o transportador de solutos aniônicos orgânicos 1B1 (SLCO1B1) que codifica o OATP1B1 diminui a capacidade de transporte desta proteína [76,79].

4.2. Genes que condicionam a resposta aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs)

4.2.1. Farmacodinâmica

4.2.1.1. Angiotensinogénio

O gene que codifica para o AGT está localizado no cromossoma 1q42-q43, abrange 12 a 13Kb e contém 5 exões. Um grande número de SNPs tem sido descoberto na região 5', 3', exões e intrões deste gene.

Comummente estudados são os SNPs: -18C>T, -217G>A, -6G>A, -532C>T e -20A>C localizados na região promotora, e os SNPs localizados na região codificante: 31T>C, 704T>C (M235T - localizado no exão 2 – Figura 4.23), T174M, M268T e T207M (estes últimos três expressos em termos de substituições de aminoácidos) [73,74, 81-84].

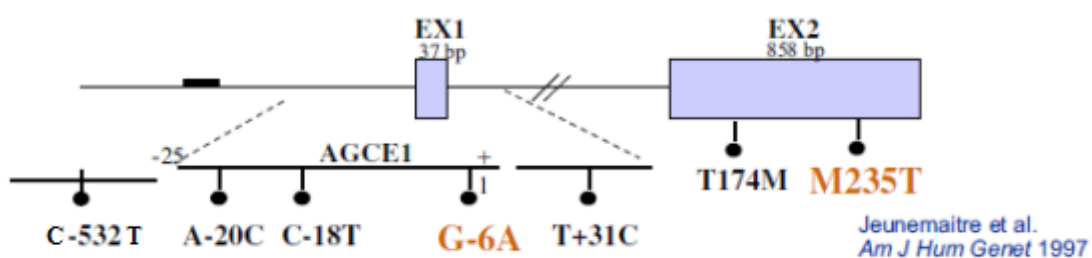
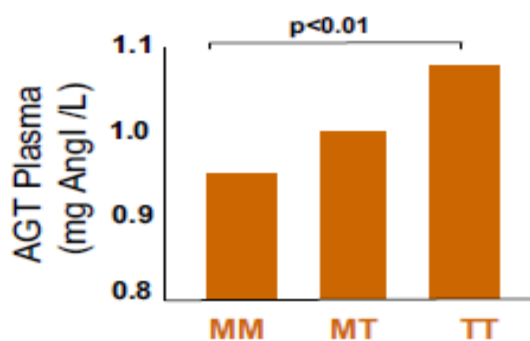


Figura 4.23 Polimorfismos no gene que codifica para o angiotensinogénio (Adaptada de [74]).

O polimorfismo M268T encontra-se em fraco *LD* com o SNP T207M, pelo que este haplótipo não se encontra associado ao aparecimento de HTA [84].

Por outro lado, Jeunemaitre e colaboradores, sugeriram que o polimorfismo M235T (expresso em termos de substituição de aminoácidos) no gene do AGT no estado homocigótico TT está associado a um aumento de aproximadamente 10 a 20% de AGT



Schunkert et al.
Hypertension 1997

Figura 4.24 Relação entre os níveis plasmáticos de angiotensinogênio e os diferentes genótipos para o SNP M235T (Adaptada de [74]).

plasmático (Figura 4.24) e um *odds ratio* para o desenvolvimento de HTA (Figura 4.25) de cerca de 1,2 a 1,95 em comparação com o genótipo de referência (MM) [81,85,86].

A frequência do alelo 235T é significativamente ($P < 0,001$) mais elevada entre os indivíduos negros (82 a 84%) do que entre os asiáticos (77%) e os brancos (42 a 44%). Entre os doentes negros com HTA, o genótipo TT está associado a um risco (*hazard ratio*) de 3,3 de desenvolvimento de eventos coronários

($P = 0,02$) – Tabela 4.9 [86, 88].

Também o alelo -217A no promotor do gene AGT está altamente relacionado com a HTA em Americanos descendentes de Africanos devido a um aumento da ligação do recetor de glucocorticoides ao promotor [44].

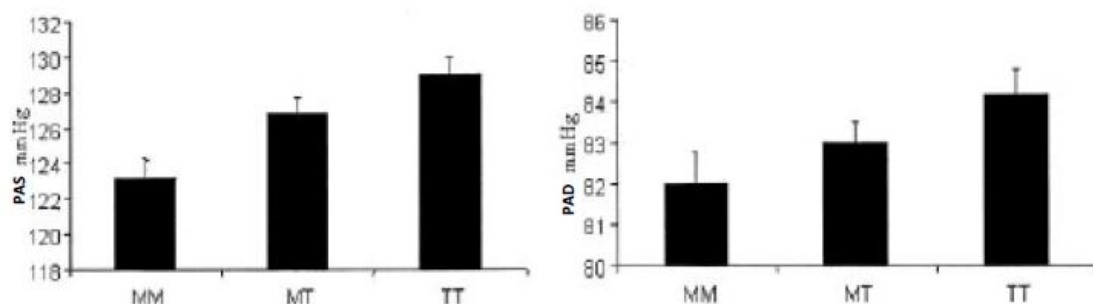


Figura 4.25 Valores de PAS e PAD para os possíveis genótipos do SNP M235T. Os valores médios e de desvio padrão estão expressos em mmHg (Adaptado de [87]).

Os sete SNPs anteriormente mencionados (-532C>T, -20A>C, -217G>A, -18C>T, 31T>C, M235T e T174M) estão em completo *LD* na maioria das populações com o alelo -6G>A e 235T (Figura 4.23). É o alelo -6A que parece ter maior atividade funcional, visto que aumenta em cerca de 20-40% os níveis de transcrição basal em comparação com o alelo -6G (também o SNP -532C>T influencia a concentração de AGT) [73,74,81-83,89].

Tiago e colaboradores, revelam ainda, que *in vitro* (mas não *in vivo*) o SNP -20A>C localizado na região promotora tem uma forte influência na relação IMC e PAS, visto que *in vitro* o alelo -20A promove a ligação do recetor de estrogénios, estimulando a transcrição basal de AGT. Sendo o AGT expresso em níveis significativos no tecido adiposo, acredita-se que este consiga produzi-lo. Se outros estudos corroborarem que o alelo -20A influencia o

efeito do IMC sobre a PA, então esta descoberta pode ser de extrema importância para os doentes hipertensos obesos [82,90].

Tabela 4.9 – Risco (*hazard ratio*) de ocorrência de eventos coronários recorrentes para indivíduos brancos e negros com genótipo TT. Valores ajustados para idade, história de diabetes *mellitus* e tipo de enfarte do miocárdio. * Indica o valor da interação para a diferença do risco entre os diferentes grupos (Adaptada de [86]).

TT:MM ou MT	Negros (N=145) Hazard ratio(HR) – 95% IC	Brancos (N=771) Hazard ratio(HR) – 95% IC	P para interação*
Todos	2.37 (1.05 a 5.36)	0.93 (0.65 a 1.33)	0.04
Hipertensos	3.28 (1.15 a 9.41)	0.82 (0.45 a 1.50)	0.02
Não hipertensos	1.23 (0.33 a 4.64)	1.00 (0.63 a 1.58)	0.77

Devido ao mecanismo de ação dos IECAs no ERA, é de esperar que a presença do polimorfismo M235T modifique a resposta a esta classe de fármacos.

Schelleman e colaboradores verificaram que o alelo T está associado a um maior risco de enfarte do miocárdio e AVC em indivíduos tratados com IECAs, no entanto, um outro estudo realizado por Bis e colaboradores relatou exatamente o contrário [81].

Goldenberg e colaboradores sugeriram que o tratamento com IECAs é indicado em doentes hipertensos negros com genótipo TT e com episódios prévios de enfarte do miocárdio [86].

Konoshita e colaboradores relataram que num estudo envolvendo 125 casos do polimorfismo M235T foi verificada a redução da PA em resposta ao tratamento com IECAs para o alelo T. No entanto, noutros estudos não se verificaram diferenças significativas em relação à redução da PA com os polimorfismos M235T e -6G>A (que pensa-se estar em *LD* com o M235T), em resposta ao tratamento com os mesmos fármacos [88,91,92]. Pode-se concluir, então, que presentemente a associação entre estas variações e a resposta aos IECAs é ainda controversa.

Um estudo recente realizado por Su e colaboradores revelou que o SNP M235T não está envolvido na resposta da PA ao tratamento com o IECA benzapril, mas que um novo SNP, rs7079 (11537C>A), está associado à redução da PA em resposta a este fármaco. Como este foi o primeiro estudo a mencionar o efeito deste SNP, nova pesquisa deve ser elaborada de modo a verificar a veracidade deste [92].

Em suma, as variações na resposta ao tratamento anti-hipertensivo devido aos polimorfismos do AGT são modestas (na melhor das hipóteses), pelo que a genotipagem

apenas destes polimorfismos não deverá auxiliar no aperfeiçoamento individual do regime terapêutico [93,94].

4.2.1.2. Enzima de conversão da angiotensina I (ECA)

O gene que codifica para a ECA tem 45 Kb, localiza-se no cromossoma 17q23.3, contém 26 exões e 25 intrões. Este gene origina uma proteína solúvel ou uma proteína de membrana com 2 domínios peptidase [73, 95-97].

Existem pelo menos três transcritos alternativos deste gene. O maior transcrito é conhecido como a forma somática ou endotelial, designando-se isoforma 1 e é expresso amplamente. A forma germinal ou testicular (expresso apenas no testículo), designa-se de isoforma 2, contém um exão alternativo na posição 50 e difere da isoforma 1, tanto na posição 50 como na 30. O terceiro transcrito, ou isoforma 3, contém também um exão alternativo na posição 50 da região codificante e tem uma região alternativa de *splicing* na posição 30 [73].

Mais de 100 polimorfismos têm sido identificados no *locus* da ECA, estando associada essa região cromossômica à PA em vários estudos [74]. O polimorfismo mais frequentemente estudado é uma inserção/deleção (I/D) de um fragmento de DNA com 287 pares de bases (Alu) no intrão 16 do gene da ECA. (Figura 4.26).

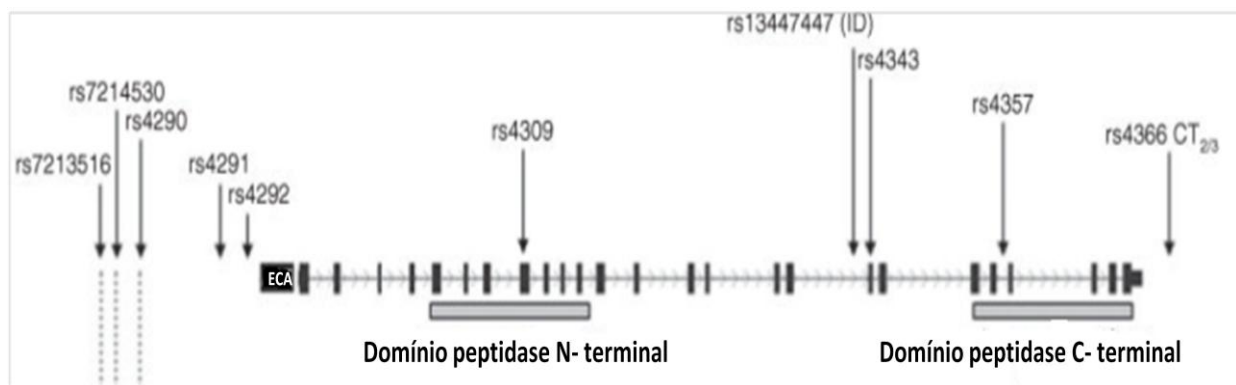


Figura 4.26 Polimorfismos no gene que codifica para a ECA (Adaptada de [95])

Este polimorfismo está em forte *LD* com outros SNPs localizados na região 3' e 5' do gene, produzindo dois clados distintos e distantes. O polimorfismo I/D contabiliza cerca de 40 a 50% da variação total da ECA plasmática e tecidual, em que o alelo D leva a um aumento da concentração plasmática de ECA e por conseguinte da sua atividade em cerca do dobro, de uma forma aditiva (com os indivíduos I/D tendo níveis intermédios, mas maiores que os indivíduos II).

O alelo D apresenta uma frequência de 56% em brancos, 60% em negros e 39% em asiáticos.

No entanto, isoladamente não parece ter um efeito preponderante na PA da população, inferindo-se então que este atua sinergicamente com outros polimorfismos da ECA e/ou outros genes [73,74,88, 94,98-100].

De facto, o SNP 2350G>A (rs4343) demonstra uma correlação mais forte com a atividade da ECA do que o polimorfismo I/D. Contudo, muito pouco se sabe sobre esta variante e o seu efeito na resposta a fármacos, visto que a maioria dos estudos se debruça apenas sobre o polimorfismo I/D [93]. Nawaz e colaboradores verificaram que o polimorfismo I/D e o SNP 2350G>A, conjuntamente, têm um papel importante na fisiopatologia da HTA. Além disso, estes polimorfismos modulam o risco de HTA na presença de ruído (Tabela 4.10) [98].

Foram descritos ainda por Rola e colaboradores níveis aumentados de ECA no plasma e uma associação com hipertrofia ventricular esquerda na presença do SNP 2350G>A [34].

Tabela 4.10 - Associação entre o ruído e a HTA, com os diferentes genótipos da ECA como modificadores desse efeito (Adaptada de [101]).

Alelos		Grupo	HTA (n=83)	Normotensos – NT (n=279)	OR (IC 95%) para HT vs NT
Polimorfismos ID da ECA	II	control	2	23	Referência
		exposto	10	39	2.948 (0.593 -14.65)
	ID	control	11	73	Referência
		exposto	30	70	2.844 (1.32 – 6.110)
	DD	control	5	35	Referência
		exposto	25	39	4.487 (1.549 – 12.99)
Polimorfismo G2350A da ECA	GG	control	7	63	Referência
		exposto	30	68	3.970 (1.628-9.681)
	GA	control	6	58	Referência
		exposto	23	60	3.705 (1.407-9.758)
	AA	control	5	10	Referência
		exposto	12	20	1.200 (0.330-4.360)

O polimorfismo I/D tem também sido associado ao risco de desenvolvimento de uma série de doenças cardiovasculares e cardiometabólicas, embora muitas conclusões permaneçam por confirmar. Entre elas encontram-se: fibrilhação atrial, intolerância à glucose, diabetes, nefropatia diabética, enfarte do miocárdio, HTA, aterosclerose (julga-se que os mecanismos através dos quais a ECA influencia a aterogénese envolvem os efeitos vasculares da angiotensina II e bradicinina), hipertrofia ventricular esquerda, IC (Tabela 4.11) e Alzheimer [93,100,102].

Estudos realizados em quatro populações europeias demonstraram que os sobreviventes de enfarte do miocárdio possuíam uma frequência significativamente maior do genótipo DD do que a população controle [100].

De facto, numa meta-análise, o genótipo DD foi associado a um *odds ratio* de 1.10 a 1.26 para o desenvolvimento de enfarte do miocárdio em doentes caucasianos. Outro estudo verificou ainda haver um risco acrescido para doença coronária de aproximadamente 20% para o mesmo genótipo. Posto isto, e tendo em conta que este polimorfismo aumenta a atividade do ERA, tornou-se vulgarmente aceite a ligação desta variante com a doença coronária [94].

Em grávidas, a presença do polimorfismo da ECA I/D foi, significativamente, mais comum naquelas com pré-eclâmpsia do que em grávidas normotensas [34].

Tabela 4.11 – Número de casos e taxa de incidência de IC, tendo em conta o genótipo para o polimorfismo I/D da ECA em NT e hipertensos. IR – taxa de incidência apresentada como número de casos para cada 1000 habitantes/ano com um intervalo de confiança de 95% (Adaptada de [102]).

Genótipo ECA	NT			HTA		
	Número de casos	Pessoas-anos	IR (95% IC)	Número de casos	Pessoas-anos	IR (95% IC)
II	67	6823.4	10 (8-12)	39	3020.2	13 (9-17)
ID	131	14970.7	9 (7-10)	138	7616.4	18 (15-21)
DD	88	8377.2	11 (8-13)	80	4075.2	20 (16-24)

Por outro lado, indivíduos hipertensos com genótipos II e DI (67% e 62%, respetivamente) têm uma prevalência significativamente maior de sensibilidade ao sal do que hipertensos DD (19%). Além disso, o aumento na PA em resposta ao consumo elevado de sal foi significativamente mais elevado em hipertensos II do que hipertensos DD (Tabela 4.12) [103].

Tabela 4.12 – Resposta da PA à ingestão de elevadas quantidades de sal, consoante os diferentes genótipos para o polimorfismo I/D da ECA (Adaptada de [103]).

Genótipo	Aumento da PAS 24h, mmHg	Aumento da PAD 24h, mmHg
Polimorfismo I/D da ECA		
DD (n=16)	1.2±5.9	-0.2±4.2
DI (n=20)	5.0±7.3	2.4±6.1
II (n=12)	9.8±8.1	5.2±4.2
Valor P ANOVA	0.0118	0.0274

Na região promotora do gene da ECA, três SNPs: rs7213516, rs7214530 e rs4290, localizados em regiões conservadas a montante (2–3 Kb) do codão de iniciação, parecem estar associados a uma redução da expressão de mRNA (Figura 4.26). São comuns em Americanos de descendência Africana, mas a sua frequência é baixa em caucasianos e intermédia em Hispânicos [95].

Os níveis de expressão de mRNA alélico estão fortemente ligados com estes três SNPs ($P \leq 0.0001$), mas devido ao *LD* entre eles, torna-se difícil concluir qual deles é o polimorfismo funcional. O SNP rs7214530 faz parte da zona de reconhecimento do fator de transcrição cardíaco (MEF2), previamente relacionado com as DCVs. Devido ao forte *LD* deste SNP com rs4290, esta variante não pôde ser genotipada, no entanto os outros SNPs (rs7213516 e rs4290) estão associados a vários eventos cardiovasculares ($P < 0.001$) [95].

Devido à fraca expressão de ECA, os autores deste estudo sugerem a hipótese de que a resposta aos IECAs seja potenciada nos indivíduos com estes polimorfismos [95].

Também na região que codifica o domínio com atividade catalítica do gene da ECA, outros polimorfismos têm vindo a ser estudados: 12269G>A, 17888C>T e 20037G>A. Os primeiros dois encontram-se em forte *LD* ($D' = 0.88$) (Figura 4.27) [96].

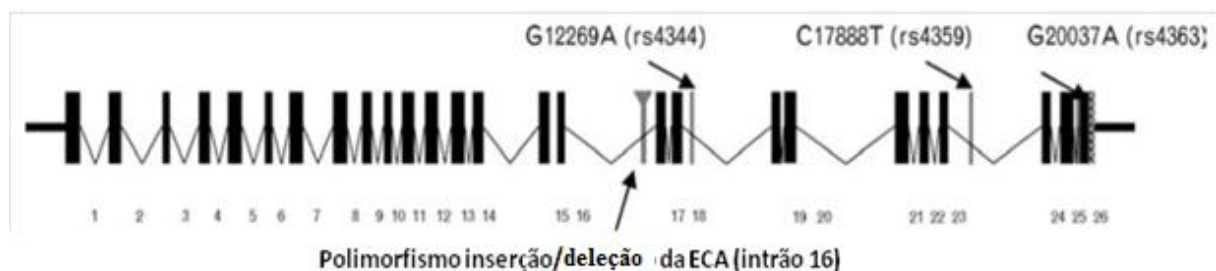


Figura 4.27 Alguns dos polimorfismos do gene que codifica para a ECA. Os retângulos representam os exões (numerados de 1 a 26), enquanto as linhas diagonais que ligam os exões representam os intrões. O polimorfismo I/D localiza-se no intrão 16 (Adaptada de [96]).

Estudos envolvendo estas variantes evidenciaram que os homocigotas em qualquer destes dois locais polimórficos (12269G>A e 17888C>T) respondem mais rapidamente ao ramipril do que aqueles com genótipo heterocigótico. Tal poderá dever-se ao facto do SNP 12269G>A estar em *LD* com o polimorfismo I/D ($D' = 0.98$) [96].

Tem sido sugerido que o polimorfismo I/D pode regular o *splicing* alternativo do mRNA da ECA. Se assim for, os indivíduos com um genótipo homocigota (I/I e D/D) expressariam cópias idênticas de mRNAs e conseqüentemente de proteínas. Por outro lado, aquele com um genótipo I/D, podem expressar duas versões diferentes da proteína [96].

Assim, se uma enzima normalmente existe no estado de homodímero, então, duas isoformas podem formar heterodímeros, conseqüentemente com atividade catalítica diferente do homodímero, ou então essas diferentes isoformas podem não dimerizar de forma eficaz. No caso da ECA, os IECAs convertem monómeros da ECA em homodímeros, pelo que este processo de dimerização pode interromper a atividade da ECA, ou talvez a sinalização intracelular mediada por esta na membrana das células endoteliais [96].

O polimorfismo 4656 (CT)_{2/3} na região 3' não traduzida (UTR) do gene que codifica para a ECA consiste numa repetição de dois ou três nucleótidos CT. O genótipo homozigota CT_{3/3} origina uma redução cinco vezes menor da concentração de ECA plasmática ($P < 10^{-8}$), sem, no entanto, alterar as concentrações plasmáticas de AGT, angiotensina II ou aldosterona. Também este polimorfismo se encontra em LD com o polimorfismo I/D [89].

Tal como mencionado anteriormente, a HTA consiste numa doença poligénica. De facto, um estudo verificou que a interação entre genes do ERA, nomeadamente o polimorfismo I/D da ECA e o polimorfismo M268T do AGT, aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de HTA essencial [84].

Ge e colaboradores demonstraram que indivíduos homozigotas tanto para o alelo T235 do AGT, como para o alelo A1159 da ECA, possuíam uma PAS superior à daqueles com os alelos M235 e G1159 (Figura 4.28) [104].

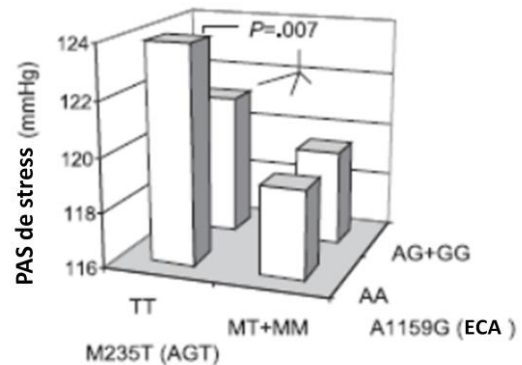


Figura 4.28 Efeitos dos polimorfismos M235T do AGT e 1159A>G da ECA na PAS de stress (Adaptada de [104]).

Também a combinação do genótipo DD da ECA com o polimorfismo Trp460 da α -aducina piora o prognóstico cardiovascular (Figura 4.29) de forma similiar à de certos fatores modificáveis, provavelmente devido ao aumento da atividade da ECA membranar nos portadores do SNP da α -aducina [105].

Por último, mas não menos importante, uma mutação no gene da ECA (inserção de um codão stop - Trp1197Stop) leva ao aumento da concentração da ECA no sangue devido à falta de retenção desta na membrana da célula. Indivíduos com esta mutação sofrem de dificuldade respiratória ou HTA [106].

Relativamente ao efeito destas variações alélicas sob a efetividade da terapêutica, a controvérsia é enorme, encontrando-se estudos que defendem o papel relevante do polimorfismo I/D na variabilidade interindividual da resposta a fármacos e outros em que nenhuma associação é estabelecida.

Konoshita e colaboradores verificaram uma redução superior na PA de indivíduos normotensos com o genótipo II do que com o genótipo DD, quando tratados com o enalapril. No entanto, estudos posteriores a este não verificaram qualquer relação entre o polimorfismo desta enzima e o efeito anti-hipertensor resultante do tratamento com IECAs [91,92].

Bleumink e colaboradores detetaram uma relativa resistência ao tratamento com

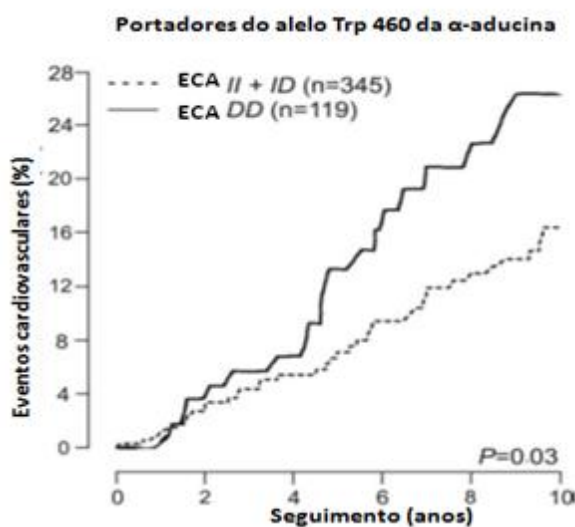


Figura 4.29 Comparação da frequência de eventos cardiovasculares em indivíduos com genótipo II, ID ou DD para o polimorfismo da ECA, e portadores do alelo trp para o SNP 460 da α -ADCINA (Adaptada de [105]).

IECAs para os indivíduos com genótipo DD, quando comparados com os restantes genótipos (II e ID) [107]. Num outro estudo, a PD deste mesmo fármaco foi alterada em indivíduos normotensos, tendo-se verificado uma ação mais longa e um efeito mais forte em indivíduos homocigotas para o genótipo II em comparação com os indivíduos de genótipo DD [100].

De onze estudos analisados, Koopman et al, obtiveram três estudos que revelaram uma significativa redução da PA em resposta aos IECAs para o alelo D; quatro deles verificaram apenas uma ligeira redução, sendo esta superior para o alelo I, enquanto nos últimos quatro não foram

observadas quaisquer diferenças entre os genótipos [93].

Alguns autores, por encontrarem uma maior descida da PA com IECAs em doente hipertensos com genótipo DD, argumentaram que os níveis mais elevados de ECA levariam a uma maior sensibilidade àqueles medicamentos [67].

De realçar ainda que indivíduos com o alelo T235 do AGT possuem uma disfunção dos mecanismos de *feedback*, pelo que o aumento dos níveis de AGT não é compensado com a diminuição da REN. Assim, indivíduos sujeitos à terapêutica com IECAs (em que ocorre um aumento compensatório de REN) devem ser monitorizados quanto a este polimorfismo.

Apesar da referência desta associação num estudo, novos estudos devem ser elaborados de modo a corroborar estes resultados [81].

Outros investigadores encontraram ainda uma associação significativa entre os polimorfismos no gene que codifica para o AGT, 11537C>A (rs7079), rs2638362 (C>T) e rs2640543 (G >A) com a resposta da PA aos inibidores da ECA [30].

Recentemente, o SNP rs4343, demonstrou estar fortemente associado com a resposta da PA aos inibidores da ECA. No entanto, tal resultado não foi reproduzido com sucesso no estudo EUROPA TRIAL [30].

Esta inconsistência de resultados poderá ser explicada devido à heterogeneidade genética e ambiental entre diferentes grupos étnicos, bem como à complexa interação do polimorfismo I/D com outros fatores genéticos que contribuem para a etiologia da HTA [73,108].

Em suma, as análises realizadas no âmbito do GenHat concluem que os efeitos deste polimorfismo (I/D) parecem não traduzir efeitos fenotípicos significativos, pelo que esta variação alélica não fornece provas racionais suficientes para que possa ser usado em decisões terapêuticas e de prognóstico [109,110].

4.2.1.3. Enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2)

O gene que codifica a ECA2 está localizado no cromossoma Xp22. Esta proteína tem uma considerável homologia com a ECA e pode antagonizar alguns dos efeitos desta. O gene possui 18 exões, 41 Kb de tamanho e uma região codificante que dá origem a uma proteína com 805 aminoácidos [73].

Dois polimorfismos nas regiões intrónicas têm sido estudados: o rs1978124 (1075A>G) e o rs2285666 (8790G>A). Segundo Niu et al, a PAS é significativamente menor em indivíduos com genótipos 1075AA e 8790GG, e mais elevada para os genótipos 1075GG (+13,65 mm Hg *versus* AA) e 8790AA (+13,36 mm Hg *versus* GG); e intermediária para os genótipos 1075AG (+5,76 mm Hg vs AA) e 8790GA (+5,65 mmHg vs GG) [111].

Recentemente, Zhong e colaboradores demonstraram que o polimorfismo 8790G>A da ECA2 está associado à HTA em mulheres chinesas com síndrome metabólico, no entanto, Fan et al não encontraram qualquer relação [112].

Os últimos investigadores verificaram, ainda, uma redução da resposta da PAD, em cerca de 3,3 mm Hg para mulheres tratadas com captopril e portadoras do alelo T do polimorfismo rs2106809 em comparação com as portadoras do genótipo de referência CC (P

= 0,019) [92]. De facto este alelo parece conferir um *odds ratio* para o desenvolvimento de HTA de cerca de 1,6 e quando associado ao polimorfismo DD da ECA, um aumento do *odds ratio* para 2, 34.[92, 113]

Presume-se, então, que o alelo T do polimorfismo rs2106809 da ECA2 confira um risco elevado para a génese da HTA e uma reduzida resposta aos inibidores da ECA. Já o polimorfismo 8790G>A apresenta alguma controvérsia. Para Jian-Bo Zhou e Jin-Kui Yang, este polimorfismo parece não ser um fator de risco genético para esta complexa doença [112]. Contudo, Lu e colaboradores, obtiveram sólida evidência de que o polimorfismo 8790G>A é provavelmente um fator de risco genético para o desenvolvimento de HTA em mulheres de diferentes raças e em homens chineses. Tal situação comprova a necessidade de mais estudos elucidativos [114].

4.2.1.4. Citocromo P450 3A5 (CYP3A5) e glicoproteína P (ABCB1)

Recentemente foi demonstrada uma relação significativa entre as variantes polimórficas dos genes que codificam para a enzima metabolizadora CYP3A5 e para a proteína transportadora ABCB1 com a PA. Essa interação parece ser modificada pela ingestão de sal [115].

Sobretudo, nos indivíduos com uma elevada excreção de sódio, o alelo CYP3A5*1 (postula-se que os portadores deste alelo tenham uma maior reabsorção de sódio) está associado a uma maior PA entre aqueles que não têm o alelo 3435T da proteína ABCB1 (tem sido associado com instabilidade do mRNA e baixos níveis de proteína); já os portadores deste último polimorfismo estão associados a uma maior PA entre aqueles que não possuem o alelo CYP3A5 *1 [78, 115-117]. Os que possuem estas duas variações alélicas têm menor PA do que aqueles que possuem cada uma destas alterações. Presume-se, então, que com o aumento do consumo de sal, o SNP ABCB1 3435T e o SNP CYP3A5*1 possuam um efeito antagónico sob a PA [115,117].

Adicionalmente, estes dados mostram que a resposta da PA a um IECA é significativamente menor em portadores do alelo CYP3A5*1. Tal pode ser explicado, por um aumento da retenção de sódio, o qual é associado à redução da eficácia anti-hipertensiva destes fármacos [115,117].

4.2.2. Farmacocinética

A principal classe de enzimas envolvida na resposta específica do doente a estes fármacos são as enzimas metabolizadoras e de transporte, nomeadamente o CYP2D6,

CYP3A4 e OATP (fase I e III). Estas proteínas estão na origem dos efeitos secundários, interações e diferentes respostas individuais devido à variabilidade genética [118].

Posto isto, indivíduos com determinadas variantes alélicas nos genes que codificam para estas enzimas podem experimentar uma diminuição da eficácia de certos fármacos ou um aumento na sua toxicidade.

Existem três fenótipos distintos: metabolizador normal (NM), PM e metabolizador ultrarrápido (UM), conforme o polimorfismo presente [61].

Em termos de metabolização dos fármacos anti-hipertensivos, verifica-se que o lisinopril não sofre metabolismo hepático pelo que é removido inalterado na urina, o captopril é metabolizado pela enzima CYP2D6 e o enalapril pela enzima CYP3A4 (Tabela 4.13) [61,118]. No que diz respeito à metabolização por enzimas de fase II (UDP glucuroniltransferases ou sulfotransferases), verifica-se que estas não contribuem significativamente para o metabolismo destes fármacos [118].

Tabela 4.13 – Principais enzimas metabolizadoras e transportadores dos fármacos inibidores da ECA [61,118-120].

Substratos	CYP 2D6	CYP 3A4	Não sofre metabolização	OATP 1B1
Captopril	x			
Enalapril		x		x
Lisinopril			x	
Temocapril				x

Analisando agora os polimorfismos das principais enzimas metabolizadoras desta classe de fármacos, verifica-se que o gene que codifica para a enzima CYP2D6 é altamente polimórfico. As quatro principais variantes alélicas são CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 e CYP2D6*6, sendo responsáveis por cerca de 95% dos fenótipos de PMs na população caucasiana [61]. Os indivíduos com estes genótipos podem sofrer de efeitos adversos significativos devido a uma fraca inativação do fármaco ativo, com conseguinte acumulação deste no organismo.

Quanto ao CYP3A4, como se pode ver na secção 4.1.2, os polimorfismos causadores da substituição M445T e F189S provocam uma diminuição da atividade da enzima, havendo

por conseguinte uma diminuição da metabolização do enalapril, podendo originar alguma toxicidade. Por outro lado, a variante alélica CYP 3A4*18 leva a um aumento da atividade da enzima e consequentemente maior será a percentagem de enalapril ativo eliminado, podendo ocorrer falha terapêutica [76,121].

Quanto ao transporte, dois SNPs na proteína transportadora OATP1B1 (521T>C (Val174Ala) e 388A>G (Asn130Asp)) definem quatro haplótipos: alelo *1A (130Asn e 174Val); alelo*1B, (130Asp e 174Val); alelo *5 (130Asn e 174Ala) e alelo *15 (130Asp e 174Ala) [76,119].

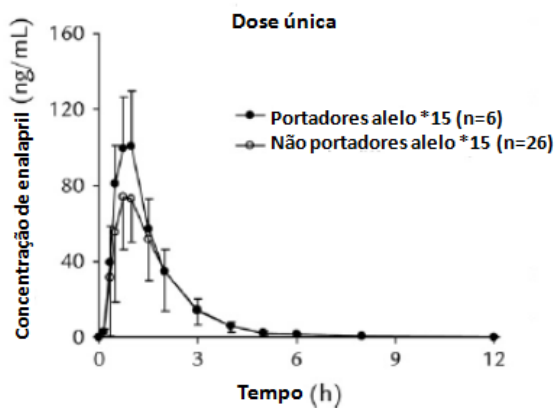


Figura 4.30 Variação da concentração média de enalapril, de acordo com o genótipo do transportador OATP1B1, após uma dose única de 10mg de enalapril em indivíduos saudáveis (Adaptada de [119]).

Por outro lado, a AUC (0-24h) média e a $C_{m\acute{a}x}$ de enalaprilato (metabolito ativo do enalapril) foram significativamente maiores em não portadores da variante *15 do que aquelas em portadores do alelo*15 ($P=0,040$ e $P=0,027$, respetivamente). A formação do enalaprilato ocorre primariamente no fígado através de esterases hepáticas, pelo que estas observações sugerem que uma fração superior da dose de enalapril alcança o fígado nos não portadores da variante *15, formando-se então mais enalaprilato (Figura 4.31). [119]

Por último, Maeda et al, verificaram que a variante OATP1B1*1B

Um estudo demonstrou que as concentrações plasmáticas de enalapril eram superiores ($P=0.048$) em indivíduos portadores dos alelos OATP1B1*15 ou OATP1B1 521C (Figura 4.30), sugerindo que o alelo *15 está associado a uma diminuição da recaptação do fármaco a partir do sangue. Tal achado foi consistente com outros estudos que referiram que a variante 521T>C reduzia a capacidade de transporte desta proteína (a variante A388G parece não ter qualquer efeito na farmacocinética do enalapril) [76,119].

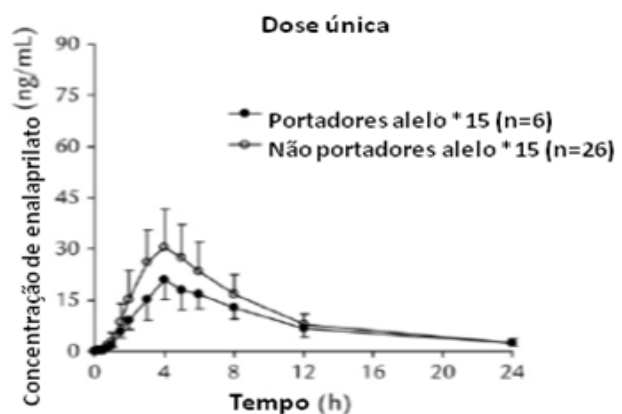


Figura 4.31 Variação da concentração média de enalaprilato, de acordo com o genótipo do transportador OATP1B1, após uma dose única de 10mg de enalapril em indivíduos saudáveis (Adaptada de [119]).

originava uma AUC para o temocapril de 12.4 +/- 4.1 ng.h/mL para portadores *1B/*1B *versus* 18.5 +/- 7.7 ng.h/mL para portadores *1A/*1A [P = 0.061]; e uma AUC de 16.4 +/- 5.0 ng.h/mL para portadores *1B/*15 *versus* 19.0 +/- 4.1 ng.h/mL para portadores *1A/*15 [P = 0.425]). A AUC do metabolito ativo do fármaco não parece ser afetada pelo haplótipo da proteína transportadora [118, 120].

4.3. Genes que condicionam a resposta a antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAs)

4.3.1. Farmacodinâmica

O gene que codifica para o R1AGII localiza-se no cromossoma 3q21-q25, abrange 60 Kb, é composto pelo menos por 5 exões diferentes e origina quatro transcritos diferentes por *splicing* alternativo, os quais variam em abundância consoante o tecido (Figura 4.32) [73,74]. O transcrito A contém o exão 1 e 5; o transcrito B contém os exões 1, 3 e 5; o transcrito C contém os exões 1, 2 e 5; e o transcrito D contém os exões 1, 2, 3 e 5. A região codificante está inteiramente limitada ao último exão de cada variante. O *splicing* alternativo do mRNA parece ser importante, tanto em termos de eficácia de tradução como de especificidade de expressão da proteína nos vários tecidos [73].

Mais de 20 SNPs têm sido identificados, sendo alguns deles extensivamente analisados. Na região codificante temos uma alteração não-sinónima, 573C>T e uma alteração sinónima no exão 5, 44221A>G. Na região 3'UTR temos uma alteração nucleotídica, 1166A>C (rs5186) [67,74,122].

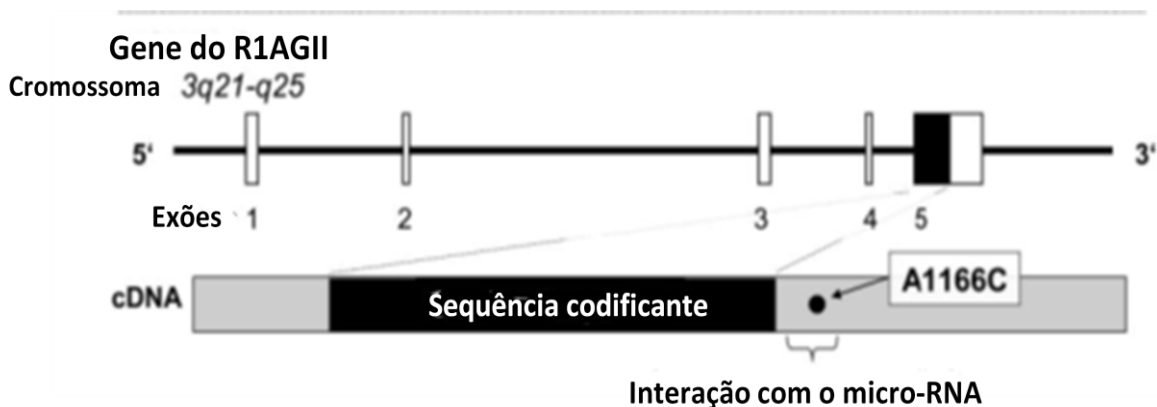


Figura 4.32 Estrutura do gene que codifica para o R1AGII. É indicado o polimorfismo A1166C que está associado a uma alteração do local de ligação de micro RNAs (Adaptada de [93]).

Para o polimorfismo 573C>T, um estudo revela que o alelo T573 parece ser mais frequente no grupo de hipertensos ($\chi^2 = 7,269$, $P = 0,007$), tendo sido o *odds ratio* de 1,582

(IC= 95%; 1,132-2,211). As frequências dos genótipos para o polimorfismo 573C>T foram para o grupo com HTA de 0,6294 para o genótipo TT; 0,3553 para o genótipo TC; e 0,0152 para o genótipo CC. No que toca ao grupo controlo, as frequências foram de 0,5128 para TT, 0,4526 para TC, e 0,0615 para CC [123].

Também o polimorfismo 44221A>G se encontra associado ao aparecimento da HTA. Embora este SNP não altere a estrutura da proteína (prolina → prolina), pode, no entanto, alterar a função de um elemento regulatório próximo ou estar em *LD* com outra variação alélica que está diretamente envolvida com a suscetibilidade à HTA. O *odds ratio* para o alelo G é de 2,41 (IC = 95%, 1.26 – 4.63) para americanos de descendência africana [67,122].

Já o o SNP 1166A>C localizado numa região de regulação *cis* interrompe a repressão da expressão do recetor pelo microRNA-155, pelo que este RNA deixa de conseguir atenuar a tradução, originando maior concentração de R1AGII . Tal alteração contribui para a regulação *in vivo* dos níveis de expressão do R1AGII [74,93]. A modificação pós-transcricional e/ou da cascata de sinalização mediada pelo R1AGII são alguns dos mecanismos de regulação propostos [124].

Deste modo, o alelo 1166C tem sido associado a um aumento da atividade vascular do ERA, com o aumento da sensibilidade humoral e hemodinâmica à angiotensina II, havendo por conseguinte uma relação significativa entre o presente polimorfismo e a HTA, as DCVs, o enfarte do miocárdio, a rigidez vascular, a hipertrofia ventricular esquerda, a nefropatia diabética e o síndrome metabólico [44,94,124-126]. Verificou-se, ainda, um aumento do SNS, tanto a nível central como periférico, pela ação da angiotensina II sobre o R1AGII [126]. Bonnardeaux e colaboradores relataram que o polimorfismo 1166A>C está associado ao aumento da prevalência de HTA na população caucasiana e essa associação tem sido confirmada em vários estudos posteriores. A prevalência do genótipo CC foi maior em doentes hipertensos, tendo sido também associada com o aumento do risco de desenvolvimento da doença [124].

O *odds ratio* para a HTA associado ao genótipo CC é significativamente mais elevado, do que aquele para os restantes genótipos. (Tabela 4.14) [124].

No entanto, e como seria de esperar, esta associação não é encontrada em todos os estudos publicados. As discrepâncias poderão ser devidas a diferenças raciais, heterogeneidade da amostragem da população (viés) ou, possivelmente, à contribuição de fatores ambientais que conduzem a associações negativas [124].

Esta variante genética (1166A>C) tem sido extensivamente avaliada para um efeito na redução da PA por ação dos IECAs, contudo, estudos recentes não encontraram qualquer relação. Também a associação entre este polimorfismo e o tratamento com ARAs tem sido investigada. Um estudo observou que este SNP influenciou significativamente a PA em resposta ao candesartan [30].

Tabela 4.14 – Valores de *odds ratio* (OR), intervalo de confiança a 95% (95% IC) e valor de significância estatística (valor-P) para o polimorfismo 1166A>C do gene que codifica R1AGII em indivíduos hipertensos comparados com indivíduos saudáveis (Adaptada de [124]).

	Hipertensos (n=142)	Controlos (n=191)	OR	95% IC	Valor - P
Polimorfismo A1166C do R1AGII					
CC vs AC + AA, n (%)	62 (43.7)	35 (18.3)	3.45	2.10-5.66	<0.001
AC vs CC + AA, n (%)	63 (44.4)	82 (42.9)	1.06	0.68-1.64	0.674
AA vs CC + AC, n (%)	17 (12.0)	74 (38.7)	0.21	0.12-0.38	<0.001
C vs A, n(%)	187 (65.8)	152 (39.8)	3.71	2.63-5.23	<0.001

Tal como para os estudos tendo em conta os polimorfismos da ECA, também aqueles para o SNP 1166A>C no gene que codifica para o R1AGII, apresentam resultados conflituosos [93].

Beitelshees e colaboradores, verificaram que os portadores do alelo C apresentavam uma resposta atenuada à terapêutica com ARAs [73]. No entanto Koopman et al, num dos seus artigos publicados, fazem menção a um estudo onde os portadores do alelo C possuíam uma maior efetividade com os ARAs [88,91,127].

Já outros, verificaram que em comparação com os portadores do alelo C do SNP 1166A>C, os homozigotas AA apresentavam respostas atenuadas ao tratamento com losartan. Também a regressão da hipertrofia ventricular esquerda era reduzida para os homozigotas AA [93]. Por outro lado, o oposto, ou seja, uma melhor resposta à terapêutica (maior redução da PA), bem como uma redução da hipertrofia ventricular, foi relatada para portadores do genótipo AA em outros estudos [93,128].

Por último, outras três análises, indicam que a redução da PA em resposta aos ARAs, não está relacionada com o SNP 1166A>C ou quaisquer outros SNPs no gene do R1AGII [93].

4.3.2. Farmacocinética

A principal enzima metabolizadora deste grupo de fármacos é a CYP2C9, apresentando alguns polimorfismos que poderão deste modo influenciar a efetividade e segurança do tratamento [61,66,118].

A variante CYP2C9*2 (Cys144Ile359) e a variante CYP2C9*3 (Arg144Leu359), originam uma enzima com fraca atividade comparada com aquela proveniente do alelo mais comum, CYP2C9*1 (Arg144Ile359), pelo que os indivíduos com estas variantes alélicas necessitam de doses reduzidas de fármaco para obtenção de efeito terapêutico, devido à reduzida metabolização e por conseguinte possíveis efeitos secundários (hipotensão) [66,118]. Um estudo verificou que a variante CYP2C9*2 estava relacionada a um aumento da redução da PA em doentes hipertensos quando tratados com irbesartan [125].

Este efeito, no entanto, não é visível para os fármacos que necessitam de metabolização para se tornarem ativos, ou seja, os pró-fármacos, pelo que neste caso, não é a segurança do medicamento que está em causa, mas sim a sua efetividade. Um exemplo disso, é o losartan. Yasar et al, verificaram que em comparação com o grupo de indivíduos com o genótipo CYP2C9*1/*1, as concentrações plasmáticas de E-3174 (o metabolito ativo do losartan) eram marcadamente diminuídas para os indivíduos com genótipo CYP2C9*3/*3, mas não para os indivíduos com genótipo CYP2C9*2/*2. (Figura 4.33) [66].

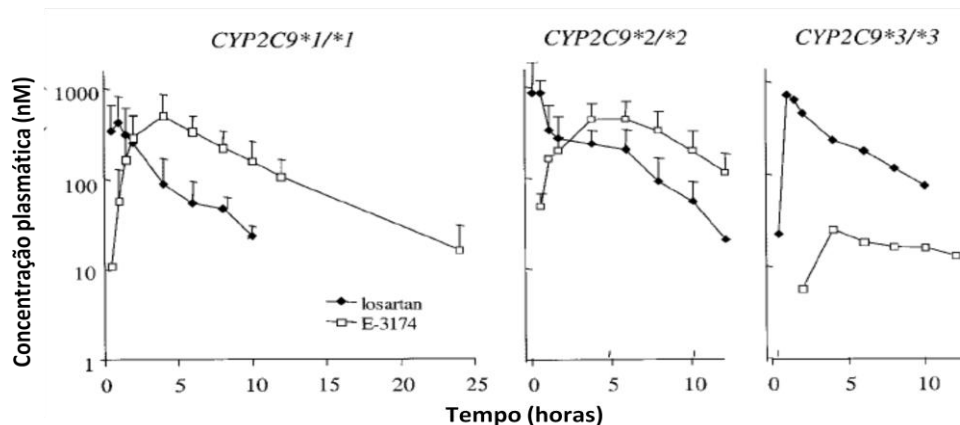


Figura 4.33 Concentração plasmática (nM) versus tempo (h) de losartan e do seu metabolito ativo (E-3174) para os polimorfismos CYP2C9*1/*1, CYP2C9*2/*2 e CYP2C9*3/*3 após uma dose oral de 50mg de losartan (Adaptada de [66]).

O efeito da variante CYP2C9*2 não é tao significativo como aquele da variante CYP2C9*3. Verificou-se um ligeiro, mas estatisticamente não significativo, aumento da razão losartan/E-3174 plasmático e urinário para o genótipo CYP2C9*2/*2 quando comparado com o genótipo

de referência (CYP2C9*1/*1). Contudo, em indivíduos CYP2C9*2/*3, a conversão do losartan em E-3174 foi menor do que para os indivíduos CYP2C9*1/*3. Esta observação indica que o alelo CYP2C9*3 tem um efeito mais pronunciado na oxidação do losartan que o alelo CYP2C9*2 [66]

Contudo, as anteriores afirmações não podem ser aplicadas a todos os ARAs, visto que somente alguns são substratos desta enzima. De realçar que existe alguma controvérsia quanto ao mecanismo de metabolização do candesartan e valsartan, havendo autores que defendem que ambos são metabolizados pelo CYP2C9 e outros que revelam que estes não são metabolizados pela família de enzimas do Citocromo P450 ou que não sofrem mesmo qualquer tipo de metabolização, sendo eliminados na forma inalterada (Tabela 4.15) [61,63,118].

Apesar do CYP3A estar também envolvido na formação do metabolito ativo *in vitro*, verifica-se, no entanto, *in vivo*, que o papel deste é insignificante em concentrações inferiores a 1 µmol/L, correspondendo a níveis plasmáticos terapêuticos [66]. Desta forma, torna-se irrelevante estudar o efeito de polimorfismos nesta enzima para o metabolismo do losartan [78].

Em termos de transporte, verifica-se que o losartan (mas não o seu metabolito ativo) é substrato do ABCB1. Como se viu na secção 4.1.2., o polimorfismo no gene que codifica este transportador, 3435C>T, conduz a uma reduzida expressão e função desta proteína, ocorrendo deste modo um aumento da biodisponibilidade dos seus substratos [78].

Tabela 4.15 – Principais enzimas metabolizadoras e transportadores dos ARAs [61, 63, 118,129,130].

Substratos	CYP 2C9	CYP 3A	Não sofre metabolização pelos CYP 450	Não sofre metabolização	Família ABC	OATP1B1 e OATP1B3
Candesartan	x		x	X		
Valsartan	x		x		x(ABCC2/ MRP2)	x
Telmisartan				X		x(apenas OATP1B3)
Olmesartan			x	X		x
Losartan	x	x			x(ABCB1)	
Irbesartan	x					

De modo a verificar a influência desse SNP na farmacocinética do losartan, Yasar e colaboradores, levaram a cabo um estudo e verificaram que as concentrações tanto de losartan como de E-3174 eram comparáveis para os três genótipos do transportador. (Figura 4.34).

Assim, estes resultados sugerem que este polimorfismo não tem qualquer efeito na disposição do losartan [131].

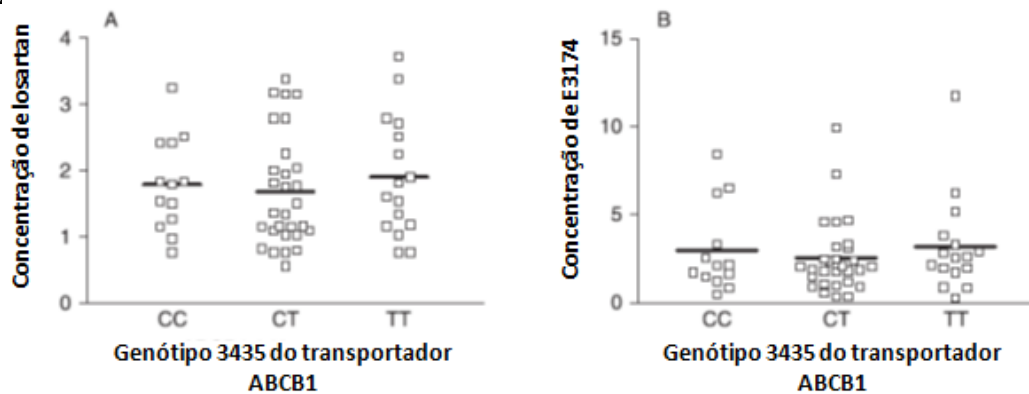


Figura 4.34 Concentração de losartan (A) e do seu metabolito ativo E3174 (B) após a administração de 25mg de losartan, na urina de 8horas de participantes com genótipo CYP2C9*1/*1 e três diferentes genótipos para ABCB1 3435C>T. P= 0,70 para A e P=0,65 para B usando o sistema ANOVA (Adaptada de [131]).

Apesar de não ser do âmbito deste trabalho, um estudo verificou que o telmisartan era capaz de inibir os transportadores: PgP, BCRP e MRP2. Assim, o perfil de segurança e tolerabilidade de regimes terapêuticos combinados que envolvam o telmisartan deve ser analisado [132].

No que toca ao valsartan, os polimorfismos no transportador de influxo OATP1B1 (ver secção 4.2.2), não revelam alterações significativas para a biodisponibilidade deste. A AUC para o polimorfismo *1B/*1B foi de 9.01 +/- 3.33µg.h/mL *versus* 12.3 +/- 4.6 µg.h/mL para os portadores *1A/*1A (P = 0.171). Em relação ao genótipo *1B/*15, a AUC foi de 6.31 +/- 3.64 µg.h/mL para estes, em relação à AUC de 9.40 +/- 4.34 µg.h/mL para os portadores *1A/*15 carriers (P = 0.213) [118,120]. O alelo *1B está desta forma associado a menores AUCs do que o alelo *1A, visto que este está associado a um aumento da atividade do transportador [133,134].

O transportador OATP1B3 apresenta uma grande homologia com com o transportador OATP1B1 em termos de substratos, bem como sequência [134]. Os polimorfismos T334G (Ser112Ala) e G669A (Met233Ile) estão em *LD*, estando o primeiro SNP associado a uma diminuição da função do transportador. No entanto não tem implicações na PK do telmisartan. [133].

Por último, mas não menos importante, o transportador de efluxo da família dos transportadores ABC, MRP2/ABCC2, encontra-se expresso em vários tecidos, como o fígado e o rim. O gene que codifica para este transportador tem 32 exões e encontra-se no cromossoma 10 (q24). Os polimorfismos a si associados encontram-se principalmente na região 5'UTR, podendo deste modo, alterar a eficácia de tradução. O SNP -24C>T diminui a expressão deste transportador, no entanto não se verifica qualquer alteração na PK do valsartan [133-135].

4.4. Conexão entre microRNAs e o ERA

Os miRNAs são moléculas de RNA endógenas, pequenas (20-23 nucleótidos), e compostas por uma sequência de RNA que não origina proteína, estando envolvidos apenas na regulação da expressão genética.

Estas moléculas interatuam com os seus alvos, mRNA, ligando-se preferencialmente à região o 3'-UTR, por um mecanismo de emparelhamento de bases. Para que um miRNA dê origem a consequências funcionais, os 7-8 nucleótidos no final da sequência (5') devem ter uma complementaridade perfeita para o mRNA alvo, geralmente referido como a região *seed*.

O modelo que sugere como é feita a inibição da expressão por um miRNA sugere que esse miRNA tanto pode inibir a tradução, como induzir a degradação do seu mRNA alvo, dependendo do grau de complementaridade com o local de ligação, o número de locais de ligação, bem como a acessibilidade a esses mesmos locais de ligação.

Nos mamíferos, as previsões computacionais indicam que os miRNAs podem regular cerca de 60% de todos os genes que codificam para proteínas. De facto, estas moléculas têm sido cada vez mais implicadas no controlo de vários processos biológicos, incluindo diferenciação celular, proliferação, desenvolvimento e apoptose celular, bem como muitos outros processos patológicos como o cancro, doença de Alzheimer e DCV.

Elton et al, demonstraram que as sequências 3'-UTRs dos componentes do ERA abrigam miRSNPs, podendo alguns alterar ou destruir sítios de ligação legítimos de miRNAs, e outros, criar novos e ilegítimos alvos.

Hipoteticamente, se um miRSNP que origina perda de função, ocorresse no gene que codifica para o R1AGII, a ECA, o AGT e a REN, seria observado o aumento da incidência de HTA, remodelação cardíaca/vascular e aterosclerose (Tabela 4.16).

Em contraste, se um miRSNP que origina perda de função, ocorresse no gene que codifica para o R2AGII e a ECA2, iria-se observar uma diminuição da incidência de HTA, remodelação cardíaca/vascular e aterosclerose (Tabela 4.16)

Tabela 4.16 - Ramificações fisiológicas dos polimorfismos nos micro RNAs (miRSNPs) do ERA(Adaptada de [136]).

Componente do ECA	miRSNP – perda de função	Resultado fisiológico	miRSNP – ganho de função	Resultado fisiológico
R1AGII	R1AGII↑	HTA, remodelação cardíaca/vascular, aterosclerose	R1AGII↓	Anti-hipertensivo, anti-remodelamento, anti-aterosclerose
ECA	ECA↑		ECA↓	
AGT	AGT↑		AGT↓	
Renina	Renina↑		Renina↓	
R2AGII	R2AGII↑	Anti-hipertensivo, anti-remodelamento, anti-aterosclerose	R2AGII↓	HTA, remodelação cardíaca/vascular, aterosclerose
ECA2	ECA2↑		ECA2↓	

Por conseguinte, especula-se que os miRSNPs possam modular as diversidades fenotípicas de expressão dos genes que compõem o ERA, em parte, através da alteração da capacidade de ligação do miRNA ao seu alvo, e por último, levando a diferenças na suscetibilidade para o desenvolvimento de doenças genéticas complexas, tais como, a DCV [136].

5- Conclusão

Como já foi anteriormente referido, a HTA consiste numa doença multifatorial, havendo a interação entre fatores genéticos, fisiológicos, bioquímicos e ambientais que sob condições normais mantêm a homeostasia cardiovascular. Devido à complexa natureza da doença torna-se difícil isolar a ação de um destes fatores, da ação de outros. Sabe-se, contudo, que aproximadamente 20% a 60% da variabilidade da PA na população é geneticamente determinada [85,124].

No que diz respeito à terapêutica farmacológica anti-hipertensiva, como os IECAs e os ARAs, apesar de serem utilizados como fármacos de 1ª linha e de serem determinantes na evolução positiva das DCVs, continuam longe dos efeitos desejados de controlo e tratamento [20].

Subentende-se então que a atual estratégia de “tentativa e erro” para a abordagem terapêutica da HTA é inadequada, pelo que novas estratégias são necessárias, de modo, a determinar o regime terapêutico adequado a cada doente [30].

Uma potencial abordagem para individualizar a terapêutica anti-hipertensiva é através do uso de informação genética, ou seja, da farmacogenómica. Esta ciência, possibilita a prescrição de medicamentos com base no perfil genético do doente, diminuindo a probabilidade de ocorrência de reações adversas e maximizando a efetividade do tratamento [30].

Esta nova abordagem possui ainda o potencial de reduzir os custos associados a tratamentos inapropriados, bem como internamentos associados a efeitos secundários [70]. Contudo, e devido à relativa prematuridade dos estudos referentes a este tema, obtêm-se resultados inconclusivos e até mesmo controversos.

Possíveis explicações para estes resultados surgem do facto da maioria dos estudos, investigarem, apenas, um único polimorfismo num gene candidato e associado à resposta terapêutica modificada, a uma determinada classe de fármacos. No entanto, a resposta aos fármacos poderá resultar de uma complexa interação entre diferentes intervenientes biológicos e ambientais [91], tais como: interações gene-gene ou interações gene-fatores ambientais. [88]

Outra das razões que poderá tornar inconclusivo estes estudos, surge da impossibilidade de aplicabilidade de um determinado estudo genético a todas as populações, devido às diferenças raciais, patológicas, fisiológicas, hereditárias e ambientais, e consequentemente da difícil comparação e integração dos resultados dos diferentes estudos

disponíveis [28]. Por último, mas não menos importante, também a dimensão da amostra deve ser tida em conta.

Para o sucesso da investigação, devem ser considerados grupos de genes candidatos ou até mesmo uma pesquisa de marcadores tendo em conta a totalidade do genoma (*GWS*). Esta última abordagem técnica, tem visto os seus custos diminuírem ao longo dos anos, tornando-se cada vez mais acessível [91].

Assim, no futuro, quando um conjunto de marcadores farmacogenómicos envolvidos no controlo e resposta da PA à terapêutica, for identificado, poderá utilizar-se um sistema de genotipagem para múltipla análise (*microarray*), como ferramenta rotineira de diagnóstico, possibilitando assim um tratamento personalizado e adequado para doentes hipertensos [137].

6 – Bibliografia

- [1]. Direção-Geral da Saúde (Ed.). *Atualização do Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares*. Lisboa, Direção-Geral da Saúde, 2006.
- [2]. Pinto, A.M. (Coord.). *Fisiopatologia – Fundamentos e Aplicações*. Editora LIDEL, 2007. Capítulo 22: 355-386.
- [3]. Organização Mundial de Saúde: <http://www.who.int>. Types of cardiovascular diseases. Acedido a 19 de maio de 2012
- [4]. Callow, A.D. Cardiovascular disease 2005 — the global picture. *Vascular Pharmacology*. 2006;**45**:302–307
- [5]. Organização Mundial de Saúde: <http://www.who.int>. About Cardiovascular Diseases. Acedido a 19 de maio de 2012
- [6]. Organização Mundial de Saúde: <http://www.who.int>. World Health Statistics: a snapshot of global health 2012. Acedido a 19 de maio de 2012
- [7]. Comissão Europeia: <http://ec.europa.eu/health-eu/>. Doenças Cardiovasculares. Acedido a 19 de maio de 2012
- [8]. European Society of Cardiology: <http://www.escardio.org/>. Cardiovascular Diseases in Europe 2006. Acedido a 19 de maio de 2012
- [9]. European Society of Cardiology: <http://www.escardio.org/>. European Heart Health Charter. Acedido a 19 de maio de 2012
- [10]. Direção-Geral da Saúde (Ed.). *Plano Nacional de Saúde 2004-2010: mais saúde para todos*. Lisboa, Direcção-Geral da Saúde, 2004. Vol. I - Prioridades 88 pp.
- [11]. Instituto Nacional de Estatística: <http://www.ine.pt>. Revista de Estudos Demográficos nº48 (Edição 2010). Acedido a 20 de maio 2012
- [12]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge: <http://www.insa.pt>. Inquérito Nacional de Saúde 2005-2006 (Edição 2009). Acedido a 20 de maio 2012
- [13]. Instituto Nacional de Estatística: <http://www.ine.pt>. Acedido a 20 de maio 2012
- [14]. Organização Mundial de Saúde: <http://www.who.int>. World Health Statistics 2012. Acedido a 19 de maio de 2012
- [15]. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group, 2003 World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH). Statement on management of hypertension. *Journal of Hypertension*. 2003; **21**:1983-1992

- [16]. U.S. National Library of Medicine - National Institutes of Health: <http://www.nlm.nih.gov/>. High blood pressure. Acedido a 20 de maio de 2012
- [17]. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2007; **28**:1462–1536
- [18]. Armenian Medical Network: <http://www.health.am/>. High blood pressure. Acedido a 26 de maio de 2012
- [19]. Portal da Saúde: <http://www.min-saude.pt/portal>. Doenças Cardiovasculares. Acedido a 20 de maio de 2012
- [20]. Caramona, M.; Cabrita, J.; Gomes, J. J. F.; Martins, S. O.; Oliveira, T. Factors associated with arterial hypertension in pharmacy users in Portugal. *Rev Saude Publica*. 2011; **45**(1):136-44
- [21]. Carretero, O.A.; Oparil, S. Essential Hypertension: Part I: Definition and Etiology. *Circulation*. 2000; **101**:329-335
- [22]. Longo, D.; Fauci, A.; Kasper, D.; Hauser, S.; Jameson, J.; Loscalzo, J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition. McGrawHill, 2011. Capítulo **241**:1549-1562
- [23]. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; **183**(1):S1-S22
- [24]. Green, G. B.; Harris, I. S.; Lin, G. A. Et Al. The Whashington Manual - Manual de Terapêutica Clínica:, 31st Edition. Guanabara-Koogan, 2005
- [25]. Girerd, X.; Digeos-Hasnier, S.; Le Heuzey, J-Y. Guia Prático da Hipertensão Arterial 1ª Edição. Climepsi, 2004.
- [26]. Paiva, S. Abordagem da hipertensão arterial refratária. *Rev Port Clin Geral*. 2005; **21**:461-7
- [27]. Mahfoud, F.; Himmel, F.; Ukena, C.; Schunkert, H.; Böhm, M.; Weil, J. Treatment Strategies for Resistant Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; **108**(43):725–31
- [28]. Arnett, D. K.; Claas, S. A.; Glasser, S. P. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment. *Vascular Pharmacology* 2006; **44**:107-118
- [29]. Gui-yan, W.; Yan-hua, W.; Qun, X.; Wei-jun, T.; Ming-ling, G.; Jian, W.; Ming-wu, F.; Yong-hong, Z. Associations between RAS gene polymorphisms, environmental factors and hypertension in Mongolian people. *European Journal of Epidemiology*. 2006; **21**:287–292

- [30]. Khullar, M.; Sharma, S. Pharmacogenetics of Essential Hypertension. In: Khullar, M. (Ed.) *Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension*, In tech; 2012
- [31]. Tanira, M.; Balushi, K.A. Genetic variations related to hypertension: a review. *Journal of Human Hypertension*. 2005; **19**:7–19
- [32]. Costa-Scharplatz, M.; van Asselt, A.D.I.; Bachmann, L. M.; Kessels, A. G.H.; Severens, J. L. Cost-effectiveness of pharmacogenetic testing to predict treatment response to angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2007; **17**:359–368
- [33]. National Institute for Health and Clinical Excellence: <http://www.nice.org.uk/>. Hypertension - Clinical management of primary hypertension in adults 2011. Acedido a 1 de junho de 2012
- [34]. Rola, M. G.; Ferreira, L. B. Polimorfismos genéticos associados à hipertensão arterial sistêmica. *Univ. Ci. Saúde*. 2008; **6**(1):57-68
- [35]. Organização Mundial de Saúde: <http://www.who.int>. Global Health Observatory (GHO). Raised blood pressure. Situation and trends. Acedido a 1 de junho de 2012
- [36]. Sociedade Portuguesa de Hipertensão: www.sphta.org.pt/ Acedido a 1 de junho de 2012
- [37]. Eurotrials: <http://www.eurotrials.com/>. Boletim informativo nº19 – Saúde em mapas e números. Acedido a 1 de junho de 2012
- [38]. Suzukia, T.; Yamazakib, T.; Yazakic, Y. The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research*. 2001, **51**:489–494
- [39]. Vesely, D.L.; Chiou, S.; Douglass, M.A.; McCormick, M.T.; Rodriguez-Paz, G.; Schocken, D.D. Atrial Natriuretic Peptides Negatively and Positively Modulate Circulating Endothelin in Humans. *Metabolism*. 1996; **145**(3):315-319
- [40]. Brown, N. J.; Vaughan, D.E. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Circulation*. 1998; **97**:1411-1420
- [41]. Medscape: www.medscape.com Acedido a 9 de junho de 2012
- [42]. Naruse, M.; Tanabe, A.; Sato, A.; Takagi, S.; Tsuchiya, K.; Imaki, T.; Takano, K. Aldosterone Breakthrough During Angiotensin II Receptor Antagonist Therapy in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*. 2002; **40**:28-33
- [43]. Vangjeli, C.; Clarke, N.; Quinn, U.; Dicker, P.; Tighe, O.; Ho, C.; O'Brien, E.; Stanton, A.V. Confirmation That the Renin Gene Distal Enhancer Polymorphism REN-5312C/T Is Associated With Increased Blood Pressure. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; **3**:53-59
- [44]. Wang, C-H.; Li, F.; Takahashi, N. The Renin Angiotensin System and the Metabolic Syndrome. *The Open Hypertension Journal*. 2010; **3**:1-13

- [45]. Zhou, J-B.; Yang, J-K. Meta-analysis of association of ACE2 G8790A polymorphism with Chinese Han essential hypertension. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2009; **10**:31
- [46]. Kuznetsova, T.; Staessen, J.A.; Thijs, L.; Kunath, C.; Olszanecka, A.; Ryabikov, A.; Tikhonoff, V.; Stolarz, K.; Bianchi, G.; Casiglia, E.; Fagard, R.; Brand-Herrmann, S-M.; Kawecka-Jaszcz, K.; Malyutina, S.; Nikitin, Y.; Brand, E. Left Ventricular Mass in Relation to Genetic Variation in Angiotensin II Receptors, Renin System Genes, and Sodium Excretion. *Circulation*. 2004; **110**:2644-2650
- [47]. Belova, L.A. Angiotensin II-Generating Enzymes. *Biochemistry*. 2000; **65**(12):1337-1345.
- [48]. Freitas, S.R.S.; Cabello, P.H.; Moura-Neto, R.S.; Dolinsky, L.C.; Lima, A.B.; Barros, M.; Bittencourt, I.; Cordovil, I.L. Analysis of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in resistant hypertension. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007; **40**:309-316
- [49]. Xiao, J.; Hai-hui, S.; Gang, L.; Jian, L.; Xin-zheng, L.; Yun-lin, C.; Jun, H.; Hua-sheng, X.; Yi-yang, Z. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms on blood pressure response to antihypertensive treatment. *Chin Med J*. 2007; **120**(9):782-786
- [50]. Jackson, W.F. Ion Channels and Vascular Tone. *Hypertension*. 2000; **35**:173-178
- [51]. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Ed.). *Prontuário Terapêutico – 10*, Ministério da Saúde, 2011.
- [52]. Morganti, A.; Lonati, C. Aliskiren: the first direct renin inhibitor available for clinical use. *J Nephrol*. 2011; **24**(05):541-549
- [53]. Ichihara, A.; Sakoda, M.; Kurauchi-Mito, A.; Narita, T.; Kinouchi, K.; Bokuda, K.; Itoh, H. New Approaches to Blockade of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System: Characteristics and Usefulness of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren. *J Pharmacol Sci*. 2010; **113**:296 – 300
- [54]. European Medicines Agency: www.ema.europa.eu/. European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines. Acedido a 9 de junho de 2012
- [55]. European Medicines Agency: www.ema.europa.eu/. Rasilez® Product Information. Acedido a 9 de junho de 2012
- [56]. Sujata Vaidyanathan, S.; Jermany, J.; Yeh, CM.; Bizot, M-N.; Camisasca, R. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, exhibits similar pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; **62**(6):690–698

- [57]. Jarugula, V.; Yeh, C-M.; Howard, D.; Bush, C.; Keefe, D. L.; Dole, W. P. Influence of Body Weight and Gender on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Antihypertensive Efficacy of Aliskiren. *J Clin Pharmacol*. 2010; **50**:1358
- [58]. Howes, L.; Whyte, I. Angiotensin converting enzyme inhibitors. An initiative of NSW Clinical Pharmacologists & Pharmacists Funded by the NSW Department of Health. 1994.
- [59]. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.: www.infarmed.pt. Resumo de características do medicamento (RCM) captopril. Acedido a 12 de junho de 2012
- [60]. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000; **342**:145-53
- [61]. Arcas, M.J.R.; García-Jiménez, E.; Martínez-Martínez, F.; Conesa-Zamorab, P. Papel del citocromo P450 en la farmacocinética y en la farmacogenética de los fármacos antihipertensivos. *Farm Hosp*. 2011; **35**(2):84-92
- [62]. Toutain, P. L.; Lefèbvre, H.P. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships for angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. vet. Pharmacol. Therap*. 2004; **27**:515–525
- [63]. Barreras, A.; Gurk-Turner, C. Angiotensin II receptor blockers. *BUMC Proceedings*. 2003; **16**:123–126
- [64]. Terra, S.G. Angiotensin Receptor Blockers. *Circulation*. 2003; **107**:e215-e216
- [65]. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.: www.infarmed.pt. Resumo de características do medicamento (RCM) Olsar® 40 mg. Acedido a 8 de junho de 2012
- [66]. Yasar, U.; Forslund-Bergengren, C.; Tybring, G.; Dorado, P.; LLerena, A.; Sjöqvist, F.; Eliasson, E.; Dahl, M-L. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clinical Pharmacology and therapeutics*. 2002; **71**(1):89-98
- [67]. Nogueira, J.B. Farmacogenética Anti-hipertensiva. *Rev Port Cardiol* 2004; **23**(12):1621-1630
- [68]. Liljedahl, U.; Lind, L.; Kurland, L.; Berglund, L.; Kahan, T.; Syvänen, A-C. Single nucleotide polymorphisms in the apolipoprotein B and low density lipoprotein receptor genes affect response to antihypertensive treatment. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2004;**4**:16
- [69]. Canaparo, R. Beyond Pharmacogenetics. In: Sanoudou, D. (Ed.) Clinical Applications of Pharmacogenetics. In tech; 2012

- [70]. Ross, S.; Anand, S.S.; Joseph, P.; Paré, G. Promises and challenges of pharmacogenetics: an overview of study design, methodological and statistical issues. *J R Soc Med Cardiovasc Dis.* 2012; **1**:2
- [71]. Hasimu, B.; Nakayama, T.; Mizutani, Y.; Izumi, Y.; Asai, S.; Soma, M.; Kokubun, S.; Ozawa, O. Haplotype Analysis of the Human Renin Gene and Essential Hypertension. *Hypertension.* 2003; **41**:308-312.
- [72]. Moore, N.; Dicker, P.; O'Brien, J. K.; Stojanovic, M.; Conroy, R.M.; Treumann, A.; O'Brien, E. T.; Fitzgerald, D.; Shields, D.; Stanton, A.V. Renin Gene Polymorphisms and Haplotypes, Blood Pressure, and Responses to Renin-Angiotensin System Inhibition. *Hypertension.* 2007; **50**:340-347
- [73]. Beitelshes, A.L.; Zineh, I. Renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) pharmacogenomics: implications in heart failure management. *Heart Fail Rev.* 2010; **15**:209–217
- [74]. Jeunemaitre, X. Genetics of the human renin angiotensin system. *J Mol Med.* 2008; **86**:637–641
- [75]. Fisher, N. D.L.; Hurwitz, S.; Jeunemaitre, X.; Hopkins, P.N.; Hollenberg, N.K.; Williams, G.H. Familial Aggregation of Low-Renin Hypertension. *Hypertension.* 2002; **39**:914-918
- [76]. Mondal, D.; Gerlach, S.L.; Datta, A.; Chakravarty, G.; Abdel-Mageed, A.B. Pharmacogenomics Dictate Pharmacokinetics: Polymorphisms in Drug-Metabolizing Enzymes and Drug-Transporters. In: Noreddin, A. (Ed.) Readings in Advanced Pharmacokinetics – Theory, Methods and Applications. In tech; 2012
- [77]. Vaidyanathan, S.; Jarugula, V.; Dieterich, H.A.; Howard, D.; Dole, W.P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of aliskiren. *Clin Pharmacokinet.* 2008; **47**(8):515-31
- [78]. Tapaninen, T.; Neuvonen, P. J.; Niemi, M. Effect of ABCB1 haplotypes on the pharmacokinetics and renin-inhibiting effect of aliskiren. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2010; **66**(8):65-870
- [79]. Kalliokoski, A.; Niemi, M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *British Journal of Pharmacology.* 2009; **158**:693–705
- [80]. Acton, Q.A. Issues in Pharmacology, Pharmacy, Drug Research and Drug Innovation, 2011 Edition. ScholarlyEditions
- [81]. Schelleman, H.; Klungel, O.H.; Witteman, J.C.M.; Breteler, M.M.B.; Yazdanpanah, M.; Jan Danser, A.H.; Hofman, A.; van Duijn, C.M.; Boer, A.; Stricker, B. H.Ch. Angiotensinogen M235T polymorphism and the risk of myocardial infarction and stroke among hypertensive patients on ACE-inhibitors or b-blockers. *European Journal of Human Genetics.* 2007; **15**:478–484

- [82]. Tiago, A.D.; Samani, N.J.; Candy, G.P.; Brooksbank, R.; Libhaber, E.N.; Sareli, P.; Woodiwiss, A.J.; Norton, G.R. Angiotensinogen Gene Promoter Region Variant Modifies Body Size–Ambulatory Blood Pressure Relations in Hypertension. *Circulation*. 2002; **106**:1483-1487
- [83]. Fanga, Y-J.; Deng, H-B.; Thomas, G.N.; Tzang, C.H.; Li, C-X.; Xu, Z-L.; Yang, M.; Tomlinson, B. Linkage of Angiotensinogen Gene Polymorphisms with Hypertension in a Sibling Study of Hong Kong Chinese. *J Hypertens*. 2010; **28**(6):1203–1209
- [84]. Ramu, P.; Umamaheswaran, G.; Shewade, D.G.; Swaminathan, R.P.; Dutta, T.K.; Balachander, J.; Adithan, C. Candidate Gene Polymorphisms of Renin Angiotensin System and Essential Hypertension in a South Indian TAMILIAN Population. *Int J Hum Genet*. 2011; **11**(1):31-40
- [85]. Sethi, A.A.; Nordestgaard, B.G.; Tybjærg-Hansen, A. Angiotensinogen Gene Polymorphism, Plasma Angiotensinogen, and Risk of Hypertension and Ischemic Heart Disease-A Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; **23**:1269-1275
- [86]. Goldenberg, I.; Moss, A.J.; Ryan, D.; McNitt, S.; Eberly, S.W.; Zareba, W. Polymorphism in the Angiotensinogen Gene, Hypertension, and Ethnic Differences in the Risk of Recurrent Coronary Events. *Hypertension*. 2006;**48**:693-699
- [87]. Pereira, A.C.; Mota, G.F.A.; Cunha, R.S.; Herbenhoff, F.L.; Mill, J.G.; Krieger, J.E. Angiotensinogen 235T Allele “Dosage” Is Associated With Blood Pressure Phenotypes. *Hypertension*. 2003;**41**:25-30
- [88]. Koopmans, R.P.; Paul A. Insel, P.A.; Michel, M.C. Pharmacogenetics of hypertension treatment: a structured review. *Pharmacogenetics*. 2003, **13**:705–713
- [89]. Paillard, F.; Chansel, D.; Brand, E.; Benetos, A.; Thomas, F.; Czekalski, S.; Ardaillou, R.; Soubrier, F. Genotype-Phenotype Relationships for the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in a Normal Population. *Hypertension*. 1999; **34**:423-429
- [90]. Zhao, Y.Y.; Zhou, J.; Narayanan, C.S.; Cui, Y.; Kumar, A. Role of C/A Polymorphism at 220 on the Expression of Human Angiotensinogen Gene. *Hypertension*. 1999;**33**:108-115
- [91]. Peters, B.J.M.; Klungel, O.H.; Boer, A.; Stricker, B.H.Ch.; Maitland-van der Zee, A-H. Pharmacogenetics of cardiovascular drug therapy. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2009; **6**(1):55-65
- [92]. Konoshita, T.; Do Genetic Variants of the Renin-Angiotensin System Predict Blood Pressure Response to Renin-Angiotensin System–Blocking Drugs? A Systematic Review of Pharmacogenomics in the Renin-Angiotensin System. *Curr Hypertens Rep*. 2011; **13**:356–361
- [93]. Kosskopf, D.; Michel, M.C. Pharmacogenomics of G Protein-Coupled Receptor Ligands in Cardiovascular Medicine. *Pharmacol Rev*. 2008; **60**:513–535

- [94]. Tsikouris, J.P.; Peeters, M.J.; Pharmacogenomics of Renin Angiotensin System Inhibitors in Coronary Artery Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2007; **21**:121–132
- [95]. Johnson, A.D.; Gong, Y.; Wang, D.; Langae, T.Y.; Shin, J.; Cooper-DeHoff, R.M.; Schork, N.J.; Binkley, P.; Pepine, C.J.; Johnson, J.A.; Sadee, W. Promoter Polymorphisms in ACE (Angiotensin I–Converting Enzyme) Associated With Clinical Outcomes in Hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; **85**(1):36–44
- [96]. Bhatnagar, V.; O’Connor, D.T.; Schork, N.J.; Salem, R.M.; Nievergelt, C.M.; Rana, B.K.; Smith, D.W.; Bakris, G.L.; Middleton, J.P.; Norriss, K.C.; Wright, J.T.; Cheek, D.; Hiremath, L.; Contreras, G.; Appel, L.J.; Lipkowitz, M.S. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism predicts the time-course of blood pressure response to angiotensin converting enzyme inhibition in the AASK trial. *J Hypertens*. 2007; **25**(10):2082–2092
- [97]. Elen, S.; Dimitrios, K.; Vaya, P.; Areti, M.; Norma, V.; Magdalini, G. Angiotensin-I converting enzyme gene and I/D polymorphism distribution in the Greek population and a comparison with other European populations. *Journal of Genetics*. 2008; **87**(1):91-93
- [98]. Turgut, S.; Akin, F.; Akcilar, R.; Ayada, C.; Turgut, G. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen M235T and AT1-R A/C1166 gene polymorphisms in patients with acromegaly. *Mol Biol Rep*. 2011; **38**:569–576
- [99]. Suchanek, P.; Hubáček, J.A.; Lesná, I.K.; Pinekerová, V.; Adámková, V. Actigenetic of ACE Gene Polymorphism in Czech Obese Sedentary Females. *Physiol. Res*. 2009; **58**(1):S47-S52
- [100]. Siest, G.; Ferrari, L.; Accaoui, M-J.; Batt, A-M.; Visvikis, S. Pharmacogenomics of Drugs Affecting the Cardiovascular System. *Clin Chem Lab Med*. 2003; **41**(4):590–599
- [101]. Nawaz, S.K.; Hasnain, S. Effect of ACE polymorphisms on the association between noise and hypertension in a Pakistani population. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2011; **12**:516
- [102]. Schut, A.F.C.; Bleumink, G.S.; Stricker, B.H.Ch.; Hofman, A.; Witteman, J.C.M.; Pols, H.A.P.; Deckers, J.W.; Deinum, J.; van Duijn, C.M. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of heart failure in hypertensive subjects. *European Heart Journal* 2004; **25**:2143–2148
- [103]. Giner, V.; Poch, E.; Bragulat, E.; Oriola, J.; González, D.; Coca, A.; Sierra, A. Renin-Angiotensin System Genetic Polymorphisms and Salt Sensitivity in Essential Hypertension. *Hypertension*. 2000; **35**:512-517
- [104]. Ge, D.; Zhu, H.; Huang, Y.; Treiber, F.A.; Harshfield, G.A.; Snieder, H.; Dong, Y. Multilocus Analyses of Renin–Angiotensin–Aldosterone System Gene Variants on Blood Pressure at Rest and During Behavioral Stress in Young Normotensive Subjects. *Hypertension*. 2007; **49**:107-112

- [105]. Li, Y.; Zagato, L.; Kuznetsova, T.; Tripodi, G.; Zerbini, G.; Richart, T.; Thijs, L.; Manunta, P.; Wang, J-G.; Bianchi, G.; Staessen, J.A. Angiotensin-Converting Enzyme I/D and α -Adducin *Gly460Trp* Polymorphisms. *Hypertension*. 2007; **49**:1291-1297
- [106]. Nesterovitch, A.B.; Hogarth, K.D.; Adarichev, V.A.; Vinokour, E.I.; Schwartz, D.E.; Solway, J.; Danilov, S.M. Angiotensin I-Converting Enzyme Mutation (Trp1197Stop) Causes a Dramatic Increase in Blood ACE. *PLoS ONE*. 2009; **4**(12):e8282
- [107]. Bleumink, G.S.; Schut, A.F.C.; Sturkenboom, M.C.J.M.; van Duijn, C.M.; Deckers, J.W.; Hofman, A.; Kingma, J.H.; Witteman, J.C.M.; Stricker, B.HCh. Mortality in patients with hypertension on angiotensin-I converting enzyme (ACE)-inhibitor treatment is influenced by the ACE insertion/deletion polymorphism. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2005; **15**:75–81
- [108]. Petranović, M.Z.; Škarić-Jurić, T.; Narančić, N.S.; Tomas, Z.; Krajačić, P.; Miličić, J.; Barbalić, M.; Tomek-Roksandić, S. Angiotensin-converting enzyme deletion allele is beneficial for the longevity of Europeans. *Age (Dordr)*. 2012; **34**(3):583-95
- [109]. Arnett, D.K.; Davis, B.R.; Ford, C.E.; Boerwinkle, E.; Leidencker-Foster, C.; Miller, M.B.; Black, H.; Eckfeldt, J.H. Pharmacogenetic Association of the Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism on Blood Pressure and Cardiovascular Risk in Relation to Antihypertensive Treatment-The Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) Study. *Circulation*. 2005; **111**:3374-3383
- [110]. Yu, H.; Zhang, Y.; Liu, G. Relationship between Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene and the Response to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Hypertensive Patients. *Hypertens Res*. 2003; **26**:881–886
- [111]. Niu, W.; Qi, Y.; Hou, S.; Zhou, W.; Qiu, C. Correlation of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphisms with stage 2 hypertension in Han Chinese. *Translational Research*. 2007; **150**:374–380
- [112]. Zhou, J-B.; Yang, J-K. Meta-analysis of association of ACE2 G8790A polymorphism with Chinese Han essential hypertension. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2009; **10**:31
- [113]. Fan, X.; Wang, Y.; Sun, K.; Zhang, W.; Yang, X.; Wang, S.; Zhen, Y.; Wang, J.; Li, W.; Han, Y.; Liu, T.; Wang, X.; Chen, J.; Wu, H.; Hui, R. Polymorphisms of ACE2 gene are associated with essential hypertension and antihypertensive effects of Captopril in women. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; **82**(2):187-96
- [114]. Lu, N.; Yang, Y.; Wang, Y.; Liu, Y.; Fu, G.; Chen, D.; Dai, H.; Fan, X.; Hui, R.; Zheng, Y. ACE2 gene polymorphism and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 11,051 subjects. *Mol Biol Rep*. 2012; **39**(6):6581-9
- [115]. Eap, C.B.; Bochud, M.; Elston, R.C.; Bovet, P.; Maillard, M.P.; Nussberger, J.; Schild, L.; Shamlaye, C.; Burnier, M. CYP3A5 and ABCB1 Genes Influence Blood Pressure and Response to Treatment, and Their Effect Is Modified by Salt. *Hypertension*. 2007; **49**:1007-1014

- [116]. Wang, D.; Johnson, A.D.; Papp, A.C.; Kroetz, D.L.; Sadée, W. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C > T affects mRNA stability. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2005; **15**:693–704
- [117]. Bochud, M.; Bovet, P.; Burnier, M.; Eap, C.B. CYP3A5 and ABCB1 genes and hypertension. *Pharmacogenomics*. 2009; **10**(3):477-487
- [118]. Siest, G.; Jeannesson, E.; Visvikis-Siest, S. Enzymes and pharmacogenetics of cardiovascular drugs. *Clinica Chimica Acta*. 2007; **381**:26–31
- [119]. Tian, L.; Liu, H.; Xie, S.; Jiang, J.; Han, L.; Huang, Y.; Li, Y. Effect of Organic Anion-Transporting Polypeptide 1B1 (OATP1B1) Polymorphism on the Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Enalapril in Healthy Chinese Adult Men. *Clinical Therapeutics*. 2011; **33**(5):655-663
- [120]. Maeda, K.; Ieiri, I.; Yasuda, K.; Fujino, A.; Fujiwara, H.; Otsubo, K.; Hirano, M.; Watanabe, T.; Kitamura, Y.; Kusahara, H.; Sugiyama, Y. Effects of organic anion transporting polypeptide 1B1 haplotype on pharmacokinetics of pravastatin, valsartan, and temocapril. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; **79**(5):427-39
- [121]. Haouala, A.; Widmer, N.; Duchosal, M.A.; Montemurro, M.; Buclin, T.; Decosterd, L.A. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 2011; **117**(8):e75-e87
- [122]. Zhu, X.; Chang, Y-P.C.; Yan, D.; Weder, A.; Cooper, R.; Luke, A.; Kan, D.; Chakravarti, A. Associations Between Hypertension and Genes in the Renin-Angiotensin System. *Hypertension*. 2003; **41**:1027-1034
- [123]. The Association of the Angiotensin II Type 1 Receptor Gene T573C Polymorphism with Essential Hypertension in Kazakan of Xinjiang [monografia na Internet]. 2010 [acedido a 25 de julho de 2012]. Disponível em: <http://mt.china-papers.com/2/?p=75857>
- [124]. Mehri, S.; Mahjoub, S.; Hammami, S.; Amira Zaroui, A.; Frih, A.; Betbout, F.; Mechmeche, R.; Hammami, M. Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. *Mol Biol Rep*. 2012; **39**(4):4059-65
- [125]. Lillvis, J.H.; Lanfear, D.E.; Progress toward genetic tailoring of heart failure therapy. *Curr Opin Mol Ther*. 2010; **12**(3):294–304
- [126]. Nishikino, M.; Matsunaga, T.; Yasuda, K.; Adachi, T.; Moritani, T.; Tsujimoto, G.; Tsuda, K.; Aoki, N. Genetic Variation in the Renin-Angiotensin System and Autonomic Nervous System Function in Young Healthy Japanese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; **91**:4676–4681
- [127]. Jonhson, J.A.; Humma, L.M. Pharmacogenetics of cardiovascular drugs. *Briefings in functional genomics and proteomics*. 2002; **1**(1):66-79

- [128]. Cascorbi, I.; Paul, M.; Kroemer, H.K. Pharmacogenomics of heart failure - focus on drug disposition and action. *Cardiovascular Research*. 2004; **64**:32– 39
- [129]. Yamashiro, W.; Maeda, K.; Hirouchi, M.; Adachi, Y.; Hu, Z.; Sugiyama, Y. Involvement of transporters in the hepatic uptake and biliary excretion of valsartan, a selective antagonist of the angiotensin II AT1-receptor, in humans. *Drug metabolism and disposition*. 2006; **34**(7):1247-1254
- [130]. Niemi, M.; Pasanen, M.K.; Neuvonen, P.J. Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1: a Genetically Polymorphic Transporter of Major Importance for Hepatic Drug Uptake. *Pharmacological reviews*. 2011; **63**(1):157-181
- [131]. Yasar, U.; Babaoglu, M.O.; Bozkurt, A. Disposition of a CYP2C9 Phenotyping Agent, Losartan, Is Not Influenced by the Common 3435C > T Variation of the Drug Transporter Gene ABCB1 (MDR1). *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2008; **103**:176–179
- [132]. Weiss, J.; Sauer, A.; Divac, N.; Herzog, M.; Schwedhelm, E.; Böger, R.H.; Haefeli, W.E.; Benndorf, R.A. Interaction of Angiotensin Receptor Type 1 Blockers with ATP-binding Cassette Transporters. *Biopharm. Drug Dispos.* 2010; **31**:150–161
- [133]. Maeda, K.; Sugiyama, Y. Impact of Genetic Polymorphisms of Transporters on the Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Toxicological Properties of Anionic Drugs. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2008; **23**(4):223–235
- [134]. Ieiri, I.; Higuchi, S.; Sugiyama, Y. Genetic polymorphisms of uptake (OATP1B1, 1B3) and efflux (MRP2, BCRP) transporters: implications for inter-individual differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins and other clinically relevant drugs. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2009; **5**(7):1-27
- [135]. Influence of Genetic Polymorphisms of Uptake (OATP1B1) and Efflux (MRP2, BCRP) Transporters on the Pharmacokinetics of Clinically Important Cardiovascular Drugs [monografia na Internet]. 2012 [acesso a 26 de julho de 2012]. Disponível em: <http://www.rescancer.com/bmc-cancer/7493.html>
- [136]. Elton, T.S.; Sansom, S.E.; Martin, M.M. Cardiovascular Disease, Single Nucleotide Polymorphisms; and the Renin Angiotensin System: Is There a MicroRNA Connection? *International Journal of Hypertension*. 2010
- [137]. Liljedahl, U.; Karlsson, J.; Melhus, H.; Kurland, L.; Lindersson, M.; Kahan, T.; Nyström, F.; Lind, L.; Syvänen, A-C. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response. *Pharmacogenetics*. 2003; **13**:7–17

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Condições que favorecem o uso de alguns anti-hipertensivos em detrimento de outros (Adaptada de [17]).

Condições que favorecem o uso de alguns anti-hipertensivos em detrimento de outros			
Diuréticos tiazídicos	β - Bloqueadores	Antagonistas dos canais de cálcio (di-hidropiridinas)	Antagonistas dos canais de cálcio (verapamil/diltiazem)
PAS isolada (idosos)	Angina de peito	PAS isolada (idosos)	Angina de peito
Insuficiência cardíaca	Enfarte do miocárdio prévio	Angina de peito	Aterosclerose carotídea
HTA em negros	Insuficiência cardíaca	Hipertrofia do ventrículo esquerdo	Taquicardia supraventricular
	Taqui-arritmias	Aterosclerose carotídea/coronária	
	Glaucoma	Gravidez	
	Gravidez	HTA em indivíduos negros	
IECAs	ARAs	Diuréticos (antialdosterona)	
Insuficiência cardíaca	Insuficiência cardíaca	Insuficiência cardíaca	
Disfunção ventricular esquerda	Enfarte do miocárdio prévio	Enfarte do miocárdio prévio	
Enfarte do miocárdio prévio	Nefropatia diabética		
Nefropatia diabética	Proteinúria/Microalbuminúria		
Nefropatia não diabética	Hipertrofia ventricular esquerda		

Hipertrofia ventricular esquerda	Fibrilhação atrial		
Aterosclerose carotídea	Síndrome metabólico		
Proteinúria/Microalbuminúria	Tosse induzida por IECAs		
Fibrilhação atrial			
Síndrome metabólico			

7.2. Anexo 2 – Comparação das propriedades dos IECAs (Adaptada de [58]).

	Captopril	Enalapril	Lisinopril	Perindopril	Fosinopril	Ramipril	Quinapril	Trandolapril
Pró-fármaco	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Efeito dos alimentos na absorção	Até 35%	Nenhum	Nenhum	Até 35%	Pequeno	Nenhum	Até 35%	Atraso
Semivida plasmática (apox.)	2 horas	11 horas	13 horas	9 horas	4 horas	17 horas	3 horas	22 horas
Ligação aos tecidos (relativa)	+	++	++	+++	++	++++	++++	++++

Eliminação	Renal	Renal	Renal	Principalmente renal	> 50% não renal	Principalmente renal	Renal	Principalmente renal
------------	-------	-------	-------	----------------------	-----------------	----------------------	-------	----------------------

7.3. Anexo 3 – Parâmetros farmacocinéticos dos ARAs (Adaptada de [63]).

Fármaco	Metabolito ativo	Biodisponibilidade (%)	Efeito dos alimentos	Semivida (horas)		Ligação às proteínas (%)		Via de eliminação (%)	
				Fármaco	Metabolito	Fármaco	Metabolito	Fármaco	Metabolito
Losartan	Sim	33	Não	2	6-9	98.7	99.8	35	60
Valsartan	Não	25	Sim	9	-	95	-	13	83
Irbesartan	Não	70	Não	11-15	-	90-95	-	20	80
Candesartan	Sim	42	Não	3.5-4.0	3-11	99.5	-	33	67
Telmisartan	Não	43	Não	24	-	>99	-	0.5	>97
Eprosartan	Não	15	Não	5-7	-	98	-	7	90
Olmesartan	Sim	26	Não	~13	-	>99	-	35-50	50-65