

Genética e hipertensão arterial

Genetic and hypertension

Heno Ferreira Lopes¹

RESUMO

A hipertensão arterial tem alta prevalência no mundo e, no Brasil, a taxa de prevalência vem aumentando progressivamente. Na grande maioria das vezes, a causa da hipertensão arterial é desconhecida. O componente genético é importante como causa para uma pequena parte dos hipertensos e a interação da genética com o meio ambiente é responsável pela maioria dos casos de hipertensão arterial. Em um pequeno percentual de hipertensos, é possível diagnosticar uma causa renal, endócrina ou de origem cardiovascular que pode ser tratada. Nos casos de hipertensão secundária a uma herança genética, pode-se destacar a síndrome de Liddle, síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide, hipertensão exacerbada pela gravidez, síndrome de Gordon, aldosteronismo suprimível por glicocorticoide, hiperaldosteronismo familiar tipo 2 e hiperplasia adrenal congênita. Nos casos em que existe uma predisposição genética e a hipertensão se instala de acordo com a interação com o meio ambiente, pode-se destacar como mecanismos mais importantes o aumento da atividade simpática, a participação do sistema renina-angiotensina e um defeito na excreção renal do sódio. A exposição ao estresse e a ingestão exagerada de sal contribuem sobremaneira para a ativação desses sistemas e a instalação da hipertensão arterial nos indivíduos geneticamente predispostos.

PALAVRAS-CHAVE

Genética; hipertensão; meio ambiente.

ABSTRACT

Arterial hypertension prevalence is high all over the world and, in Brasil, this prevalence has been increasing progressively. In the majority of patients, the hypertension cause is unknown. Genetic component is important as a cause of hypertension in a small number of hypertensive patients and the interaction between genetic and environment is responsible for the majority of hypertension cases. In a small number of hypertensive patients, it is possible to find a renal, endocrine or cardiovascular cause which is possible to treat. In those cases of hypertension secondary to genetic inheritance, we can mention Liddle syndrome, apparent mineralocorticoid excess syndrome, hypertension exacerbated by pregnancy, Gordon syndrome, corticosteroid remediable hypertension, familial hyperaldosteronism type 2, and congenital adrenal hyperplasia. When there is a genetic predisposition to hypertension and this disease occurs according to the interaction with environment, we can highlight the increase in sympathetic activity, the participation of renin-angiotensin system and a impairment in renal sodium excretion. The stress exposition and high salt ingestion will contribute to the activation of these systems and to hypertension initiation in genetically predisposed subjects.

KEYWORDS

Genetics; hypertension; environment.

Recebido em: 05/05/2014. Aprovado em: 10/05/2014.

¹Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR-FMUSP); Universidade Nove de Julho (UNINOVE) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Heno Ferreira Lopes – Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, bloco II, sala 8 – Cerqueira César – CEP: 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: hipheno@incor.usp.br
Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é um importante problema de saúde pública da atualidade pelo grande número de pessoas acometidas e de complicações crônicas. No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostraram que a hipertensão arterial atinge entre 20 e 40% da população adulta.¹ A frequência elevada em nossa população, bem como as complicações clínicas decorrentes, fazem com que a hipertensão arterial tenha um papel de destaque nos programas de saúde pública. Por esse motivo, estudos clínicos, epidemiológicos e genéticos têm sido realizados para melhor compreender os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da hipertensão arterial, bem como aprimorar os métodos de diagnóstico, tratamento e prevenção da mesma.²

Por volta de 90% dos casos de hipertensão não possuem etiologia conhecida ou cura, sendo necessário o controle da pressão arterial por meio de mudanças no estilo de vida e/ou tratamento farmacológico. A etiopatogenia da hipertensão é multifatorial, de modo que ela resulta da interação de diferentes genes associados a um grande número de fatores ambientais que atuam de maneira coordenada para resultar no aumento mantido da pressão arterial. Em uma minoria de pacientes, a pressão sanguínea elevada é um sinal clínico decorrente de disfunção renal, endócrina ou cardiovascular e, nesse caso, a hipertensão é considerada como secundária.

Em um pequeno grupo de pacientes hipertensos, alterações gênicas envolvidas na gênese da hipertensão permite classificá-los com o diagnóstico de hipertensão arterial secundária (formas monogênicas). Porém, na grande maioria dos hipertensos, o aumento da pressão arterial é o resultado da interação da predisposição genética com o meio ambiente.

FORMAS MOGÊNICAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

As formas de hipertensão arterial secundária à aberração genética apresentam um padrão de herança monogênico distinguível e são caracterizadas por disfunções do néfron distal ou do córtex adrenal. São consideradas como causa de hipertensão monogênica as seguintes patologias: síndrome de Liddle, síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide, hipertensão exacerbada pela gravidez, síndrome de Gordon, aldosteronismo suprimível por glicocorticoide, hiperaldosteronismo familiar tipo 2 e hiperplasia adrenal congênita.^{3,4}

A prevalência das formas monogênicas de hipertensão arterial secundária é baixa, porém o diagnóstico preciso é fundamental para o sucesso no tratamento e prevenção das co-morbidades associadas à hipertensão.

A síndrome de Liddle é uma forma de hipertensão monogênica com padrão de transmissão autossômico dominante. A sintomatologia da doença caracteriza-se por hipertensão

moderada a grave, hipocalemia, alcalose metabólica e diminuição nos níveis plasmáticos de renina e aldosterona. O emprego bem sucedido de inibidores de canal epitelial de sódio (CENa) no controle da hipertensão e da hipocalemia permitiu delinear a função do CENa para a patogênese da doença. A fisiopatologia da síndrome está relacionada com a regulação, via aldosterona e vasopressina, do canal epitelial de sódio situado no néfron distal.⁵

A conduta terapêutica na síndrome de Liddle baseia-se no uso de inibidores específicos do canal epitelial de sódio. Também é recomendada dieta com restrição salina, o que diminui a necessidade do uso de outros medicamentos anti-hipertensivos.

A síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide é uma patologia autossômica recessiva, cuja sintomatologia é hipertensão de início precoce, hipocalemia, alcalose metabólica, acompanhada por baixa atividade de renina plasmática e ausência de aldosterona circulante. A fisiopatologia dessa síndrome é atribuída à relação entre o receptor de mineralocorticoide e a sua ativação pelos esteroides aldosterona e cortisol. Em condições normais, a concentração sérica do cortisol é superior à da aldosterona; entretanto, a ativação do receptor mineralocorticoide ocorre preferencialmente pela sua interação com a aldosterona. Essa especificidade está condicionada à biodisponibilidade da enzima 11- β hidroxisteroide desidrogenase tipo 2 (HSD11B2), que é responsável pela conversão do cortisol para cortisona, um esteroide incapaz de ativar o receptor de mineralocorticoide. Na síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide, a ausência parcial dessa enzima permite ao cortisol ativar o receptor mineralocorticoide, resultando em hipertensão mediada pelo aumento da atividade dos canais epiteliais de sódio, excreção de potássio e íons de hidrogênio. A ausência parcial da enzima HSD11B2 também altera a razão entre os metabólitos cortisol e cortisona excretada pela urina.⁶

A principal estratégia no tratamento dos sintomas clínicos apresentados pelos portadores da síndrome baseia-se no emprego de antagonistas de receptores de mineralocorticoide, como a eplerenone, e dieta com restrição de sódio e suplementação de potássio.

Na hipertensão exacerbada pela gravidez, ocorre uma mutação no domínio ligante do receptor mineralocorticoide. Essa também é uma forma autossômica dominante de hipertensão que é caracteristicamente acelerada durante a gravidez. A mutação *missense* do receptor mineralocorticoide, denominada de S810L, demonstra ativação parcial na ausência de estímulo esteroide, mas com ativação normal pela aldosterona. Entretanto, componentes que normalmente ligam, mas não ativam o receptor mineralocorticoide, tais como a progesterona, são potentes agonistas do receptor mutante. Uma vez que os níveis

de progesterona elevam-se até 100 vezes durante a gestação, as gestantes portadoras da mutação desenvolvem hipertensão arterial grave nesse período.⁷ A conduta terapêutica é a restrição da ingestão de sódio associada ao uso de diuréticos ou antagonistas do CENa. Antagonistas de receptores de mineralocorticoides são contraindicados.

A síndrome de Gordon ou pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2 é rara e nessa síndrome a hipertensão se associa com hipercalemia, acidose metabólica hiperclorêmica, supressão de renina e níveis reduzidos de aldosterona em associação com função renal normal. Essa condição é distinta do pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1 ou síndrome de resistência periférica à aldosterona, cujas manifestações clínicas incluem perda renal de sódio, hipercalemia, acidose, porém níveis elevados de renina e aldosterona. O defeito primário da síndrome de Gordon resulta num aumento da avidéz reabsortiva por cloretos no néfron distal. Esse fenômeno leva a uma limitação mineralocorticoide-dependente da secreção de íons de K^+ e H^+ , em troca por Na^+ , resultando em hipercalemia, acidose e em aumento da reabsorção distal de cloreto de sódio (NaCl), o que resulta em hiperclorêmia, expansão de volume e hipertensão. Esse distúrbio hidro-eletrolítico responde à restrição dietética de NaCl e/ou à administração de diuréticos cloruréticos, como os tiazídicos ou furosemida, resolvendo a hipercalemia e a acidose nos pacientes portadores da síndrome.⁸

O hiperaldosteronismo suprimível por glicocorticoides é um distúrbio autossômico dominante raro, caracterizado por hipertensão arterial moderada a grave, frequentemente observada em indivíduos jovens. Bioquimicamente, ela é identificada por hipocalemia variável, supressão da atividade plasmática de renina, hipopotassemia branda ou ausente e altos níveis dos esteroides 18-hidroxicortisol e 18-oxocortisol. A expressão fenotípica dessa forma monogênica de hipertensão arterial é decorrente do controle anormal da aldosterona e dos esteroides 18-hidroxicortisol e 18-oxocortisol pelo hormônio adreno-corticotrófico (ACTH). Para compreender o mecanismo fisiopatológico da síndrome, faz-se necessário entender que, em condições de normalidade fisiológica, a angiotensina II estimula a produção de aldosterona por meio da zona glomerulosa da suprarrenal, enquanto o ACTH estimula a produção de cortisol na zona fasciculada. Devido à formação de um gene quimérico, situado no cromossomo 8, o ACTH regula a secreção da aldosterona pela zona fasciculada nos pacientes com hiperaldosteronismo suprimível por glicocorticoides. A consequência bioquímica dessa alteração gênica é a superprodução da aldosterona e dos esteroides 18-hidrocortisol e 18-oxocortisol devido à oxidação do cortisol.⁹

O diagnóstico do hiperaldosteronismo suprimível por glicocorticoides pode ser estabelecido pelas taxas de excreção na

urina dos esteroides 18-hidrocortisol e 18-oxocortisol, que são 20 a 30 vezes o normal, ou pela investigação genética. O tratamento consiste na supressão do ACTH com baixas doses de glicocorticoides, que corrige o hiperaldosteronismo, a hipertensão e a hipopotassemia. A espironolactona também pode ser usada nesses casos.

No hiperaldosteronismo familiar tipo 2 (HF 2), os pacientes não apresentam evidências de neoplasia endócrina múltipla tipo I (NEM-1) e, dentro da mesma família, há casos isolados de hiperaldosteronismo primário (HAP), de hiperplasia adrenal ou de ambas. A faixa etária na ocasião do diagnóstico pode variar dos 14 aos 72 anos. As manifestações clínicas não diferem dos casos de HAP isolado e os estudos genéticos sugerem, ao contrário do hiperaldosteronismo familiar tipo 1, uma herança autossômica dominante, não estando ainda excluída a transmissão ligada ao cromossomo X. Alguns genes têm sido implicados na etiopatogenia do HF-2.⁴

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) refere-se a um grupo de doenças determinadas por mutações em genes que atuam em diferentes vias de síntese do cortisol. Um subtipo de HAC é clinicamente caracterizado por hipertensão moderada, hipopotassemia e manifestações endócrinas secundárias, como genitália ambígua. O desenvolvimento do quadro clínico ocorre em virtude de mutações recessivas que diminuem a expressão gênica do gene CYP11B1. A deficiência dessa enzima suprime a conversão da 11-desoxicorticosterona em corticosterona, levando a um acúmulo de 11-desoxicorticosterona, um potente mineralocorticoide. O resultado final dessa cascata de eventos é o aumento dos níveis pressóricos como consequência do aumento de sódio retido pelo néfron distal.

O diagnóstico da HAC é baseado nas alterações clínicas e nos níveis elevados de 11-desoxicortisol, no sangue, ou de tetraidro-11-desoxicortisol, na urina. O tratamento é baseado no uso de antagonistas de receptores de mineralocorticoides.⁵

INTERAÇÃO DA GENÉTICA COM FATORES AMBIENTAIS

A história familiar para hipertensão em associação com fatores ambientais, tais como o consumo de sal e o estresse psicossocial, está diretamente relacionada com o desenvolvimento da hipertensão arterial,¹⁰ importante fator de risco para doenças cardiovasculares. Nos indivíduos com antecedente familiar de hipertensão, a exposição a fatores ambientais vai resultar na ativação dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina. O desequilíbrio desses sistemas vai resultar em alterações estruturais e funcionais dos vasos que geram o aumento da resistência vascular sistêmica, que é o principal mecanismo da hipertensão arterial primária. Os filhos de pais hipertensos comparados com filhos de pais normotensos têm pressão arterial mais alta, atingindo níveis compatíveis com

pré-hipertensão.¹¹ A história familiar é de grande importância no desenvolvimento da hipertensão, tanto é que, quando os dois pais têm hipertensão arterial, a chance de os filhos ficarem hipertensos é maior do que quando apenas um deles é hipertenso. Além do componente genético, os fatores ambientais contribuem para o aumento da pressão arterial. O sal é um fator ambiental importante para o aumento da pressão arterial no decorrer da vida.¹⁰ A sensibilidade ao sal varia de um indivíduo para outro, porém ela tem relação linear com a pressão arterial (Estudo INTERSALT).¹² O estresse é outro fator ambiental que também tem relação direta com níveis de pressão arterial. Em estudo realizado com mulheres casadas e freiras da mesma faixa etária, com hábitos alimentares semelhantes, a prevalência de hipertensão arterial após um acompanhamento de 20 anos foi maior nas mulheres casadas.¹³ O estresse, entre outros fatores, deve ter sido um componente importante para a maior elevação da pressão nas mulheres casadas. O estresse causa hipertensão por provocar elevações repetidas da pressão arterial e pela ativação do sistema nervoso simpático. A ativação do sistema nervoso simpático vai resultar no aumento da produção de vasoconstritores, como a noradrenalina, que tem papel importante na fisiopatogênese da hipertensão arterial. Além da noradrenalina, resultante da ativação do simpático, substâncias como a angiotensina, que resulta da ativação do sistema renina-angiotensina, também têm papel importante nas alterações estruturais e funcionais dos vasos. Essas alterações vão resultar no aumento da resistência vascular total e aumento da pressão arterial. Um aspecto ambiental que vem atingindo proporções catastróficas e que tem relação com a hipertensão é o sedentarismo, o qual, associado a dieta muito calórica, resulta na obesidade. O excesso de peso tem relação direta com o aumento da pressão arterial, principalmente naqueles com predisposição genética. Além da participação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina, a curva pressão-natriurese tem papel importante na fisiopatogênese da hipertensão arterial.

IMPORTÂNCIA DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

A ativação do sistema nervoso simpático é um dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatogênese da hipertensão arterial. Indivíduos com pré-hipertensão ou com hipertensão limítrofe têm a atividade do sistema nervoso simpático maior que a dos normotensos.^{14,15} Os filhos de pais hipertensos, quando comparados com os filhos de pais normotensos, têm maior atividade simpática.^{14,16} Tudo indica que crianças com predisposição genética para hipertensão sofrem influências do meio, entre elas, as diferentes formas de estresse psicossocial. O estresse psicossocial pode ser o gatilho para a ativação do sistema nervoso simpático. Um dado que corrobora esse aspecto é que

a maior resposta da pressão arterial ao estresse psicossocial é um preditor de hipertensão arterial no futuro.

IMPORTÂNCIA DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

O sistema renina-angiotensina tem relação direta com a hipertensão arterial. A possibilidade de maior ativação do sistema renina-angiotensina em crianças já foi avaliada em vários estudos. Alguns estudos apontam para a maior ativação desse sistema em indivíduos normais filhos de hipertensos e outros não confirmaram esse achado. No estudo de Neutel et al.,¹⁷ foi demonstrada maior atividade do sistema renina-angiotensina (atividade de renina) em indivíduos normais filhos de pais hipertensos. Um ponto a ser salientado é que o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina estão diretamente interligados. A modulação do sistema renina-angiotensina depende em parte do sistema nervoso simpático, da concentração de sódio na mácula densa e da distensibilidade na arteríola aferente. A modulação do sistema renina-angiotensina pelo simpático depende da presença de receptor adrenérgico, o qual apresenta relação com a produção de renina pelo rim. A renina é o primeiro substrato na sequência de ativação do sistema renina-angiotensina. Em suma, o estresse psicossocial que dá início à ativação do sistema nervoso simpático pode culminar na produção da angiotensina e aldosterona, que têm papel importante nos mecanismos fisiopatogênicos da hipertensão arterial.

CURVA PRESSÃO-NATRIURESE

A regulação da pressão arterial em longo prazo tem relação direta com a capacidade dos rins em eliminar sódio o suficiente para manter o balanço de sódio normal, o volume extracelular estável e manter o volume de sangue na vigência de pressão arterial normal. Em condições normais, o rim excreta o sódio de acordo com a ingestão. Se a ingestão de sódio é alta, o rim, em condições normais, excreta grande quantidade de sódio para manter o balanço. Por outro lado, se a ingestão de sódio é pequena, a excreção renal vai ser menor para manter a quantidade normal de sódio no organismo. No paciente hipertenso, por alguma razão, o rim perde essa capacidade de excretar sódio de acordo com a ingestão. Essa alteração na capacidade do rim em excretar sódio resulta no aumento do volume extravascular e do volume de sangue; a consequência disso é o aumento da pressão arterial para tentar manter o balanço de sódio no organismo.¹⁸ Esse é um dos principais mecanismos da fisiopatologia da hipertensão arterial, juntamente com o aumento da atividade do sistema nervoso simpático e da atividade do sistema renina-angiotensina. Essas alterações têm início na infância e tudo indica que são geneticamente predeterminadas.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [acesso em 02 mar. 2010]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/resumo_relatorio_vigitel_2006_marco_2007.pdf
2. Binder A. A review of the genetics of essential hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2007;22(3):176-84.
3. Flaa A, Kjeldsen SE. Are all the hypertensives made equal? *Herz*. 2006;31(4):323-30.
4. Roskopf D, Schurks M, Rimmbach C, Schafers R. Genetics of arterial hypertension and hypotension. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2007;374(5-6):429-69.
5. Vehaskari VM. Heritable forms of hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(10):1929-37.
6. Geller DS. A mineralocorticoid receptor mutation causing human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001;10(5):661-5.
7. Achard JM, Hadchouel J, Faure S, Jeunemaitre X. Inherited sodium avid states. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006;13(2):118-23.
8. Bruno CM, Sciacca C, Di Prima P, Castelli Z, Neri S. Gordon's syndrome: a case report. *Clin Exp Hypertens*. 2004;26(6):461-4.
9. Gordon RD. Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest*. 1995;18(7):495-511.
10. Harshfield GA, Dong Y, Kapuku GK, Zhu H, Hanevold CD. Stress-induced sodium retention and hypertension: a review and hypothesis. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11(1):29-34.
11. Lopes HF, Bortolotto LA, Szejf C, Kamitsuji CS, Krieger EM. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. *Hypertension*. 2001;38(3 Pt 2):616-20.
12. Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:626S-42S.
13. Timio M, Verdecchia P, Venanzi S, et al. Age and blood pressure changes. A 20-year follow-up study in nuns in a secluded order. *Hypertension*. 1988;12(4):457-61.
14. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension*. 1999;34(4 Pt 2):724-8.
15. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17:217-22.
16. Lopes HF, Consolim-Colombo FM, Barreto-Filho JA, Riccio GM, Negrão CE, Krieger EM. Increased sympathetic activity in normotensive offspring of malignant hypertensive parents compared to offspring of normotensive parents. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(10):849-53.
17. Neutel JM, Smith DH, Graettinger WF, Winer RL, Weber MA. Heredity and hypertension: impact on metabolic characteristics. *Am Heart J*. 1992;124:435-40.
18. Kaplan JH. The sodium pump and hypertension: a physiological role for the cardiac glycoside binding site of the Na,K-ATPase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(44):15723-4.