

Polimorfismos genéticos associados à hipertensão arterial sistêmica

Marcela Gomes Rola*
Luzitano Brandão Ferreira**

Resumo

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença poligênica e multifatorial que se constitui um grave problema de saúde pública, acometendo, somente no Brasil, 15 milhões de pessoas. Ela está intimamente relacionada a diversas doenças cardiovasculares e renais, o que aumenta muito a sua morbimortalidade. Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado a associação da HAS e suas complicações com diversos polimorfismos genéticos. O objetivo do presente estudo foi o de realizar uma revisão dos principais polimorfismos genéticos associados à HAS e suas complicações, especialmente, as cardiovasculares. Dentre os polimorfismos associados à HAS, destacam-se os dos genes da enzima de conversão da angiotensina (ECA), haptoglobina, angiotensinogênio e angiotensina II. O conhecimento desses polimorfismos poderá, em breve, ser utilizado em larga escala na prática clínica, para diagnóstico, acompanhamento e prognóstico de pacientes com HAS e suas complicações.

Palavras-chave: Hipertensão. Polimorfismo genético. Doença cardiovascular.

1 Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um grave problema de saúde pública. Apesar da heterogeneidade de estudos por todo o mundo, sua prevalência é alta, em torno de 20% nas populações estudadas, aumentando, progressivamente, com a idade, em ambos os sexos. Projeções indicam que, em 2025, quase 30% da população mundial poderá apresentar essa doença (BOING; BOING, 2007).

* Biomédica (UniCEUB). Possui graduação em Biomedicina (UniCEUB).

** Médico, Doutor em Genética (USP). Professor do UniCEUB e Faculdade LS, Distrito Federal, Brasil. luzitano-ferreira@uol.com.br.

No Brasil, as estimativas de HAS variam de 15-30%, conforme o estudo e a população analisada, afetando aproximadamente 15 milhões de pessoas (OLMOS, 2005; SBH, 2006). Entretanto, a diversidade regional do Brasil em composição étnica, renda, escolaridade, hábitos culturais e comportamentais e, ainda, diferenças em oferta e acesso a serviços de saúde, com influência sobre diagnóstico, tratamento e controle das doenças, dificultam a existência de um dado de prevalência de HAS estabelecido para o país (NEDER; BORGES, 2006). Desse modo, estudos em diferentes populações, classificadas de acordo com sua ancestralidade, região geopolítica, nível socioeconômico, dentre outras especificidades, seriam muito importantes tanto para se entender melhor a prevalência dessa doença quanto para se organizarem, de forma mais adequada, medidas preventivas e terapêuticas.

A morbimortalidade por doenças cardiovasculares tem acréscimo com o aumento da pressão arterial, fazendo com que haja um aumento considerável nos custos humanos, médicos e socioeconômicos decorrentes dessas patologias. No Brasil, no ano de 2000, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 15% das internações no SUS, em indivíduos entre 30 e 69 anos. Aproximadamente, 110 mil casos foram relacionados ao acidente vascular cerebral e ao infarto agudo do miocárdio, doenças que têm a hipertensão arterial como um de seus principais fatores de risco (BRANDÃO et al., 2003). Em 2005, ocorreram mais de 1.180.000 internações por doenças cardiovasculares, com custo global estimado em mais de um bilhão e trezentos milhões de reais (LOTUFO, 2005).

Em sua grande maioria, representando cerca de 90% dos casos, a HAS não possui uma causa conhecida (considerada então "essencial"). Há diversos fatores de risco envolvidos, como: sexo, idade, excesso de peso, história familiar de HAS, afrodescendência, baixa escolaridade e baixo nível socioeconômico, dentre outros (KEARNEY et al., 2005; NEDER; BORGES, 2006; LIBERMAN, 2007).

A HAS é uma doença quase sempre assintomática ou oligossintomática, e grande parte dos pacientes desconhece sua condição. A maioria dos casos de HAS é identificada por medidas de rotina da pressão arterial (SBH, 2006). Os sintomas habitualmente associados à hipertensão, como cefaléia, epistaxe, zumbidos, alterações visuais, palpitações, são pouco frequentes e inespecíficos (LOTUFO, 2005). Com a evolução natural da doença, ao longo dos anos, ela pode provocar alterações vasculares em diversos órgãos, especialmente coração, cérebro, rins e olhos. Desse

modo, durante o diagnóstico, tratamento e acompanhamento da HAS, é importante a avaliação de possíveis lesões em outros órgãos e tornam-se necessários a correta identificação dessas doenças e um tratamento precoce e apropriado (BRANDÃO et al., 2003; LIBERMAN, 2007).

2 Polimorfismos genéticos associados à hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial pode ser considerada uma doença poligênica e multifatorial, em que alterações genéticas em múltiplos genes, ainda não completamente esclarecidas, interagem entre si e com diversos fatores de risco ambientais (FREITAS et al., 2007; PUDDU et al., 2007; VAN RIJN et al., 2007). Estudos sobre as bases genéticas das origens da hipertensão arterial vêm permitindo um melhor entendimento dos mecanismos moleculares, bem como novas medidas preventivas e tratamentos precoces, mais específicos e eficazes (BARRETO FILHO; KRIEGER, 2003). Os genes controladores da pressão sanguínea ainda não são completamente conhecidos, mas estudos familiares e com gêmeos tem documentado estes componentes hereditários. Evidências sugerem que cerca de 30% da variação da pressão arterial podem ser de origem genética (RONDINELLI; MOURA NETO, 2003).

Embora existam alguns resultados conflitantes, vários estudos têm demonstrado a associação da HAS e suas complicações com polimorfismos genéticos da enzima de conversão da angiotensina (ECA), da haptoglobina (Hp) e do angiotensinogênio, já disponíveis, comercialmente, em determinados laboratórios que realizam exames genéticos moleculares. Diversos outros polimorfismos genéticos encontram-se em estudo.

2.1 Polimorfismos de Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e HAS

Os polimorfismos do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) são os mais estudados até o presente momento, com relação à sua associação à HAS e doenças cardiovasculares. Eles conferem risco aumentado de doença, especialmente quando combinados a outros genes de suscetibilidade e/ou fatores ambientais (RONDINELLI; MOURA NETO, 2003), além de diferentes respostas a tratamentos medicamentosos (MOORE et al., 2007).

O gene da ECA possui aproximadamente 21kb e localiza-se no cromossomo 17. Desde sua descoberta, diversos polimorfismos já foram identificados (MONTGOMERY et al., 2002; DIKMEN et al., 2006; FONSECA; IZAR, 2004), muitos desses envolvidos com a atividade da enzima (ZHU et al., 2001). Dois polimorfismos, denominados "inserção" (I) e "deleção" (D), influenciam o nível da ECA circulante. Baixos níveis plasmáticos de ECA e de angiotensina II estão relacionados com genótipo II, e altos níveis, com o genótipo DD (FRANKEN et al., 2004; MUNHOZ et al., 2005; COELHO et al., 2006; DIKMEN et al., 2006; FRANCO et al., 2007; PAN et al., 2007).

O genótipo DD já foi correlacionado com maior risco de hipertensão essencial (FREITAS et al., 2007), aumento da pressão em idosos (BORTOLOTTI; SA-FAR, 2006), tromboembolismo (FATINI et al., 2007) e infarto agudo do miocárdio (FRANCO et al., 2007). Em gestantes, a presença de I/D do polimorfismo da ECA foi, significativamente, mais comum naquelas com pré-eclâmpsia do que em gestantes normotensas (BENEDETTO et al., 2007). Já indivíduos com o genótipo I/I foram menos prevalentes entre os pacientes com graus mais avançados de doenças coronarianas, sugerindo que esses polimorfismos podem estar relacionados com menor severidade dessas patologias (ERTAS et al., 2007).

Estudos com a mutação pontual do gene da ECA (2350 G/A) demonstraram níveis aumentados da enzima de conversão da angiotensina no plasma (ZHU et al., 2001) e associação com hipertrofia ventricular esquerda (PAN et al., 2007).

2.2 Polimorfismos da haptoglobina e HAS

A haptoglobina (Hp) é uma glicoproteína tetramérica ($\alpha_2\beta_2$) presente no plasma sanguíneo, que se liga com alta afinidade à hemoglobina livre no plasma, prevenindo os efeitos oxidativos de sua permanência no vaso (LANGLOIS; DELANGUE, 1996; COELHO et al., 2006). Diferenças estruturais nas cadeias α são responsáveis pela formação de três distintos fenótipos: Hp1-1, 2-1 e 2-2, que apresentam diferentes características físico-químicas e eficiências funcionais (LANGLOIS; DELANGUE, 1996; MOREIRA, 1990). Os fenótipos da haptoglobina já foram associados a diversas doenças inflamatórias, infecções e distúrbios auto-imunes (LANGLOIS; DELANGUE, 1996). Outros estudos sugerem, também, a sua associação com susceptibilidade e resistência a doenças cardiovasculares (De BACQUER et al., 2001; BRAECKMAN et al., 1999).

Pacientes homocigotos 2-2 hipertensos apresentam uma maior necessidade terapêutica (DELANGHE et al., 1997), além de maior risco de hipertensão refratária ao tratamento (DELANGHE et al., 1995), pior prognóstico ao infarto do miocárdio (COELHO et al., 2006), maior número de lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias ou em outras artérias periféricas (DELANGHE et al., 1993) e maiores riscos de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (VORMITTAG et al., 2005).

2.3 Polimorfismos do Angiotensinogênio e HAS

O angiotensinogênio é o peptídeo que, sob a ação da renina, forma a angiotensina I, hormônio inativo que, sob a ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), transforma-se em angiotensina II, um potente hormônio que atua, principalmente, causando vasoconstrição e reabsorção de sódio pelos rins. O gene do angiotensinogênio localiza-se no cromossomo 1q 42-43.

Uma importante mutação (M235T) está localizada no exon dois do gene, correspondendo a uma transição de aminoácidos de metionina para treonina na posição 235. Diferentes genótipos resultantes dessa mutação já foram implicados em doenças cardiovasculares (JEUNEMAITRE et al., 1992) e, até mesmo, no declínio da função renal após transplante (ISRANI et al., 2007). O genótipo TT polimorfismo M235T já foi associado ao maior risco de hipertensão arterial (COELHO et al., 2006), à hipertensão maligna (VAN DEN BORN et al., 2007), ao aumento da pressão arterial durante a gestação (PFAB et al., 2007), bem como a uma maior predisposição ao infarto agudo do miocárdio e ao AVC em pacientes hipertensos (SCHELLEMAN et al., 2007).

O polimorfismo C532T foi associado à maior pressão de pulso (BAKER et al., 2007), e diversas outras mutações pontuais no gene do angiotensinogênio já foram associadas, também, à hipertensão (MARKOVIC et al., 2005; VELES et al., 2006).

2.4 Outros polimorfismos e HAS

Recentes estudos sugerem que diversos outros polimorfismos genéticos podem influenciar na gênese e manutenção da hipertensão arterial sistêmica, bem como propiciar maior susceptibilidade a complicações decorrentes dessa doença.

Em uma população de hipertensos japoneses, polimorfismos da endotelina, um potente vasoconstritor produzido pelas células endoteliais dos vasos sanguíneos, mostraram-se associados à hipertensão (BANNO et al., 2007). Também em uma população de japoneses hipertensos, foi verificada a associação de uma mutação pontual (-6951) no gene da vasopressina (hormônio antidiurético) com hipertensão arterial, em indivíduos não obesos (HASAN et al., 2007).

Alterações nos genes de receptores adrenais (KAWAGUCHI et al., 2006), de receptores da bradicinina (CUI et al., 2005), da adrenomedulina (CARON et al., 2007), da enzima óxido nítrico sintetase (SANDRIM et al., 2007), da tirosina quinase B2 (KAMIDE et al., 2007), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (MORITA et al., 2007), da metilenotetrahidrofolato redutase (QIAN et al., 2007), do fator de crescimento fibroblástico (TOMASZEWSKI et al., 2007), da alfa-aducina (NAKAMURA et al., 2007) e da angiotensina II (LAPIERRE et al., 2006; FAN et al., 2007) também já foram relacionados com maior risco de hipertensão arterial, mas, ainda, necessitam de mais estudos confirmatórios.

3 Considerações Finais

A hipertensão arterial sistêmica é um grave problema de saúde pública e vem tornando-se uma preocupação nas mais diferentes faixas etária, inclusive em crianças. Diversos fatores ambientais, como a má alimentação, o sedentarismo e a obesidade, estão influenciando muito para o aparecimento dessa doença cada vez mais cedo, sendo necessário observar as variações de pressão desde a infância. Além dos fatores ambientais, fatores genéticos influenciam na etiopatogênese da HAS. Nos últimos anos, observou-se um aumento no interesse por essas pesquisas e na tentativa de se correlacionarem fatores genéticos que pudessem identificar subgrupos de pacientes com um risco mais elevado para o desenvolvimento de HAS, além do maior risco de complicações e de morte.

Existem evidências de que alguns polimorfismos genéticos podem influenciar no desenvolvimento, manutenção, gravidade e aumento de complicações causadas pela hipertensão arterial. Vários outros polimorfismos ainda estão em estudo, necessitando de um número maior de pesquisas para comprovação de seus efeitos nessa doença.

Entretanto, pode-se concluir que o estudo dos polimorfismos genéticos poderá, em breve, ser utilizado, rotineiramente e em grande escala, na prática clínica para diagnóstico mais precoce, acompanhamento e prognóstico de pacientes com HAS e suas complicações. Isso fará com que estes tenham um tratamento mais precoce, específico e eficiente, o que proporcionará melhor resposta clínica e menor probabilidade de complicações decorrentes dessa tão prevalente doença.

Genetic polymorphisms associated with hypertension

Abstract

Hypertension is a multifactorial and polygenic disease which represents a serious problem of public health in Brazil, affecting approximately 15 million people. It is closely related to several cardiovascular diseases, which increases its morbimortality. In recent years several studies have demonstrated the association of hypertension and its complications with the most varied genetic polymorphisms. Because of this, the objective of this study was to conduct a review of genetic polymorphisms associated with hypertension and its complications, especially cardiovascular diseases. Among the mainly polymorphisms associated with hypertension is the DD genotype of the angiotensin-converting enzyme (ACE) and other polymorphisms such as haptoglobin, angiotensinogen, nitric oxide synthase and angiotensin II. Knowledge about these polymorphisms could soon be used on a large scale in clinical practice for diagnosis, monitoring and prognosis of patients with hypertension and its complications.

Keywords: hypertension, genetic polymorphism, cardiovascular diseases

Referências

BANNO, M. et al. Association of genetic polymorphisms of endothelin-converting enzyme-1 gene with hypertension in a Japanese population and rare missense mutation in preproendothelin-1 in Japanese hypertensives. **Hypertension Research**, [S.l.], v. 30, n. 6, p. 513-520, 2007.

BAKER, M. et al. The C532T polymorphism of the angiotensinogen gene is associated with pulse pressure: A possible explanation for heterogeneity in genetic association studies of AGT and hypertension. **International Journal of Epidemiology**, [S.l.], v. 36, n. 6, p. 1356-1362, 2007.

BARRETO FILHO, J. A. S.; KRIEGER, J. E. Genética e hipertensão arterial: conhecimento aplicado à prática clínica? **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, [S.l.], v. 13, n. 1, p. 46-55, 2003.

BENEDETTO, C. et al. Synergistic effect of renin-angiotensin system and nitric oxide synthase genes polymorphisms in pre-eclampsia. **Acta Obstetrica Gynecologica**, [S.l.], v. 86, n. 6, p. 678-682, 2007.

BOING, A. C; BOING, A. F. Hipertensão arterial sistêmica: o que nos dizem os sistemas brasileiros de cadastramentos e informações em saúde. Systemic Arterial Hypertension: What do Brazilian register and information systems say. **Revista Brasileira de Hipertensão**, [S.l.], v. 14, n. 2, p. 84-88, 2007.

BORTOLOTTO, L. A.; SAFAR, M. E. Perfil da pressão arterial ao longo da árvore arterial e genética da hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.l.], v. 86, n. 3, p. 191-197, 2006.

BRANDÃO, A. P. et al. Epidemiologia da hipertensão arterial. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, [S.l.], v. 13, n. 1, p. 7-19, 2003.

CARON, K. et al. Adrenomedullin gene expression differences in mice do not affect blood pressure but modulate hypertension-induced pathology in males. **Proceedings National Academy of Science USA**, [S.l.], v. 104, n. 9, p. 3420-3425, 2007.

COELHO, C. et al. Genetic polymorphisms of angiotensin-I converting enzyme, haptoglobin and angiotensinogen and oxidative stress parameters in 12 to 15-year-old adolescents. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, [S.l.], v. 25, n. 7-8, p. 677-690, 2006.

CUI, J. et al. Sequence variation of bradykinin receptors B1 and B2 and association with hypertension. **Journal of Hypertension**, [S.l.], v. 23, n. 1, p. 55-62, 2005.

DELANGHE, J. R. et al. Refractory hypertension is associated with the haptoglobin 2-2 phenotype. **Journal of Cardiovascular Risk**, [S.l.], v. 2, n. 2, p. 131-136, 1995.

DELANGHE, J. R. et al. Haptoglobin polymorphism, a genetic risk factor in coronary artery bypass surgery. **Atherosclerosis**, [S.l.], v. 132, n.2, p. 215-219, 1997.

DIKMEN, M. et al. Are the angiotensin-converting enzyme gene and activity risk factors for stroke? **Arquivo de Neuro-psiquiatria**, [S.l.], v. 64, n. 2, p. 211-216, 2006.

ERTAS, F. S. et al. Relationship between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and severity of aortic valve calcification. **Mayo Clinic Proceedings**, [S.l.], v. 82, n. 8, p. 944-950, 2007.

FAN, X. et al. Polymorphisms of ACE2 gene are associated with essential hypertension and antihypertensive effects of Captopril in women. **Clinical Pharmacology Therapeutics**, [S.l.], v. 82, n. 2, p. 187-196, 2007.

FATINI, C. et al. ACE DD genotype: an independent predisposition factor to venous thromboembolism. **European Journal of Clinical Investigation**, [S.l.], v. 33, n. 8, p. 642-647, 2003.

FONSECA, F. A. H., IZAR, M.C.O. Polimorfismos em Genes Relacionados ao Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, Associação Com a Doença Arterial Coronariana e suas Características Anatômicas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.l.], v. 83, n. 5, p. 371-372, 2004.

FRANCO, E. et al. Renin-angiotensina-aldosterone system polimorfismos: a role or a hole in occurrence and long-term prognosis of acute myocardial infarction at young age. **BMC Medical Genetics**, [S.l.], v. 22, n. 1, p. 18-27, 2007.

FRANKEN, R. A. et al. Associação do polimorfismo do gene da enzima conversora da angiotensina com dados ecocardiográficos em jovens normotensos filhos de hipertensos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.l.], v. 50, n. 1, p. 62-67, 2004.

FREITAS, S. R. S. et al. Análise combinada de fatores genéticos e ambientais na hipertensão essencial em um Município da Região Amazônica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.l.], v. 88, n. 4, p. 447-451, 2007.

HASAN, K. N. et al. Association of novel promoter single nucleotide polymorphisms in vasopressin V1a receptor gene with essential hypertension in nonobese Japanese. **Journal of Human Hypertension**, [S.l.], v. 21, n. 10, p. 825-827, 2007.

ISRANI, A. K. et al. Association of hypertension genotypes and decline in renal function after kidney transplantation. **Transplantation**, [S.l.], v. 27, n. 10, p. 1240-1247, 2007.

JEUNEMAITRE, X. et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. **Cell**, [S.l.], v. 71, n. 1, p. 169-180, 1992.

KAMIDE, K. et al. Protein tyrosine kinase 2 beta as a candidate gene for hypertension. **Pharmacogenetics and Genomics**, [S.l], v. 17, n.11, p. 931-939, 2007.

KAWAGUCHI, H. et al. 2-beta and 3-beta Adrenoceptor polymorphisms relate to subsequent weight gain and blood pressure elevation in obese normotensive individuals. **Hypertension Research**, [S.l], v. 29, n. 12, p. 951-959, 2006.

KEARNEY, P.M. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **Lancet**, [S.l], v. 365, n. 9455, p. 217-223, 2005.

LANGLOIS, M. R.; DELANGUE, J. R. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. **Clinical Chemistry**, [S.l], v. 42, n. 10, p. 1589-1600, 1996.

LANGLOIS, M.R. et al. Effect of haptoglobin on the metabolism of vitamin c. **American Journal of Clinical Nutrition**, [S.l], v. 66, n. 3, p. 606-610, 1997.

LAPIERRE, A.V. et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and essential hypertension in San Luis. **Biocell**, [S.l], v.30, n.3, p. 447-455, 2006.

LIBERMAN, A. Epidemiologic aspects and clinical impact of arterial hypertension on the elderly subject. **Revista Brasileira de Hipertensão**, [S.l], v. 14, n. 1, p. 17-20, 2007.

LOTUFO, P.A. Stroke in Brazil: a neglected disease. **Medical Jornal**, São Paulo, v. 123, n. 1, p. 3-4, 2005.

MARKOVIC, D. et al. Association of angiotensinogen gene polymorphisms with essential hypertension in African-Americans and Caucasians. **Human Heredity**, [S.l], v. 60, n. 2, p. 89-96. 2005.

MONTGOMERY, H. et al. Is genotype of phenotype the better tool for investigating the role of ACE in human cardiovascular disease? **European Heart Journal**, [S.l], v. 23, n. 14, p. 1083-6, 2002.

MOORE, N. et al. Renin gene polymorphisms and haplotypes, blood pressure, and responses to renin-angiotensin system inhibition. **Hypertension**, [S.l], v. 50, n. 2, p. 340-347. 2007.

MORITA, A. et al. Association between the calcitonin-related peptide alpha (CALCA) gene and essential hypertension in Japanese subjects. **American Journal of Hypertension**, [S.l], v. 20, n. 5, p. 527-532, 2007.

MUNHOZ, T.P. et al. Genótipo DD da enzima conversora de angiotensina (ECA): relação com trombose venosa. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 27, n. 2, p. 87-90, 2005.

NAKAMURA, Y. et al. Both angiotensinogen M235T and alpha-adducin G460W polymorphisms are associated with hypertension in the Japanese population. **Journal of Human Hypertension**, [S.l.], v. 21, n. 3, p. 253-255, 2007.

NEDER, M. de M.; BORGES, A. A. N. Systemic hypertension in Brazil: how much have we improved our knowledge about its epidemiology? **Revista Brasileira de Hipertensão**, Ribeirão Preto, v. 13, n. 2, p. 126-133, 2006.

OLMOS, R. D. Hipertensão Arterial. In: BENSEÑOR, I. M. et al (Ed). **Medicina em ambulatório: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Sarvier, 2005. p. 357-370.

PAN, M., et al. Angiotensin-Converting Enzyme Gene 2350 G/A Polymorphism Is Associated with Left Ventricular Hypertrophy but Not Essential Hypertension. **Hypertension Research**, [S.l.], v. 30, n. 1, p. 31-37, 2007.

PFAB, T. et al. Impact of maternal angiotensinogen M235T polymorphism and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure, protein excretion and fetal outcome in pregnancy. **Journal of Hypertension**, [S.l.], v. 25, n. 6, p. 1255-1261, 2007.

PUDDU, P. et al. The genetic basis of essential hypertension. **Acta Cardiologica**, [S.l.], v. 62, n. 3, p. 281-293, 2007.

QIAN, X. et al. A meta-analysis of association between C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and hypertension. **European Journal of Human Genetics**, [S.l.], v. 15, n. 12, p. 1239-1245, 2007.

RONDINELLI, E.; MOURA NETO, R. S. Perspectivas futuras: o papel da genética na abordagem do indivíduo hipertenso. **Revista da SOCERJ**, [S.l.], v. 16, n. 1, p. 77-83, 2003.

SANDRIM, V. C. et al. Influence of eNOS haplotypes on the plasma nitric oxide products concentrations in hypertensive and type 2 diabetes mellitus patients. **Nitric Oxide**, [S.l.], v. 16, n. 3, p. 348-355, 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. **V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial**. São Paulo: [s.n.], 2006.

SCHELLEMAN, H. et al. Angiotensinogen M235T polymorphism and the risk of myocardial infarction and stroke among hypertensive patients on ACE-inhibitors or beta-blockers. **European Journal of Human Genetics**, [S.l.], v. 15, n. 4, p. 478-484, 2007.

TOMASZEWSKI, M. et al. Fibroblast growth factor 1 gene and hypertension: from the quantitative trait locus to positional analysis. **Circulation**, [S.l.], v. 116, n. 17, p. 1915-1924, 2007.

VAN DEN BORN, B. J. et al. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene is associated with the risk of malignant hypertension in white patients. **Journal of Hypertension**, v.25, n.11, p.2227-2233, 2007.

VAN RIJN, M. J. et al. Heritability of blood pressure traits and the genetic contribution to blood pressure variance explained by four blood-pressure-related genes. **Journal of Hypertension**, [S.l.], v. 25, n. 3, p. 565-570, 2007.

VELEZ, D. R. et al.. Angiotensinogen promoter sequence variants in essential hypertension. **American Journal of Hypertension**, [S.l.], v. 19, n. 12, p. 1278-1285, 2006.

VORMITTAG, R. et al. Haptoglobin phenotype 2-2 as a potentially new risk factor for spontaneous venous thromboembolism. **Haematologica**, [S.l.], v. 90, n. 11, p. 1557-1561, nov. 2005.

ZHU, X. et al. Linkage and Association Analysis of Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE)—Gene Polymorphisms with ACE Concentration and Blood Pressure. **The American Journal of Human Genetics**, [S.l.], v. 68, n. 5, p. 1139-1148, 2001.