



Genótipo da enzima conversora de angiotensina e pressão arterial entre pacientes em hemodiálise.

HELLENA STORCH VIEIRA¹;
LARISSA RIBAS RIBEIRO²
MARISTELA BÖHLKE³
CARLOS CASTILHO BARROS⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – hellenastvieira@gmail.com

²Hospital Universitário São Francisco de Paula – la_ribasribeiro@hotmail.com

³Hospital Universitário São Francisco de Paula - mbohlke.sul@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – barrosccpel@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Estágios de maior progressão da Doença Renal Crônica (DRC) exigem como tratamento processos de diálise que exercerão o papel de filtração análoga aos rins. Um dos tipos de diálise mais utilizados é a hemodiálise (HD) (JHA ET AL, 2013).

Uma das considerações a serem feitas a respeito tanto da DRC como da HD é a relação de ambas com a pressão arterial (PA) e riscos cardiovasculares. O metabolismo renal tanto depende quanto regula níveis ótimos da PA, através de mecanismos como o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). Sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) uma das grandes causas do desenvolvimento da DRC, além da morbidade e mortalidade por causas cardiovasculares em pessoa de funcionamento renal comprometido (THOMÉ, SESSO, LOPES, LUGON, & MARTINS, 2019). Também o processo de HD tem impactos cardiovasculares, independente das causas de desenvolvimento da DRC, por exemplo, pelas mudanças volêmicas que se dão na retirada abrupta de fluido sanguíneo durante o tratamento (FLYTHER, KIMMEL, & BRUNELLI, 2011).

A enzima conversora de angiotensina (ECA) é um componente importante do SRAA, sendo alvo de tratamentos medicamentosos em benefício aos doentes renais (RIPLEY, 2009). Um polimorfismo de inserção (alelo I) e deleção (alelo D) no gene da ECA, resíduo de 287bp no intron 16, produz efeitos na concentração plasmática da enzima levando a consequentes modulações da atividade do SRAA (ALMEIDA ET AL., 2010).

O presente estudo se propôs investigar genótipos de pacientes que recebem tratamento de HD e suas possíveis relações com medições cardiovasculares nos mesmos indivíduos.

2. METODOLOGIA

O grupo amostral foi recrutado no Hospital Universitário São Francisco de Paula (HU) entre os pacientes em tratamento de hemodiálise. As amostras de DNA foram extraídas a partir de sangue coletado durante o procedimento dialítico. O sangue passou por lise de hemácias por tampão, lavagem dos resíduos das hemácias, lise do núcleo por tampão de lise especial e adição de proteinase K, seguido de precipitação de proteínas e restos celulares com cloreto de sódio saturado e clorofórmio, remoção dos ácidos nucleicos para novo tubo e precipitação com isopropanol e diluição com TE buffer. A Genotipagem foi feita através do processo de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e o resultado

submetido à eletroforese em gel de agarose. Os dados metabólicos dos pacientes foram coletados de prontuários médicos fornecidos pela instituição.

O trabalho é uma continuação de uma linha de pesquisa já desenvolvida no laboratório de Nutrigenômica de Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Pelotas em parceria com o HU.

A análise estatística foi feita utilizando STATA 11.0. Dados contínuos são apresentados como média e desvio padrão. Para determinar a associação, foi feita a regressão usando o procedimento misto, usando como variável independente o número de alelos considerados deletérios (alelo D).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo nossa pesquisa reuniu dados de 217 pacientes e seus genótipos. A maioria étnica da amostra é caucasiana (80,2%) e masculina (56,7%). A prevalência para HAS foi 66,8% e para diabetes de 40,5% (Tabela 1).

Foram observadas redução nos valores de pressão arterial sistólica inicial ($p=0,0347$) e pressão arterial diastólica inicial ($p=0,0244$) nos indivíduos portadores do alelo D.

Tabela 1. Caracterização da amostra de acordo com gênero.

		Gênero		Total
	Unidade	Mulheres	Homens	
Pacientes	n(%)	94(43,3)	123(56,7)	217(100)
Etnias				
Brancos	n(%)	71(40,8)	103(59,2)	174(80,2)
Negros	n(%)	23(53,5)	20(46,5)	43(19,8)
Idade	Média±DP	58,0±17,1	58,5±16,2	
Idade em HD	Média±DP	54,0±17,9	57,6±16,7	
HAS	n(%)	58(40,0)	87(60,0)	145(66,8)
Diabetes	n(%)	37(42,0)	51(57,9)	88(40,5)

HD: hemodiálise; HAS: Hipertensão arterial sistêmica.

Está descrito na literatura que o alelo D está relacionado ao aumento de PA em pessoas em geral. Este fato está associado a maior atividade do SRAA. A angiotensina II (Ang II), componente do SRAA, é responsável por vasoconstrição renal e aumento da reabsorção de sódio no túbulo proximal do néfron. Quando a conversão de Ang II é aumentada, existe o risco de lesão renal progressiva e se eventualmente ocorrer perda de nefrons por lesão outros nefrons terão a necessidade de compensar a unidade de filtração perdida através de hipertensão glomerular (MARTÍNEZ-MALDONADO, 1991). Todo esse processo leva em longo prazo à perda de função renal e em última instância à insuficiência renal (MARTÍNEZ-MALDONADO, 2001). No entanto, somente isso não parece nos esclarecer a relação do alelo D com a maior pressão arterial, uma vez que as evidências para a associação entre mais ECA e maiores níveis plasmáticos de Ang II são conflitantes. No presente estudo foi mostrado justamente o contrário. Indivíduos portadores do alelo D, e que já estão com insuficiência renal, apresentam uma redução da PA. Esse dado chama a atenção para a possibilidade de esses pacientes terem crises hipovolêmicas durante o processo,



com variações de frequência cardíaca que podem gerar morte súbita destes pacientes, como mostrado anteriormente (RIBAS ET AL., 2018).

4. CONCLUSÕES

Observamos que a pessoas em hemodialise com o genótipo DD tem pressão arterial reduzida. Estas observações ajudam a entender as variações genéticas e os riscos inerentes ao tratamento de pacientes em hemodiálise.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, S. S., BARROS, C. C., MORAES, M. R., RUSSO, F. J., HARO, A. S., ROSA, T. S., ... ARAÚJO, R. C. Plasma Kallikrein and Angiotensin I-converting enzyme N- and C-terminal domain activities are modulated by the insertion/deletion polymorphism. **Neuropeptides**, v.44 , n.2 , p-139–143, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2009.12.003>
- FLYTHE, J. E., KIMMEL, S. E., & BRUNELLI, S. M. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. **Kidney International**, v.79 , n.2 , p-250–257, 2011. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.383>
- JHA, V., GARCIA-GARCIA, G., ISEKI, K., Li, Z., NAICKER, S., PLATTNER, B., ... YANG, C. W. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. **The Lancet**, v.382 , i.9888 , p-260–272, 2013. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)
- MARTÍNEZ-MALDONADO, M. Pathophysiology of renovascular hypertension. **Hypertension**, v.17 , n.5, p-707–719, 1991. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.17.5.707>
- MARTÍNEZ-MALDONADO, M. Role of hypertension in the progression of chronic renal failure. **Nephology Dialysis Transplantation**, Puerto Rico, v.16 , suppl.1 , p-63-66, 2001.
- RIBEIRO, L. R., DE OLIVEIRA, J. F., ORCY, R. B., BARROS, C. C., HENSE, J. D., SANTOS, F., ... BÖLLKE, M. Exploring the complexity: The interplay between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the sympathetic response to hemodialysis. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v.315 , n.4 , p-H1002–H1011, 2018. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00162.2018>
- RIPLEY, E. Complementary effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in slowing the progression of chronic kidney disease. **American Heart Journal**, v.157 , suppl.6 , p-S7–S16, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.04.008>
- THOMÉ, F. S., SESSO, R. C., LOPES, A. A., LUGON, J. R., & MARTINS, C. T.. Brazilian chronic dialysis survey 2017. **Jornal Brasileiro de Nefrologia : 'orgao Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v.41 , n.2 , p-208–214, 2019. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0178>