



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIVATES

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*

MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO RS1799722 DO
GENE *BDKRB2* E DE FATORES AMBIENTAIS SOBRE VARIAÇÕES
NOS NÍVEIS DE PRESSÃO ARTERIAL**

Janine Giovanella

Lajeado, março de 2014

Janine Giovanella

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO RS1799722 DO
GENE *BDKRB2* E DE FATORES AMBIENTAIS SOBRE VARIAÇÕES
NOS NÍVEIS DE PRESSÃO ARTERIAL**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, do Centro Universitário UNIVATES, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia na Área de Concentração em Biotecnologia em Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Verônica Contini

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Simone Morello Dal Bosco

Lajeado, março de 2014

Janine Giovanella

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO RS1799722 DO
GENE *BDKRB2* E DE FATORES AMBIENTAIS SOBRE VARIAÇÕES
NOS NÍVEIS DE PRESSÃO ARTERIAL**

A Banca examinadora abaixo aprova a Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, do Centro Universitário UNIVATES, como parte da exigência para a obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia na Área de Concentração em Biotecnologia em Saúde.

Prof^a. Dr^a. Verônica Contini- Orientadora
Centro Universitário UNIVATES

Prof^a. Dr^a. Simone Morello Dal Bosco
Coorientadora
Centro Universitário UNIVATES

Prof. Dr. Eduardo Périco
Centro Universitário UNIVATES

Dr^a. Deise Cristine Friedrich
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Lajeado, março de 2014



Dedico este trabalho

À todos meus familiares, pais, irmãos, sobrinhos e principalmente a meu filho
Douglas e namorado Ricardo, vocês tornam minha vida mais feliz.

AGRADECIMENTOS

A sensação e os sentimentos enquanto escrevo esses agradecimentos são inexplicáveis. Estar aqui não foi fácil, desde a seleção para o ingresso neste programa de mestrado, à proficiência que fez com que conhecesse diversas instituições para poder alcançar o tão esperado PROFICIENTE, o projeto de qualificação, os desafios durante as coletas dos dados e, não deixando de lembrar, as técnicas de genotipagem das quais nem sonhava que existiam.

Um mundo novo se abriu. Novas aprendizagens que fizeram analisar e questionar sobre o sabido e mudar muitas concepções e conhecimentos. Pois é, tudo isso não seria possível sem a participação de muitas pessoas.

Início meus agradecimentos à DEUS, foi ELE quem colocou pessoas tão especiais em meu caminho, como as que me auxiliaram, de alguma forma, nesta conquista muito almejada. Agradeço também:

À meu filho Douglas Henrique, razão de meu viver e que muitas vezes teve que ir junto ao laboratório ou na coleta de algum dado, para não ficar sozinho em casa e que, no final da pesquisa, já falava: “Mãe vai genotipar?” rrsrrs. Que me perdoe pelos momentos que teve que abdicar de minha presença para que fosse possível seguir.

À alma gêmea de minha vida, Ricardo, que me apoiou quando decidi fazer o mestrado e que teve paciência nos momentos de nervosismo e angústia, dando todo o carinho e compreensão, me auxiliando em tudo que estava a seu alcance.

Aos meus pais, Deonísio e Ervina, que de alguma forma me fizeram ser o que sou, buscar vencer desafios e sempre ir em busca deles, pois este é um dos sentidos que tornam a vida bela.

A todos meus irmãos, em especial minha irmã Isolete, amiga e ouvinte em muitos momentos de dificuldade.

A todos os professores do Programa de pós-graduação Mestrado em Biotecnologia, em especial à professora Júlia Genro, coordenadora do grupo da Nutrigenética. Tão carinhosa e sempre disponível.

Às queridas colegas do grupo de Nutrigenética, Luana, Crislene, Rafaela, Débora, Clara, Cristiane e Adriana, com as quais aprendi muitas coisas e que levo, por cada uma, um sentimento especial. Juntas, nos tornamos as meninas da Nutrigenética.

À professora Simone Morelo Dalbosco, pelo auxílio, atenção e carinho na conclusão deste trabalho.

Deixo para o fim a pessoa que esteve comigo em todas as angústias e dificuldades que foram surgindo no decorrer desta dissertação. Que caiu de paraquedas no projeto e que ficou sabendo que seria minha orientadora no susto, mas que não correu da briga e me adotou com toda dedicação, auxiliando em cada passo, perdendo até mesmo alguns momentos de férias para me auxiliar. O meu muito obrigado professora Dra. Verônica Contini.



RESUMO

A hipertensão arterial acarreta diversos problemas à saúde, principalmente relacionados às doenças cardiovasculares. É considerada uma doença complexa, multifatorial, onde interagem diversos genes e fatores ambientais. O objetivo principal deste estudo é investigar a relação entre o polimorfismo rs1799722 do gene codificador do receptor de bradicinina (*BDKR2B*) e os fatores ambientais (consumo de sódio, potássio e a prática de exercício físico) na variação dos níveis de pressão arterial. A amostra é composta de 338 indivíduos adultos, homens e mulheres, na faixa etária de 18 a 65 anos, oriundos do Ambulatório de Nutrição do Centro Universitário UNIVATES, de Lajeado, RS. Todos os participantes do estudo foram investigados por anamnese, parâmetros antropométricos, recordatório alimentar e aferição da pressão arterial. As variáveis de consumo alimentar de sódio e potássio foram obtidas através do método de recordatório alimentar de 24 horas, utilizando o software *DietWin Professional* (versão 2008). Os parâmetros bioquímicos (glicose de jejum, colesterol e triglicerídeos) foram determinados usando kits comerciais da marca Bioclin®. A prática de exercício físico foi avaliada pelo gasto calórico em exercício. A extração do DNA foi realizada a partir de uma adaptação da técnica descrita por Lahiri e Nurnberger (1991). O polimorfismo do gene *BDKR2B* foi genotipado pela técnica de discriminação alélica *TaqMan* (Applied Biosystems ®). As frequências alélicas foram estimadas por contagem direta e o Equilíbrio de Hardy-Weinberg calculado através do teste do qui-quadrado. A comparação dos níveis de pressão arterial, do gasto calórico em atividade, da glicemia de jejum, do perfil lipídico e dos parâmetros antropométricos entre os diferentes genótipos foi realizada através de modelos lineares gerais univariados. As interações gene-nutriente foram testadas por meio de regressão linear múltipla, com modelagem *backward stepwise* manual. Nossos resultados não evidenciaram nenhum efeito principal do polimorfismo nas variáveis investigadas, sendo observado, no entanto, uma interação entre a variante genética e o consumo de potássio na variação da pressão arterial sistólica, onde o aumento do consumo de potássio na dieta, para os indivíduos de genótipo TT, tiveram os níveis aumentados.

Palavras-chave: Hipertensão arterial, interação gene-ambiente, *BDKRB2*, polimorfismo genético.

ABSTRACT

Hypertension leads to many health problems, especially related to cardiovascular diseases. It is considered a complex disease, in which several genes and environmental factors interact. The objective of this study is to investigate the relationship between the polymorphism rs1799722 of the bradykinin receptor B2 gene (*BDKR2B*) and the environmental factors (sodium and potassium intake and physical activity) on the variation in blood pressure. The sample was composed by 338 adults, men and women, aged 18 to 65 years, from the Nutrition Outpatient at the Centro Universitário UNIVATES, Lajeado, RS. The participants were investigated for clinical history, anthropometric parameters, food consumption and blood pressure. The measurements of sodium and potassium intake were assessed by the 24-hour recall method, using the DietWin Professional software (version 2008). Biochemical parameters (fasting glucose; cholesterol and triglycerides) were evaluated using commercial kits (Bioclin®). The physical activity was evaluated by the caloric expenditure during the exercise. The DNA was extracted by an adaptation of the technique described by Lahiri and Nurnberger (1991). The polymorphism rs 1799722 was genotyped using the TaqMan SNP genotyping assay (Applied Biosystems ®). The allele frequencies were estimated by direct counting and the Hardy-Weinberg tested by the chi-square test. The comparison between blood pressure, physical activity, fasting glucose, lipid profile and anthropometric parameters between the different genotypes was performed using univariate general linear models. The gene-nutrient interactions were tested using multiple linear regression with manual backward stepwise modeling. Our results did not show any main effect of the polymorphism in the investigated outcomes, however, we detected an interaction between the genetic variant and potassium intake on systolic blood pressure, where the increased consumption of dietary potassium, for individuals of TT genotype, had increased levels.

Keywords: Hypertension, gene-environment interaction, *BDKRB2*, genetic polymorphism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Gênese e degradação da Bradicinina.	17
Figura 2 - Localização genômica do gene <i>BDKRB2</i>	21

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Interpretação dos termos de interação significativos descritos na tabela 4 (A) e na tabela 6 (B).	42
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos referentes ao rs1799722 do gene <i>BDKRB2</i>	23
Tabela 2 - Características clínicas e laboratoriais da amostra	35
Tabela 3 - Pressão arterial, glicemia, perfil lipídico e parâmetros antropométricos de acordo com os genótipos do rs1799722 em diferentes modelos genéticos	37
Tabela 4 - Interações entre o rs1799722 com o consumo de sódio e de potássio e gasto calórico sobre a pressão arterial sistêmica (modelo com duas <i>dummies</i> representando os 3 genótipos do rs1799722)	39
Tabela 5 - Interações entre o rs1799722 com o consumo de sódio e de potássio sobre a pressão arterial sistêmica (modelo com o rs1799722 reagrupado em CC <i>versus</i> CT + TT)	40
Tabela 6 - Interações entre o rs1799722 com o consumo de sódio e de potássio e o gasto calórico sobre a pressão arterial sistêmica (modelo com o rs1799722 reagrupado em CC + CT <i>versus</i> TT)	41

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. Tema.....	13
1.2. Problema.....	14
1.3. Objetivos.....	14
1.3.1. Objetivo Geral.....	14
1.3.2. Objetivos Específicos	14
1.4. Justificativa.....	15
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1. Sistema Caliceína-Cinina	16
2.2. Cininas	17
2.2.1. Bradicinina e hipertensão arterial.....	19
2.3. Receptores B1 e B2 da bradicinina	19
2.3.1. Polimorfismos do gene <i>BDKRB2</i> e pressão arterial	21
2.4. Exercício Físico e os benefícios para pressão arterial	24
2.5. Influência do sódio e do potássio nos níveis de pressão arterial	25
3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	27
3.1. Sujeitos da pesquisa.....	27
3.2. Instrumentos de pesquisa	28
3.2.1. Anamnese	28
3.2.2. Pressão arterial	28
3.2.3. Dados antropométricos	29
3.2.4. Recordatório de 24h.....	30
3.2.5. Coleta de sangue.....	31
3.3. Análise dos dados.....	31
3.3.1. Avaliações Bioquímicas	31
3.3.2. Extração de DNA	31
3.3.3. Genotipagem	32

3.3.4. Gasto em Exercício Físico	32
3.4. Análise Estatística.....	33
3.5. Cuidados éticos.....	33
4. RESULTADOS.....	34
4.1. Caracterização da amostra.....	34
4.2. Comparação das variáveis clínicas entre os diferentes genótipos do polimorfismo rs1799722	35
4.3. Interação entre o rs1799722 com o consumo de sódio, consumo de potássio e gasto calórico para os valores da pressão arterial.	38
5. DISCUSSÃO	43
6. CONCLUSÃO	47
7. REFERÊNCIAS.....	48
ANEXOS	54

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA), conhecida popularmente por “pressão alta”, é um dos principais fatores de risco à saúde pública, visto que com a elevação da pressão arterial (PA) há aumento nos riscos de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) (DALLACOSTA, 2010; SANTOS, 2011; LEONG, 2014). Estudos apontam que 60% das pessoas acima de 65 anos possuem HA (pressórico sistólico ≥ 140 mmHg e/ou do nível pressórico diastólico ≥ 90 mmHg) (LATERZA, 2008). O índice aumenta para 75% após os 70 anos, havendo média de prevalência de HA de 30% na população em geral (VI DIRETRIZES BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

Além dos prejuízos à saúde dos pacientes, estas doenças aumentam muito as internações hospitalares e a necessidade de acompanhamento médico, medicamentos e aparelhos médicos, gerando assim muitos gastos para a saúde pública. No ano de 2010, o Brasil gastou R\$ 10.740.754.368,48 em internações hospitalares pelo SUS, só no Rio Grande do Sul foram 794.705.313,89 (DATASUS, 2013). Além de DCV, o aumento da PA acarreta muitos outros problemas, como os renais, por exemplo, que também têm um alto índice de mortalidade (BRANDÃO, 2010; KOLIAKI, 2013).

A HA é considerada uma doença multifatorial (VI DIRETRIZES BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010) e, estando presentes em sua origem tanto fatores genéticos quanto fatores ambientais, se torna imprescindível reconhecer e entender as relações entre ambos (NADRUZ JR, 2001). As características genéticas vêm sendo pesquisadas, e estudos têm indicado que determinados polimorfismos

predispõem a determinadas patologias, como a HA, e que, aliados a determinados hábitos de vida, como o consumo de bebidas alcoólicas, fumo, inatividade física, entre outros, aumentam o risco e a gravidade destas (FONSECA, 2009). Em relação a PA já foram identificados mais de 20 genes que influenciam a susceptibilidade à HA. Estima-se que a herdabilidade para a PA seja de 20 a 40% (JORDE, 2011).

Abelous e Bardier, em 1909, demonstraram o efeito hipotensivo da urina humana aplicando injeções em cachorros, e associaram esse efeito ao sistema caliceína-cinina (BULÉON, 2008). Desde então, o sistema caliceína-cinina vem sendo associado a diversos processos fisiopatológicos do corpo, que incluem, além do controle da PA, a coagulação, a ativação e inativação de proteases, a estimulação da síntese de prostaglandinas, a contratilidade da musculatura lisa, entre outros (ILHA, 2011).

O sistema caliceína-cinina resulta na formação da bradicinina, polipeptídeo formado no sangue e tecidos pela hidrólise dos substratos cininogênicos (alto peso molecular), através das enzimas caliceínas (plasmática) (SHARIF et. al. 2013). A bradicinina, formada por 9 aminoácidos, foi referida pela primeira vez em 1961 por Rocha e Silva (NOGUEIRA, 2011). Ela age através de dois receptores, o B1 e o B2, possuindo 36% de homologia entre eles. Por sua propriedade vasodilatadora, a bradicinina participa do processo de regulação da PA, sendo mais potente ao agir via receptor B2, enquanto que fragmentos advindos de sua quebra têm seus efeitos potencializados via receptor B1 (ALVES, 2009).

1.1. Tema

Relação entre o polimorfismo rs1799722 do gene codificador do receptor B2 da bradicinina (*BDKRB2*) e fatores ambientais (consumo de sódio e potássio e prática de exercício físico) sobre a variação nos níveis de pressão arterial (PA).

1.2. Problema

A interação entre os fatores ambientais (consumo de sódio e potássio e prática de exercício físico) com o polimorfismo rs1799722 do gene *BDKRB2* influencia os níveis de pressão arterial da amostra estudada?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo Geral

Investigar a influência de um polimorfismo funcional do gene *BDKRB2*, rs1799722, na variação dos níveis de PA em uma amostra de indivíduos adultos proveniente do Ambulatório de Nutrição do Centro Universitário UNIVATES, Lajeado, RS.

1.3.2. Objetivos Específicos

- Determinar as frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo rs1799722 do gene *BDKRB2*;
- Verificar se existe associação entre o polimorfismo rs1799722 do gene *BDKRB2* e os níveis de PA, parâmetros bioquímicos e parâmetros antropométricos da amostra investigada;
- Verificar se existe interação entre os fatores ambientais (consumo de sódio e potássio e prática de exercício físico) com o polimorfismo rs1799722 do gene *BDKRB2* na determinação dos níveis de PA da amostra investigada.

1.4. Justificativa

Considerando a potencialização da ação da bradicinina, via receptor B2, é plausível que alterações na expressão deste receptor possam ter influência nos efeitos vasodilatadores da bradicinina. Nesse sentido, torna-se importante analisar os polimorfismos existentes no gene que o codifica (*BDKRB2*), a fim de identificar possíveis efeitos na regulação da pressão arterial. Dentre os polimorfismos do gene, destaca-se o polimorfismo -58C/T (rs1799722), localizado na região promotora do gene. O polimorfismo é descrito, na literatura, como funcional, porém ainda pouco se sabe sobre sua influência no desenvolvimento e predisposição à hipertensão arterial (HA). Além disso, sabe-se que diversos fatores ambientais, como dietas ricas em sal e a prática de atividades físicas, também influenciam o desenvolvimento da HA. Assim, é importante que estudos de interação gene x ambiente sejam desenvolvidos, com o intuito de contribuir para a elucidação dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da HA. À longo prazo, espera-se que estudos de interação gene X ambiente possam contribuir para que condutas mais apropriadas e personalizadas sejam desenvolvidas para o controle da HA, e de outras doenças complexas.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Sistema Calicreína-Cinina

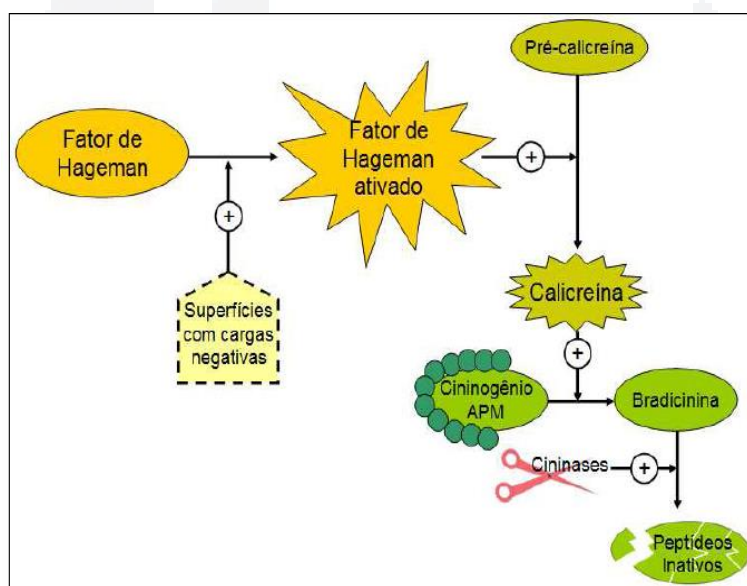
Em meados de 1909, Abelous e Bardies observaram as ações hipotensivas da urina, ao realizarem um experimento em que injetavam urina humana em cães, e isso ocasionava uma baixa na pressão arterial (PA). Vinte anos mais tarde, Frey e Kraut identificaram uma molécula não dialisável, sensível a alterações na temperatura (termo lábil) e com alto peso molecular. A descoberta se deu a partir do isolamento dessa substância hipotensiva encontrada na urina, que foi chamada de calicreína. A origem vem da palavra grega Kallikreas, que significa pâncreas, local onde a substância foi originalmente encontrada. Após, em 1937, Werle e colaboradores descreveram uma substância que causava uma contração lenta na musculatura lisa, sete vezes mais potente do que a histamina e a acetilcolina, e deram o nome de bradicinina, originada das palavras gregas Bradi (lenta) e cinina (movimento) (ALVES, 2009; BULÉON, 2008).

O sistema calicreína-cinina é formado por uma cascata de reações metabólicas que, quando ativado, provoca a liberação de cininas vasoativas. A cascata de reação inicia a partir do momento em que há ativação do fator XII (Fator de Hageman). Ainda não se têm bem claro os mecanismos de ativação deste fator XII, porém vem se buscando interações entre sua exposição à proteoglicanas,

endotoxinas, cristais de ácido úrico, colágeno, membrana basal e lipopolissacarídeos bacterianos (NOGUEIRA 2011).

Há muitos anos o sistema calicreína-cinina é considerado um dos principais sistemas envolvidos no controle da PA, sendo formado por um grupo complexo de muitas proteínas. São elas: calicreínas, cininogênios, cininas, cininases e receptores cininas. O sistema funciona da seguinte forma: as calicreínas clivam o substrato cininogênio para formar as cininas, que agem através de receptores e, após realizar sua função, são degradados pelas cininases (BULÉON, 2008; MOREAU, 2005) (FIGURA 1).

Figura 1 - Gênese e degradação da Bradicinina.



Fonte: Nogueira (2011)

2.2. Cininas

As cininas, calidina e bradicina, são peptídeos ativos, originados da clivagem do precursor cininogênio. Possuem funções vasoativas e espasmogênicas, que influenciam vários processos fisiológicos e patológicos. A calidina é um peptídeo composto por 10 aminoácidos (Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg),

enquanto que a bradicinina é composta por 9 (não possui em sua cadeia o aminoácido Lys) (MOREAU, 2005; ALVES, 2009).

As principais funções das cininas são ativar células endoteliais, células da musculatura lisa, transporte da glicose e proliferação celular. Por seus mecanismos de atuação provocam a vasodilatação, aumentam a permeabilidade vascular, entre outras funções associadas, e, dessa forma, participam na regulação da PA, cardíaca, função renal e também em outros processos patológicos, como a inflamação, por exemplo (BHOOLA, 1992; COSTA-NETO, 2008; MORI, 2008).

A calidininina, bradicinina e seus fragmentos atuam via dois receptores, B1 e B2, sendo as duas primeiras mais ativas via receptor B2, enquanto que os fragmentos da quebra de ambas tem efeito maior via receptor B1. Ambos receptores estão acoplados a proteína G (BULÉON, 2008; ALVES, 2009).

A ação das cininas na circulação dura de 15 a 30 segundos, sendo rapidamente metabolizada pelas cininases. A eliminação das cininas, realizada pelas cininases, é de extrema importância, visto que, caso isso não ocorresse, a ação no corpo exercida por estas durariam o tempo todo, o que provocaria alterações fisiológicas. Entretanto, nas adjacências extracelulares, as cininas são preservadas por mais tempo, para que possam realizar suas funções. As duas principais cininases responsáveis pela degradação das cininas no sistema cardiovascular e renal são: a dipeptidase enzima conversora da angiotensina I (ECA) e a endopeptidase neutra (NEP). Existem outras cininases importantes, porém a importância e suas funções são variáveis, conforme a espécie, o tecido, o tipo de líquido biológico entre outros fatores (ALVES, 2009).

A bradicinina, assim como a calidininina, é um mediador parácrino que pertence a uma família de peptídeos endógenos. Muitas ações fisiológicas já foram relacionadas com a bradicinina, uma das mais importantes seria sua participação na regulação do tônus vascular (MORAIS, 1999). Sua associação com a vasodilatação está relacionada principalmente ao fato de que ela, ao ativar o receptor B2 na superfície das células endoteliais, libera óxido nítrico (NO) e as prostaciclina (BULÉON, 2008; ALVES, 2009; PIETROVSKY, 2009).

2.2.1. Bradicinina e hipertensão arterial

Em 1934, foi descrito que a calicreína tecidual era significativamente reduzida em hipertensos. Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma relação inversa entre a taxa de calicreína urinária e renal e a gravidade da hipertensão. Do mesmo modo, estudos experimentais apresentaram uma redução de calicreína urinária em ratos hipertensos. Estas observações favorecem o entendimento de haver uma estreita relação entre o sistema calicreínas-cinina e a regulação da PA (CHAO, 1997; ELLIOT, 1934).

Ainda há muitas elucidações que necessitam ser feitas sobre a relação entre a bradicinina e a PA. Algumas pesquisas relatam que, em condições normais, a bradicinina não estaria atuando diretamente na PA. Há também descrições de que a bradicinina poderia desempenhar um papel protetor na manutenção da PA normal, quando há sobrecarga de sódio, estresse ou, quando se desenvolve a hipertensão, poderia também limitar suas complicações: hipertrofia cardíaca, danos renais, entre outras patologias (BULÉON, 2008; CHAO, 1997).

2.3. Receptores B1 e B2 da bradicinina

O sistema calicreína-cinina é um importante sistema que participa da regulação da PA e renal de sódio. A bradicinina é uma das mais fortes substâncias vasodilatadoras, e tem efeitos diuréticos potentes. Exerce seus efeitos vasodilatadores, principalmente, através da expansão dos vasos diretamente, contrapondo os efeitos vasoconstritores da angiotensina II e noradrenalina, promovendo de forma endógena a síntese de substâncias vasodilatadoras, tais como o NO. A função da bradicinina é mediada por dois receptores, B1 (BDKRB1) e B2 (BDKRB2) (ALVES, 2009).

Os receptores BDKRB1 têm baixa expressão em indivíduos saudáveis, sendo mais expresso em estados patológicos, como inflamação e lesão dos tecidos. Os

efeitos físicos da bradicinina, como a vasodilatação dos vasos sanguíneos, são principalmente mediados por *BDKRB2* (LI, 2012).

Em humanos, os genes que codificam esses dois receptores encontram-se em *tandem* no cromossomo 14 e estão separados por apenas 12 kb (B1-14q32.11 B2-14 q32.12). A homologia estrutural entre os receptores B1 e B2 é apenas de 36% em seres humanos. O gene do receptor de bradicinina B1 (*BDKRB1*) codifica para uma estrutura de 353 aminoácidos, enquanto que o gene do receptor de bradicinina B2 (*BDKRB2*) forma 391 aminoácidos. O *BDKRB2* foi clonado em 1991, e o *BDKRB1* alguns anos mais tarde. A estrutura destes dois receptores é típica dos receptores acoplados a proteína G, com sete domínios transmembranares, um N-terminal extracelular e uma C-terminal do domínio intracelular (BULÉON 2008, MCEACHERN, 1991).

Ao serem observadas diferentes condições inflamatórias na microvasculatura cutânea, verificou-se que ambos receptores parecem estar envolvidos nas respostas vasodilatadoras da bradicinina. É sugerido, porém, que os receptores B2 estão envolvidos na mediação do fluxo sanguíneo, enquanto que os receptores B1 estão envolvidos somente na fase tardia do processo, o que contribui para a duração e a recorrência da condição lesiva (CAO, 2002).

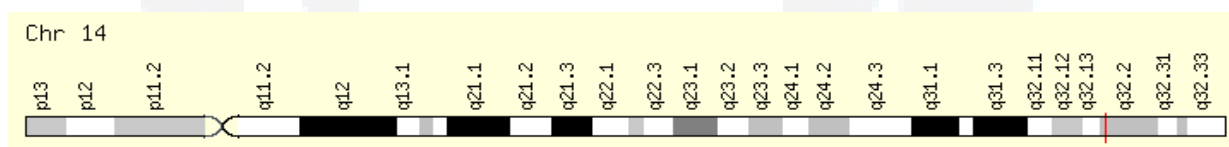
O receptor B2 é encontrado na superfície de muitos tipos de célula, mas principalmente nas células endoteliais e células do músculo liso, nos fibroblastos, células mesangiais e células epiteliais. Após a ligação do receptor com a bradicinina, e ativação da proteína G, há uma mudança em sua conformação e transformação em duas subunidades, $G\alpha$ e $G\beta\gamma$. Essa dissociação induz a fosforilação da tirosina e catalisa a produção do trifosfato de inositol (2º mensageiro, estimulador da liberação de cálcio). Através do mecanismo de liberação de cálcio, no tecido endotelial, a bradicinina estimula a produção da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), o que resulta no aumento do NO, que provoca o vaso relaxamento (BULÉON, 2008). A bradicinina está envolvida na vasodilatação via receptor B2, ainda, pelo fato de que, através da ativação do cálcio, há uma estimulação da produção das prostacilinas, que então estimulam a adenosina monofosfato cíclico (AMPC) que,

por sua vez, provoca vasodilatação das células vasculares lisas (BULÉON, 2008; ALVES, 2009).

2.3.1. Polimorfismos do gene *BDKRB2* e pressão arterial

O gene *BDKRB2*, localizado em 14q32.1- 32.2, abrange cerca de 4 kb e é formado por três exons e dois introns. Em relação aos polimorfismos do gene, foram encontrados 5 na região dos três éxons e 1 na região promotora (ALVES, 2009). Um dos polimorfismos mais estudados no gene é o polimorfismo detectado na região promotora, -58T/C (rs1799722), o qual parece afetar a atividade transcricional do gene. Braun e colaboradores (1996) verificaram que o alelo C estaria associado a diminuição da transcrição do *BDKRB2*.

Figura 2 - Localização genômica do gene *BDKRB2*



Fonte: GeneCard (2014)

Bhupatiraju e colaboradores (2012) investigaram o polimorfismo rs1799722 e rs5810761 do gene *BDKRB2* em 214 indivíduos hipertensos primários e 249 indivíduos controles. Os resultados encontrados sugerem que o alelo +9pb do rs5810761 pode ser um fator de risco isolado para a hipertensão. Além disso, também foi observado um efeito sinérgico dos dois polimorfismos investigados, onde o genótipo +9/+9 do rs5810761, em combinação com o genótipo CC do rs1799722, aumentou em 2,2 vezes o risco de desenvolvimento de hipertensão. Além deste, um estudo conduzido por Dong e colaboradores (2006) encontrou uma associação entre o genótipo CC do polimorfismo rs1799722 e a HA na população chinesa.

Uma meta-análise publicada por Li e colaboradores (2012) incluiu dados de 11 estudos, totalizando 1947 pacientes com hipertensão essencial e 1.935 indivíduos controle. Os indivíduos pesquisados eram da China, Japão, Índia,

Estados Unidos, Canadá e Itália. Os resultados demonstraram uma associação significativa entre polimorfismo rs1799722 do gene *BDKR2B* e a hipertensão, em asiáticos. Os autores sugerem que a presença do alelo C, ao diminuir a taxa de transcrição do gene *BDKR2B*, por consequência de uma menor quantidade de receptor, poderia levar a constrição dos vasos, e criaria um desequilíbrio entre água e sal, o que contribuiria para a hipertensão (LI, 2012).

O polimorfismo rs1799722, vêm sendo associado a outros processos fisiológicos, dentre eles a obesidade e o diabetes *Melittus* tipo 2 (ZHOU et al. 2012 et al., YANG et al. 2010). A tabela 1 descreve alguns estudos realizados com o polimorfismo rs1799722 do gene *BDKR2B*.

Tabela 1 - Estudos referentes ao rs1799722 do gene *BDKRB2*.

Polimorfismo	Tamanho amostral	País (Etnia)	Fenótipo avaliado	Principais achados	Referências
rs1799722	129 indivíduos hipertensos	Itália	Sensibilidade barorreflexa	Aumento da sensibilidade barorreflexa na presença do alelo T do polimorfismo rs1799722.	MILAN; et al, 2005.
rs1799722	1.947 indivíduos com hipertensão e 1.935 controles	Ásia, América do Norte e Europa incluída a China, Japão, Índia, Estados Unidos, Canadá e Itália	Hipertensão	O alelo C estaria associado ao risco de hipertensão, principalmente nos asiáticos. Nos Americanos e Europeus a associação não foi significativa.	LI; et. al. 2012.
rs5810761 e rs1799722	214 hipertensos e 249 controles	Índia	Hipertensão	Polimorfismo rs1799722 não demonstrou relação com hipertensão, já o rs5810761 mostrou uma associação significativa entre o alelo +9 e a hipertensão.	BHUPATIRAJU, et. al., 2012
rs1799722	324 obesos e 373 cotroles	China	Risco de obesidade	Associação entre o alelo G do polimorfismo rs220721 e do alelo C do rs1799722 com o aumento do risco da obesidade.	ZHOU et. al. 2012
rs1799722	275 hipertensos e 441 normotensos	Japão	Hipertensão e Hipertrofia ventricular esquerda (HVE)	Os resultados sugerem que o polimorfismo rs1799722 pode ter um efeito protetor, associado com a Enzima Conversora da Angiotensina (ECA), para HVE em hipertensos, mas que não está associado com a hipertensão na população japonesa.	FU et al. 2004
rs1799722	394 diabéticos tipo 2 e 418 controles saudáveis	China	Diabetes Tipo 2	Ausência de associação entre o rs1799722 e o diabetes tipo 2.	YANG, 2010

Fonte: Elaborado pela mestranda.

2.4. Exercício físico e os benefícios para pressão arterial

O Relatório sobre Saúde do Mundo de 2002 refere que a pouca atividade física causa 1,9 milhões de óbitos por ano no mundo, além de elevar as despesas médicas, aumentando os custos da atenção a saúde pública e, para piorar, ainda leva à diminuição da produtividade da população (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2003). Estudos epidemiológicos sugerem que o exercício físico regular pode ser benéfico para a prevenção e tratamento da HA, da perda de peso, do estado de saúde funcional, além de diminuir a mortalidade e o risco de doença cardiovascular. O exercício físico tem sido recomendado como uma estratégia para a prevenção e tratamento da HA, devido a seus efeitos na redução da PA (CARDOSO JR, 2010; HONG et al, 1994, FAGARD, 2007).

Chan e Burns (2013) avaliaram o efeito agudo do exercício sobre o consumo de oxigênio, a oxidação de gorduras, e PA pós-exercício. Verificaram aumento de 42% no consumo de Oxigênio (aproximadamente 13,6 L), após 2 horas e uma única sessão. Além disso, a taxa de oxidação de gorduras aumentou 75%, enquanto que a pressão sanguínea foi reduzida em aproximadamente 8 mmHg. Essa redução, durante o período pós-exercício, é observada em indivíduos hipertensos e normotensos. Este fenômeno tem sido denominado hipotensão pós-exercício (HPE) e é caracterizado por um decréscimo sustentado na pressão sanguínea após um único episódio de exercício (PESCATELLO, 2004). Embora o fenômeno da HPE esteja bem estabelecido em indivíduos hipertensos, a sua magnitude (-2 a -12 mmHg) e duração (4 a 16 horas) variam consideravelmente. Gagnon e colaboradores (2012) verificaram que homens treinados apresentam um maior nível de HPE após exercício prolongado.

Os mecanismos responsáveis pelas adaptações do sistema cardiovascular ao exercício e os índices de limitação da função cardiovascular são aspectos básicos relacionados com o entendimento das funções adaptativas. Esses mecanismos são multifatoriais e permitem que o sistema funcione eficazmente, nas mais diversas situações (MONTEIRO et al. 2004). Uma das principais associações dá-se ao fato de que, ao realizar um exercício físico, há contração na musculatura esquelética,

levando, assim, a um aumento do fluxo sanguíneo. Esse aumento de fluxo faz com que aumente a produção e a biodisponibilidade do NO, que tem como efeito o relaxamento vascular e, consequentemente, o controle da PA (SILVA, 2010).

Os efeitos fisiológicos do exercício físico podem ser classificados em agudos imediatos, agudos tardios e crônico. Os efeitos agudos, também chamados como respostas, são aqueles que ocorrem em associação direta com a sessão de exercício, e podem ser divididos em imediatos e tardios. Os efeitos agudos imediatos são aqueles que ocorrem durante e imediatamente pós-exercício físico, com elevação da frequência cardíaca, ventilação pulmonar e sudorese, enquanto que os efeitos agudos tardios ocorrem ao longo das primeiras 24 ou 48 horas (muitas vezes até 72 horas) após uma sessão de exercício. É verificada uma redução nos níveis de tensão, especialmente em indivíduos hipertensos, uma expansão do volume plasmático e uma melhora da função endotelial (ARAÚJO, 2001). Também tem sido relatada uma melhora da ação e aumento sobre a sensibilidade à insulina na musculatura esquelética (RONDON, 2003). Finalmente, os efeitos crônicos, também chamados de adaptações decorrentes da prática regular de exercícios físicos, são a diminuição nos batimentos cardíacos, a hipertrofia muscular, a hipertrofia fisiológica do ventrículo esquerdo e o aumento no consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máximo}}$) (ARAÚJO 2001). O exercício é também capaz de promover a angiogênese, aumentando o fluxo sanguíneo nos músculos esqueléticos e no músculo cardíaco (SILVERTHORN, 2003; IRIGOYEN, 2003). Apesar da redução da PA estar, na maioria das vezes, associada aos exercícios aeróbios, diversos estudos sugerem que também os exercícios resistidos auxiliam no controle e/ou redução da PA (KELLEY e KELLEY, 2000; CORNELISSEN E FAGARD, 2005).

2.5. Influência do sódio e do potássio nos níveis de PA

Numerosos ensaios clínicos randomizados e meta-análises têm gerado evidências de que, reduzindo o consumo de sal na dieta, aumentando a ingestão de potássio, moderando o consumo de álcool, mantendo o peso ideal e adotando

hábitos alimentares saudáveis, haverá a redução e/ou normalização da PA (KOLIAKI, 2013; TOLEDO, 2013).

O sal (cloreto de sódio, NaCl) é um micronutriente essencial e principal aditivo alimentar. Seu excesso na dieta é um importante contribuinte para a HA em humanos e evidências mostram que o consumo reduzido de sódio diminui a PA (KANBAY, 2011; LIU et al. 2013). Dados observacionais indicam uma forte correlação positiva entre a ingestão de sódio e a PA, dentro e entre populações. Estudos randomizados, citados por Cook e colaboradores (2007), sugerem que os efeitos da redução na ingestão de sódio na diminuição dos níveis da PA, em pacientes limítrofes, podem ser percebidos em curto prazo. Estimativas de meta-análises de ensaios clínicos, realizados com indivíduos normotensos, geralmente são semelhantes às estimativas derivadas de estudos populacionais prospectivos (aumento de 1,7 mmHg na pressão arterial sistólica por 100 mmol de sódio na urina em 24 horas) (COOK, 2007).

Da mesma forma que o observado para o cloreto de sódio, diversos estudos de intervenção têm demonstrado que o potássio também atua como um regulador da PA. Os resultados desses estudos têm demonstrado uma associação entre a suplementação dietética de potássio com a redução da PA (STOLARZ-SKRZYPEK, 2013). O efeito anti-hipertensivo da suplementação de potássio parece ocorrer através de diversos mecanismos que incluem a regulação da sensibilidade às catecolaminas, a promoção da natriurese, limitando a atividade da renina no plasma e melhorando a função endotelial (KANBAY et al. 2013).

3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A presente pesquisa se caracterizou por um estudo do tipo transversal, onde foi analisada a influência de um polimorfismo do gene *BDKRB2* na variação dos níveis de PA em uma amostra de 338 indivíduos, oriundos do Ambulatório de Nutrição do Centro Universitário UNIVATES. Foram avaliados parâmetros antropométricos, bioquímicos, PA, consumo alimentar e compêndio da atividade física de todos os participantes da pesquisa.

3.1. Sujeitos da pesquisa

Como sujeitos da pesquisa, foram convidadas todas as pessoas que procuraram o Ambulatório de Nutrição da UNIVATES: alunos, professores e funcionários, homens e mulheres, na faixa etária de 18 a 60 anos. Os indivíduos que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A) e seguiram para as próximas etapas. O protocolo de pesquisa incluiu uma anamnese alimentar, aferição da PA, preenchimento de um inquérito alimentar recordatório de 24 horas, um registro alimentar de três dias e uma coleta de sangue, para análises bioquímicas e posterior extração de DNA.

Foram excluídos da pesquisa indivíduos que relataram ou apresentaram impedimentos médicos, tais como: nefropatias, distúrbios de coagulação, doença

infectocontagiosa conhecida, doença renal, doença adrenal mulheres grávidas, indivíduos com câncer e usuários de medicamentos que interferiam nos níveis de PA e inibidores de apetite.

3.2. Instrumentos de pesquisa

Os indivíduos participantes da pesquisa submeteram-se ao atendimento padrão do Ambulatório de Nutrição, ou seja, foram abordadas e coletadas informações a cerca dos hábitos de vida, hábitos alimentares, história clínica e história clínica familiar, dados antropométricos e de consumo alimentar. Ao final deste atendimento foi agendado um segundo encontro, momento em que foram realizados o exame de bioimpedância e a coleta da amostra de sangue. Todas estas etapas serão detalhadas a seguir.

3.2.1. Anamnese

A anamnese coletou informações sobre dados demográficos e o histórico de vida do entrevistado. Foi realizada com a finalidade de levantar informações relacionadas com hábitos alimentares, características familiares, histórico de doenças, prática de atividades físicas, entre outras. O modelo de anamnese utilizado foi o já padronizado pelo Ambulatório de nutrição da UNIVATES (ANEXO B).

3.2.2. Pressão arterial

A PA dos pacientes foi aferida com o aparelho da marca OMRON, modelo HEM-710INT, e os valores foram determinados pela média de três aferições,

realizadas pelo mesmo profissional. Para aferição da PA utilizou-se o protocolo descrito no Manual do equipamento (OMRON, 2012).

3.2.3. Dados antropométricos

a) Peso: aferição realizada em balança de precisão, da marca *Welmy*, número de série: 66230, modelo: R-110, posicionada em uma superfície plana. Os participantes foram orientados a ficar descalços, vestir bermuda, no caso dos homens, ou avental, no caso das mulheres, fornecidos pelo Ambulatório de Nutrição, e retirar joias e adornos, caso necessário.

b) Altura: aferida com a utilização de estadiômetro compacto, da marca *Wiso*, com haste fixa, em parede, sem rodapé e com piso não acarpetado. O participante foi orientado a ficar descalço, com o peso distribuído igualmente nos membros inferiores, com os calcanhares unidos, braços estendidos ao lado do corpo, cabeça ereta, com os olhos no plano horizontal de *Frankfort*, sem qualquer adorno na cabeça. A medição foi realizada no momento de inspiração profunda (FONTANIVE et al., 2007).

c) Índice de massa corporal (IMC): uma medida de saúde internacional utilizada para classificar um indivíduo em categorias, pré-estabelecidas, de gordura corporal. É determinado pela divisão do peso, em quilogramas, pelo quadrado da altura, em metros (kg/m^2) (OMS, 1998)

d) Circunferência da cintura: realizada na porção de menor circunferência do tronco, entre a margem inferior das costelas e a crista ilíaca, ao final de uma expiração normal. Para tal foi utilizada fita métrica inelástica, de material resistente e flexível, da marca *Cescorf* (JELLIFFE, 1966).

e) Circunferência do quadril: aferida no ponto de maior protuberância dos glúteos, com o auxílio de fita métrica inelástica, de material resistente e flexível, da marca *Cescorf* (JELLIFFE, 1966).

f) Razão cintura-quadril: obtida pela divisão dos perímetros da cintura (cm) e do quadril (cm). O valor encontrado pode ser utilizado como indicador para gordura visceral e gordura intra-abdominal, além de ser considerado um indicador de risco para doença cardiovascular.

g) Bioimpedância: método utilizado como técnica de medida de massa corporal, de volume líquido e de volume de gordura corporal. A análise corporal foi feita pelo equipamento *Biodinamics Conmed* utilizando-se cabos conectados a eletrodos, fixados na mão e no pé direito do avaliado. A duração do exame foi inferior a um minuto. Ao completar o exame o aparelho emitiu o resultado, contendo informações relativas à massa corporal e volume de água corpórea do participante.

Para que o resultado obtido na bioimpedância fosse considerado seguro para uso, foi solicitado que os participantes tomassem alguns cuidados antes de realizar a avaliação: jejum de quatro horas, bexiga vazia, não estar no período pré-menstrual, inatividade física no dia anterior, não ingerir bebidas alcoólicas nos dois dias anteriores, suspender o uso de medicamento diuréticos uma semana antes do teste, não ingerir bebidas que contenham cafeína no dia anterior e não fumar (FONTANIVE et al., 2007).

3.2.4. Recordatório de 24h

As medidas de consumo alimentar de sódio e potássio dos participantes foram coletadas através do registro alimentar de 24 horas (R24h). O R24h é o instrumento mais comumente utilizado, por ser bem aceito pelos entrevistados, pelo curto tempo de administração, pelo baixo custo e por não alterar a dieta habitual do indivíduo, uma vez que o relato é posterior à ingestão. Neste tipo de abordagem o participante reporta todo o alimento (sólido e líquido) consumido nas 24 horas precedentes ao atendimento (BEATON, 1994). A avaliação dos dados de consumo alimentar, disponibilizados pelo R24h, foi realizada através do software *Dietwin Profissional*, versão 2008.

3.2.5. Coleta de sangue

Foram coletados 4 mL de sangue periférico de cada participante, por um profissional treinado, utilizando uma agulha fina para minimizar o desconforto. Foram utilizados materiais descartáveis e de proteção para evitar qualquer risco de contaminação. A coleta era suspensa caso o participante relatasse dor ou desconforto, sendo agendada outra data para a coleta.

3.3. Análise dos dados

3.3.1. Avaliações Bioquímicas

As dosagens laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Bioquímica da Instituição, em equipamento automatizado de Bioquímica *Mindray* BS120, através do método cinético enzimático, utilizando reagentes da marca *Bioclin*. A interpretação dos resultados utilizou como referência os valores contidos na bula de cada kit. Os exames bioquímicos analisados foram glicemia de jejum, triglicerídeos, colesterol total e colesterol HDL. O valor do colesterol LDL foi calculado através da Equação de Friedewald (1972): $\text{colesterol LDL (mg/dL)} = \text{Colesterol total} - \text{colesterol HDL} - (\text{Triglicerídeos}/5)$.

3.3.2. Extração de DNA

A extração de DNA foi realizada no Laboratório de Biotecnologia da Instituição. Estas amostras foram obtidas a partir dos 4mL de sangue periférico, coletado em tubo contendo ácido etileno diaminotetracético (EDTA, 25 mM). O DNA

foi extraído utilizando uma adaptação da técnica descrita por Lahiri e Nurnberger (1991). Posteriormente, as amostras foram armazenadas em freezer a -4°C.

3.3.3. Genotipagem

O polimorfismo rs1799722 do gene *BDKR2B* foi genotipado pela técnica de discriminação alélica *TaqMan* (Applied Biosystems®), em equipamento de PCR em Tempo Real *StepOne* (Applied Biosystems), de acordo com o protocolo do fabricante.

3.3.4. Prática de exercício físico

A prática de exercício físico pelos participantes foi avaliada através da estimativa do gasto calórico em atividade, mensurada através do Compêndio de Atividades Físicas.

O Compêndio de Atividades Físicas foi desenvolvido para melhorar a comparabilidade dos resultados entre os estudos que utilizam o exercício físico, sendo utilizado para quantificar o custo de energia de uma grande variedade de atividades (FARINATTI, 2003). O gasto calórico em exercício foi mensurado através do cálculo descrito por AINSWORTH (2011), que inclui o gasto do exercício físico (MET) x o peso corporal (Kg) x o tempo da atividade (minutos). Os valores correspondentes a cada exercício físico foram os referidos por Fariatti (2003). A demanda energética para a realização das atividades rotineiras não foi considerada, visto que para obter modificações fisiológicas é preciso realizar o exercício físico com uma estruturação e um crescimento gradativo orientado (MONTEIRO, 2004).

3.4. Análise Estatística

A comparação das variáveis entre homens e mulheres foi realizada através do Teste t para amostras independentes ou através do teste do qui-quadrado. Variáveis que não seguiam a distribuição normal foram avaliadas pelo teste de Mann-Whitney.

As frequências alélicas foram estimadas por contagem direta e o Equilíbrio de Hardy-Weinberg foi calculado com base nessas frequências pelo teste do qui-quadrado. A comparação dos níveis de PA, do gasto calórico em atividade, da glicemia de jejum, do perfil lipídico e dos parâmetros antropométricos entre os diferentes genótipos foi realizada através de modelos lineares gerais univariados. Variáveis que não seguiam a distribuição normal foram logaritimizadas. A interação gene-nutriente foi testada por meio de regressão linear múltipla, com modelagem *backward stepwise* manual.

3.5. Cuidados éticos

Os participantes não tiveram riscos e/ou custos com as análises da pesquisa e sua identificação foi mantida em sigilo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Centro Universitário UNIVATES, em 27 de dezembro de 2011, sob protocolo número 110/11, obedecendo a todos os critérios de ética em pesquisa para seres humanos, conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde - Brasil. Todos os participantes assinaram o TCLE (ANEXO A).

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização da amostra

Foram incluídos 338 indivíduos, dentre os quais, 79% eram mulheres. A idade média dos participantes foi de 25,5 anos. Os valores médios de pressão arterial, em homens e mulheres, encontram-se dentro dos valores considerados normais, segundo o Ministério da Saúde (2002). Foi verificada uma diferença estatisticamente significativa no valor médio de pressão sistólica entre homens e mulheres, sendo que os homens apresentaram valores maiores ($p < 0,001$). Da mesma forma, os indivíduos do gênero masculino apresentam, em média, valores mais elevados de gasto calórico em atividade física semanal ($p < 0,001$) e maior consumo de sódio ($p = 0,004$) e potássio ($p < 0,001$). Na tabela 2 estão descritas as demais características clínicas e laboratoriais da amostra, bem como as comparações entre homens e mulheres.

Todas variáveis antropométricas analisadas apresentaram valores médios significativamente maiores para os homens, exceto para o percentual de gordura corporal, onde as mulheres apresentaram valores mais elevados ($< 0,001$). As medidas antropométricas analisadas podem ser verificadas individualmente na tabela 2.

As frequências alélicas observadas do polimorfismo rs1799722 do gene *BDKR2B* foram 0,59 para o alelo C e 0,41 para o alelo T, na amostra geral. As

frequências genótípicas estão de acordo com o esperado para o Equilíbrio de Hardy-Weinberg, como podemos observar na tabela 2.

Tabela 2 - Características clínicas e laboratoriais da amostra

	Todos (n = 338)	Mulheres (n = 267)	Homens (n = 71)	Valor P^a
Idade (anos)	25,5 (6,6)	25,1 (6,2)	26,8 (7,8)	0,05
Pressão sistólica (mmHg)	115,9 (11,1)	113,7 (10,2)	124,4 (11,0)	<0,001
Pressão diastólica (mmHg)	71,9 (8,7)	71,8 (8,5)	72,6 (9,6)	0,47
Gasto calórico (kcal)	362,4 (996,8) ^b	294,0 (787,8) ^b	855,3 (1385,2) ^b	<0,001
Tabagismo <i>lifetime</i> (sim)	14 (4,1)	11 (4,1)	3 (4,2)	1,0
Uso de álcool (sim)	201 (59,5)	148 (55,4)	53 (74,7)	0,007
Recordatório de 24 horas				
Sódio (mg R24 horas)	1893,4 (1288,2)	1756,2 (1017,1)	2403,8 (1725,6)	0,004
Potássio (mg R24 horas)	1882,5 (821,9)	1758,5 (684,9)	2343,7 (1089,9)	<0,001
Bioquímica				
Glicemia (mg/dL)	86,2 (7,6)	85,4 (7,3)	88,4 (8,3)	0,004
Colesterol total (mg/dL)	173,7 (38,2)	175,7 (31,2)	163,3 (335,9)	0,01
Colesterol HDL (mg/dL)	60,9 (16,2)	63,9 (15,8)	50,0 (12,1)	<0,001
Colesterol LDL (mg/dL)	94,3 (31,4)	93,0 (31,3)	96,3 (29,1)	0,44
Triglicerídeos (mg/dL)	86,0 (51,3) ^b	87,0 (52,0) ^b	76,0 (54,3) ^b	0,11
Parâmetros antropométricos				
Peso (kg)	67,6 (14,1)	64,2 (12,0)	79,9 (14,6)	<0,001
IMC (kg/m ²)	23,9 (4,2)	23,6 (4,1)	25,4 (4,2)	0,001
Cintura (cm)	75,1 (9,9)	72,9 (8,8)	83,5 (9,7)	<0,001
RCQ	0,76 (0,07)	0,73 (0,05)	0,8 (0,06)	<0,001
Gordura corporal (%)	26,6 (6,6)	28,5 (5,3)	19,6 (6,0)	<0,001
Frequências alélicas e genótípicas^c				
rs1799722				
CC	115 (0,34)	95 (0,36)	20 (0,28)	
CT	169 (0,50)	129 (0,48)	40 (0,56)	
TT	54 (0,16)	45 (0,16)	11 (0,16)	
Alelo C	0,59	0,59	0,56	
Alelo T	0,41	0,41	0,44	

Os dados estão expressos como média e (desvio padrão) ou n e (%);

^aMulheres versus homens;

^bMediana e (amplitude interquartil);

Equilíbrio de Hardy-Weinberg: ^cAmostra total P = 0,54; Mulheres P = 0,91 e Homens P = 0,22.

4.2. Comparação das variáveis clínicas entre os diferentes genótipos do polimorfismo rs1799722

A influência do polimorfismo rs1799722 nos níveis de pressão arterial, no gasto calórico, na glicemia de jejum, no perfil lipídico e nos parâmetros

antropométricos dos indivíduos foi avaliada através de modelos lineares gerais univariados, considerando diferentes modelos genéticos (aditivo, dominante e recessivo). Não foram detectados efeitos genéticos significativos em nenhuma das variáveis analisadas (tabela 3).



Tabela 3 - Pressão arterial, glicemia, perfil lipídico e parâmetros antropométricos de acordo com os genótipos do rs1799722 em diferentes modelos genéticos

	Aditivo				Dominante			Recessivo		
	CC n = 115	CT n = 169	TT n = 54	P	CC n = 115	CT+TT n = 223	P	CC+CT n = 284	TT n = 54	P
Gasto calórico (kcal)	282,0(981,0)	369,0(997,4)	493,0(1064,4)	0,22	282,0(981,0)	389,0(1002,3)	0,33	339,9(995,8)	493,0(1064,4)	0,10
Pressão Arterial										
Sistólica(mmHg)	116,5(1,0)	115,7(0,8)	115,5 (1,5)	0,76	116,5 (1,0)	115,6 (0,7)	0,47	116,0 (0,6)	115,5 (1,5)	0,74
Diastólica(mmHg)	72,3 (0,8)	71,7 (0,7)	71,8 (1,2)	0,83	72,3 (0,8)	71,7 (0,6)	0,55	71,9 (0,5)	71,8 (1,2)	0,93
Bioquímica										
Glicemia (mg/dL)	85,4 (0,7)	86,9 (0,6)	85,6 (1,0)	0,21	85,4 (0,7)	86,6 (0,5)	0,17	86,3 (0,5)	85,6 (1,0)	0,51
Colesterol total (mg/dL)	176,6 (3,6)	172,8 (2,9)	170,5 (5,2)	0,57	176,6 (3,6)	172,2 (2,5)	0,32	174,3 (2,3)	170,5 (5,2)	0,50
Colesterol HDL (mg/dL)	61,7 (1,5)	60,4 (1,2)	61,2 (2,2)	0,81	61,7 (1,5)	60,6 (1,0)	0,57	60,1 (1,0)	61,2 (2,2)	0,90
Colesterol LDL (mg/dL)	96,4 (3,0)	94,1 (2,4)	91,1 (4,3)	0,59	96,4 (3,0)	93,4 (2,1)	0,41	94,9 (1,9)	91,1 (4,3)	0,41
Triglicerídeos (mg/dL) ^a	1,95 (0,02)	1,93 (0,01)	1,91 (0,03)	0,50	1,95 (0,02)	1,93 (0,01)	0,33	1,94 (0,01)	1,91 (0,03)	0,36
Parâmetros antropométricos										
Peso (kg)	67,9 (1,3)	67,4 (1,1)	67,6 (1,9)	0,95	67,9 (1,3)	67,4 (0,9)	0,78	67,6 (0,8)	67,6 (1,9)	0,97
IMC (kg/m ²)	24,2 (0,4)	23,8 (0,3)	24,0 (0,6)	0,76	24,2 (0,4)	23,9 (0,3)	0,50	24,0 (0,3)	24,0 (0,6)	0,94
Cintura (cm)	75,7 (0,9)	74,9 (0,8)	74,6 (1,4)	0,75	75,7 (0,9)	74,8 (0,7)	0,46	75,2 (0,6)	74,6 (1,4)	0,68
RCQ	0,76 (0,01)	0,75 (0,01)	0,76 (0,01)	0,77	0,76 (0,01)	0,76 (0,01)	0,80	0,76 (0,005)	0,76 (0,01)	0,57
Gordura corporal (%)	27,0 (0,6)	26,3 (0,5)	26,7 (0,9)	0,66	27,0 (0,6)	23,4 (0,4)	0,42	26,6 (0,4)	26,7 (0,9)	0,87

Os dados estão expressos como média e (erro padrão);

^aVariável log transformada;

Idade, gênero, tabagismo e uso de álcool não foram consideradas covariáveis, pois cada uma não foi associada simultaneamente com os desfechos e com o rs1799722 com um valor P menor do que 0,20

4.3. Interação entre o rs1799722 e o consumo de sódio, consumo de potássio e gasto calórico para os valores da pressão arterial

As tabelas 4, 5 e 6 representam os diferentes modelos genéticos testados para avaliação da interação entre o rs1799722 com os fatores ambientais (gasto calórico e consumo de sódio e potássio) nos níveis de pressão arterial (sistólica e diastólica). Os resultados sugerem que o genótipo TT parece exercer uma função para o aumento da PA, mas esse efeito parece ser dependente do consumo de potássio (tabelas 4 e 6). O aumento do consumo de potássio, nos indivíduos homozigotos TT, foi associado com um aumento na PA sistólica (gráfico 1, figuras A e B).

Tabela 4 - Interações entre o rs1799722 com o consumo de sódio e de potássio e gasto calórico sobre a pressão arterial sistêmica (modelo com duas *dummies* representando os 3 genótipos do rs1799722)

	R^2 ajustado	B	Valor P	Beta
Pressão Sistólica (mmHg)				
	0,002		0,397805	
Constante		115,962		
rs1799722 (CT)		-3,337	0,396834	-0,150
rs1799722 (TT)		-8,902	0,119364	-0,292
Sódio (mg R24 horas)		0,000109	0,922743	0,012
Potássio (mg R24 horas)		-0,000480	0,757093	-0,035
Gasto calórico (kcal)		0,001	0,288011	0,138
rs1799722 (CT)*Sódio (mg R24 horas)		0,001	0,614804	0,081
rs1799722 (TT)*Sódio (mg R24 horas)		-0,001	0,777663	-0,038
rs1799722 (CT)*Potássio (mg R24 horas)		0,001	0,623149	0,096
rs1799722 (TT)*Potássio (mg R24 horas)		0,006	0,027022	0,375
rs1799722 (CT)*Gasto calórico (kcal)		-0,001	0,749136	-0,034
rs1799722 (TT)*Gasto calórico (kcal)		-0,001	0,501183	-0,079
Pressão Diastólica (mmHg)				
	0,003		0,372619	
Constante		75,667		
rs1799722 (CT)		-4,404	0,148092	-0,256
rs1799722 (TT)		-1,973	0,654275	-0,084
Sódio (mg R24 horas)		-0,000214	0,805941	-0,031
Potássio (mg R24 horas)		-0,001	0,232555	-0,137
Gasto calórico (kcal)		-0,001	0,170785	-0,178
rs1799722 (CT)*Sódio (mg R24 horas)		0,001	0,377676	0,142
rs1799722 (TT)*Sódio (mg R24 horas)		-0,000199	0,886644	-0,019
rs1799722 (CT)*Potássio (mg R24 horas)		0,001	0,317974	0,194
rs1799722 (TT)*Potássio (mg R24 horas)		0,001	0,477028	0,120
rs1799722 (CT)*Gasto calórico (kcal)		0,000145	0,917490	0,011
rs1799722 (TT)*Gasto calórico (kcal)		0,000228	0,859804	0,021

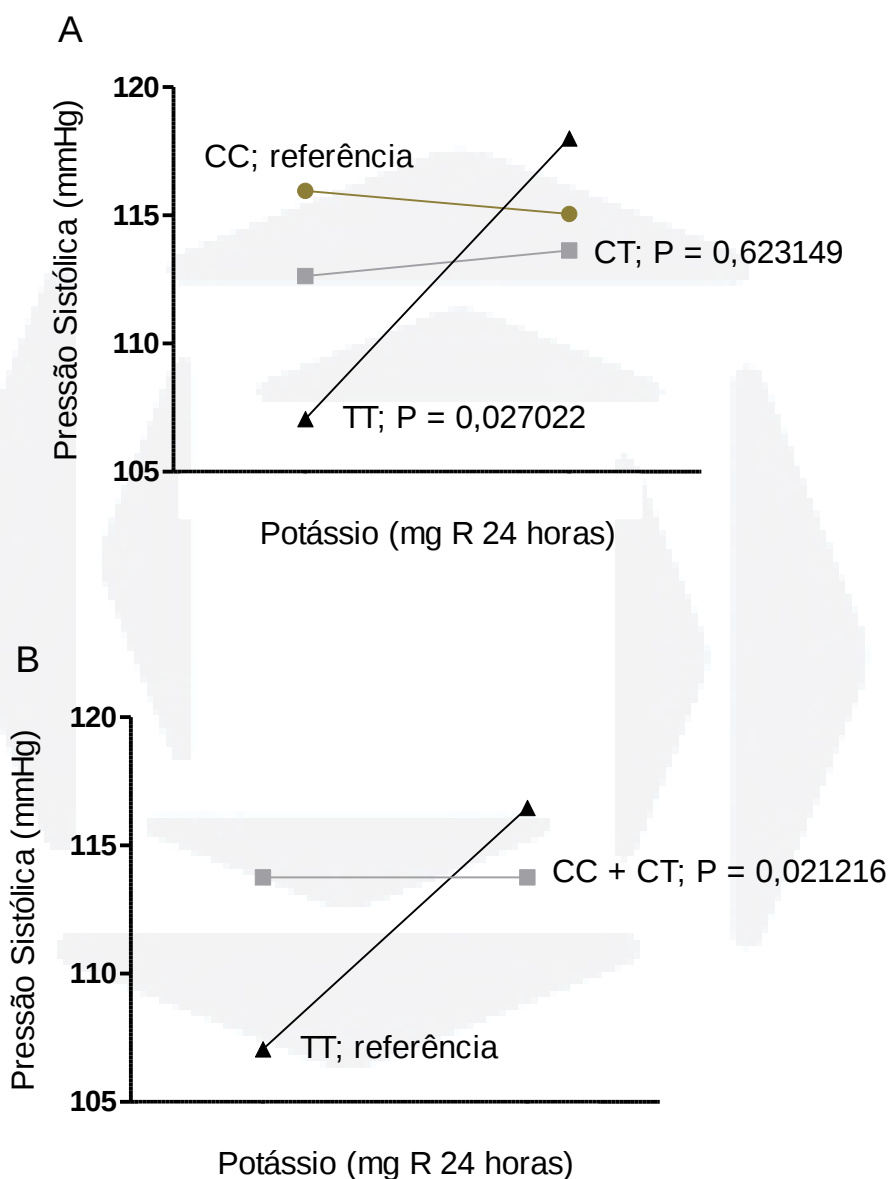
Tabela 5 - Interações entre o rs1799722 com o consumo de sódio e de potássio sobre a pressão arterial sistêmica (modelo com o rs1799722 reagrupado em CC *versus* CT + TT)

	R^2 ajustado	B	Valor P	Beta
Pressão Sistólica (mmHg)				
	-0,001		0,453922	
Constante		115,962		
rs1799722		-4,451	0,243173	-0,190
Sódio (mg R24 horas)		0,000109	0,922842	0,012
Potássio (mg R24 horas)		-0,000480	0,757396	-0,035
Gasto calórico (kcal)		0,001	0,288627	0,138
rs1799722*Sódio (mg R24 horas)		0,000428	0,738065	0,054
rs1799722*Potássio (mg R24 horas)		0,002	0,292820	0,196
rs1799722*Gasto calórico (kcal)		-0,001	0,563823	-0,079
Pressão Diastólica (mmHg)				
	0,013		0,136559	
Constante		75,667		
rs1799722		-3,993	0,172652	-0,220
Sódio (mg R24 horas)		-0,000214	0,804976	-0,031
Potássio (mg R24 horas)		-0,001	0,230191	-0,137
Gasto calórico (kcal)		-0,001	0,168622	-0,178
rs1799722*Sódio (mg R24 horas)		0,001	0,479267	0,113
rs1799722*Potássio (mg R24 horas)		0,001	0,299891	0,192
rs1799722*Gasto calórico (kcal)		0,000237	0,844286	0,027

Tabela 6 - Interações entre o rs1799722 com o consumo de sódio e de potássio e o gasto calórico sobre a pressão arterial sistêmica (modelo com o rs1799722 reagrupado em CC + CT *versus* TT)

	<i>R</i> ² ajustado	B	Valor P	Beta
Pressão Sistólica (mmHg)				
	0,012		0,150772	
Constante		107,060		
rs1799722		6,701	0,183840	0,219
Sódio (mg R24 horas)		-0,000400	0,775268	-0,044
Potássio (mg R24 horas)		0,005	0,010738	0,386
Gasto calórico (kcal)		0,000369	0,682215	0,034
rs1799722*Sódio (mg R24 horas)		0,001	0,510552	0,120
rs1799722*Potássio (mg R24 horas)		-0,005	0,021216	-0,473
rs1799722*Gasto calórico (kcal)		0,001	0,564479	0,051
Pressão Diastólica (mmHg)				
	0,008		0,230147	
Constante		73,704		
rs1799722		-1,058	0,786118	-0,045
Sódio (mg R24 horas)		-0,000413	0,703937	-0,059
Potássio (mg R24 horas)		-0,000021	0,989200	-0,002
Gasto calórico (kcal)		-0,001	0,071796	-0,151
rs1799722*Sódio (mg R24 horas)		0,001	0,470028	0,132
rs1799722*Potássio (mg R24 horas)		-0,000403	0,813660	-0,048
rs1799722*Gasto calórico (kcal)		-0,000223	0,818935	-0,020

Gráfico 1 - Interpretação dos termos de interação significativos descritos na tabela 4 (A) e na tabela 6 (B).



Os termos de interação foram interpretados a partir da equação geral de regressão $y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_1x_2$. Depois que a reta de regressão foi estimada para cada genótipo, x_2 (potássio mg R 24 horas) foi substituído por 1882,5 (média de consumo de potássio na amostra estudada).

5. DISCUSSÃO

O projeto genoma humano permitiu a identificação dos genes responsáveis pelas características e pelas patologias dos indivíduos (ZATZ, 2000). Embora tal objetivo não tenha sido alcançado por completo, a Nutrigenética foi uma das áreas que emergiu com o término deste projeto, buscando identificar a relação existente entre a dieta e fatores genéticos. Estudos nesse âmbito podem contribuir para a identificação de medidas dietéticas que poderiam ser adotadas a fim de auxiliar na prevenção de doenças multifatoriais (SCHUCH, 2010). Na etiologia destas patologias multifatoriais, como a hipertensão arterial e a obesidade, por exemplo, atuam diversos genes e polimorfismos que, em conjunto com fatores ambientais, afetam de diferentes formas seus desenvolvimentos e complicações. Segundo Bonfim-Silva e Rios (2012), em média, os genes podem interferir em 30% nas variações da pressão arterial (PA).

No presente estudo, se investigou a influência de um polimorfismo funcional (rs1799722) do gene *BDKRB2* nos níveis de PA, em parâmetros bioquímicos e parâmetros antropométricos de uma amostra de indivíduos adultos saudáveis. Além disso, também se testou a possível interação entre a variante genética e os fatores ambientais consumo de sódio e potássio e prática de exercício físico sobre a PA. Entretanto, os resultados encontrados, não evidenciaram nenhum efeito principal do polimorfismo nas variáveis investigadas, sendo observado, no entanto, uma interação entre a variante genética e o consumo de potássio na variação da PA sistólica. Para as demais variáveis testadas, consumo de sódio e prática de

exercício físico (mensurada através do gasto calórico) não foram detectadas interações significativas.

Estudos referem uma forte associação entre o consumo de potássio e a diminuição dos níveis de pressão arterial (RODRIGUES, 2014). Oberleithne et al (2009) verificaram que um aumento da concentração do potássio extracelular, dentro do intervalo fisiológico normal, diminuiu significativamente a rigidez das células endoteliais e melhorou a liberação de óxido nítrico, o que faz com que ocorra o relaxamento e dilatação dos vasos sanguíneos. No presente estudo, a relação observada entre o consumo de potássio e a PA foi significativa (0,01), assim como entre o polimorfismo rs1799722 do gene *BDKRB2* e o consumo de potássio. Observou-se que o aumento no consumo de potássio estava relacionado com o aumento da PA e também os participantes homozigotos TT apresentaram um aumento na PA sistólica, diferente dos demais genótipos. Entretanto, não foi encontrado nenhum outro estudo que tenha identificado essa relação, e pela função fisiológica do potássio e a função do polimorfismo, o resultado deveria ser o oposto. Esse resultado, portanto, deve ser analisado com cautela e novos estudos são necessários para confirmar esse achado e elucidar os mecanismos biológicos envolvidos nessa interação.

Em relação ao sódio, é consenso na literatura sua associação com o desenvolvimento da hipertensão arterial, tanto que, nas dietas elaboradas, é recomendada uma diminuição no consumo deste condimento, a fim de diminuir os níveis de PA (2000mg/dia) (NILSON et al. 2012). Todavia, na amostra estudada, não foram detectadas associações entre os níveis de PA e o consumo alimentar de sódio, assim como não foram identificadas interações entre ambos e o rs1799722, polimorfismo do sistema calicreína-cinina, já citado como um dos sistemas responsáveis pela homeostasia da PA (MILAN et al.2005; LI et al. 2012; BHUPATIRAJU et al. 2012). Cabe ressaltar, no entanto, que a amostra desse estudo é, de forma geral, formada por indivíduos saudáveis, com consumo de sódio e níveis de PA dentro da faixa considerada normal. Jones (2004) sugere que a relação entre o sódio e a PA é influenciada por uma combinação complexa de fatores, incluindo, outros fatores ambientais e genéticos.

Estudos têm demonstrado uma associação entre polimorfismos do gene *BDKRB2* com o desenvolvimento de hipertensão arterial, entre eles destaca-se o polimorfismo rs1799722, alvo do presente estudo (MILAN et al. 2005; LI et al. 2012; BHUPATIRAJU et al. 2012). Um estudo realizado por Milan et al. (2005), embasado no fato de que o sistema nervoso autônomo estaria relacionado com a patogênese da hipertensão arterial, e que cerca de 40% da variação do barorreflexo (células especializadas no controle autônomo da hipertensão) é influenciada por fatores genético, investigaram o efeito da variante rs1799722 sobre a regulação autonômica da sensibilidade do barorreflexo em 129 pacientes hipertensos. O estudo associou o aumento da atividade do barorreflexo com o número de alelos T, o que levaria à diminuição da PA. Estes ainda sugeriram que uma diminuição da transcrição do gene *BDKRB2*, na presença do alelo C, poderia reduzir a atividade barorreflexo, através da diminuição do efeito de bradicinina. Li e colaboradores (2012) também associaram o alelo C ao aumento do risco de desenvolver Hipertensão arterial. Entretanto, os resultados desta pesquisa, assim como os de Fu e colaboradores (2004), não corroboram com esses achados, por não ter sido observado uma associação entre a variante rs1799722 e os níveis de PA. No entanto, na presente amostra, os níveis de PA estão dentro dos valores normais. Alguns estudos sugerem que, em condições normais, a bradicinina não estaria atuando diretamente na PA, entretanto, em condições de sobrecarga de sódio, estresse ou, quando se desenvolve a HA, desempenharia um papel protetor na manutenção da PA normal e poderia também limitar suas complicações (FU et al. 2004).

O polimorfismo rs1799722, investigado no presente estudo, também tem sido associado a patologias multifatoriais como o diabetes *Mellitus* tipo 2 (Yang et al 2010) e a obesidade (Zhou et al. 2012). No presente estudo, também investigamos o papel do rs1799722 em parâmetros bioquímicos, incluindo a glicose em jejum, e antropométricos, incluindo o IMC, medida utilizada para avaliar a gordura corporal. Os resultados não indicaram nenhuma associação significativa. Entretanto, novamente, é importante ressaltar que os indivíduos participantes desta pesquisa são considerados saudáveis, conforme classificação da OMS (1998) para o IMC, e com parâmetros bioquímicos dentro das faixas consideradas desejadas.

Por fim, algumas questões devem ser levadas em consideração para o entendimento do presente estudo. Trata-se de uma análise exploratória, sem correções para múltiplos testes. Novos estudos, em amostras maiores, devem ser realizados para confirmar nossos achados. Além disso, os participantes desta pesquisa são indivíduos saudáveis, o que impede conclusões a respeito da influência do polimorfismo investigado no aumento dos níveis de PA e no desenvolvimento de patologias, como o diabetes *Mellitus* tipo 2 e a obesidade. Também é importante avaliar se a interação detectada no presente estudo, entre o rs1799722 e o consumo de potássio sobre a variação da PA sistólica, apresenta o mesmo efeito em uma amostra de indivíduos hipertensos, por exemplo. A confirmação destes achados em outras amostras é essencial para uma melhor compreensão da importância biológica dos nossos resultados.

6. CONCLUSÃO

Apesar de diversos estudos associarem o polimorfismo rs1799722 do gene *BDKRB2* à hipertensão arterial, nossos resultados não confirmam essa associação. Entretanto, verificamos que o consumo de potássio, nutriente que possui funções vasodilatadoras, para esses indivíduos, aumentou os níveis de pressão arterial sistólica, e para os indivíduos homozigotos TT, estes níveis foram ainda maiores quando comparados aos demais genótipos. Para os demais parâmetros bioquímicos, o polimorfismo não apresentou nenhuma influência, nem quando associado a diferentes hábitos de vida, como a prática de exercício físico, por exemplo.

Em conclusão, este estudo amplia a nossa compreensão a respeito da influência do polimorfismo rs1799722 do gene *BDKRB2* na variação dos níveis de PA, sugerindo que seus efeitos podem ser dependentes do consumo de potássio. No entanto, por se tratar de uma amostra de pequeno tamanho amostral, os resultados devem ser considerados preliminares, sendo necessárias replicações em outros estudos e/ou outras populações, a fim de verificar se as relações estabelecidas seriam alteradas. Além disso, o fato de se tratar de uma amostra de indivíduos saudáveis não nos permitiu verificar se os mesmos efeitos seriam observados em indivíduos hipertensos.

7. REFERÊNCIAS

- AINSWORTH, Barbara E. et Al. 2011 Compendium of Physical Activities: A Second Update of Codes and MET Values. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. Aug. 2011.
- ALVES, Cleber R. **Reatividade vascular e atividade da ECA em resposta ao treinamento físico são modeladas pelo polimorfismo +9/-9 do gene do receptor B2 de bradicinina**. 2009. 81 f. Dissertação de Mestrado em Ciências- Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009.
- ARAÚJO, Claudio G.S. Fisiologia do exercício físico e hipertensão arterial. Uma breve introdução. **Revista Hipertensão**, Vol. 4, n.3, 2001.
- BEATON, George H. Approaches to analysis of dietary data: relationship between planned analyses and choice of methodology. **Am J Clin Nutr**, v. 59, p. 253-61, 1994.
- BHoola, Kanti. D.; FIGUEROA, Carlos D. E.; WORTHY, K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. **Pharmacol Rev**. 1992.
- BHUPATIRAJU, Charita; PATKAR, Sushma; PANDHARPURKAR, Deepak; JOSHI, Sindhu; TIRUNILAI. Association and interaction of -58C>T and ± 9 bp polymorphisms of BDKRB2 gene causing susceptibility to essential hypertension. **Clinical and Experiment Hypertension**. Vol.34 n. 03 , 2012.
- BONFIM-SILVA, Ricardo; RIOS, Domingos L. S. Polimorfismos genéticos do sistema renina-angiotensina aldosterona na doença arterial coronariana e na hipertensão arterial sistêmica. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 10, n. 1, p. 28-40, 2012.
- BRANDAO, Andréa A. et al. Conceituação, epidemiologia e prevenção primária. **J. Bras. Nefrol. [online]**. Vol.32, 2010.
- BRAUN, Andreas.; et al. Identification of polymorphic sites of the human bradykinin B2 receptor gene. **Biochemical and Biophysical Research Communication**. Vol.11, jun., 1995.

BULÉON, Marie. **Physiologie rénale du récepteur B2 de la bradykinine : de la néphropathie diabétique au choc septique.** Tese de doutorado em Biologia- Universidade Paul Sa bater, Toulouse, 24 abril 2008.

CAFRUNI, Cristina B., VALADÃO; Rita C. D.; MELLO, Elza D.. Como avaliar a atividade física? **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, ano 10, nº 33, jul/set 2012.

CAO, Thong; BRAIN Susan D.; KHODR, Bereha.; KHALIL, Zeinab. B1 and B2 antagonists and bradykinin-induced blood flow in rat skin inflammation. **Inflamm Res**, jun. , 2002.

CARDOSO JR, Crivaldo G. et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. **Clinics [online]**. Vol. 65,n.3, pp. 317-325, 2010.

CHAN, Huan H.; BURNS, Stephen F. Oxygen, consumption, substrate oxidation, and blood pressure following sprint interval exercise. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, Vol. 38, n. 2, 2013.

CHAO, Julie; CHAO, Lee. New experimental evidence for a role of tissue kallikrein in hypertension. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.I.] 1997.

COOK, Nancy R. et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). **BMJ**, 18 april, 2007.

CORNELISSEN, Veronique.A.; FAGARD, Robert.H. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Hypertension**, Vol 23 No 2, 2005.

COSTA-NETO, Claudio M. et. al. Participation of kallikrein-kinin system in different pathologies. **International Immunopharmacology**, 2008.

DALLACOSTA, Fabiana M.; DALLACOSTA, Hotone. NUNES; Alessandra D. Perfil de Hipertensos Cadastrados no Programa Hiperdia de uma Unidade Básica de Saúde. **Unoesc & Ciência – ACBS**, Joaçaba, v. 1, n. 1, p. 45-52, jan./jun. 2010.

DATASUS. **Indicadores de recursos**: valor médio pago por internação hospitalar no SUS (AIH). 2013.

ELLIOT, R.; NUZUM, F. The urinary excretion of a depressor substance (kallikrein of Frey and Kraut) in arterial hypertension. **Endocrinology** ,[S.I.] vol. 18 n. 4, 1934.

FAGARD, Robert H.; CORNELISSEN, Véronique A. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. **European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation**. February 2007.

FARINATTI, Paulo T. V.. Apresentação de uma Versão em Português do Compêndio de Atividades Físicas: uma contribuição aos pesquisadores e profissionais em Fisiologia do Exercício. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, Vol. 2, 2003.

FONSECA, Fabiana C. A. et al. A influência de fatores emocionais sobre a hipertensão arterial. **J. bras. psiquiatr. [online]**., vol.58, n.2, 2009.

FONTANIVE, Roberta; DE PAULA, Tatiana P.; PERES, Wilza A. F. Avaliação da composição corporal de adultos. In: DUARTE, Antonio C. G. **Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais**. São Paulo: Atheneu, 2007.

FRIEDEWALD, William T.; LEVY, Robert I.; FREDRICKSON, Donald S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, v. 18, p. 499-502, 1972.

FU, Yuxial et al. Relationship of bradykinin B2 receptor gene polymorphism with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. **Hypertension Reserch**, Vol. 27, n. 12, dec., 2004.

GAGNON, Daniel; LYNN, Aaron G.; BINDER, Konrad.; BOUSHEL, Robert C.; KENNY, Glen P. Mean arterial pressure following prolonged exercise in the heat: Influence of training status and fluid replacement. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**. Volume 22, Issue 5, Oct., 2012.

GENECARDS. **BDKRB2 Gene**. Disponível em: < <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BDKRB2&search=bdkRB2>> . Acesso em: 13 jan. 2014.

GU, Dongfeng et al. Reproducibility of Blood Pressure Responses to Dietary Sodium and Potassium Interventions: The GenSalt Study. **Hypertension** , 2013.

HONG, Yiguo . et al. Physical activity and cardiovascular risk factors in rural Shanghai, China. **Int J Epidemiol**, 1994.

ILHA, Gustavo F. **Caracterização do sistema calicreína-cinina durante o processo ovulatório de bovinos**. 2011. 46 f. Dissertação de Mestrado em medicina veterinária- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 25 fev. 2011.

IRIGOYEN, Maria C.; ANGELIS, Kátia D.;SCHAAN, Beatriz.D.; FIORINO, Patricia; MICHELINI, Lisete C. Exercício físico no diabetes melito associado à hipertensão arterial sistêmica. **Rev Bras Hipertensão**, 2003.

JELLIFFE, Derrick B. The assessment of nutritional status of community. Geneve, **World Health Organization**, Monograph 53, 1966.´

JONES, Daniel W. Dietary Sodium and Blood Pressure. **Hypertension**, p. 932-935, 2004.

JORDE, Lynn B.;CAREY, John C.; BAMSHAD, Michael J. **Genética Médica**. Editora Elsevier, Tradução 4ª ed., 2011.

KANBAY, Mehmet; BAYRAM, Yeter; SOLAK, Yalcin; SANDERS, Paul W. Dietary potassium: A key mediator of the cardiovascular response to dietary sodium chloride. **Journal of the American Society of Hypertension**, Volume 7, Issue 5, Pages 395 – 400, Sep. 2013.

KANBAY, Mehmet; BAYRAM, Yeter; SOLAK, Yalcin; SANDERS, Paul W. Mechanisms and consequences of salt sensitivity and dietary salt intake. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. 2011.

KELLEY, George A.; KELLEY, Kristi S. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Hypertension**, mar., 2000.

KOLIAKI, Chrysi; KATSILAMBROS, Nicholas. Dietary sodium, potassium, and alcohol: Key players in the pathophysiology, prevention, and treatment of human hypertension. *Nutrition Reviews*, Vol. 71, Issue 6, pages 402–411, Jun., 2013.

LAHIRI, Debomoy K.; NURNBERGER JR, John I. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Research**, v. 19, 1991.

LATERZA, Mateus C.; AMARO, Graziela; NEGRÃO, Carlos E.; RONDON, Maria U. P. B. Exercício Físico Regular e Controle Autonômico na Hipertensão Arterial. **Rev SOCERJ**. 2008.

LEONG, Xin-Fang ; NG, Chun-Yi ; BADIAH, Baharin ; DAS, Srijit . Association between Hypertension and Periodontitis: Possible Mechanisms. **Scientific World Journal**. 2014.

LI, Yan-yan et. al. Bradykinin b2 Receptor -58T/C Gene Polymorphism and Essential Hypertension: A Meta-Analysis. **Plos One**, [S.l.], vol. 7, 2012.

LIU, Zhendong ; PENG, Jie; LU, Fanghong; ZHAO, Yingxin; WANG, Shujian; SUN, Shangwen; ZHANG, Hua; DIAO, Yutao. Salt Loading and Potassium Supplementation: Effects on Ambulatory Arterial Stiffness Index and Endothelin-1 Levels in Normotensive and Mild Hypertensive Patients. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, 2013.

MALTAIS, Isabelle et al. Bradykinin B2 receptor gene polymorphism is associated with altered urinary albumin/creatinine values in diabetic patients. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology** [S.l.], vol. 80 n 04, april, 2002.

MCEACHERN, Adrienne E. et al. Expression cloning of a rat B2 bradykinin receptor. **Proc. Natl. Acad. Sci., USA**, Vol. 88, September 1991.

MILAN, Alberto et Al. Bradykinin B2 receptor gene (-58T/C) polymorphism influences baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. **Jornal of Hypertension** Vol. 23, Issue 1, pp 63-69, Jan., 2005.

MONTEIRO, Maria F.; SOBRAL FILHO, Dário C. Exercício Físico e o controle da pressão arterial. **Rev Bras Med Esporte**, Vol. 10, Nº 6 – Nov/Dez, 2004.

MORAIS, F.V.; MOLINA, H. M.; BORGES, D.R.; KOUYOUMDJIAN, M. Enzima inativadora de bradicinina liberada de fígado preservado ex-vivo. **Rev As. Med. Brasil**. São Paulo, 1999.

MOREAU, Eve M. et. al. The Kallikrein-Kinin System: Current and Future Pharmacological Targets. **Journal of Pharmacological Sciences**. Canada, maio 2005.

MORI, Marcelo A.; BADER, Michael; PESQUERO, João B. Genetically altered animals in the study of the metabolic functions of peptide hormone systems. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. [S.I.] , 2008.

NADRUZ JR, Wilson; FRANCHINI, Kleber H. Influência de fatores ambientais e genéticos na hipertrofia e remodelamento cardíacos na hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, [S.I.], vol. 8, p. 414–424, 2001.

NILSON, Eduardo A. F.; JAIME, Patrícia C.; RESENDE, Denise O. Iniciativas desenvolvidas no Brasil para a redução do teor de sódio em alimentos processados. **Rev Panam Salud Publica**, p. 287-292, 2012.

NOGUEIRA, Antônio A. da R. **Estudo dos efeitos da bradicinina na função renal de ratos**. Dissertação de Mestrado em Ciências Fisiológicas-Universidade Estadual do Ceará, 116 f., Fortaleza, 05 abril, 2011.

OBERLEITHNER, Hans et al. Potassium softens vascular endothelium and increases nitric oxide release. **Proc Natl Acad Sci**, USA, 2009.

OMRON. Manual de instruções. Disponível em: <http://www.omronbrasil.com/files/produtos/HEM-710INT_SP_PT.pdf> . Acesso em: junho de 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation**. Geneva. World Health Organization, 1998.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde**. Brasília, 2003.

PESCATELLO, Linda S. et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Med Sci Sports Exerc**. 2004.

PIETROVSKY, Evelise F. **Papel das cininas nos processos inflamatórios cutâneos**. Tese de doutorado. Curitiba, 108 p., 2009.

RABELLO, Cláudia C.P.; PIERIN, Angela M. G.; MION JR., Décio. O conhecimento de profissionais da área da saúde sobre a medida da pressão arterial. **Rev. esc. enferm. USP** [online]. Vol. 38, n.2, 2004.

RODRIGUES, Sérgio L. et al. High potassium intake blunts the effect of elevated sodium intake on blood pressure levels. **Journal of the American Society of Hypertension**, 7 Jan., 2014.

RONDON, Maria U.P.B.; BRUM, Patricia C. Exercício físico como tratamento não farmacológico da hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertensão**, 2003.

RULL, David; et. al. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response. **The Lancet**, [S.I.] Vol. 358 , Oct., 2001.

SANTOS, Zélia M. S. A. Hipertensão arterial - um problema de saúde pública. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, vol. 24, núm. 4, 2011.

SAUNDERS, Colleen J.; XENOPHONTOS, Stavroulla L.; CARILOUS, Marios A. The bradykinin b2 receptor (BDKRB2) and endothelial nitric oxide synthase 3 (NOS3) genes and endurance performance during Ironman Triathlons. **Human Molecular Genetics**, [S.I.] , Vol. 15, n. 6, 2006.

SCHUCH, Jaqueline B.; VOIGT, Francine; MALUF, Sharbel W.; ANDRADE, Fabiana M. Nutrigenética: a interação entre hábitos alimentares e o perfil genético individual. **Revista Brasileira de Biociências**, Porto Alegre, v. 8, n. 1, p. 73-84, jan./mar., 2010.

SHARIF, Najam A. et. al. Protein expression, biochemical pharmacology of signal transduction, and relation to intraocular pressure modulation by bradykinin B2 receptors in ciliary muscle. **Molecular Vision**, vol. 19, 2013.

SILVA, Alexadre S.; ZANESCO, Angelia. Exercício físico, receptores β -adrenérgicos e resposta vascular. **Jornal Vascular Brasileiro**, vol. 9, n. 2, Jun., 2010.

SILVERTHORN, Dee U. **Fisiologia humana: Uma abordagem integrada**. 2ª ed. Barueri (SP): Manole, 2003.

STOLARZ-SKRZYPEK, Katarzyna; BEDNARSKI, Adam; CZAMECKA, Danuta; KAWECKA-JASZCZ, Kalina; STAESSEN, Jan A. Sodium and Potassium and the Pathogenesis of Hypertension. **Current Hypertension Reports**, vol.15, Issue 2, pp 122-130, April 2013.

TOLEDO, Estefania et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the predimed trial: results from a randomized controlled trial. **BMC Med**. Sep. 2013.

VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária. **Arq Bras Cardiol** 2010.

YANG, Jin-Kui et al. Interactions Among Related Genes of Renin-Angiotensin System Associated With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care** . Vol. 33, no. 10, October 2010.

ZATZ, Mayana. Projeto Genoma e Ética. **São Paulo em Perspectiva**, p. 47-52, 2000.

ZHOU, Jian-Bo; et. al. Contributions of Renin-Angiotensin System-Related Gene Interactions to Obesity in a Chinese Population. **PLoS One**, [S.I.], August 2012.



ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa chamada **“Aspectos nutrigenéticos de parâmetros bioquímicos e antropométricos: implicações para saúde humana”**, que está sendo desenvolvida por um grupo de professores e alunos do Centro Universitário UNIVATES com o objetivo de investigar a interação entre a alimentação e polimorfismos genéticos, ou seja, verificar se as variações genéticas podem influenciar na maneira como o seu metabolismo responde à alimentação.

Como parte da sua consulta no Ambulatório de Nutrição você responderá um questionário sobre seus hábitos de vida e alimentares, e também descreverá tudo o que você comeu nas últimas 24 horas. Você também irá realizar a verificação da Pressão Arterial e Avaliação Antropométrica (verificação de peso, altura, dobras cutâneas), sendo todos os procedimentos realizados por profissionais capacitados e registrados pelo pesquisador.

Em uma segunda data, a ser combinada entre você e o pesquisador, será realizada a coleta de sangue e exame de Bioimpedância, que deverão ocorrer no turno da manhã com o participante em jejum. O aparelho de Bioimpedância determina a quantidade e o percentual de massa magra e massa gorda em seu corpo. Durante o teste você deverá ficar em repouso e deitado em uma maca. Serão colocados quatro eletrodos na superfície da sua pele, sendo dois em sua mão direita e dois em seu pé direito. O teste leva menos de 1 minuto para ser finalizado, e você não deverá sentir desconforto ou dor durante o procedimento. A coleta de sangue será realizada por um profissional treinado e serão coletados 10 ml de sangue de uma veia do braço, e você poderá sentir um desconforto da picada durante a coleta. Através desta coleta serão verificados valores de colesterol total, HDL, glicose, triglicerídeos e extração de DNA para análise genética. O material biológico será devidamente armazenado por 5 anos após o término do projeto, de acordo com as exigências legais.

Os benefícios deste estudo poderão ser obtidos apenas em longo prazo e voltados para a população, não havendo benefício direto para o participante, apenas os resultados dos exames laboratoriais e de Bioimpedância. Os seus dados pessoais serão sempre tratados confidencialmente e a sua identidade será preservada. Os resultados deste estudo serão publicados com fins científicos, mas não haverá identificação pessoal ou publicação do seu nome. Sua participação no estudo é voluntária, você pode retirar o seu consentimento e desistir de participar em qualquer momento da pesquisa, sem que isso traga qualquer prejuízo para você no trabalho ou ensino. A sua possibilidade de desistência ou não-participação na pesquisa, não mudará em nada o seu atendimento no Ambulatório de Nutrição ou em qualquer outro serviço prestado.

Este projeto está inteiramente de acordo com as normas vigentes na Resolução CNS196/96.

Esta pesquisa não implicará em nenhum gasto para o participante, bem como não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação.

A responsável por esta pesquisa é a Professora Dra. Júlia Pasqualini Genro, que poderá ser contatada para qualquer esclarecimento pelo telefone 051-84438332. O Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVATES, que aprovou a execução

deste projeto, também poderá ser contatado pelo telefone: (51) 3714-7000 Ramal 5339.

Este termo será assinado em duas vias, sendo que uma delas ficará com você e a outra será arquivada pelos pesquisadores.

Declaro que autorizo a minha participação nesta pesquisa e que fui devidamente informado(a), de uma forma clara e detalhada, tendo a oportunidade de tirar todas as minhas dúvidas livre de qualquer tipo de constrangimento.

Data: __/__/____

Nome do participante da pesquisa

Assinatura do participante pesquisa

Nome do pesquisador
que aplica o questionário

Assinatura do pesquisador

ANEXO B – Anamnese Alimentar**AMBULATÓRIO DE NUTRIÇÃO
ANAMNESE ALIMENTAR**

Nome: _____
Vínculo com a UNIVATES: () Aluno () Funcionário () Professor
DN: ____/____/____
Idade: _____
Data: ____/____/____
Objetivo: _____
Renda familiar mensal (em reais): _____
Quantas pessoas moram na casa (vivem desta renda): _____
Gasto familiar mensal com alimentação (em reais): _____ () Não sei
Nível escolaridade:
() ensino fundamental (1 grau) incompleto, até que série fez: _____
() ensino fundamental (1 grau) completo
() ensino médio (2 grau) completo
() graduação (3 grau) completo
() pós graduação (abre: mestrado, doutorado, especialização)
() estudante graduação
() estudante pós graduação
Hábitos de vida:
Trabalha? () sim () não, Se sim: _____ horas/dia
Função: _____
Como você classifica o nível de stress do seu trabalho, de 0 a 10: _____
Posição: () sentado () em pé () sentado/em pé
Pratica atividade física? () sim () não, Se sim:
Atividade física que pratica: _____
Frequência: _____ Duração: _____ hs/sem.
Segunda Atividade física que pratica: _____
Frequência: _____ Duração: _____ hs/sem.
Terceira Atividade física que pratica: _____
Frequência: _____ Duração: _____ hs/sem.
Outros: _____
Frequência: _____ Duração: _____ hs/sem.
Fumante: () sim _____ cigarros/dia () não () ex-tabagista
Alguém fumante em sua casa? () Sim, Quantas (além de você) _____ () Não
Ingere álcool: () sim () não () às vezes
Tipo de bebida:
() vinho, Frequência de ingestão: _____ x semana Quantidade ingerida: _____ ml/dia
() cerveja, Frequência de ingestão: _____ x semana Quantidade ingerida: _____ ml/dia
() destilado, Qual: _____ Frequência de ingestão: _____ x semana
Quantidade ingerida: _____ ml/dia
Horas de sono: _____ hs/dia
Hábitos Alimentares:

Líquidos que ingere: () água, Quantidade: _____ ml/dia

() chá, Quantidade: _____ ml/dia

() chimarrão, Quantidade: _____ ml/dia

() refrigerantes, Quantidade: _____ ml/dia

() suco, Quantidade: _____ ml/dia ()

Outro _____ Quantidade: _____ ml/dia

Quantidade de líquido total do dia: _____ litros

Utiliza para adoçar: () açúcar () adoçante, Qual adoçante: _____

Qtde em

gotas: _____

Consome leite: () sim () não -Quantos copos/dia: _____

Tipo de leite: () integral () semi-desnatado () desnatado

Frequência que ingere doces: _____

Tipos de doce que consome e quantidade: _____

Consumo de frituras: () 1 x semana () 2 x semana () 3 x semana () mais de 4 x semana

() não consome

Ingere carnes: () sim () não

Tipo de carne consumida:

() gado, Frequência: _____ x semana

() porco, Frequência: _____ x semana

() peixe, Frequência: _____ x semana

() ave, Frequência: _____ x semana

Como geralmente essa carne é preparada? _____

() Mal passada () Bem passada

Belisca: () sim () não Tipo de alimento: _____

Motivo da belisca: _____

Utiliza sal adicional na comida: () sim () não Quais preparações/dia: _____

Utiliza condimentos: () sim () não

() Caldos de carnes, Frequência/Quantidade: _____

() Catchup, Frequência/Quantidade: _____

() Mostarda, Frequência/Quantidade: _____

() Maionese, Frequência/Quantidade: _____

() Pimenta, Frequência/Quantidade: _____

Você tem o hábito de tomar café da manhã: () sim () não

Local que costuma fazer as refeições:

Desjejum: _____ Almoço: _____

Jantar: _____ Lanches: _____

Preferências alimentares (quais): _____

Aversões alimentares (quais): _____

Alergias alimentares (quais): _____

Alergias medicamentosas (quais): _____

Intolerâncias alimentares (quais): _____

Já fez dieta? () sim () não, Quais? _____

Teve orientação: () sim () não -Se sim, quem orientou? _____

Resultado da dieta: _____

Utiliza suplementos alimentares () sim () não -Qual: _____

História Clínica:

DM: () sim () não Qual: _____

HAS: () sim () não Pressão arterial: _____

Cardiopatias: () sim () não Qual: _____

Colesterol elevado: () sim () não

Triglicerídeos elevados: () sim () não

TGI: () gastrite () úlcera () RGE () intestinais _____

Intestino: () regular () preso Frequência de evacuação: _____ x semana

Câncer: () sim () não Qual: _____

Obesidade: () sim () não

Medicamentos que utiliza: _____

História familiar :**DM:** () sim () não Qual: _____

() Parentesco Primário (pais e irmãos): () Materno () Paterno

() Parentesco Secundário (avós, tios e primos): () Materno () Paterno

HAS: () sim () não

() Parentesco Primário (pais e irmãos): () Materno () Paterno

() Parentesco Secundário (avós, tios e primos): () Materno () Paterno

Cardiopatias: () sim () não Qual: _____

() Parentesco Primário (pais e irmãos): () Materno () Paterno

() Parentesco Secundário (avós, tios e primos): () Materno () Paterno

Colesterol elevado: () sim () não

() Parentesco Primário (pais e irmãos): () Materno () Paterno

() Parentesco Secundário (avós, tios e primos): () Materno () Paterno

Triglicerídeos elevados: () sim () não

() Parentesco Primário (pais e irmãos): () Materno () Paterno

() Parentesco Secundário (avós, tios e primos): () Materno () Paterno

Câncer: () sim () não Qual: _____

() Parentesco Primário (pais e irmãos): () Materno () Paterno

() Parentesco Secundário (avós, tios e primos): () Materno () Paterno

Obesidade: () sim () não

() Parentesco Primário (pais e irmãos): () Materno () Paterno

() Parentesco Secundário (avós, tios e primos): () Materno () Paterno

Exames Laboratoriais:

Hemograma: hemoglobina: _____ hematócrito: _____ outros: _____

Glicemia em jejum: _____

Colesterol total: _____ LDL: _____ HDL: _____

Triglicerídeos: _____

Ácido úrico: _____

Creatinina: _____

Eletrólitos: _____

TSH: _____ T3: _____ T4: _____

Outros: _____

Recordatório Alimentar 24 horas

Desjejum _____ hs:

Colação _____ hs:

Almoço _____ hs:

Sobremesa:

Lanche _____ hs:

Janta: _____ hs:

Ceia: _____ hs:

VET do recordatório: _____ Kcal

HC: _____ g _____ %

Ptn: _____ g _____ % _____ g/kg/PA

Lip: _____ g _____ %

Colesterol: _____ mg/dia

TMB: _____ Kcal

Fator atividade: _____

VET ideal: _____ Kcal/dia

Perda / ganho de peso programada: _____ g/dia

VET hipo: _____ Kcal/dia

VET hiper: _____ Kcal/dia

Dados da dieta prescrita:

VET : _____ Kcal

HC: _____ g _____ %

Ptn: _____ g _____ % _____ g/kg/PA

Lip: _____ g _____ %

Colesterol: _____ mg/dia

Cálcio: _____ mg/dia

Ferro: _____ mg/dia

Potássio: _____ mg/dia

[illegible]