

Influência dos aspectos antropométricos e bioquímicos na pressão arterial de idosos portadores do polimorfismo T-786C do gene da eNOS

The influence of the body composition and lipid profile on the blood pressure in older C allele carriers of T-786C eNOS gene polymorphism

Anderson Saranz Zago¹; Eduardo Kokubun²

¹Escola de Educação Física e Esportes / USP – Ribeirão Preto; ²Departamento de Educação Física / UNESP – Rio Claro

Resumo O entendimento dos diversos mecanismos envolvidos na gênese da hipertensão arterial é fundamental para o controle da pressão arterial (PA). Dentre os mecanismos que podem estar envolvidos no aumento da PA pode-se citar o polimorfismo T-786C do gene da eNOS, a obesidade e as dislipidemias. Assim, o objetivo deste estudo foi verificar qual a influência dos níveis de composição corporal e do perfil lipídico sobre os níveis de PA em idosos portadores do alelo C do polimorfismo T-786C do gene da eNOS. Os participantes foram agrupados de acordo com a genotipagem (TT e TC+CC) e o nível de PA (normotenso-NT e hipertenso-HT) formando 4 grupos (G1 – TT/NT; G2 – TT/HT; G3 – TC+CC/NT; G4 – TC+CC/HT). O DNA genômico foi extraído das células sanguíneas e o genótipo foi determinado por PCR (reações em cadeia de polimerase). Para as variáveis de composição corporal foram mensurados o índice de massa corporal (IMC) e porcentagem de gordura corporal e para o perfil lipídico colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides e glicose após um jejum de 12 horas. Os resultados mostraram que as únicas diferenças encontradas foram no IMC para o grupo G4 (G1 – 25,9 ± 3; G2 – 28,0 ± 5; G3 – 25,9 ± 4; G4 – 29,1 ± 5 kg/m²) e os valores de pressão arterial sistólica e diastólica dos grupos hipertensos quando comparados aos grupos normotensos (G1 – 122,8 ± 8 / 80,7 ± 3; G2 – 142,9 ± 6 / 90,5 ± 5; G3 – 123,1 ± 8 / 79,0 ± 4; G4 – 141,4 ± 7 / 91,4 ± 6 mmHg) e, somente as variáveis de composição corporal e pressão arterial apresentaram correlações significativas entre si. Desta forma, os resultados indicaram que os valores de composição corporal estariam exercendo uma influência nos valores de pressão arterial, mas este resultado apresentou-se independentemente do polimorfismo T-786C do gene da eNOS.

Palavras-chave Pressão Arterial, Polimorfismo T-786C do gene da eNOS, Composição corporal e Perfil lipídico

Abstract The understanding of the different mechanisms comprising the genesis of hypertension is fundamental for the attainment of preventive and/or therapeutic measures for blood pressure control. High blood pressure can be generated by the relationship among T-786C eNOS polymorphism, obesity and lipid profile. Therefore, the purpose of this study was investigate the influence of the body composition and lipid profile on the blood pressure in older C allele carriers of T-786C eNOS gene polymorphism. The participants were divided into 4 groups (G1 – TT/NT; G2 – TT/HT; G3 – TC+CC/NT; G4 – TC+CC/HT) according to the genotype (TT and TC+CC) and blood pressure levels (NT and HT). Genomic DNA was isolated from peripheral mononuclear cells and genotyping was performed by standard PCR methods. The casual blood pressure, body composition (body mass index and body fat), and lipid profile (cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, glucose, and triglycerides) were evaluated after a 12-hour overnight fasting. Only the G4 group showed differences for BMI (G1 – 25.9 ± 3; G2 – 28.0 ± 5; G3 – 25.9 ± 4; G4 – 29.1 ± 5 kg/m²) and systolic and diastolic blood pressure between normotensive and hypertensive groups (G1 – 122.8 ± 8 / 80.7 ± 3; G2 – 142.9 ± 6 / 90.5 ± 5; G3 – 123.1 ± 8 / 79.0 ± 4; G4 – 141.4 ± 7 / 91.4 ± 6 mmHg). A significant correlation was showed between body composition and blood pressure. In conclusion, these results can indicate that body composition values have an influence on the blood pressure values and they occur independently of eNOS T-786C gene polymorphism.

Keywords Key-words: Blood pressure, eNOS T-786C gene polymorphism, Body composition and Lipid profile.

Introdução

Dentre os vários mecanismos de controle da pressão arterial, o óxido nítrico (NO), por ser um potente vasodilatador, tem recebido grande atenção. Em concentrações normais, o NO proporciona um grau de vasodilatação suficiente para manter os níveis pressóricos dentro de um padrão considerado normal¹. Em contrapartida, baixas concentrações estariam relacionadas a um menor grau de vasodilatação, exercendo influência direta sobre os valores de pressão arterial, aumentando assim a incidência de hipertensão arterial na população²⁻⁴.

Alguns fatores estão relacionados a uma menor concentração de NO, por exemplo, os fatores genéticos, obesidade e o perfil lipídico. Os fatores genéticos estão relacionados diretamente com a produção de NO, pois, tem sido reportado pela literatura que o polimorfismo T-786C do gene da “óxido nítrico sintase endotelial” (eNOS) possui a capacidade de diminuir a atividade promotora deste gene, acarretando uma diminuição de sua função^{5,6}. Em outras palavras, a substituição do nucleotídeo timina (T) pelo nucleotídeo citosina (C) na posição 786 está relacionada com a diminuição da produção de NO e esta diminuição pode acarretar uma menor vasodilatação e conseqüentemente aumento dos valores de pressão arterial em indivíduos portadores do alelo C⁷⁻¹³.

Com relação à composição corporal, a obesidade tem sido apontada como uma importante condição que predispõe à morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares¹⁴. Em especial, a obesidade possui uma alta relação com a hipertensão arterial devido à sobrecarga de trabalho imposta ao coração e pelo aumento da resistência periférica nos vasos sanguíneos¹⁵. Este aumento da resistência periférica pode estar associada à formação de placas de gordura nas artérias (aterosclerose) provenientes de níveis aumentados de LDL- colesterol (LDL-c). Na realidade, acredita-se que a presença de LDL-c oxidado seja a primeira etapa no processo de desenvolvimento da aterosclerose e isso, está estreitamente relacionado à hipertensão arterial.

Esta oxidação possui uma relação direta com o aumento da atividade da NAD/NADPH oxidase, fator fundamental para a formação dos anions superóxidos e, também, possui uma alta afinidade com a molécula de NO, diminuindo assim sua biodisponibilidade^{3,16-22}.

Desta forma, tanto a hipercolesterolemia quanto a diminuição da biodisponibilidade do NO contribuem para diminuir as concentrações dos fatores relaxantes derivados do endotélio e, conseqüentemente, aumentar a pressão arterial³.

Em termos gerais, tanto os fatores genéticos quanto a obesidade e o perfil lipídico poderiam influenciar o grau de vasodilatação elevando a pressão arterial. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi verificar a influência que os valores de composição corporal, perfil lipídico e glicêmico exercem sobre os níveis de pressão arterial em adultos de meia idade e idosos portadores do polimorfismo T-786C do gene da eNOS.

Casuística e Métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da “Universidade

Estadual Paulista” e, após terem sido fornecidas e discutidas informações de todos os procedimentos e riscos de participação no estudo, todos os 142 voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê. Para a participação neste estudo os seguintes *critérios de inclusão* foram adotados: idades entre 50 e 75 anos; não fumante; não diabético (nível de glicose em jejum < 110 mg/dL); limite máximo de pressão arterial sistólica (PAS) de repouso de 159mmHg e de pressão arterial diastólica (PAD) 99mmHg (SBH - Estágio 1 de hipertensão); Índice de Massa Corporal (IMC) menor que 40 kg/m²; não ter diagnosticado nenhuma doença cardiovascular (angina, doenças valvulares), cerebrovascular, neurológica ou psiquiátrica; não fazer uso de qualquer medicação conhecida que afete o metabolismo de glicose ou a hemodinâmica renal. Os participantes foram submetidos a uma bateria de testes após estarem a pelo menos 24 horas sem ter realizado qualquer exercício físico, evitando-se assim o efeito agudo do exercício nos resultados.

a) Aferição da Pressão Arterial: Para se determinar os valores de pressão arterial (PA) foram realizadas 3 registros da PA em dias separados utilizando-se um esfigmomanômetro aneróide com tamanho adequado para o diâmetro do braço do participante e estetoscópio, após o participante estar a pelo menos 15 minutos na posição sentada e de repouso. Todos os participantes que faziam uso de medicação anti-hipertensiva suspenderam o uso nos dias de realização das coletas. A classificação em hipertenso (HT) e normotenso (NT) foi realizada a partir da média entre as três aferições da pressão arterial;

b) Análise sanguínea: Após jejum de 12 horas, foram coletadas, por uma enfermeira especializada neste tipo de coleta, com material descartável, 10ml de sangue venoso através da veia antecubital. Esta amostra foi dividida em duas porções, sendo 5ml destinados para a análise do polimorfismo T-786C do gene da eNOS e, os outros 5ml, destinados para a determinação do perfil lipídico e glicêmico dos participantes. O perfil lipídico compreendeu as análises de colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL-c), LDL-colesterol (LDL-c) e triglicérides (TG), pelos métodos enzimático-colorimétrico, através de kits comerciais (LABORLAB);

c) Análise do polimorfismo T-786C do gene da eNOS: O DNA dos participantes, obtidos das células brancas, mais especificamente de monócitos periféricos, e a determinação do polimorfismo T-786C do gene da eNOS foi realizada de acordo com o protocolo descrito em DATA e colaboradores¹². Esse método consiste basicamente na extração do DNA dos leucócitos das amostras de sangue utilizando a técnica de extração por Fenol-Cloroformio. O genótipo eNOS -786 foi determinado pela amplificação da “reações de cadeia de polimerase” (PCR) usando *primers* específicos: F:5'-CACCCAGGCCACCCCAACT-3' e R:5'-GCCGCAGGT CGACAGAGAGACT-3'. O DNA foi, então, desnaturado por 2 minutos a 96°C, seguido de 35 ciclos de desnaturação (30s, 96°C), anelamento (30s, 65°C), extensão (60s, 72°C) e após os 35 ciclos, um período de estabilização por 5 minutos a 72°C. Em seguida, após a técnica de PCR foram realizadas as digestões dos produtos do PCR com a enzima *MspI* e a análise de

eletroforese em um gel composto de 2% agarose. A partir deste procedimento, o diagnóstico do polimorfismo T-786C do gene da eNOS passa a ser possível, pois o alelo T produz um fragmento de 415 bp e o alelo C produz um fragmento de 370 bp e 45 bp, tornando possível a determinação dos indivíduos portadores do alelo C (TC e CC) e os portadores de alelo T (TT). É importante salientar que ambos os genótipos TC e CC fizeram parte de um mesmo grupo, constituindo o grupo TC+CC. Esta união ocorreu porque, além do número de indivíduos portadores do genótipo CC ser reduzido, diversos estudos têm apontado que ambos os genótipos apresentam respostas similares com relação à expressão do gene da eNOS^{9,10,12,23,24};

d) Composição Corporal: Para o cálculo do IMC (peso/estatura²) foram mensuradas as medidas de massa corporal e estatura e, para o cálculo do percentual de gordura corporal (%GC) foi utilizado a avaliação das dobras cutâneas baseando-se no protocolo de Jackson & Pollock²⁵, que considera a somatória de 4 pregas cutâneas para os homens (tríceps, abdominal, supra-ílica e coxa) e 5 pregas para as mulheres (subescapular, abdômen, supra-ílica, tríceps e coxa). Em cada dobra foram realizadas 3 mensurações consecutivas e, o resultado final consistiu da média entre as 3 mensurações.

Os participantes foram divididos em quatro grupos de acordo com a ausência ou presença do polimorfismo T-786C do gene da eNOS (TT e TC+CC respectivamente) e com a classificação da pressão arterial em normotenso e hipertenso (NT e HT respectivamente): G1 – TT/NT (n=19); G2 – TT/HT (n=27); G3 – TC+CC/NT (n=38); G4 – TC+CC/HT (n=58).

Análise e Estatística

Para análise dos resultados foram utilizados uma análise descritiva (média e desvio-padrão) e uma análise de variância (ANOVA 2 X 2) tendo como fatores o polimorfismo do gene da eNOS (TT e TC+CC) e a classificação da pressão arterial (NT e HT). Nesta análise foram considerados como variáveis dependentes o perfil lipídico e composição corporal e, como independentes a genotipagem e o nível de pressão arterial, adotando-se o nível de significância de $p < 0,05$.

Uma análise de correlação de Pearson também foi utilizada para verificar a relação existente entre as variáveis de composição corporal, perfil lipídico e pressão arterial dos participantes deste estudo.

Resultados

A análise do polimorfismo T-786C do gene da eNOS detectou 46 participantes (32%) classificados como TT (não portador do alelo C) e 96 participantes (68%) como TC+CC (portadores do alelo C). Apesar de haver participantes homens e mulheres incluídos na amostra deste estudo, a prevalência do polimorfismo T-786C do gene da eNOS em ambos os gêneros foi praticamente a mesma (60% dos homens e 69% das mulheres eram portadores do alelo C). Desta forma, optou-se por fazer todas as análises não discriminando os resultados entre homens e mulheres.

Para a variável pressão arterial, 57 voluntários (40%) foram classificados como normotensos enquanto 85

participantes (60%) como hipertensos. Ao dividir os participantes de acordo com o critério estabelecido para cada grupo, pode-se observar que o número de hipertensos foi maior, especialmente para o grupo TC+CC (G4). A ANOVA detectou diferenças tanto para a PAS quanto para a PAD entre os grupos, conforme a própria divisão estabelecida previamente em normotensos e hipertensos (tabela 1). Esta diferença foi detectada somente com relação aos valores de pressão arterial, independentemente do polimorfismo T-786C do gene da eNOS.

Tabela 1: Perfil lipídico e glicêmico, pressão arterial e composição corporal de 142 voluntários subdivididos de acordo com o polimorfismo T-786C do gene da eNOS

	G1 (n=19)	G2 (n=27)	G3 (n=38)	G4 (n=58)
Idade (anos)	41,4 ± 9,2	41,0 ± 8,3	59,0 ± 7,5	42,2 ± 7,5
CT (mg/dl)	214,7 ± 44	197,97 ± 49	214,94 ± 49	212,03 ± 43
LDL-c (mg/dl)	155,54 ± 43	129,74 ± 45 ^b	154,47 ± 43	147,40 ± 42
HDL-c (mg/dl)	47,72 ± 10	44,53 ± 12	48,43 ± 14	44,24 ± 12
TG (mg/dl)	151,45 ± 41	150,19 ± 57	139,92 ± 44	152,29 ± 70
GL (mg/dl)	91,95 ± 14	94,59 ± 21	100,07 ± 28	102,93 ± 22
PA.S (mmHg)	122,8 ± 8	142,9 ± 6 ^a	123,1 ± 8	141,4 ± 7 ^a
PA.D (mmHg)	80,7 ± 3	90,5 ± 5 ^a	79,0 ± 4	91,4 ± 6 ^a
IMC (peso/est ²)	25,9 ± 3	28,0 ± 5	25,9 ± 4	29,1 ± 5 ^b
GC (%)	30,8 ± 4	33,9 ± 4	31,2 ± 5	33,0 ± 7

G1 TT/NT; G2 TT/HT; G3 TC+CC/NT; G4 TC+CC/HT. Estatisticamente significativo com relação aos grupos normotensos. Estatisticamente significativo com relação aos demais grupos. $p < 0,05$.

Apesar de ambos os grupos hipertensos (G2 e G4) apresentarem valores de IMC ligeiramente superiores em relação aos grupos normotensos (G1 e G3), apenas o G4 apresentou diferenças em relação aos grupos normotensos e, esta diferença ocorreu independentemente do genótipo ($p < 0,01$). A análise de correlação também apontou para uma fraca e moderada correlação entre o IMC e PAS ($r = 0,3$; $p < 0,01$) e entre IMC e PAD ($r = 0,4$; $p < 0,01$), quando os resultados foram analisados independentemente da presença do alelo C do polimorfismo T-786C do gene da eNOS (figura 1). Desta forma, este resultado sugere que independente do genótipo, indivíduos com valores maiores de IMC tendem a apresentarem valores maiores de pressão arterial.

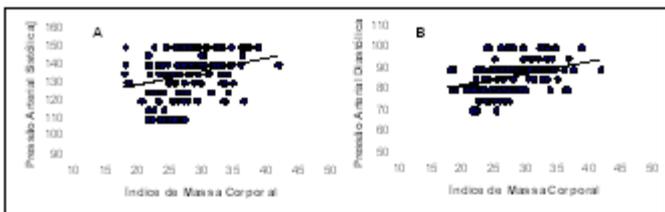


FIGURA 1: Correlação entre o Índice de Massa Corporal e Pressão Arterial Sistólica (A) e Diastólica (B) de 142 voluntários classificados de acordo com o nível de pressão arterial de repouso (normotensos e hipertensos).

A porcentagem de gordura corporal não apresentou diferenças estatísticas entre os 4 grupos e a análise de correlação apontou apenas uma fraca correlação entre gordura corporal e PAS ($r = 0,3$; $p < 0,05$) e PAD ($r = 0,3$; $p < 0,05$) independentemente do genótipo (figura 2).

Além das variáveis de composição corporal e PA, também foi realizado a análise do perfil lipídico e glicêmico e, nenhuma diferença foi encontrada para as variáveis CT, HDL-c, TG e GL entre os grupos. A única variável que apresentou diferenças

estatísticas foi o LDL-c, que apresentou valores relativamente mais baixos para o grupo G2. Apesar deste resultado, nenhuma correlação foi encontrada entre as variáveis de perfil lipídico e

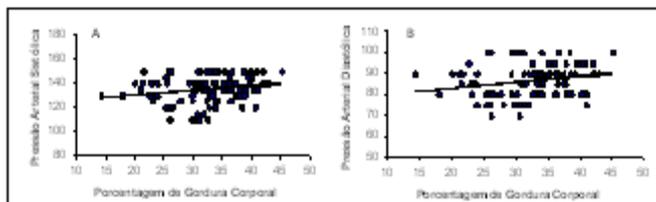


FIGURA 2 Correlação entre a Porcentagem de Gordura Corporal e Pressão Arterial Sistólica (A) e Diastólica (B) de 142 voluntários classificados de acordo com o nível de pressão arterial de repouso (normotensos e hipertensos).

pressão arterial nos 4 grupos formados. As variáveis do perfil lipídico se correlacionaram somente dentro da mesma categoria, não se correlacionaram com as variáveis de composição corporal (CC) e PA.

Como somente o grupo G2 apresentou valores de LDL-c inferiores e, devido à similaridade de resultados nos quatro grupos, é possível afirmar que o fator perfil lipídico e glicêmico não foram considerados como fatores limitadores deste estudo, pois as variáveis do perfil lipídico estariam exercendo a mesma influência nas variáveis de CC e PA em todos os grupos.

Discussão

Com relação à distribuição do polimorfismo T-786C do gene da eNOS, os resultados mostraram que 32% dos participantes foram diagnosticados como TT, enquanto 68% como TC+CC. Este resultado está de acordo com Nagasaki (TT – 36% / TC+CC – 64%), Tanus-Santos (TT – 32% / TC+CC – 68%), Rossi (TT – 29,4% / TC+CC – 70,6%) e Sandrim (TT – 33% / TC+CC – 67%) que apresentaram uma distribuição muito próxima às encontradas por este estudo^{23,26-28}.

De acordo com a literatura, a presença do polimorfismo do gene da eNOS (T-786C) estaria relacionada a uma menor produção de NO e, conseqüentemente, a uma menor vasodilatação, aumentando assim a incidência de hipertensão arterial^{5,29,30}. Desta forma, o número de participantes hipertensos e de portadores do polimorfismo deste estudo estaria corroborando, em partes, com a literatura, pois a maioria dos indivíduos portadores do polimorfismo apresenta hipertensão arterial, exceto para o grupo G3, que são indivíduos portadores do polimorfismo mas classificados como normotensos. Neste caso é importante lembrar que diversos mecanismos estão envolvidos no controle da PA, como por exemplo, a ativação do sistema nervoso simpático ou qualquer alteração renal, influenciando, pelo menos em parte, os resultados deste estudo.

Especificamente para os valores de composição corporal, os grupos hipertensos apresentaram valores de IMC relativamente mais elevados quando comparados com os grupos normotensos, mas apenas o G4 apresentou significância. Com este resultado e com a análise de correlação foi possível afirmar que houve uma relação entre composição corporal e pressão arterial independentemente da presença do polimorfismo T-786C do gene da eNOS. Este resultado foi similar ao estudo de Hamet e colaboradores³¹ que concluíram que existe uma relação positiva entre hipertensão arterial e composição corporal, mostrando

uma significativa melhora nos valores de pressão arterial após a redução de peso em adultos e idosos e, com os resultados de Metzger e colaboradores³² que não apresentaram diferenças significantes entre os valores de IMC em adultos portadores do alelo C (25,4 kg/m²) e não portadores deste polimorfismo (24,6 kg/m²).

Apesar de ter sido encontrada uma fraca associação entre porcentagem de gordura corporal e pressão arterial, os 4 grupos receberam a mesma classificação de “sobrepeso” segundo a “Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica” (ABESO) e a “Sociedade Brasileira de Cardiologia” (SBC)^{14,33,34}. Certamente este resultado é limitado pelo próprio critério de inclusão, pois todos os participantes estavam com os valores de composição corporal muito próximo, não tendo nenhum caso de obesidade propriamente dita.

Para o perfil lipídico, todos os grupos apresentaram resultados muito próximos da margem que os classifica entre “normais” ou “limítrofes”, fato que justifica a ausência de diferenças para estas variáveis.

Especificamente para os valores de colesterol total, os grupos apresentaram valores muito próximos ou ligeiramente acima dos valores normais segundo as diretrizes da SBC e da SBH. Com relação ao LDL-c, o grupo G2 apresentou diferenças com relação aos demais grupos e, é o único grupo que estaria dentro dos padrões considerados normais pelas SBC e SBH, enquanto que os outros três grupos receberam uma classificação “limítrofe” por apresentarem resultados ligeiramente acima do esperado para a população. Para o HDL-c, todos os grupos apresentaram valores dentro dos padrões recomendados pelas sociedades citadas anteriormente. Os níveis de TG também estavam muito próximos ou ligeiramente acima dos valores recomendados em todos os grupos. Neste caso, há uma ligeira diferenciação com relação à classificação do TG, pois a SBH sugere como limite para a normalidade o valor de 150mg/dL, mas, de acordo com a SBC, este valor seria de 200mg/dL. Desta forma, os valores deste estudo estariam ligeiramente acima ou dentro da faixa considerada normal para os valores de TG. A glicemia de jejum mostrou que os voluntários estão dentro dos valores de normalidade em todos os grupos, estando de acordo com o próprio critério de inclusão para a participação neste estudo^{14,33,34}.

Apesar dos grupos estarem praticamente dentro de um mesmo perfil bioquímico, os níveis relativamente elevados de LDL-c poderiam contribuir para a diminuição da biodisponibilidade do NO, devido ao aumento da atividade NAD(P)H e formação dos ânions superóxido, o que estaria causando uma diminuição da vasodilatação^{3,16,18,35} e uma possível disfunção endotelial, agravando assim a incidência da hipertensão arterial^{19,36,37}. Entretanto, devido ao fato dos grupos estarem praticamente com os mesmos valores, parece que o perfil lipídico dos participantes desse estudo não está sendo o fator determinante para os níveis de pressão arterial elevado dos grupos hipertensos, pois os grupos normotensos possuíam o mesmo perfil lipídico, mas, apresentaram respostas diferentes para a pressão arterial.

Este resultado assume uma importância muito grande, pois, a

maioria dos estudos revisados apontou para uma relação entre hipertensão arterial e perfil lipídico^{31,38}, ou seja, valores elevados de CT, LDL-c ou TG e, valores diminuídos de HDL-c estariam proporcionando uma elevação dos valores de pressão arterial. Também tem sido reportado pela literatura que o polimorfismo T-786C do gene da eNOS e as concentrações elevadas de LDL-c contribuem para diminuir as concentrações de NO e, conseqüentemente aumentar os valores de PA. Esta relação não pode ser confirmada por este estudo, pois o perfil lipídico e os valores de glicemia foram similares em ambos os grupos hipertensos e normotensos, portadores ou não do polimorfismo. Desta forma, tanto o polimorfismo T-786C do gene da eNOS quanto o perfil lipídico não foram determinantes para os valores de pressão arterial dos participantes deste estudo.

Apesar dos participantes não estarem em um patamar ideal em termos de composição corporal e perfil lipídico, em nenhuma das classificações foi atribuído a terminologia “obeso” para os resultados de composição corporal e altos níveis de colesterol ou LDL-c, por exemplo, para os valores do perfil lipídico. Nenhum dos grupos apresentou discrepâncias de acordo com as classificações das Sociedades citadas e também pela própria análise estatística realizada. Estas classificações são de extrema importância pois a obesidade e a hipercolesterolemia tem sido reportada como uma das causas de várias doenças cardiovasculares, em especial a hipertensão arterial^{14,39,40}. Assim, pode-se dizer que apesar de todos os participantes possuírem resultados similares, o fator obesidade foi o único que apresentou uma relação com os valores de PA.

É interessante notar que apesar do polimorfismo T-786C do gene da eNOS apresentar uma associação positiva com a incidência da hipertensão arterial, uma vez que os fatores genéticos tem sido responsáveis por 25 a 60 % dos casos de hipertensão arterial^{28,29,41,42}, este estudo não apresentou dependência do polimorfismo T-786C do gene da eNOS com os valores de pressão arterial. Uma justificativa para este resultado é a limitação existente no número de polimorfismos analisados e no próprio critério de inclusão estabelecido previamente. Por serem indivíduos que possuem os valores de pressão arterial muito próximo à margem que os classificam entre normotensos e hipertensos, os valores de pressão arterial não se mostraram dependentes do genótipo da eNOS⁴³.

Desta forma, apenas o polimorfismo T-786C da eNOS não pode ser considerado como um marcador de hipertensão arterial. Mas, devido a maioria dos participantes hipertensos terem sido diagnosticados como polimórficos (41%), este polimorfismo pode ser considerado como um indicador de hipertensão arterial.

Conclusão

Com os resultados deste estudo pode-se concluir que, inicialmente, existe uma grande homogeneidade entre os grupos, principalmente com relação às variáveis de composição corporal e perfil lipídico. Independentemente do diagnóstico genético, apenas as variáveis de composição corporal tiveram uma moderada a fraca associação com as variáveis de pressão arterial. Este resultado indica que tanto o polimorfismo T-786C do gene da eNOS quanto as variáveis de composição corporal não podem

ser considerado como um marcador de hipertensão arterial mas sim, como indicadores de pressão arterial, ou seja, fatores que podem estar contribuindo para a alta incidência de hipertensão arterial da população.

Este resultado é de grande importância para os profissionais da área de saúde, pois, determinar os fatores que influenciam na alta incidência da hipertensão arterial pode proporcionar uma intervenção direta na etiologia da doença propriamente dita.

Agradecimentos: CNPq n° 557967/2009-0; Departamento de Educação Física – UNESP / Rio Claro; Laboratório de Farmacologia e no Hemocentro – UNICAMP / Campinas.

Referências bibliográficas

1. Levy AS, Chung JC, Kroetsch JT, Rush JW. Nitric oxide and coronary vascular endothelium adaptations in hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:1075-87.
2. Crystal GJ, Zhou X, Alam S, Piotrowski A, Hu G. Lack of role for nitric oxide in cholinergic modulation of myocardial contractility in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;28(1):H198-206.
3. Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31(1):51-60.
4. Napoli C, De Nigris F, Williams-Ignarro S, Pignalosa O, Sica V, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric Oxide* 2006;15(4):265-79.
5. Zago AS, Zanesco A. Nitric oxide, cardiovascular disease and physical exercise. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(6):e264-70.
6. Wang S, Li Y. Expression of constitutively active cGMP-dependent protein kinase inhibits glucose-induced vascular smooth muscle cell proliferation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009;297(6):H2075-83.
7. Yoshimura M, Nakayama M, Shimasaki Y, Ogawa H, Kugiyama K, Nakamura S et al. A T-786→C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene and coronary arterial vasomotility. *Am J Cardiol* 2000;85(6):710-4.
8. Taverna MJ, Elgrably F, Selmi H, SelaM JL, Slama G. The T-786C and C774T endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms independently affect the onset pattern of severe diabetic retinopathy. *Nitric Oxide* 2005;13(1):88-92.
9. Sandrim VC. Influence of T-786C polymorphism on the promoter activity of eNOS. *Clin Chim Acta* 2006;367(1-2):208.
10. Gladwin MT, Raat NJ, Shiva S, Dezfulian C, Hogg N, Kim-Shapiro DB et al. Nitrite as a vascular endocrine nitric oxide reservoir that contributes to hypoxic signaling, cytoprotection, and vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006;291(5):H2026-35.
11. Erbs S, Baither Y, Linke A, Adams V, Shu Y, Lenk K et al. Promoter but not exon 7 polymorphism of endothelial nitric oxide synthase affects training-induced correction of endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003;23(10):1814-9.
12. Data SA, Roltsch MH, Hand B, Ferrell RE, Park JJ, Brown MD. eNOS T-786C genotype, physical activity, and peak forearm blood flow in females. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(12):1991-7.
13. Han Y, Xu W, Zhang W, Liu N, Ji Y. T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Pharmacology* 2010;85(4):211-6.

14. SBH SBDH. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Hipertensão* 2006;9 (4):121-156.
15. Yetik-Anacak G, Catravas JD. Nitric oxide and the endothelium: History and impact on cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol* 2006;45(5):268-76.
16. Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Munzel T, Just H et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996;93(7):1346-53.
17. Park JY, Ferrell RE, Park JJ, Hagberg JM, Phares DA, Jones JM et al. NADPH oxidase p22phox gene variants are associated with systemic oxidative stress biomarker responses to exercise training. *J Appl Physiol* 2005;99(5):1905-11.
18. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004;173(1):1-12.
19. Rush JW, Denniss SG, Graham DA. Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can J Appl Physiol* 2005;30(4):442-74.
20. Rush JW, Green HJ, Maclean DA, Code LM. Oxidative stress and nitric oxide synthase in skeletal muscles of rats with post-infarction, compensated chronic heart failure. *Acta Physiol Scand* 2005;185(3):211-8.
21. Sedeek M, Hebert RL, Kennedy CR, Burns KD, Touyz RM. Molecular mechanisms of hypertension: role of Nox family NADPH oxidases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18(2):122-7.
22. Ullrich V, Bachschmid M. Superoxide as a messenger of endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;278(1):1-8.
23. Rossi GP, Taddei S, Viridis A, Cavallin M, Ghiadoni L, Favilla S et al. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;41 (6):938-45.
24. Dengel DR, Brown MD, Ferrell RE, Reynolds TH, Supiano MA. A preliminary study on T-786C endothelial nitric oxide synthase gene and renal hemodynamic and blood pressure responses to dietary sodium. *Physiol Res* 2007;56(4):393-401.
25. American College of Sports Medicine, Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*, 2009;41(7):1510-30.
26. Nagasaki S, Metzger IF, Souza-Costa DC, Marroni AS, Uzuelli JA, Tanus-Santos JE. eNOS genotype is without effect on circulating nitrite/nitrate level in healthy male population. *Thromb Res* 2005;115(5):375-9.
27. Tanus-Santos JE, Desai M, Flockhart DA. Effects of ethnicity on the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide variants. *Pharmacogenetics* 2001;11(8):719-25.
28. Sandrim VC, Coelho EB, Nobre F, Arado GM, Lanchote VL, Tanus-Santos JE. Susceptible and protective eNOS haplotypes in hypertensive black and white subjects. *Atherosclerosis* 2006;186(2):428-32.
29. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, Yoshimura M, Shimasaki Y, Nakayama M et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension* 1998;32(1):3-8.
30. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol*, 2006;147(Suppl1):S193-201.
31. Hamet P, Pausova Z, Adarichev V, Adaricheva K, Tremblay J. Hypertension: genes and environment. *J Hypertens* 1998;16(4):397-418.
32. Metzger IF, Sertorio JT, Tanus-Santos JE. Modulation of nitric oxide formation by endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes. *Free Radic Biol Med* 2007;43(6): 987-92.
33. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Biblioteca Virtual. Cartilha do coração [acesso em 2007 Jun 6]. Disponível em: <http://prevencao.cardiol.br/cartilha/34>. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia [acesso em 2006 Abr 4]. Disponível: <http://www.endocrino.org.br>.
35. Fearheller DL, Brown MD, Park JY, Brinkley TE, Basu S, Hagberg JM et al. Exercise training, NADPH oxidase p22phox gene polymorphisms, and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(7):1421-8.
36. Channon KM, Guzik TJ. Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors. *J Physiol Pharmacol* 2002;53(4 Pt1):515-24.
37. Sakurai K, Sawamura T. Stress and vascular responses: endothelial dysfunction via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: close relationships with oxidative stress. *J Pharmacol Sci* 2003;91(3):182-6.
38. Bilborough W, Green DJ, Mamotte CD, Van Bockxmeer FM, O'Driscoll GJ, Taylor RR. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism, homocysteine, cholesterol and vascular endothelial function. *Atherosclerosis* 2003;169(1):131-8.
39. SBH SBDH. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Hipertensão* 2004;7(4):130-159.
40. World Health Organization. The atlas of heart disease and stroke [acesso em 2006 Maio 5]. Disponível em: http://www.who.int/cardiovascular_disease/resources/atlas
41. Shoji M, Tsutaya S, Saito R, Takamatu H, Yasujima M. Positive association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with hypertension in northern Japan. *Life Sci* 2000;66(26):2557-62.
42. Wang XL, Wang J. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease. *Mol Genet Metab* 2000;70(4):241-51.
43. Velloso MW, Pereira SB, Gouveia L, Chermont S, Tardin OM, Goncalves R et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism in a multi-ethnic population with heart failure and controls. *Nitric Oxide* 2010;22(3):220-5.

Correspondência:

Rua 04 (quatro), nº 805
 13500-030 - Centro, Rio Claro – SP
 Tel.: (19)9813-8266
 e-mail: aszago@hotmail.com
