



UFOP

Universidade Federal
de Ouro Preto

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS



ANA LUIZA BATISTA

**INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS DA ENZIMA CONVERSORA DE
ANGIOTENSINA E DOS RECEPTORES BETA-ADRENÉRGICOS NA
RESPOSTA A FARMACOTERAPIA: ALGUNS RESULTADOS DA
LITERATURA**

Ouro Preto

2024

Ana Luiza Batista

**INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS DA ENZIMA CONVERSORA DE
ANGIOTENSINA E DOS RECEPTORES BETA-ADRENÉRGICOS NA
RESPOSTA A FARMACOTERAPIA: ALGUNS RESULTADOS DA
LITERATURA**

Monografia apresentada ao curso de
Farmácia da Universidade Federal de Ouro
Preto como requisito parcial para
obtenção do título de Farmacêutica.

Orientadora: Glenda Nicioli da Silva.

OURO PRETO

2024

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

B333i Batista, Ana Luiza.

Influência de polimorfismos da enzima conversora de angiotensina e dos receptores beta-adrenérgicos na resposta a farmacoterapia [manuscrito]: alguns resultados da literatura. / Ana Luiza Batista. - 2024. 60 f.: il.: color., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Glenda Nicioli da Silva.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Farmacogenética. 2. Poliformismo genético. 3. Sistema Renina-Angiotensina. 4. Aldosterona. 5. Adrenérgicos. I. Silva, Glenda Nicioli da. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 615.2

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Ana Luiza Batista

Influência de polimorfismos da enzima conversora de angiotensina e dos receptores beta-adrenérgicos na resposta a farmacoterapia: Alguns resultados da literatura

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista

Aprovada em 20 de fevereiro de 2024

Membros da banca

Dra - Glenda Nicioli da Silva - Orientador(a) (Universidade Federal de Ouro Preto)
Dr - Luiz Fernando de Medeiros Teixeira - (Universidade Federal de Ouro Preto)
MsC - Lívia da Cunha Agostini - (Universidade Federal de Ouro Preto)

Glenda Nicioli da Silva, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 05/03/2024



Documento assinado eletronicamente por **Glenda Nicioli da Silva, VICE-DIRETOR(A) DA ESCOLA DE FARMÁCIA**, em 05/03/2024, às 09:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0677524** e o código CRC **1E46C990**.

AGRADECIMENTOS

Concedei-nos Senhor a serenidade necessária... Desde o início, assim eu orava e Deus foi me concedendo as virtudes necessárias para alcançar esta vitória. Sou eternamente grata aos meus pais por serem meu porto seguro, por me ensinarem a amar com atitudes. Meus irmãos, Rafael e Ana Gláucia, agradeço pelo apoio e por acreditarem que eu era capaz. Meu sobrinho Davi e a Jurusquinha, pelo sentimento mais puro e singelo que me transmitem. Aos meus amigos de Carmópolis, por serem colo mesmo a distância nas horas de aflições e por serem abraço nos bons momentos. A Gishia e ao Ronilton, por me darem a oportunidade de aprender um pouco mais sobre o Ser Farmacêutica. A minha orientadora Glenda, pelo suporte, incentivo e paciência. À UFOP e a Gloriosa Escola De Farmácia, pelo ensino gratuito e de qualidade. Um agradecimento mais que especial aos meus “unidos”, Duracell, André e Michel. Sem vocês esse diploma, seria apenas um sonho.

RESUMO

As doenças cardiovasculares estão no topo do ranking de enfermidades que mais causam mortes não violentas no Brasil, dentre elas, podemos destacar: (1) hipertensão arterial, comumente conhecida como pressão alta, que é uma condição em que a pressão sanguínea nas artérias está consistentemente elevada, sendo uma preditora de complicações cardíacas; (2) síndrome coronariana aguda, quadro que resulta do bloqueio da artéria coronariana, podendo levar ao infarto; e (3) insuficiência cardíaca, quando o coração já não consegue mais suprir a demanda de oxigênio do corpo, reduzindo o fluxo sanguíneo. Importante salientar que os cientistas estão pesquisando terapias individualizadas que possam ser mais eficazes para os pacientes, o que pode ajudar na redução da mortalidade. Neste sentido, polimorfismos genéticos caracterizados pela variação na sequência de DNA que pode influenciar a resposta de um indivíduo ao tratamento farmacoterapêutico têm sido estudados. Neste trabalho, alguns polimorfismos dos receptores de beta bloqueadores e da enzima conversora de angiotensina foram selecionados e suas associações com a resposta à farmacoterapia de doenças cardiovasculares discutidas. De fato, diferentes autores sugerem que polimorfismos em genes relacionados ao sistema renina-angiotensina-aldosterona e ao sistema adrenérgico podem afetar a resposta aos medicamentos. Essas variações genéticas podem influenciar a eficácia do medicamento e, em alguns casos, podem levar à necessidade de ajustes na dose ou até mesmo à escolha de um tratamento alternativo. No entanto, é importante notar que a relação entre polimorfismos genéticos e a resposta aos fármacos ainda é recente. Sendo assim, mais estudos são necessários para entender essa interação.

PALAVRAS-CHAVE: Beta bloqueadores. Hipertensão. Inibidores da enzima conversora de angiotensina. Insuficiência cardíaca. Polimorfismo síndrome coronariana. Sistema adrenérgico. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are at the top of the list of diseases that cause the most nonviolent deaths in Brazil, among which we can highlight: (1) arterial hypertension, commonly known as high blood pressure, a condition in which the blood pressure in the arteries is consistently high and is a predictor of cardiac complications; (2) acute coronary syndrome, a condition that results from a blockage of the coronary artery, which can lead to a heart attack; and (3) heart failure, when the heart can no longer meet the body's nutritional needs, reducing blood flow. It is important to note that scientists are researching individualized therapies that may be more effective for patients, which could help reduce mortality. In this sense, genetic polymorphisms, characterized by variations in the DNA sequence that may influence an individual's response to pharmacotherapeutic treatment, have been studied. In this work, some polymorphisms of beta-blocker receptors and angiotensin-converting enzyme have been selected and their associations with the response to pharmacotherapy in cardiovascular diseases have been discussed. In fact, several authors have suggested that polymorphisms in genes related to the renin-angiotensin-aldosterone system and the adrenergic system may influence drug response. These genetic variations may affect the effectiveness of the medication and in some cases may lead to the need for dose adjustments or even the choice of an alternative treatment. However, it is important to note that the relationship between genetic polymorphisms and drug response is still emerging. Further studies are needed to understand this interaction.

KEYWORDS: Beta blockers. Hypertension. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Heart failure. Coronary syndrome polymorphism. Adrenergic system. Renin-angiotensin-aldosterone system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Manutenção neural da Pressão Arterial.....	22
Figura 2. Manutenção da Pressão Arterial via SRAA.....	22
Figura 3. Mecanismo de ação dos fármacos diuréticos.....	23
Figura 4. Mecanismo de ação de fármacos bloqueadores dos canais de cálcio.....	24
Figura 5. Mecanismo de ação dos vasodilatadores.....	25
Figura 6. Mecanismo de ação dos fármacos bloqueadores do receptor de angiotensina II.....	26
Figura 7. Mecanismo de ação de fármacos inibidores da ECA.....	27
Figura 8. Mecanismo de ação dos fármacos beta bloqueadores de receptor adrenérgico.....	28
Figura 9. Representação do sistema renina angiotensina aldosterona.....	29
Figura 10. Polimorfismo genético SNP.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da Pressão Arterial de acordo com a medição causal ou no consultório a partir de 18 anos de idade.....	10
Tabela 2. Polimorfismo no gene (ECA) e sua influência na farmacoterapia.....	32
Tabela 3. Polimorfismo no receptor beta adrenérgico e sua influência na farmacoterapia.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI	Angina Instável
AVE	Acidente Vascular Encefálico
B-Bloqueadores	Beta Bloqueador
BRA	Bloqueadores Dos Receptores Da Angiotensina
<i>B 2 -Ar</i>	Receptor Beta Adrenérgico 2
DAC	Doença Arterial Coronariana
DM	Diabetes Mellitus
DC Cálcio - (Ca ²⁺)	Débito Cardíaco
ECA	Enzima De Conversão Da Angiotensina I
(Fc)	Frequência Cardíaca
HA	Hipertensão Arterial
HDL	Lipoproteína De Baixa Densidade
IAM	Infarto Agudo Do Miocárdio
IAMCEST	Infarto Agudo Do Miocárdio Com Elevação Do Segmento
IAMSEST	Infarto Agudo Do Miocárdio Sem Elevação Do Segmento
IC	Insuficiência Cardíaca
IECA	Inibidores Da Enzima Conversora De Angiotensina
LEC	Líquido Extracelular
MAPA	Monitorização Ambulatorial Da Pressão Arterial
MRPA	Monitorização Residencial Da Pressão Arterial
NTs	Núcleo Do Trato Solitário
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PGVH	Gradiente De Pressão Venosa Hepática
RVP	Resistência Vascular Periférica
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SNP's	Polimorfismo De Base Única
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
STR	<i>Short Tandem Repeats</i>
SUS	Sistema Único De Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 JUSTIFICATIVA.....	13
3 OBJETIVOS.....	14
3.1 OBJETIVO GERAL.....	14
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
4 MÉTODOS	15
5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
5.1 SÍNDROME CORONARIANA AGUDA.....	16
5.1.1 Diagnóstico da Síndrome Coronariana Aguda.....	17
5.1.2 Tratamento da Síndrome Coronariana Aguda.....	17
5.2 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	17
5.2.1 Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca.....	18
5.2.2 Tratamento da Insuficiência Cardíaca.....	18
5.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	19
5.3.1 Mecanismos de Manutenção da Pressão Arterial.....	20
5.3.2 Tratamentos Farmacológicos.....	22
5.3.2.1 Diuréticos.....	23
5.3.2.2 Bloqueadores dos Canais de Cálcio.....	24
5.3.2.3 Vasodilatadores.....	24
5.3.2.4 Bloqueadores de Receptores da Angiotensina	25
5.3.2.5 Inibidores da enzima conversora de Angiotensina..	26
5.3.2.6 Beta Bloqueadores.....	27
.....	
5.4 SISTEMA RENINA - ANGIOTENSINA – ALDOSTERONA (SRAA)....	28
5.5 POLIMORFISMO GENÉTICO	29
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
7 CONCLUSÃO	40
8 REFERÊNCIAS	41

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição clínica na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma eficiente para atender a demanda de oxigênio do corpo.. Isso ocorre quando o músculo cardíaco enfraquece, perde a capacidade de contração vigorosa ou não consegue relaxar adequadamente (BOCCHI *et al.*, 2009). A fisiopatologia da IC é multifacetada e envolve interações complexas entre sistemas regulatórios. O entendimento desses mecanismos em associação com a genética é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes no manejo da IC (SOARES *et al.*, 2008).

A síndrome coronariana aguda (SCA) resulta da obstrução aguda de uma artéria coronária, incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM) com elevação do segmento ST (IAMCEST), infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSEST) e angina Instável (AI). A maioria dos casos de SCA resulta de aterosclerose coronariana, onde placas ateroscleróticas rompem-se, expondo o conteúdo trombogênico (PESARO *et al.*, 2004).

A hipertensão arterial (HA) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg (Tabela 1). Regularmente, é associada a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, somando-se ao caráter poligênico. É agravada pela presença de outros fatores de risco como dislipidemia e obesidade, constituindo assim um grave problema de saúde pública (MALACHIAS, 2016).

Tabela 1. Classificação da Pressão Arterial de acordo com a medição causal ou no consultório a partir de 18 anos de idade.

HA: Hipertensão arterial; PA: Pressão arterial; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica.

Classificação	PAS (mmHg)	e	PAD (mmHg)
PA ótima	<120	e/ou	<80
PA normal	120-129	e/ou	80-84
Pré-hipertensão	130-139	e/ou	85-89
HA Estágio 1	140-159	e/ou	90-99
HA Estágio 2	160-179	e/ou	100-109
HA Estágio 3	≥ 180	e/ou	≥ 110

Fonte: Malachias *et al.*, 2016.

No Brasil, a HA atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos, sendo responsável por 40% das mortes por acidente vascular cerebral e por 25% por SCA e Diabetes *Mellitus* (DM). Em se tratando de uma análise global, no ano de 2010, foram registrados 1,39 bilhão de pessoas hipertensas e isso correspondia a 31,1% da população mundial (MILLS *et al.*, 2020). O controle bem-

sucedido da PA pode reduzir a prevalência e a incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e doença renal. No entanto, a resposta interindividual à terapia anti-hipertensiva é altamente variável, podendo gerar efeitos adversos como broncoespasmo, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular e vasoconstrição periférica (DO AMPARO SANTOS *et al.*, 2021).

O polimorfismo genético é uma variação na sequência de DNA que ocorre em mais de 1% da população, podendo ocorrer em sequências promotoras, codificadoras e não codificadoras, levando a alterações qualitativas e/ou quantitativas das proteínas produzidas (LIMA *et al.*, 2006). Polimorfismos podem modificar a expressão e/ou a atividade de sítios de ligação de medicamentos, afetar a estabilidade do RNA mensageiro correspondente ou modificar a estrutura conformacional da proteína, levando à distintas respostas terapêuticas, afetando a farmacocinética e/ou a farmacodinâmica do medicamento (CARATACHEA, 2007).

Um dos polimorfismos mais estudados no gene da ECA é a inserção/deleção (I/D) de um fragmento de DNA no intron 16, conhecido como polimorfismo I/D da ECA. Nesse polimorfismo, uma sequência de 287 pares de bases (pb) pode estar presente (alelo de inserção, I) ou ausente (alelo de deleção, D). Como resultado, os indivíduos podem herdar três genótipos: II (homozigoto para a inserção), ID (heterozigoto) e DD (homozigoto para a deleção) (KHAN S *et al.*, 2018).

O polimorfismo I/D da ECA tem sido associado a várias condições clínicas, incluindo hipertensão arterial, doença cardiovascular, doença renal e resposta a certos medicamentos. Por exemplo, estudos sugerem que o genótipo DD pode estar associado a um maior risco de hipertensão arterial e complicações cardiovasculares, enquanto o genótipo II pode estar associado a uma menor resposta ao tratamento anti-hipertensivo (NEGI VS *et al.*, 2015)

Além disso, o polimorfismo I/D da ECA pode influenciar a atividade enzimática da ECA e os níveis circulantes de angiotensina II, afetando assim a regulação da pressão arterial e o equilíbrio hídrico no organismo. No entanto, os mecanismos exatos pelos quais o polimorfismo da ECA influencia esses fenótipos clínicos ainda não são totalmente compreendidos e continuam sendo objeto de investigação (GINTONI *et al.*, 2021)

Os receptores adrenérgicos beta 1 e beta 2 são membros da família de receptores acoplados à proteína G e desempenham papéis importantes na regulação da função cardiovascular e respiratória, entre outras funções fisiológicas. O polimorfismo nos genes que codificam esses receptores pode resultar em variações na sequência de aminoácidos das proteínas receptoras, o que pode afetar sua função

e resposta a estímulos endógenos ou exógenos (JOHNSON AE *et al.*., 2019)

Um exemplo comum de polimorfismo no gene do receptor beta 1 é o polimorfismo rs1801253, também conhecido como polimorfismo Ser49Gly. Neste polimorfismo, a variante alélica pode resultar em uma substituição de serina por glicina na posição 49 da proteína do receptor. Estudos têm sugerido associações entre esse polimorfismo e a resposta individual aos betabloqueadores no tratamento da insuficiência cardíaca e da hipertensão arterial (GUERRA LA *et al.*., 2021).

Exemplos significativos de polimorfismo no gene do receptor beta 2 são os polimorfismos Arg16Gly (rs1042713) e Gln27Glu (rs1042714) do gene ADRB2 que têm sido associados ao desenvolvimento de sobrepeso, hipertensão, síndrome metabólica e exacerbações da asma. Esses polimorfismos estão relacionados a alterações na atividade do sistema nervoso simpático, o que pode afetar a lipólise e a regulação metabólica e cardiovascular. Além disso, eles podem reduzir a função pulmonar e a resposta broncodilatadora à terapia com β 2-agonistas (LEITE *et al.*, 2015).

2. JUSTIFICATIVA

A resposta à terapia é altamente variável. Embora a idade, o sexo, a raça e o tamanho corporal possam influenciar os efeitos da terapia, estudos recentes indicam que variações genéticas também podem interferir na resposta clínica ao tratamento farmacológico, demonstrando a atuação fundamental da farmacogenética na medicina personalizada (SAINZ E BRUNET, 2023).

O Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) e os receptores adrenérgicos são responsáveis por dois dos principais mecanismos que atuam na homeostase pressórica e no manejo da insuficiência cardíaca e da síndrome coronariana. Consequentemente, os genes envolvidos nestas condições são considerados importantes candidatos na investigação da interação genética e da resposta à farmacoterapia. Dessa forma, pode ser possível obter uma otimização do tratamento medicamentoso (CHAPPELL *et al.*, 2016)

Este estudo justifica-se, portanto, pela importância em discutir e associar a farmacoterapia da hipertensão arterial sistêmica, da insuficiência cardíaca e da síndrome coronariana, já que doenças cardiovasculares são as principais causas de óbitos globalmente, exercendo um impacto substancial no crescente ônus econômico relacionado à saúde. Em 2016, as DCVs foram responsáveis por 31% de todos os óbitos no mundo, totalizando 17,9 milhões de mortes (American Heart Association., 2019). Logo, por meio da análise do perfil genético é possível aplicar uma terapia mais efetiva que minimize este quadro. Os médicos podem prescrever medicamentos com mais segurança e precisão, considerando o perfil genético dos pacientes. Isso permite a escolha do medicamento adequado e da dose correta, levando em consideração outros aspectos individuais importantes. Desta forma, a terapia guiada pela farmacogenética está avançando na área de doenças cardiovasculares e é importante que os cardiologistas estejam atualizados sobre essas informações (ZHU Y *et al.*, 2019).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência de polimorfismos na resposta à farmacoterapia dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Selecionar e discutir artigos sobre a influência do polimorfismo no gene *ECA* e a resposta à farmacoterapia;
- Selecionar e discutir artigos sobre a influência do polimorfismo no receptor beta-adrenérgico 1 e no receptor beta-adrenérgico 2 e na resposta à farmacoterapia.

4. MÉTODOS

Este projeto tratou-se de uma pesquisa do tipo revisão bibliográfica sistemática, cujo método foi baseado em um levantamento bibliográfico em bases de dados científicas: Pubmed, Google Acadêmico, Periódicos Capes e Scielo. A busca foi realizada segundo os seguintes descritores: hipertensão, síndrome coronariana, insuficiência cardíaca, inibidores da enzima conversora de angiotensina, polimorfismo, beta bloqueadores, sistema adrenérgico, sistema renina-angiotensina-aldosterona, através de termos em português e em inglês.

Ao fim das pesquisas em cada base, as referências duplas foram excluídas. Restringiu-se o período de levantamento bibliográfico em 30 anos. Anteriormente a este período.

Os critérios de exclusão foram: artigos que não fossem em inglês ou em espanhol e anteriores há 30 anos.

As fases da pesquisa foram: levantamento bibliográfico, leitura e sistematização da bibliografia de referência levantada, construção do referencial teórico, descrição e categorização dos dados e conclusão.

5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

5.1 SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

A síndrome coronariana aguda (SCA) resulta da obstrução aguda de uma artéria coronária, abrangendo um conjunto de condições clínicas que incluem: infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCEST), infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSEST) e angina Instável (AI) (ATWOOD *et al.*, 2022)

A maioria dos casos de SCA resulta de aterosclerose coronariana, onde placas ateroscleróticas se rompem, expondo o conteúdo trombogênico. O IAMCEST é identificado por elevação do segmento ST, enquanto o IAMSEST e a AI podem apresentar depressão do segmento ST ou alterações não específicas no eletrocardiograma (ECG). Biomarcadores cardíacos, como troponina e CK-MB, também são utilizados para confirmar a lesão miocárdica. (PESARO *et al.*, 2004).

A AI manifesta-se clinicamente por episódios de dor torácica ou desconforto, geralmente mais prolongados, intensos e frequentes em comparação com a angina estável (SANTOS *et al.*, 2006). O desconforto pode ocorrer em repouso ou com esforço mínimo, refletindo a natureza imprevisível e potencialmente grave da condição. O diagnóstico da AI é estabelecido com base em uma cuidadosa avaliação clínica, histórico detalhado, exame físico e ECG. Dos marcadores cardíacos, CK-MB não está elevada, mas a troponina cardíaca, particularmente quando medida usando testes de troponina de alta sensibilidade (hs-cTn), podem estar ligeiramente aumentados (PIEGAS *et al.*, 2013).

O IAM é uma condição médica aguda caracterizada pela necrose (morte celular) do tecido cardíaco devido à obstrução súbita do fluxo sanguíneo coronariano. Os sintomas clássicos de um IAM incluem dor torácica intensa, geralmente descrita como pressão, aperto ou queimação no peito. A dor pode irradiar para os braços, pescoço, mandíbula, ombros ou costas. Além disso, os pacientes podem experimentar sudorese, náuseas, vômitos, falta de ar e ansiedade (LEMOS *et al.*, 2010).

No Brasil, o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) registrou, entre 2010 e 2021, um total de 1.066.194 casos de internações por Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). Apenas em 2010, o número de óbitos por doenças isquêmicas do coração atingiu um total de 99.408 óbitos, representando uma

taxa de mortalidade de 52,11 óbitos por 100 mil habitantes. Isso destaca a significativa incidência dessa condição e a necessidade de investimentos substanciais por parte do sistema de saúde no tratamento dessa patologia (REVISTA DE SAÚDE., 2021).

5.1.1 DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

O diagnóstico de IAMCEST e IAMSEST envolve uma abordagem integrada que inclui avaliação clínica, ECG, exames laboratoriais e, em alguns casos, exames de imagem. O ECG para IAMCEST caracteriza-se como a elevação do segmento ST, que é uma característica marcante e sugere isquemia miocárdica aguda. Além da elevação do segmento ST, outras alterações no ECG como inversão das ondas T ou aparecimento de ondas Q patológicas em derivações específicas, podem fornecer informações adicionais sobre a extensão e a localização do infarto. Já no IAMSEST, o ECG pode mostrar alterações sugestivas de isquemia, inversão das ondas T ou padrões inespecíficos. No entanto, não há elevação do segmento ST, que é uma característica distintiva do IAMCEST (SILVA *et al.*, 2015).

5.1.2 TRATAMENTO DA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

O tratamento da síndrome coronariana ocorre pelo uso de aspirina e clopidogrel ou ticagrelor, heparina (TAVARES *et al.*, 2007), metoprolol, enalapril, atorvastatina e nitroglicerina (PESARO *et al.*, 2008).

A SCA é uma emergência médica que requer intervenção imediata para minimizar o dano cardíaco. Com uma abordagem integrada que inclui diagnóstico precoce, tratamento eficaz e medidas preventivas a longo prazo, é possível melhorar significativamente o prognóstico destes pacientes. A pesquisa contínua e avanços na terapia cardiovascular continuam a moldar a abordagem clínica desta condição desafiadora (ANDRADE *et al.*, 2015).

5.2 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Insuficiência cardíaca (IC) é um distúrbio caracterizado pela dificuldade que o coração tem de atender a demanda de oxigênio para os tecidos, isso acontece quando o coração perde a capacidade de contração vigorosa ou não consegue relaxar

adequadamente, repercutindo na redução do fluxo sanguíneo, refluxo (congestão) de sangue nas veias pulmonares que podem debilitar ou enrijecer ainda mais o coração. Os sintomas da insuficiência cardíaca podem incluir fadiga, dispneia (falta de ar), edema em membros inferiores, tosse persistente e aumento da frequência cardíaca (BARRETO *et al.*, 1998).

Quando ocorre a diminuição da função cardíaca, são acionados mecanismos adaptativos, como ativação da via simpática, provocando vasoconstrição e, também, ativação do SRAA que resulta na vasoconstrição e na retenção de sódio e água. Estas vias então são acionadas na tentativa de corrigir a disfunção ventricular. Em casos de danos miocárdicos leves, esses mecanismos conseguem frequentemente melhorar a função. Entretanto, esse mecanismo compensatório, a longo prazo, tende a enfraquecer o coração que entra em processo de fibrose, levando ao espessamento do ventrículo esquerdo (PONIKOWSKI P *et al.*, 2015; POLÓNIA J *et al.*, 2019).

A IC é uma condição médica comum em todo o mundo, afetando milhões de pessoas. Estima-se que mais de 26 milhões de pessoas em todo o mundo tenham insuficiência cardíaca. A IC é responsável por uma parcela significativa de mortalidade e morbidade globalmente, sendo um fator importante de alto consumo de recursos e custos na área da saúde. No Brasil, estima-se que cerca de 2 milhões de pessoas vivem com IC, e há uma incidência anual de aproximadamente 240.000 novos casos (CESTARI VRF *et al.*, 2022).

5.2.1 DIAGNÓSTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O diagnóstico da insuficiência cardíaca pode ser realizado a partir da história clínica (anamnese médica), exame físico (a ausculta cardíaca pode revelar sons anormais, como sopros ou ritmo cardíaco irregular (DA COSTA GALVÃO *et al.*, 2016)), exames laboratoriais (avaliar a presença de lesão cardíaca e a ativação do sistema natriurético, que está associada à IC), radiografia de tórax (pode revelar alterações no tamanho do coração e evidências de congestão pulmonar), ressonância magnética cardíaca (RMC), tomografia computadorizada (TC), testes de estresse (podem ser realizados para avaliar a capacidade funcional do coração), ECG e ecocardiograma (GUIMARAES *et al.*, 2002).

5.2.2 TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Os tratamentos se baseiam em melhorar a oxigenação dos tecidos para atingir

uma saturação acima de 95%. A estabilização hemodinâmica pode ser alcançada mediante a administração intravenosa de vasodilatadores, agentes inotrópicos ou uma combinação de ambos (VILAS-BOAS *et al.*, 2006). Os medicamento usados são inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (enalapril, lisinopril e ramipril), bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) (losartan, valsartan e candesartan), betabloqueadores (carvedilol, metoprolol e bisoprolol), antagonistas dos receptores de aldosterona (espironolactona e eplerenona), diuréticos (furosemida, bumetanida e hidroclorotiazida), nitratos (nitroglicerina e isossorbida dinitrato) e digoxina (Ivabradina) (BARRETO AC *et al.*, 1997).

5.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL

A pressão arterial é a força exercida pelo sangue contra as paredes dos vasos sanguíneos durante a circulação. Ela é representada pelos valores da pressão sistólica, força que o sangue exerce dentro das artérias durante a sístole ventricular, permitindo a saída do sangue de dentro do coração e, a pressão diastólica, correspondente a força que o sangue promove dentro das artérias durante a diástole ventricular, permitindo a entrada deste no coração (FIGUEIREDO *et al.*, 2009).

Nesse sentido, quando a pressão arterial não se encontra em homeostase, apresentando valores de sistólica e diastólica iguais ou superiores a 140 mmHg e 90 mmHg, respectivamente, em múltiplas aferições realizadas em diferentes ocasiões, o diagnóstico de hipertensão arterial é confirmado (MIRANDA, *et al.*, 2023). É recomendável realizar a validação de tais medidas por meio de avaliação da PA fora do consultório por meio da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) ou da Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA) (GOMES *et al.*, 1998). Na MRPA, o paciente deve, durante cinco dias, realizar três medições da pressão no período da manhã, antes do café e de tomar alguma medicação, e mais outras três medições no período da noite, antes do jantar. Dessa forma, valores de PA $\geq$ 130/80 mmHg são considerados anormais. Sob outro ponto de vista, o MAPA tem como objetivo realizar o registro intermitente da PA durante 24 horas. Esse método permite avaliar medidas da PA durante o sono e durante tarefas cotidianas do paciente, além da análise do padrão circadiano da PA, das médias e variabilidades. Nessas circunstâncias, o aparelho deve medir a PA automaticamente a cada 20 minutos durante o dia e a cada 30 minutos durante o sono (BRANDÃO *et al.*, 2022). É

importante reforçar a necessidade de descrever situações estressoras vivenciadas, além do relato das atividades rotineiras ao se avaliar os resultados do exame das diretrizes de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e diretrizes de monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) (PÓVOA et al., 2017).

Vale ressaltar que a clínica da HA envolve fatores como idade, Índice de Massa Corporal (IMC) elevado, menor grau de escolaridade, menor renda, circunferência da cintura elevada, sexo masculino até os 50 anos, após esta idade as mulheres são mais propensas a desenvolverem HA, devido a menopausa. Estes influenciam no desenvolvimento do quadro crônico de HA (KOHLMANN JR et al., 1999).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode se identificar sob dois modos distintos: a primária ou essencial e a secundária ou adquirida. A primeira caracteriza-se por uma elevação da pressão sanguínea sem etiologia definida, podendo ser resultado de fatores genéticos e ambientais. Já a hipertensão secundária tem uma causa definida, advindo de alguma outra doença (SCALA, 2014). Esta, geralmente, ocorre após a elevação da pressão sanguínea por inúmeras justificativas relacionadas aos distúrbios desencadeados no organismo humano, como por exemplo insuficiência renal crônica, obstrução de artérias renais, hiperaldosteronismo primário e síndrome da apneia obstrutiva do sono. (DE CARVALHO et al., 2013).

A hipertensão grave (emergências hipertensivas) pode propiciar sintomas cardiovasculares, neurológicos, renais e retinianos graves, como a aterosclerose coronariana sintomática, a insuficiência cardíaca, a encefalopatia hipertensiva e a insuficiência renal (RIGAT et al., 1990).

Nas Américas, as doenças cardiovasculares (DCV) ocupam o topo da lista como a causa principal de óbitos, contribuindo com 29% de todas as fatalidades (mais de 2 milhões de mortes em 2019). Além disso, elas lideram como a principal causa de incapacidade na região.(CAMPBELL NRC et al., 2020). A pressão arterial elevada emerge como o fator de risco modificável mais proeminente para o desenvolvimento de DCV e mortalidade; mais de metade dos casos de DCV e cerca de 17% de todas as mortes nas Américas são associadas à hipertensão arterial elevada (ZHOU B et al., 2021).

5.3.1 MECANISMOS DE MANUTENÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Para se manter em condições de homeostase, permitindo que órgãos e tecidos recebam a perfusão adequada, a pressão arterial depende de fatores físicos e químicos como o volume sanguíneo e troca iônica, respectivamente. Sendo resultante

da combinação instantânea entre o volume sanguíneo por minuto, a resistência vascular periférica, a capacidade venosa, e da distribuição de fluido dentro e fora dos vasos. A regulação da PA é uma das funções fisiológicas mais complexas que depende de ações integradas dos sistemas cardiovascular, renal, neural e endócrino (SILVA, 2018).

O sistema nervoso autônomo está associado aos barorreceptores e quimiorreceptores e a regulação humoral está vinculada a um conjunto de substâncias liberadas por diferentes tipos celulares, como as células endoteliais e as células justaglomerulares, acionadas por informações codificadas pelos diferentes receptores periféricos (MARTELLI *et al.*, 2013).

Fisiologicamente, as flutuações do volume sanguíneo e sua pressão exercida sobre as artérias promovem a estimulação dos barorreceptores que direcionam as informações referente às flutuações da pressão do sangue ao núcleo do trato solitário (NTS), que atua como um sistema de integração das informações. O NTS é constituído por um grupo heterogêneo de neurônios distribuídos dorsalmente ao bulbo, promovendo a estimulação de duas vias neurais distintas. A excitação parassimpática eleva a atividade vagal e, conseqüentemente, reduz a frequência cardíaca; e a inibição simpática, que inibe os neurônios do núcleo ventrolateral rostral, inibindo a atividade simpática e, conseqüentemente, reduzindo a resistência vascular periférica (RVP) e aumentando a capacitância venosa, resultando assim na redução da PA (DE BRITO *et al.*, 2021).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel central nesse processo, regulando a pressão arterial por meio da regulação do volume sanguíneo e da resistência vascular periférica. O SRAA é composto por uma série de eventos bioquímicos que ocorrem principalmente nos rins, mas também em outros tecidos do corpo, incluindo o cérebro, glândulas adrenais e vasos sanguíneos. O processo começa com a liberação da enzima renina pelas células justaglomerulares dos rins em resposta a estímulos como a diminuição do fluxo sanguíneo renal, baixa pressão arterial sistêmica ou baixos níveis de sódio nos túbulos renais (CABANDUGAMA *et al.*, 2017). A renina age convertendo o angiotensinogênio, uma proteína produzida pelo fígado e presente no plasma sanguíneo, em angiotensina I. A angiotensina I é então convertida em angiotensina II pela ECA, que provoca vasoconstrição quando ligada ao receptor ATR1 e estimula a liberação de aldosterona que aumenta a retenção de sódio e água (COLAFELLA *et al.*, 2019).

Figura 1. Manutenção neural da Pressão Arterial

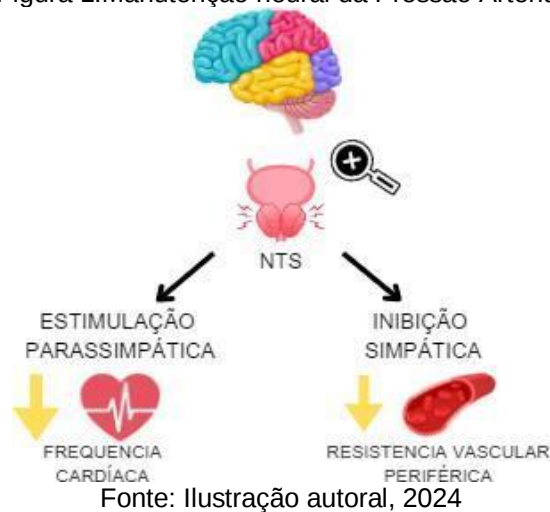
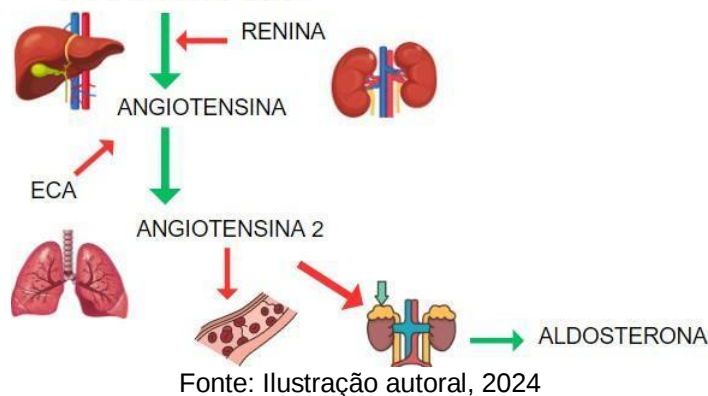


Figura 2. Manutenção da Pressão Arterial via SRAA



5.3.2 TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

O tratamento farmacológico de doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão arterial, envolve o uso de medicamentos para reduzir a pressão arterial. Os principais tipos de medicamentos incluem diuréticos, que ajudam a eliminar o excesso de líquidos e íons do corpo; inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), alfa adrenérgico, beta-bloqueador, bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), inibidor da renina, bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e vasodilatadores. Além de medicamentos mais novos como o fenoldopam é um agonista dopaminérgico seletivo para os receptores dopaminérgicos tipo 1 (DA-1) que causa vasodilatação periférica (CÉSAR et al., 2001). A escolha do medicamento depende da gravidade da hipertensão e de outros fatores de saúde como problema renal e diabetes. O objetivo é reduzir a pressão arterial a níveis saudáveis para prevenir complicações cardiovasculares (GODINHO, 2011).

5.3.2.1 DIURÉTICOS

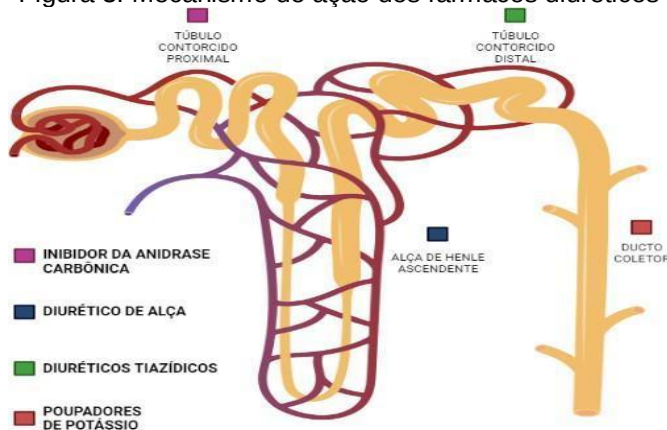
Os medicamentos diuréticos são apropriados para pacientes cuja função renal

e cardíaca apresenta-se normal e para aqueles com hipertensão leve a moderada, sendo normalmente usados na terapia inicial (DE ALMEIDA *et al.*, 2017). O mecanismo de ação dessa classe baseia-se na diminuição do líquido extracelular (LEC), por meio da influência de um co-transportador de NaCl, o SLC12A3, que reduz o débito cardíaco (DC) através do aumento da eliminação de Na^+ na urina, além da redução da volemia (AU-YEUNG *et al.*, 2018).

Os efeitos colaterais estão relacionados com as doses do medicamento, intensificando-se proporcionalmente a dose tomada podendo aparecer os seguintes sinais: hipocalemia, hipopotassemia, hipomagnesemia, hipercolesterolemia, hipoinsulinemia, aumento de ácido úrico e a piora da tolerância à glicose, que frequentemente acompanham a terapia prolongada com essas classes medicamentosas. Contudo, para efeitos de eficácia do medicamento, isto não se aplica, ou seja, não é dose-dependente (BATLOUNI, 2009).

Como exemplo de medicamentos podemos citar os Tiazídicos (Hidroclorotiazida e Clortalidona), Diuréticos de Alça (Furosemida e Bumetanida) e Diuréticos Poupadores de Potássio (Espironolactona e Amilorida) (CUPERTINO *et al.*, 2016) (Figura 2).

Figura 3. Mecanismo de ação dos fármacos diuréticos



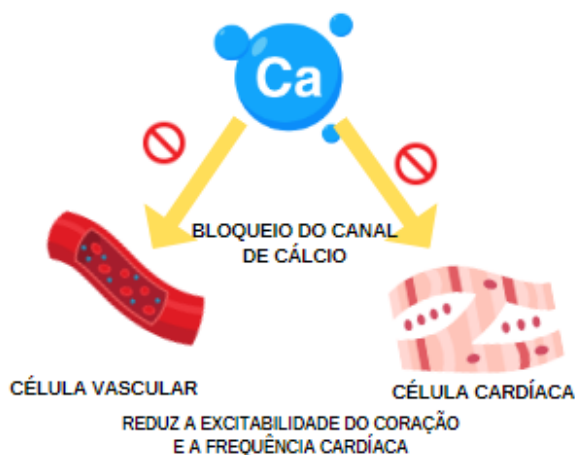
Fonte: Ilustração autoral, 2024

5.3.2.2 BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) impedem o influxo de cálcio nas células (células musculares cardíacas, células do sistema de condução do coração e da musculatura lisa do vaso), pelo bloqueio do cálcio (Ca^{2+}) que se movimenta pelos canais voltagem-dependentes. Dessa forma, reduzem a excitabilidade do coração e a frequência cardíaca. A etapa correspondente ao relaxamento é estendida, o que

resulta na perda da velocidade de condução dos sinais do marcapasso fisiológico por todo o miocárdio (BOMBIG *et al.*, 2009). Essa classe medicamentosa é considerada como agente de primeira linha em pacientes com alto risco de doença coronariana e DM. São divididos em diidropiridinas (amlodipina, felodipina, nifedipina) são os mais indicados para o tratamento da hipertensão arterial por apresentarem um grande efeito vasodilatador. E os não-diidropiridinas (diltiazem, verapamil) que apresentam um menor poder vasodilatador, entretanto possuem um efeito de diminuir a frequência e a contratilidade do coração, sendo assim, opções nos pacientes com arritmias ou doença isquêmica cardíaca. (KOROLKOVAS *et al.*, 1991). É importante lembrar de que esta classe medicamentosa pode apresentar alguns efeitos adversos como cefaléia, tontura, rubor facial, edema (GÁSPÁR R *et al.*, 2013).

Figura 4. Mecanismo de ação de fármacos bloqueadores dos canais de cálcio



Fonte: Ilustração autoral, 2024

5.3.2.3 VASODILATADORES

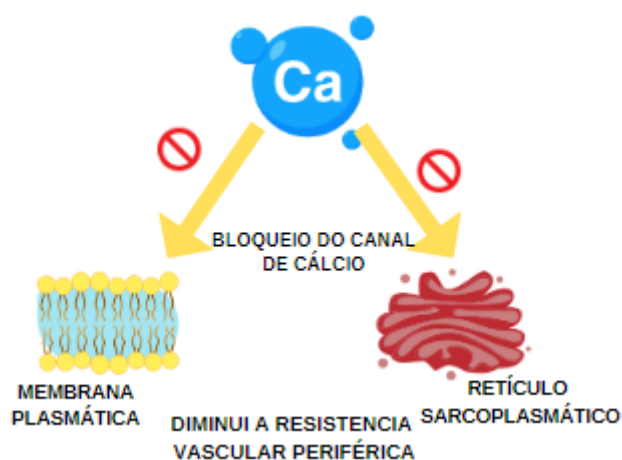
De um modo geral, os vasodilatadores farmacológicos têm como mecanismo de ação a modulação da concentração de íons Ca^{2+} ou a modificação da sensibilidade a esses íons na musculatura lisa dos vasos sanguíneos. Isso resulta no aumento do fluxo sanguíneo para os tecidos, na redução da pressão arterial (PA) e da pressão venosa central, e, consequentemente, na diminuição da carga de trabalho do coração. Esses medicamentos visam os canais de íons Ca^{2+} localizados na membrana plasmática celular e no retículo sarcoplasmático. (RANG *et al.*, 2011).

Os vasodilatadores de ação direta são hipotensores eficazes, agindo diretamente sobre a musculatura lisa dos vasos sanguíneos para dilatar as artérias, o que reduz a resistência vascular periférica e, por conseguinte, a pressão arterial (PA).

Já os vasodilatadores de ação indireta exercem sua função principalmente inibindo a vasoconstrição simpática e o sistema renina-angiotensina-aldosterona. (CAMPANA *et al.*, 2009).

No Brasil, estão disponíveis cinco representantes dessa classe, sendo dois para utilização por via oral (hidralazina e minoxidil) e três para utilização parenteral (nitroprussiato de sódio, nitroglicerina e diazóxido). Os vasodilatadores diretos são reservados para situações especiais, como hipertensos graves e portadores de hipertensão resistente (KOROLKOVAS *et al.*, 1991).

Figura 5. Mecanismo de ação dos vasodilatadores



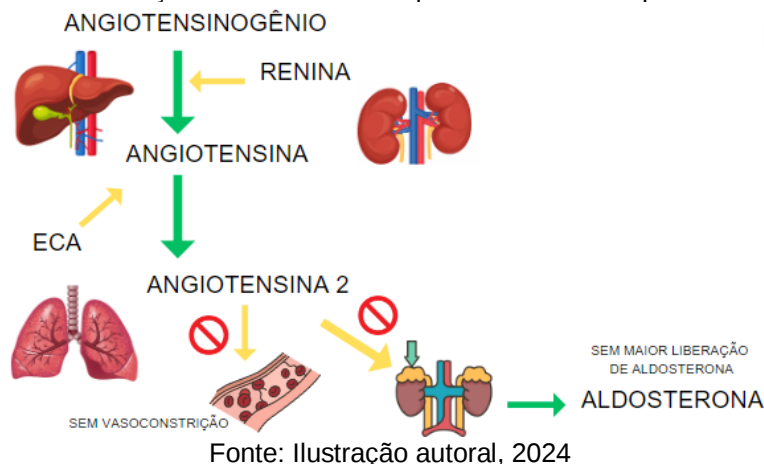
Fonte: Ilustração autoral, 2024

5.3.2.4 BLOQUEADORES DE RECEPTORES DA ANGIOTENSINA

Os bloqueadores de receptores da angiotensina tem sua ação baseada no bloqueio dos receptores AT₁, dessa forma os bloqueadores inibem a contração da musculatura lisa vascular que seria resultado da ação da angiotensina II no receptor AT₁, a ação dos β -bloqueadores se dá pela diminuição do inotropismo e cronotropismo cardíaco e pela redução da liberação de renina pelas células justaglomerulare (SOUZA *et al.*, 2023). São mais eficazes que os inibidores da ECA, uma vez que, ainda existem outras enzimas(carboxipeptidases e serino-proteases) capazes de metabolizar a angiotensina I, dessa forma os BRAs inibem completamente a ação da angiotensina II (SANJULIANI *et al* (2011, p.22)). Somam oito fármacos, sendo seis comercializados no Brasil. São eles: candesartana (Blopress[®]), irbesartana (Aprovel[®]), losartana (Cozaar[®]), olmesartana (Benicar[®]), telmisartana (Micardis[®]) e valsartana (Diovan[®]) (SIPAHI *et al.*, 2010) Vale ressaltar os efeitos

adversos que esta classe pode causar, sendo eles: insuficiência renal aguda, hipercalcemia, tosse, angioedema, hipotensão (PREOBRAZHENSKIĬ *et al.*, 2002).

Figura 6. Mecanismo de ação dos fármacos bloqueadores dos receptores de angiotensina II



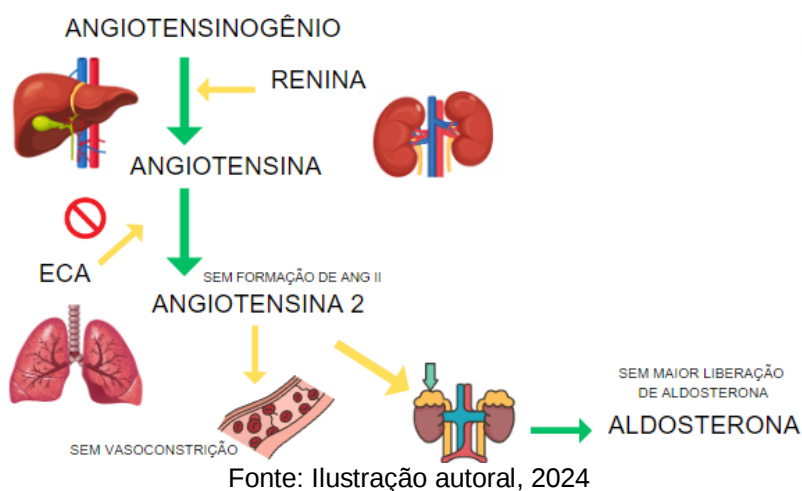
5.3.2.5 INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina são amplamente utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares e renais. Eles têm como objetivo a inibição da ECA, bloqueando, assim, a transformação de angiotensina I em angiotensina II. Também é notável a sua influência na redução da morbidade e da mortalidade de pacientes que, além de hipertensos, apresentam um quadro de insuficiência cardíaca e de infarto agudo do miocárdio (GOLAN, 2014).

Não altera o perfil lipídico, nem metabólico e é considerado uma classe essencial em reduzir mortalidade pós infarto com dano miocárdico. Alguns dos raros efeitos colaterais podem ser: tosse seca, alteração do paladar e, mais raramente, reações de hipersensibilidade com erupção cutânea (SINHA *et al.*, 2019).

O captopril foi o primeiro medicamento desta classe a ser desenvolvido (CALIXTO J *et al.*, 2019). Logo após, sua molécula foi sofrendo modificações em suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, a fim de obter fármacos que atendessem melhor a segurança e a eficácia no tratamento dos pacientes portadores de HAS. Importante destacar que a farmacocinética é essencial na determinação do perfil de concentração plasmática e da duração do efeito do princípio ativo. Como exemplos desta classe temos também o enalapril (Vasotec), fosinopril (Monopril), lisinopril (Prinivil, Zestril) e quinapril (Accupril) (FISCHER *et al.*, 2021).

Figura 7. Mecanismo de ação de fármacos IECA



5.3.2.6 BETA BLOQUEADORES

A ação farmacológica dos betabloqueadores corresponde às respostas inibitórias cronotrópicas, inotrópicas e vasoconstritoras à ação das catecolaminas nos receptores beta-adrenérgicos. Seu mecanismo anti-hipertensivo envolve diminuição inicial do débito cardíaco, redução da secreção de renina, readaptação dos barorreceptores, vasodilatação (em algumas classes) e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas (GUPTA *et al.*, 2007).

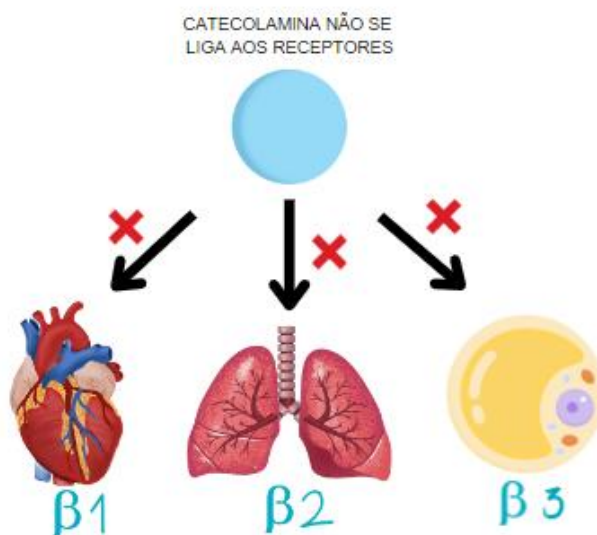
Existem diferentes subtipos de receptores β , como os β_1 (encontram-se nas membranas pós-sinápticas do coração), β_2 (predominantes nos músculos lisos e causam relaxamento visceral) e β_3 (estão relacionados ao processo de lipólise) (BOSCO *et al.*, 2001).

Esta classe farmacológica pode ainda ser diferenciada pelo seu grau de seletividade: (Não seletivos, Cardiosseletivos e Ação vasodilatadora) (BORTOLOTTI *et al.*, 2009).

A eficácia dos medicamentos desta classe está diretamente relacionada à promoção da melhora da função diastólica, prolongando a diástole e induzindo uma remodelação que resulta em uma cavidade ventricular esquerda maior e um melhor volume sistólico (OSTMAN-SMITH, 2014). O propranolol, por exemplo, é um

bloqueador beta não seletivo, que inibe a ação tanto dos receptores adrenérgicos beta-1 (principalmente no miocárdio e cérebro) como dos receptores beta-2 (músculo liso, vasos sanguíneos e pulmões). Após a administração oral, este medicamento é completamente absorvido e metabolizado a nível hepático. Na biotransformação do fármaco estão envolvidas múltiplas vias do citocromo P450, como as isoformas CYP2D6 (hidroxilação aromática) e CYP1A2 (oxidação em cadeia) (KIESELOVÁ *et al.*, 2019). Efeitos adversos comuns dessa classe medicamentosa são: fadiga, cansaço, bradicardia, distúrbios gastrointestinais e broncoconstrição em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (B. TOMLINSON *et al.*, 2011).

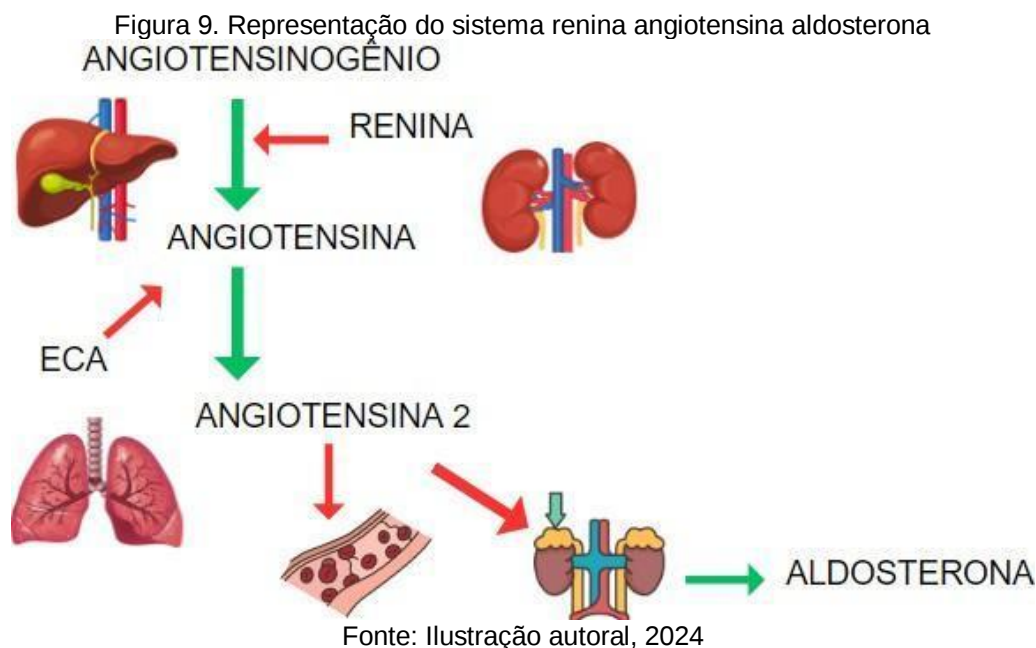
Figura 8. Mecanismo de ação dos fármacos beta bloqueadores de receptor adrenérgico



Fonte: Ilustração autoral, 2024

5.4 SISTEMA RENINA - ANGIOTENSINA – ALDOSTERONA (SRAA)

O sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) desempenha importante função na regulação da pressão arterial e da homeostase eletrolítica. A renina é considerada uma enzima proteolítica sintetizada como pré-pró renina, a qual passa por uma clivagem, resultando em pré-renina, e posteriormente em renina ativa (FRANCISCHETTI *et al.*, 2005). Na circulação sanguínea, a renina cliva o angiotensinogênio, que é liberado constitutivamente pelo fígado. O aumento da síntese e liberação de renina ocorre em situações de baixa pressão arterial sistêmica, hipovolemia, privação de sódio e estimulação simpática. Desse modo, o angiotensinogênio metabolizado dá origem a angiotensina I, que é clivada pela enzima de conversão da angiotensina I (ECA), produzindo a angiotensina II, que é um hormônio biologicamente ativo e vasoconstritor (RIGATTO *et al.*, 2004) (Figura 8).



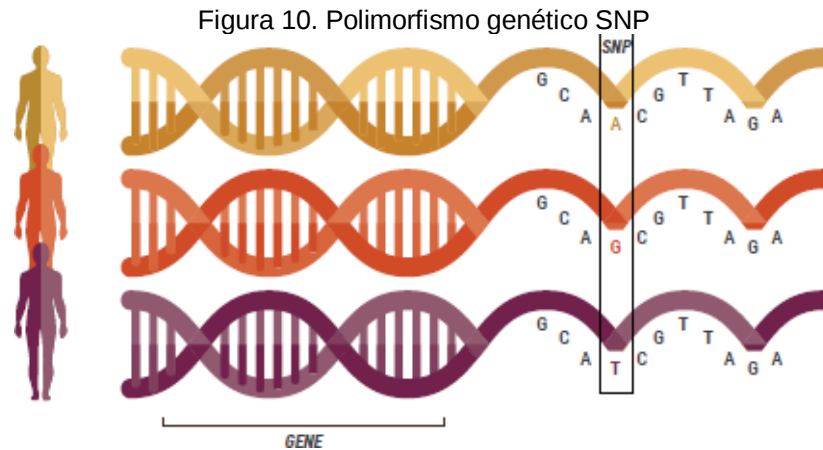
Existem quatro classes de receptores para as angiotensinas: AT₁, AT₂, AT₄ e AT₁₋₇. O receptor de AT₁ é o mediador das ações fisiopatológicas da Ang II, que exerce influência sobre a PA, de modo a aumentar a retenção de sódio, vasoconstrição aumento da atividade do sistema nervoso simpático e liberação de aldosterona da zona glomerulosa da glândula adrenal. (CHAPPELL *et al.*, 2001). A aldosterona exerce 90% da atividade mineralocorticoide das secreções adrenais e é um regulador fundamental do equilíbrio de sódio, potássio e fluidos corporais (AMES *et al.*, 2019).

Vale ressaltar também que as quininas, como a quinidina e a hidroquinidina, têm sido demonstradas experimentalmente como inibidoras da ECA. Esses compostos se ligam à ECA e impedem sua atividade catalítica, reduzindo assim a conversão de angiotensina I em angiotensina II. Consequentemente, a vasoconstrição mediada pela angiotensina II é atenuada, levando à vasodilatação e à redução da pressão arterial (GIROLAMI JP *et al.*, 2021).

5.5 POLIMORFISMO GENÉTICO

Polimorfismo genético é um tipo de variação genética presente em uma frequência maior que 1% na população, podendo ser de vários tipos, como: deleção/inserção, polimorfismo de base única (SNPs) e número variável de repetições em tandem (VNTR). Entretanto, o tipo mais comum, responsável por aproximadamente 90% da variabilidade entre os indivíduos, é o SNP, o qual ocorre quando há a substituição de uma base no genoma (VIGNAL *et al.*, 2002).

Polimorfismos presentes em regiões codificadoras e não codificadoras dos genes podem determinar produções alteradas de proteínas e variações na sequência de aminoácidos, alterando a estrutura, propriedades físico-químicas e função da proteína responsável pelo metabolismo do fármaco ou seu sítio de ação (ALMEIDA, 2017) (Figura 9).



6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A individualização do tratamento com base na análise do perfil genético do paciente tem se mostrado promissora para otimizar a eficácia terapêutica e minimizar os potenciais efeitos adversos.

Os polimorfismos de SRAA são os mais elucidados até o presente momento com relação à sua associação a HAS e a doenças cardiovasculares. Eles promovem aumento no risco de desenvolver doenças, além de respostas distintas a tratamentos medicamentosos (CARDOSO *et al.*, 2008).

O gene da ECA possui 26 éxons distribuídos ao longo de 21 kb de comprimento e está localizado na região 7q22-q24 (CRISAN *et al.*, 2000). A clonagem e o sequenciamento do gene desta enzima revelaram um polimorfismo de Inserção/Deleção de 287 pb no íntron 16, de uma sequência Alu, caracterizando duas bases nitrogenadas: o alelo D, correspondente à ausência da inserção; e o alelo I, que possui a inserção Alu (NAKAI *et al.*, 1994) e parece afetar as atividades séricas da enzima ECA (SCHUNKERT *et al.*, 1994). Em humanos, esse polimorfismo está associado a níveis maiores de transcrição do RNA mensageiro e, conseqüentemente, com uma elevada expressão da ECA. Assim, os portadores do genótipo DD têm níveis de ECA maiores do que os portadores dos genótipos ID ou II (SCHUNKERT *et al.*, 1994).

Os receptores beta adrenérgicos são pertencentes à família dos metabotrópicos, ou seja, ligados à proteína G, com 7 domínios transmembrana de 22 a 28 aminoácidos cada, sendo as catecolaminas o principal estímulo destes. O gene que codifica o ADBR1 se localiza no cromossomo 10 e é expresso em maior quantidade no coração. ADBR1 apresenta uma modificação no aminoácido 389, em que pode apresentar resíduo de glicina ou uma arginina (1Arg389Gly). O gene que codifica o ADBR2 está localizado no cromossomo 5 e, apesar de ser encontrado em todo o corpo, é mais expresso nos pulmões. O ADBR2 se caracteriza por apresentar modificações, dos polimorfismos o mais comum é apresentado por substituição do aminoácido isoleucina 164 por uma treonina (2Ile164Thr) no quarto domínio receptor transmembrana. Esse polimorfismo causa diminuição da afinidade por catecolaminas e alguns betabloqueadores. Demais polimorfismos que surgem em ADBR2 são a substituição de uma arginina por uma glicina no aminoácido 16 (2Gly16Arg), ou a substituição de uma glutamina por um glutâmico no aminoácido 27 (2Glu27Gln) (Sanz-Rosa *et al.*, 2011).

Assim, foram selecionados artigos científicos com o intuito avaliar a influência de polimorfismos na resposta à farmacoterapia dos inibidores da enzima conversora de angiotensina II e dos bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos. Os estudos foram separados em duas tabelas de acordo com a associação do gene com seu respectivo fármaco de ação. A Tabela 2 mostra a associação do polimorfismo no gene (ECA) e sua influência na farmacoterapia e a Tabela 3 traz informações sobre polimorfismos do ADBR2 e sua associação com a farmacoterapia.

Tabela 2: Polimorfismo no gene (ECA) e sua influência na farmacoterapia

NÚMERO	TÍTULO DO ARTIGO	REFERÊNCIAS
1	Polymorphism of Angiotensin II Type 1 Receptors and Their Effect on the Clinical Outcome of Captopril Treatment in Arab Iraqi Patients with Acute Coronary Syndrome (Mid Euphrates).	GHAFIL <i>et al.</i> , 2021
2	Renal hemodynamic changes induced by captopril and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism.	MIZUIRI <i>et al.</i> , 1997
3	Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and acute response to captopril in essential hypertension.	NAKANO <i>et al.</i> , 1997
4	A pharmacogenetic analysis of determinants of hypertension and blood pressure response to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with vascular disease and healthy individuals.	BRUTS <i>et al.</i> , 2011
5	Genetic polymorphism of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptors and their impact on the outcome of acute coronary syndrome.	GHAFIL <i>et al.</i> , 2020
6	A genome-wide association study identifies new loci for ACE activity: potential implications for response to ACE inhibitor.	CHUNG <i>et al.</i> , 2020
7	Common genetic variations of the renin–angiotensin–aldosterone system and response to acute angiotensin I-converting enzyme inhibition in essential hypertension.	HANNILA-HAND ELBERG <i>et al.</i> , 2010
8	Study Group for Pharmacogenomic Based Antihypertensive Drugs Selection, Effects and Side Effects. Rural Area Chinese. Polymorphisms of ACE2 gene are associated with essential hypertension and antihypertensive effects of Captopril in women	FAN <i>et al.</i> , 2007

Fonte: Elaboração autoral, 2024

Ghafil *et. al.* (2021) investigaram o impacto do polimorfismo genético do gene do receptor do tipo 1 de angiotensina 2 (AT1R) (rs5186 e rs275651) no desfecho da síndrome coronariana aguda (SCA) em indivíduos iraquianos tratados com captopril. A amostra foi composta por 250 participantes (homens e mulheres) de uma população iraquiana árabe com diagnóstico de SCA. Destes 250, metade compunha o grupo caso, o qual foram tratados com captopril ingerido 2 vezes ao dia na dosagem de 25 mg. Os outros 125 pacientes não receberam o tratamento (grupo controle). Em relação

ao polimorfismo rs5186 do gene ATR1, o genótipo AC e CC estavam presentes em menor número no grupo tratado com o captopril, enquanto que o genótipo AA era mais prevalente. Não houve variação significativa no número e porcentagem de pacientes que melhoraram nos casos tratados com captopril e os grupos controle (valor P superior a 0,05). No entanto, o genótipo CC melhorou menos quando comparado aos genótipos AA, AC. Além disso, a presença do alelo C do rs5186 atua como regulador negativo na expressão gênica, aumentando o risco de desenvolver hipertensão. Em relação ao polimorfismo rs275651 do gene ATR1, os genótipos AA, TT, AT não apresentaram associação significativa em resposta à farmacoterapia com o captopril (GHAFIL *et al.*, 2021).

Como já discutido, o polimorfismo de inserção/deleção (I/D) do gene da enzima conversora de angiotensina II demonstra ser bem influente quanto ao nível sérico da ECA e, portanto, um considerável marcador de doenças cardiovasculares. Entretanto, Nakano *et al.* (1997) e Mizuiri *et al.* (1997) não conseguiram demonstrar uma associação clara entre o polimorfismo do gene da ECA com as respostas ao tratamento anti-hipertensivo com o captopril (MIZUIRI *et al.*, 1997; NAKANO *et al.*, 1997).

Bruts *et al.* (2011) investigaram a relação entre a variação genética nas vias do SRAA e a resposta à terapia com IECAs na doença arterial coronariana (DAC). O estudo contou com 8.907 pacientes da Europa, apresentando quadro de DAC estável. Os determinantes genéticos estudados foram: no gene ECA (rs4291), no gene AGT (rs5049) e no gene pró (renina) (rs2968915 e rs5981008). Os autores observaram que a variação genética nos genes do SRAA não determina grandes diferenças interindividuais na resposta para controlar a PA. Assim, é improvável que os pacientes com DAC estável tenham sua PA controlada com IECAs, baseado no perfil genético dos genes da ACE, do AGT e da pró-renina. Um achado relevante neste estudo diz respeito a forte relação entre o polimorfismo do gene do receptor de (pró) renina e a hipertensão nesses pacientes (BRUTS *et al.*, 2011).

Ghafil *et al.* (2020) investigaram o impacto dos polimorfismos genéticos da ECA (rs4343) e do receptor de angiotensina do tipo 1 AT1R (rs 5182) no desfecho da SCA em pacientes com uso de captopril. Foram selecionados 250 pacientes com diagnóstico de SCA, sendo 120 indivíduos no grupo caso, os quais receberam o tratamento com captopril 25mg 2 vezes ao dia e, o grupo controle composto por 130 indivíduos. Os resultados mostraram uma similaridade nas frequências genóticas e alélicas dos genes ECA (rs4343) e AT1R (rs5182) entre os grupos caso e controle. Em relação aos genótipos do gene da ECA (rs4343), nota-se que os pacientes

portadores do genótipo GG e AG que fizeram uso do captopril apresentaram uma melhora considerável no quadro clínico da SCA, isso quando comparados ao grupo controle. Esse resultado foi considerado como uma atribuição à dupla ação do captopril, que inibe a ECA e reduz a produção do vasoconstritor angiotensina 2. Entretanto, não foi observado risco de agravamento do quadro clínico de SCA entre os genótipos GG e AG em comparação com o genótipo AA. Observando os genótipos do gene AT1R (rs5182), indivíduos com o genótipo TT apresentaram um risco de 1,8 vezes maior de apresentar menor melhora no quadro clínico, quando comparado ao genótipo CC. Os genótipos TT e CT apresentaram níveis mais elevados de angiotensina 2 nos casos e controle, a combinação dos genótipos CT + TT aumentou ainda mais a concentração plasmática de angiotensina 2 (os genótipos de risco) do que CC (o genótipo protetor). Constatou-se também que pacientes com os genótipos CT e TT não apresentaram melhora significativa no seu quadro clínico, mesmo após utilizar a farmacoterapia com o IECA. (GHAFIL *et al.*, 2020).

Chung *et al.* (2020) objetivaram identificar novos loci de características quantitativas da ECA. O projeto contou com a participação de 1023 indivíduos hipertensos. Os valores de PAD e PAS não apresentaram distinções significativas entre usuários e não usuários de IECA. As diferenças da atividade da ECA e dos níveis de PAS/PAD entre os indivíduos que tomam IECA e aqueles que não tomam a medicação anti-hipertensiva aumentou de acordo com a presença do alelo G do polimorfismo rs4343 de ECA, sendo o homozigoto GG o que apresenta maior expressão da atividade de ECA. Os autores concluíram que há diferença na resposta ao IECA, quando o indivíduo apresenta genótipo GG (CHUNG *et al.*, 2020).

O objetivo do trabalho de Hannila-Handelberg *et al.* (2010) foi analisar as relações entre polimorfismos dos genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona e os efeitos agudos da inibição da ECA na pressão arterial, bem como nos níveis circulantes de renina e aldosterona em pacientes hipertensos. O estudo contou com a participação de 315 pessoas hipertensas que apresentavam problemas quanto ao tratamento anti-hipertensivo. Esses pacientes foram submetidos ao tratamento com o captopril em dose única de 50 mg diário. Foram analisados os genes do receptor de angiotensina tipo I (AGTR1) 1166 A/C, enzima conversora de angiotensina (ECA) I/D e angiotensinogênio (AGT) M235T e AGT -217 G/A. Identificou-se que pacientes hipertensos com o genótipo 1166 CC do polimorfismo do receptor do tipo 1 de angiotensina II (AGTR1) tendem a apresentar os níveis mais baixos de atividade da renina plasmática quando submetidos ao tratamento com o captopril e, também, apresentaram aldosterona mais elevada no início do estudo e após 60 minutos de

administração de captopril em comparação com o genótipo AA. Esses resultados indicam que os pacientes portadores do genótipo 1166CC do polimorfismo no gene do receptor ATR1 tendem a ter melhor resposta ao fármaco, quando comparados aos portadores do genótipo AC. Em relação aos genótipos da ACE I/D, do AGT 235, do AGT -217 e do AGT M235T, não foram observadas diferenças significativas quanto aos níveis da atividade da renina plasmática ou da aldosterona. Níveis elevados de aldosterona plasmática e baixos níveis plasmáticos de renina, possivelmente devido ao aumento dos níveis de mRNA do AGTR1 e à ação aumentada da angiotensina II. Quanto à resposta dos IECAs a curto prazo, não foi identificada qualquer variação relevante da pressão arterial relacionada ao genótipo (HANNILA-HANDELBERG *et al.*, 2010).

O estudo de Fan *et al.* (2007) teve como objetivo analisar se os polimorfismos da ECA2 poderiam conferir alto risco de hipertensão e exercer influência na resposta anti-hipertensiva aos IECA, especialmente o captopril. Para isto, foi realizado um ensaio clínico com 3.408 pacientes hipertensos não tratados, que foram submetidos à farmacoterapia com inibidores da ECA durante 4 semanas. Os resultados mostram que em mulheres hipertensas do grupo caso apresentaram maior frequência do alelo T para o polimorfismo rs206809 ou do genótipo TT do polimorfismo da ECA2, em comparação com as mulheres do grupo controle. Esse dado comprova que o alelo T confere risco de hipertensão em mulheres. Quando analisada a relação entre pacientes que fizeram uso de medicamentos da classe dos IECAs e portadores dos polimorfismos rs2285666 e I/D da ECA2, não foi encontrada resposta positiva significativa da PA sistólica ou diastólica, tanto em homens quanto em mulheres. Entretanto, uma análise de regressão linear mostrou que apenas o ECA2 rs2106809 foi significativamente associado à maior resposta da PA diastólica ao Captopril em mulheres, sendo isto verificado em sua maior parte em indivíduos portadores do genótipo ECA2 CC do que naqueles portadores do genótipo CT ou TT (FAN *et al.*, 2007).

Tabela 3. Polimorfismo no receptor beta adrenérgico e sua influência na farmacoterapia

NÚMERO	TÍTULO DO ARTIGO	REFERÊNCIAS
1	β -2 Adrenergic receptor gene polymorphism and response to propranolol in cirrhosis	KONG <i>et al.</i> , 2015
2	Influence of cyp2d6 and β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms on the hemodynamic response to propranolol in chinese han patients with cirrhosis.	ZANG <i>et al.</i> , 2016
3	Polimorfismo beta2 adrenérgico en mestizos colombianos y respuestas de la variante alélica Gln27Glu al propranolol	CARLOS A. ISAZA M. <i>et al.</i> , 2003
4	Impact of β 1-adrenergic receptor polymorphisms on susceptibility to heart failure, arrhythmogenesis, prognosis, and response to beta-blocker therapy.	BIOLO <i>et al.</i> , 2008
5	Effects of Polymorphism of the β 1 Adrenoreceptor and CYP2D6 on the Therapeutic Effects of Metoprolol.	YUAN <i>et al.</i> , 2008
6	β 1-Adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol.	JOHNSON <i>et al.</i> , 2003

Fonte: Elaboração autoral, 2024

Kong *et al.* (2015) selecionaram um grupo de 64 pacientes com quadro de cirrose com hipertensão portal, para compor a amostra do estudo. Os indivíduos receberam tratamento com propranolol na dosagem de 20mg três vezes ao dia e foi aumentado em 20 mg todos os dias durante um período de 7 dias até que a frequência cardíaca em repouso fosse reduzida em 25% ou menos que 55 batimentos por minutos. Foram selecionados 2 SNPs (Arg16Gly e Gln27Glu) do gene receptor beta adrenérgico 2 (β 2 -AR). Os resultados mostram uma diminuição na frequência cardíaca de acordo com a administração do propranolol, sendo que os homozigotos Gly16-Glu/Gln27 tiveram uma redução maior na frequência cardíaca do que os homozigotos Arg16-Gln 27. Também foi observado que a redução percentual de pressão varicosa (PV) nos homozigotos Gly 16 -Glu/Gln 27 foi significativamente maior do que nos homozigotos Arg 16 -Gln 27. Logo, pode-se inferir que a distinção individual da ação do propranolol está relacionada ao SNP β 2 -AR, pela permuta do aminoácido 16 no receptor de Arg por Gly que promove resposta mais eficiente ao propranolol. Indivíduos com o aminoácido Gly se sobressaem à terapia com propranolol em comparação com aqueles que têm o aminoácido Arg, quando em tratamento de longo prazo (KONG *et al.*, 2015).

Zang *et al.* (2015) tiveram como objetivo examinar a associação entre os polimorfismos do gene CYP2D6 e o gene do β 2 -AR e a resposta hemodinâmica ao propranolol em pacientes chineses Han. A amostra contou com 30 pacientes, os quais foram detectados quatro SNPs dos genes da enzima CYP2D6 e do β 2 -AR. Os

pacientes foram submetidos ao tratamento com propranolol na dosagem de 10 mg duas vezes ao dia e assim foi aumentada gradualmente em 10 mg por vez ao dia até 60 mg duas vezes ao dia. Os resultados mostram que dos 30 pacientes, 21 responderam ao propranolol, apresentando uma diminuição da frequência cardíaca (FC) e do gradiente de pressão venosa hepática (PGVH), porém sem resultado significativo para a pressão arterial média. Pacientes com haplótipos Gly16-Glu/Gln27 de β_2 -AR podem se beneficiar da associação de vasodilatadores à terapia com propranolol, entretanto, o fato da amostra ter sido pequena faz necessário o investimento em estudos com o N maior para assim validar este resultado, dessa forma seguiria um padrão mais fidedigno da amostra (ZHANG *et al.*, 2016).

CARLOS A. ISAZA M. *et. al.* (2003) objetivaram determinar a distribuição alélica e genotípica dos polimorfismos Arg16Gly, Gln27Glu e Thr 164Ile entre mestiços colombianos e compará-los com os de outros grupos étnicos; e assim determinar se há diferenças responsivas aos efeitos hemodinâmicos e metabólicos ao propranolol, entre homozigotos para o alelo Gln27 nativo e homozigotos para o alelo Glu27 mutado. Para isso, uma amostra de 141 voluntários, que receberam o tratamento com propranolol de 20mg, uma vez ao dia, durante sete dias, foi analisada. Os resultados mostraram que pacientes com o genótipo homozigoto Glu27 apresentaram aumento no nível de triglicerídeos baixa concentrações da lipoproteína de baixa densidade (HDL-C), ambos tratados com propranolol. Quanto às variáveis fisiológicas: frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), tanto no grupo selvagem (Gln27Gln) quanto no grupo mutado (Glu27Glu), foram notadas diferenças significativas de declínio do início para o último dia de tratamento com o propranolol. Contudo, não foi constatada diferença nos parâmetros fisiológicos que seja considerável quando comparados estes dois grupos (ISAZA *et al.*, 2007).

O objetivo de Biolo *et. al.* (2008) foi analisar o impacto dos polimorfismos dos β_2 -AR na suscetibilidade à insuficiência cardíaca, arritmogênese, prognóstico e resposta à terapia com β -bloqueadores. A amostra foi composta por 201 pacientes ambulatoriais com IC sistólica, sendo estes tratados com β -bloqueadores e 141 controles saudáveis. Para explorar a potencial interação farmacogenética entre a terapia com bloqueadores e o polimorfismo 1-Arg389Gly, os autores compararam os efeitos do bloqueio em altas doses sobre a prevalência de séries de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) em pacientes com diferentes genótipos. Foi identificado que portadores do alelo 1-389Arg, do gene ADRB1, apresentaram redução estatisticamente significativa na prevalência de TVNS quando tratados com

β -bloqueadores em altas doses em comparação com usuários de baixas doses ou não usuários dessa classe medicamentosa. A terapia com β -bloqueadores na supressão da TVNS foi menos responsiva em portadores do alelo 1-389Gly. Na análise multivariada ajustada para os parâmetros idade, sexo, causa isquêmica, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e terapia com β -bloqueadores em altas doses, pacientes homozigotos 1-389Arg e aqueles com o alelo 1-389Gly tiveram efeitos protetores independentes. O polimorfismo 1-Ser49Gly do gene ADRB1 não demonstrou efeito considerável na redução da TVNS pelos β -bloqueadores. Logo, infere-se que houve um efeito notável da terapia com bloqueadores em altas doses sobre os pacientes portadores do alelo 1-389Arg (BIOLO *et al.*, 2008).

Yuan *et al.* (2008) realizaram um estudo clínico prospectivo e observacional em pacientes hipertensos chineses sobre as influências combinadas do CYP2D6 e polimorfismos dos receptores adrenérgicos nos efeitos terapêuticos do metoprolol em 276 pacientes ambulatoriais com hipertensão essencial. Foi demonstrado que o polimorfismo no β 1-AR no aminoácido 1165 que faz a troca do alelo G pelo C foi significativamente associado à pressão arterial em pacientes com hipertensão. Entretanto, os resultados mostraram que quando aplicada a mesma dosagem de metoprolol aos pacientes portadores dos genótipos GG/GC ou CC, as mesmas respostas quanto ao nível da pressão arterial foram obtidas. Apesar de o alelo C ser preditivo de hipertensão arterial, são necessários mais estudos para associar a sua correlação com a eficácia da terapêutica com o metoprolol (YUAN *et al.*, 2008).

Johnson *et al.* (2003) objetivaram analisar se os 2 polimorfismos, Gly49Arg389/Ser49Gly389, no gene do receptor β 1-AR estão associados com resposta anti-hipertensiva ao metoprolol em pacientes com hipertensão. Os pacientes receberam 50 mg de metoprolol duas vezes ao dia ou 200 mg duas vezes ao dia. Os resultados mostram que em pacientes portadores do genótipo homozigoto Arg389 houve redução da pressão arterial diastólica duas vezes maior do que em pacientes homozigotos Gly389, quando em tratamento com o metoprolol, durante avaliação diurna. Entretanto, para avaliação noturna, não houve diferença da pressão arterial diastólica e da pressão arterial sistólica entre os genótipos do códon 389 (Arg/Gly). Da mesma forma não foi constatada diferença na frequência cardíaca nestes genótipos (389 (Arg/Gly)). O estudo ainda mostrou que quando os participantes foram divididos entre indivíduos que responderam ao tratamento com o metoprolol e indivíduos que não foram responsivos ao β -bloqueador, o primeiro grupo apresentou maior frequência alélica Arg389. Dessa forma, o trabalho mostrou uma clara evidência de que o genótipo homozigoto Arg389 está fortemente associado à resposta da PAD ao

metoprolol (JOHNSON *et al.*, 2003).

7. CONCLUSÃO

As conquistas tecnológicas já estão viabilizando a determinação de vários marcadores genéticos para cada paciente, antes mesmo de se iniciar um tratamento farmacológico. Isto pode ter grande valor porque a informação genética gerada é válida pelo resto da vida de cada paciente, uma vez que os determinantes genéticos não mudam com o tempo. Os estudos voltados para a área da farmacogenética são de fundamental importância, uma vez que visam individualizar os tratamentos farmacológicos de maneira racional, direcionada, e, sobretudo, com fortes bases científicas para reduzir os efeitos colaterais, a ineficácia terapêutica e seus desdobramentos.

Os polimorfismos relacionados ao SRAA e ATR1R são claramente um dos mais estudados e mais importantes. Os artigos selecionados mostraram que polimorfismos da enzima conversora de angiotensina II e dos receptores beta-adrenérgicos são importantes alvos farmacoterapêuticos. Esses estudos genéticos, embora ainda escassos, têm contribuído para o melhor entendimento das bases genéticas que envolvem o tratamento de doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

ABBUD Z. A.; WILSON A. C.; COSGROVE N. M; JB., K. **Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in systemic hypertension.** American Journal of Cardiology. 81, p. 244-246, 1998.

ALESSI, A.; BRANDÃO, A. A.; PIERIN, Â.; FEITOSA, A. M. *et al.* **IV Diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial-II Diretriz para uso da monitorização residencial da pressão arterial IV MAPA/II MRPA.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 85, p. 1-18, 2005.

ALMEIDA, E. G. d. **Caracterização dos polimorfismos dos genes dos receptores dos inflamassomas NLRP1 e NLRP3 e das interleucinas il-1 β e il-18 e suas relações com o escore de gravidade em portadores de anemia falciforme.** Revista Científica UNIFAGOC-SAÚDE. 2017.

ALMEIDA, L. M.; VIEIRA, C. F.; FERNANDES, E. T.; DA SILVA, G. T. G. *et al.* **Diuréticos:** um artigo de revisão. Revista científica unifagoc-saúde. 2, n. 1, p. 78-83, 2017.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Cardiovascular Disease: A Costly Burden For America Projections Through 2035.** 2019. [Cited in 2020 FEB 23]. Available from: <<https://healthmetrics.heart.org/wp-content/uploads/2017/10/Cardiovascular-Disease-A-Costly-Burden.pdf>>. » <https://healthmetrics.heart.org/wp-content/uploads/2017/10/Cardiovascular-Disease-A-Costly-Burden.pdf>

AMES, M. K.; ATKINS, C. E.; PITT, B. J. J. **The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression.** Journal Veterinary International Medice. 33, n. 2, p. 363-382, 2019.

ANDRADE, K. B. S. D., PINHEIRO, A. P. B., BESSA, A. T. T. D., PAES, G. O., & STIPP, M. A. C. **A avaliação do tempo de espera do eletrocardiograma inicial em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda.** 2015.

ANDRADE, M. V.; NORONHA, K.; OLIVEIRA, C. D. L.; CARDOSO, C. S. *et al.* **Análise da linha de cuidado para pacientes com diabetes mellitus e hipertensão arterial: a experiência de um município de pequeno porte no Brasil.** Revista Brasileira de estudos de população. 36, 2020.

AU-YEUNG, W.-T. M.; REINHALL, P. G.; BARDY, G. H.; BRUNTON, S. L. J. P. O. **Development and validation of warning system of ventricular tachyarrhythmia in patients with heart failure with heart rate variability data.** PLoS One. 13, n. 11, p. e0207215, 2018.

BARRETTO, A. C. P., WAJNGARTEN, M., SERRO-AZUL, J. B., PIERRI, H., NUSSBACHER, A., GEBARA, O. C. E. **Tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca em hospital terciário de São Paulo.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 69, p. 375-379, 1997.

BARRETTO, A. C. P., RAMIRES, J. A. F. **Insuficiência cardíaca.** Arquivos brasileiros de cardiologia. 71, p. 635-642, 1998.

BATLOUNI, M. **Diuréticos.** Revista Brasileira de hipertensão. 16, n. 4, p. 211-214s, 2009.

BIOLO, Andréia *et al.* **Impact of β 1-adrenergic receptor polymorphisms on susceptibility to heart failure, arrhythmogenesis, prognosis, and response to beta-blocker therapy.** The American journal of cardiology. 102, n. 6, p. 726-732, 2008.

BOMBIG, M. T. N.; PÓVOA, R. J. R. B. H. **Interações e associações de medicamentos no tratamento anti-hipertensivo—Antagonistas dos canais de cálcio.** Revista Brasileira de Hipertensão. 16, p. 226-230, 2009.

BORTOLOTTO, L. A.; CONSOLIM-COLOMBO, F. **Betabloqueadores adrenérgicos.** Revista Brasileira de Hipertensão. 16, n. 4, p. 215-220, 2009.

BOCCHI, E. **III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 93, p. 3-70, 2009.

BOSCO, F. A. P.; BRAZ, J. R. C. J. R. B. d. A. **Beta-bloqueadores em Anestesiologia: aspectos farmacológicos e clínicos.** Revista Brasileira de Anestesiologia. 51, p. 431-447, 2001.

BRITO, S. F. L.; SALAZAR, A. S.; SILVA JÚNIOR, F. E.; FERNANDES, F. E. O. *et al.* **Mecanismos de regulação da pressão arterial.** Brazilian journal of development. 7, n. 5, p. 43969-43986, 2021.

BRUGTS, J. J. **A pharmacogenetic analysis of determinants of hypertension and blood pressure response to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with vascular disease and healthy individuals.** Journal of hypertension. 29, n. 3, p. 509-519, 2011.

CABANDUGAMA, P.K.; GARDNER, M.J.; SOWERS, J.R. **The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome.** Medical Clinics of North America, v. 101, p. 129–137, 2017.

CALIXTO, J. B. **The role of natural products in modern drug discovery.** An Acad Bras Cienc. 2019;91 Suppl 3:e20190105. doi: 10.1590/0001-3765201920190105. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31166478.

CAMPANA, É. M. G.; LEMOS, C. C.; MAGALHÃES, M. E. C.; BRANDÃO, A. A. **Interações e associações medicamentosas no tratamento da hipertensão–Bloqueadores alfa-adrenérgicos e vasodilatadores diretos.** Revista Brasileira de Hipertensão. 16, p. 231, 2009.

CAMPBELL NRC, SCHUTTE AE, VARGHESE CV, ORDUNEZ P, ZHANG XH, KHAN T, SHARMAN JE, WHELTON PK, PARATI G, WEBER MA, ORÍAS M, JAFFE MG, MORAN AE, LIANE PLAVNIK F, RAM VS, BRAININ M, OWOLABI MO, RAMIREZ AJ, BARBOSA E, BORTOLOTTI LA, LACKLAND DT. **São Paulo call to action for the prevention and control of high blood pressure: 2020.** J Clin Hypertens (Greenwich). 2019 Dec;21(12):1744-1752. doi: 10.1111/jch.13741. Epub 2019 Nov 25. Erratum in: J Clin Hypertens (Greenwich). 2020 Feb;22(2):309. PMID: 31769155; PMCID: PMC8030388.

CARATACHEA, M. A. **Polimorfismos genéticos:** Importancia y aplicaciones. Revista del instituto nacional de enfermedades respiratorias. 20, n. 3, p. 213-221, 2007.

CARDOSO, C. E. P.; TOREJANE, D.; GHIGGI, R. F. J. **Evidências no tratamento da hipertensão arterial em idosos.** Arquivos catarinenses de medicina. 35, n. 2, 2006.

CARDOSO, R.; NOGUEIRA, A.; SALIS, L.; ÜRMÉNYI, T. **The association of ACE gene D/I polymorphism with cardiovascular risk factors in a population from Rio de Janeiro.** Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 41, p. 512-518, 2008.

CARVALHO, C. V. **Estudo de associação do tipo caso controle entre o polimorfismo de inserção/deleção (rs4646994) no gene da enzima conversora de angiotensina (ECA), atividade física e hipertensão essencial em idosos.** 2013.

CASELLI, C.; D'AMICO, A.; CABIATI, M.; PRESCIMONE, T. *et al.* **Back to the heart:** the protective role of adiponectin. Journal of the italian pharmacological society. 82, p. 9-20, 2014.

CÉSAR, DANIEL SOUSA *et al.* **Fenoldopam:** novo antihipertensivo parenteral; alternativa ao nitroprussiato. Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 51, p. 528-536, 2001.v

CHAPPELL, M. C.; ALICIA J. ALLRED; FERRARIO, C. M. **Caminhos do metabolismo da angiotensina (1-7) no rim, nefrologia.** Diálise e transplante. 87, p. 22-26, 2001.

CHAPPELL, M.C. **Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute?** American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physio., v. 310, p. H137-H152, 2016.

CHIANG, F.-T.; LAI, Z.-P.; CHERN, T.-H.; TSENG, C.-D. *et al.* **Lack of association of the angiotensin converting enzyme gene polymorphism with essential hypertension in a chinese population*.** American Journal of Hypertension. 10, n. 2, p. 197-201, 1997.

CHUNG, C. M. *et al.* **A genome-wide association study identifies new loci for ACE activity: potential implications for response to ACE inhibitor.** The pharmacogenomics journal. 10, n. 6, p. 537-544, 2010.

CHROSTOWSKA, M.; NARKIEWICZ, K.; BIGDA, J.; WINNICKI, M. *et al.* **Ambulatory systolic blood pressure is related to the deletion allele of the angiotensin I converting enzyme gene in young normotensives with parental history of hypertension.** Clinical and experimental hypertension. 20, n. 3, p. 283-294, 1998.

COLAFELLA, K.M.M.; BOVÉE, D.M.; JAN DANSER, A.H. **The renin-angiotensinaldosterone system and its therapeutic targets.** Experimental Eye Research., v. 186, n. 107680, p. 1- 7, 2019.

COSTA GALVÃO, P. C., GOMES, E. T., FIGUEIRÊDO, T. R., & DA SILVA BEZERRA, S. M. M. **Diagnósticos de doenças aplicados a pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.** Cogitare Enfermagem. 21, n. 2, 2016.

CRISAN, D.; CARR, J. J. T. J. o. M. D. **Angiotensin I-converting enzyme: genotype and disease associations.** The journal of molecular diagnostics. 2, n. 3, p. 105-115, 2000.

CUPERTINO, L. H.; DE CASTRO ELER, J. F.; DE OLIVEIRA, J. T.; DE OLIVEIRA MUCUTA, P. J. Ú. C. A. **Medicamentos anti-hipertensivos dispensados em uma unidade básica de saúde no município de Ipatinga-MG.** 3, n. 1, 2016.

CZERWIŃSKA, B.; LELEK, M.; GOJOWY, D.; SURMA, S. *et al.* **Effect of Renal Denervation on the Plasma Adiponectin Concentration in Patients with Resistant Hypertension.** Journal of Clinical Medicine. 12, n. 6, p. 2114, 2023.

DONOGUE, M. **Uma nova carboxipeptidase relacionada a enzima conversora de angiotensina (ACE2) converte angiotensina I em angiotensina 1-9.** Pesquisa de circulação, 5, 87, p. 1-9, 2000.

FAN, X. *et al.* **Study Group for Pharmacogenomic Based Antihypertensive Drugs Selection, Effects and Side Effects. Rural Area Chinese. Polymorphisms of ACE2**

gene are associated with essential hypertension and antihypertensive effects of Captopril in women. Clinical Pharmacology Therapy. 82, n. 2, p. 187-96, 2007.

FERNANDES, J. T. R. G. **Farmacogenômica do eixo renina angiotensina: relevância na suscetibilidade e terapêutica da hipertensão arterial.** 2013.

FIGUEIREDO, D.; AZEVEDO, A.; PEREIRA, M.; BARROS, H. J. R. P. D. C. **Definição de hipertensão:** o impacto do número de visitas por medição da pressão arterial. Revista portuguesa de cardiologia. 28, n. 7-8, 2009.

FIÓRIO, C. E.; CESAR, C. L. G.; ALVES, M. C. G. P.; GOLDBAUM, M. J. R. B. d. E. **Prevalência de hipertensão arterial em adultos no município de São Paulo e fatores associados.** Revista brasileira de epidemiologia. 23, 2020.

FISCHER, K.; DIEC, S. J. C. **Once-Versus Twice-Daily Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors for Blood Pressure Control in Adult Patients With Hypertension.** Cureus. 13, n. 8, 2021.

FISMAN, E. Z.; TENENBAUM, A. J. C. d. **Adiponectin:** a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? Cardiovascular and diabetology. 13, n. 1, p. 1-10, 2014.

FRANCISCHETTI, E. A.; FRANCISCHETTI, A.; DE ABREU, V. G. J. R. d. S. **A Emergência de um Novo Modulador Cardiovascular-A 2ª enzima de conversão da Angiotensina 2 (ECA2).** Revista da socerj. 18, n. 1, p. 36-40, 2005.

FREITAS, B. R. PADILHA, C. J. **Perfil Epidemiológico Do Paciente Com Infarto Agudo Do Miocárdio No Brasil.** Revista de Saúde Faculdade Dom Alberto. v. 8, n. 1, p. 100– 127, Jan /Jun 2021 – INSS 2318-7700.

FREITAS, S. R. S.; CABELLO, P. H.; MOURA-NETO, R. S.; DOLINSKY, L. C. *et al.* **Análise combinada de fatores genéticos e ambientais na hipertensão essencial em um município da região Amazônica.** Arquivos brasileiros de cardiologia. 88, p. 447-451, 2007.

GÁSPÁR R, HAJAGOS-TÓTH J. **Calcium channel blockers as tocolytics: principles of their actions, adverse effects and therapeutic combinations.** Pharmaceuticals (Basel). 2013 May 23;6(6):689-99. doi: 10.3390/ph6060689. PMID: 24276256; PMCID: PMC3816733.

GHAFIL, A. A. *et al.* **Genetic polymorphism of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptors and their impact on the outcome of acute coronary syndrome.** Genomics.112, n. 1, p. 867-872, 2020.

GHAFIL, F.A, MOHAMMAD B.I., AL-JANABI H.S., HADI N.R., AL-AUBAIDY H.A. **Genetic Polymorphism of Angiotensin II Type 1 Receptors and Their Effect on the Clinical Outcome of Captopril Treatment in Arab Iraqi Patients with Acute Coronary Syndrome (Mid Euphrates).** Indian Journal Clinical Biochemical. 36, p. 81-87, 2021.

GINTONI I, ADAMOPOULOU M, YAPIJAKIS C. **The Angiotensin-converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism as a Common Risk Factor for Major Pregnancy Complications.** In Vivo. 2021 Jan-Feb;35(1):95-103. doi: 10.21873/invivo.12236. PMID: 33402454; PMCID: PMC7880778.

GIROLAMI JP, BOUBY N, RICHER-GIUDICELLI C, ALHENC-GELAS F. **Kinins and Kinin Receptors in Cardiovascular and Renal Diseases.** Pharmaceuticals (Basel). 2021 Mar 8;14(3):240. doi: 10.3390/ph14030240. PMID: 33800422; PMCID: PMC8000381.

GODINHO, A. L. M. **Farmacologia da hipertensão.** 2011.

GOLAN, D. J. G. G. **Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia,** 3ª edição. p. 978-985, 2014.

GOMES, M. A.; PIERIN, A. M.; SEGRE, C. A.; MION JR, D. J. A. b. d. c. **Monitorização residencial da pressão arterial e monitorização ambulatorial da pressão arterial versus medida de pressão arterial no consultório.** Arquivos brasileiros de cardiologia. 71, p. 581-585, 1998.

GUERRA LA, LTEIF C, ARWOOD MJ, MCDONOUGH CW, DUMENY L, DESAI AA, CAVALLARI LH, DUARTE JD. **Genetic polymorphisms in ADRB2 and ADRB1 are**

associated with differential survival in heart failure patients taking β -blockers. Pharmacogenomics J. 2022 Feb;22(1):62-68. doi: 10.1038/s41397-021-00257-1. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34642472; PMCID: PMC8799480.

GUIBU, I. A.; MORAES, J. C. d.; GUERRA JUNIOR, A. A.; COSTA, E. A. *et al.*

Características principais dos usuários dos serviços de atenção primária à saúde no Brasil. Revista de saúde pública. 51, p. 17, 2017.

GUIMARAES, J. I., MESQUITA, E. T., BOCCHI, E. A., VILAS-BOAS, F., MONTERA, M. W., MOREIRA, M. D. C. V., MATHIAS JÚNIOR, W. **Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca.** Arquivos brasileiros de cardiologia. p. 1-30, 2002.

GUMANOVA, N. G.; KLIMUSHINA, M. V.; SMETNEV, S. A.; KISELEVA, A. V. *et al.* **Levels of nitric oxide metabolites, adiponectin and endothelin are associated with SNPs of the adiponectin and endothelin genes.** Biomedical reports. 11, n. 4, p. 154-164, 2019.

GUPTA, S.; DAS, B.; SEN, S. J. A.; SIGNALING, r. **Cardiac hypertrophy: mechanisms and therapeutic opportunities.** Redox signal. 9, n. 6, p. 623-652, 2007.

HANNILA-HANDELBERG, Tuula *et al.* **Common genetic variations of the renin-angiotensin-aldosterone system and response to acute angiotensin I-converting enzyme inhibition in essential hypertension.** Journal of hypertension. 28, n. 4, p. 771-779, 2010.

ISAZA, Carlos A. *et al.* **Beta-2-adrenergic receptor polymorphisms and changes in lipids induced by metoprolol.** Pharmacology. 80, n. 4, p. 279-285, 2007.

JOHNSON, J. A. *et al.* **β 1-Adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol.** Clinical Pharmacology & Therapeutics. 74, n. 1, p. 44-52, 2003.

KHAN S, DAR SA, MANDAL RK, JAWED A, WAHID M, PANDA AK, LOHANI M, MISHRA BN, AKHTER N, HAQUE S. **Angiotensin-Converting Enzyme Gene I/D Polymorphism Is Associated With Systemic Lupus Erythematosus**

Susceptibility: An Updated Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Front Physiol.* 2018 Dec 17;9:1793. doi: 10.3389/fphys.2018.01793. PMID: 30618805; PMCID: PMC6305102.

KIESELOVÁ, K.; SANTIAGO, F. J. J.; VENEREOLOGY. **Hemangiomas Infantis e Bloqueadores-Beta: 10 Anos Depois da Revolução Terapêutica.** *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology.* 77, n. 1, p. 47-54, 2019.

KIM, D. H.; KIM, C.; DING, E. L.; TOWNSEND, M. K. **Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis.** *Hypertension.* 62, n. 1, p. 27-32, 2013.

KIRNEW, M. D.; ASTRAUSKAS, J. P.; MONTANHA, F. P. **Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)–Revisão de Literatura.** *Revista Científica Eletrônica De Medicina Veterinária.* p. 1679-7353, 2011.

KOHLMANN JR, O.; COSTA GUIMARÃES, A.; CARVALHO, M. H. C.; CHAVES JR, H. d. C. **III Consenso Brasileiro de hipertensão arterial.** *Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia.* 43, p. 257-286, 1999.

KONG, D.R. *et al.* **β -2 Adrenergic receptor gene polymorphism and response to propranolol in cirrhosis.** *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 21, n. 23, p. 7191, 2015.

KOROLKOVAS, A.; MAGALI, B. d. A.; LIMA, F. J. R. r. b. m. **Novos diidropiridínicos bloqueadores do canal de cálcio.** *Revista Brasileira de Medicina.* p. 597-598. 1991.

LEITE, NEIVA *et al.* **Associação do gene ADRB2 com sobrepeso e asma em crianças e adolescentes e sua relação com a aptidão física.** *Revista Paulista de Pediatria,* v. 33, p. 381-386, 2015.

LEMOS, K. **Prevalência de fatores de risco para síndrome coronariana aguda em pacientes atendidos em uma emergência.** *Revista Gaúcha de Enfermagem.* 31, p. 129-135, 2010.

LIMA, J. M.; SERAFIM, P. V. P.; SILVA, I. D.; FORONES, N. M.. **Estudo do polimorfismo genético no gene p53 (códon 72) em câncer colorretal**. Arquivos de gastroenterologia. 43, p. 8-13, 2006.

MAGALHÃES, L. B. N. C. **Anti-hipertensivos**. Koogan ed. Rio de Janeiro: 2006.

MALACHIAS, M. V. B. J. A. b. d. c. **7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial: apresentação**. 107, p. XV-XIX, 2016.

MARTELLI, A. J. C.; RESEARCH, B. **Reflexo dos barorreceptores e homeostase da Pressão arterial**. 33, n. 3, 2013.

MILLS, K. T.; STEFANESCU, A.; HE, J. J. N. R. N. **The global epidemiology of hypertension**. Nature reviews nephrology. 16, n. 4, p. 223-237, 2020.

MIRANDA, CARLOS HENRIQUE. A **Jornada para o Controle da Hipertensão Arterial no Brasil**. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 120, n. 8, e20230533, ago. 2023.

MIZUIRI, S. **Renal hemodynamic changes induced by captopril and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism**. Nephron. 75, n. 3, p. 310-314, 1997.

NAKAI, K.; ITOH, C.; MIURA, Y.; HOTTA, K. **Angiotensin I converting enzyme gene deletion polymorphism is associated with serum ACE concentration and increased risk of CAD in Japanese people**. Circulation. 90, n. 5, p. 2199-2202, 1994.

NAKANO, Y.; OSHIMA, T.; HIRAGA, H.; MATSUURA, H. *et al.* **DD genotype of the angiotensin I-converting enzyme gene is a risk factor for early onset of essential hypertension in Japanese patients**. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 131, n. 6, p. 502-506, 1998.

NAKANO, Y., N; TETSUYA, O; MITSUAKI, W.; HIDEO M.; GORO K.; MASAYUKI K. **Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and acute response to captopril in essential hypertension**. American journal of hypertension. 10, n. 9, p. 1064-1068, 1997.

NEGI VS, DEVARAJU P, GULATI R. **Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism is not a risk factor for hypertension in SLE nephritis.** *Clin Rheumatol.* 2015 Sep;34(9):1545-9. doi: 10.1007/s10067-015-2954-6. Epub 2015 May 10. PMID: 25957879.

OSTMAN-SMITH, I. J. R. o. r. c. t. **Beta-blockers in pediatric hypertrophic cardiomyopathies.** *Recent clinicals trials.* 9, n. 2, p. 82-85, 2014.

PASSOS, V. M. d. A.; ASSIS, T. D.; BARRETO, S. M. J. E. e. s. d. S. **Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional.** *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* 15, n. 1, p. 35-45, 2006.

PESARO, A.; SERRANO, J.; NICOLAU, C. **Infarto agudo do miocárdio: síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST.** *Revista da Associação Médica Brasileira.* 50, p. 214-220, 2004.

PESARO, A. E. P., CAMPOS, P. C. G. D., KATZ, M., CORRÊA, T. D., & KNOBEL, E. **Acute coronary syndromes: treatment and risk stratification.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 20, p. 197-204, 2008.

PIEGAS, L. **Comportamento da síndrome coronariana aguda: resultados de um registro brasileiro.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 100, p. 502-510, 2013.

POLÓNIA, J., GONCALVES, F. R. **The historical evolution of knowledge of the involvement of neurohormonal systems in the pathophysiology and treatment of heart failure.** *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 38, n. 12, p. 883-895, 2019.

PONIKOWSKI, P., & JANKOWSKA, E. A. **Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure.** *Revista Española de Cardiología,* 68, n. 4, p. 331-337, 2015.

PÓVOA, THAÍS INACIO ROLIM *et al.* **Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA) como alternativa para confirmação diagnóstica de Hipertensão Arterial em adolescentes de uma capital brasileira com pressão de consultório elevada.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia,* v. 109, p. 241-247, 2017.

PREOBRAZHENSKIĖ DV, SIDORENKO BA. **Pobochnye éffekty blokatorov AT1-angiotenzinovykh retseptov** [Adverse effects of angiotensin II type 1 receptor blockers]. Kardiologiya. 2002;42(3):88-94. Russian. PMID: 12494195.

RIGAT, B.; HUBERT, C.; ALHENC-GELAS, F.; CAMBIEN, F. *et al.* **An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels.** Journal Clinical and investments. 86, n. 4, p. 1343-1346, 1990.

RIGATTO, K. V.; BOHLKE, M.; IRIGOYEN, M. C. J. R. S. C. d. R. G. d. S. **Sistema renina angiotensina: da fisiologia ao tratamento.** Revista da Sociedade de cardiologia do Rio Grande do Sul. 3, p. 1-5, 2004.

RIVAS ESTANY, E., HERNÁNDEZ GARCÍA, S. **Entrenamiento físico en la insuficiencia cardíaca crónica: fisiopatología y evolución clínica.** Medwave, 16, 2016.

SAINZ DE MEDRANO SAINZ JI, BRUNET SERRA M. **Influencia de la farmacogenética en la diversidad de respuesta a las estatinas asociada a las reacciones adversas.** Adv Lab Med. 2023 Oct 5;4(4):353-364. Spanish. doi: 10.1515/almed-2023-0064. PMID: 38106494; PMCID: PMC10724860. Atwood J. Management of Acute Coronary Syndrome. Emerg Med Clin North Am. 2022 Nov;40(4):693-706. doi: 10.1016/j.emc.2022.06.008. PMID: 36396216.

SÁNCHEZ-MARTELES, M., GRACIA, J. R., LÓPEZ, I. G. **Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca aguda: un mundo por conocer.** Revista Clínica Española, 216, n. 1, p. 38-46, 2016.

SANJULIANI, A.F.; et al. **Eixo renina-angiotensina-aldosterona: bases fisiológicas e fisiopatológicas.** Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ. Ano 10, Julho/Setembro 2011.

SANTOS, E. **Registro de síndrome coronariana aguda em um centro de emergências em cardiologia.** Arquivos brasileiros de cardiologia, 87, p. 597-602, 2006.

SANTOS, F. B. F.; BALZANELI, E. S.; D'ANDRADE, M. R. P. J. J. B. d. P. e. M. L. **Avaliação do perfil lipídico de pacientes diabéticos e hipertensos tratados com captopril.** Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial, 45, p. 207-212, 2009.

SANTOS, M. A.; SOUSA, M. T.; PEREIRA, I. S.; FONSECA, H. A. T. *et al.* **Efeitos adversos decorrentes do uso de anti-hipertensivos em pacientes de um ambulatório de atenção primária na cidade de Salvador-Bahia.** Brazilian journal de development. 7, n. 1, p. 88-104, 2021.

SANZ-ROSA, D. **Los receptores adrenérgicos em la enfermedad cardiovascular.** Hipertensión y riesgo vascular. 28, n. 2, p. 55-62, 2011.

SCALA, L. J. R. H. **Epidemiologia da hipertensão arterial no Brasil: prevalência.** Revista de hipertensão. 17, n. 3, p. 138-155, 2014.

SCHUNKERT, H.; HENSE, H.-W.; HOLMER, S. R.; STENDER, M. *et al.* **Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy.** New England Journal of medicine. 330, n. 23, p. 1634-1638, 1994.

SILVA, F. M. F., PESARO, A. E. P., FRANKEN, M., & WAJNGARTEN, M. **Tratamento atual da síndrome coronária aguda sem supra desnivelamento do segmento ST.** Einstein. 13, p. 454-461, 2015.

SILVA, P. H. R. **Mecanismos de regulação da pressão arterial em indivíduos hipertensos.** 2018. (Dissertação de mestrado) - Ciências da saúde, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

SINHA, A. D.; AGARWAL, R. J. C. **Clinical pharmacology of antihypertensive therapy for the treatment of hypertension in CKD.** Clinical Journal american society of nephology. 14, n. 5, p. 757, 2019.

SIPAHI, I.; DEBANNE, S. M.; ROWLAND, D. Y.; SIMON, D. I. *et al.* **Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials.** Lancet oncology. 11, n. 7, p. 627-636, 2010.

SOARES, D. A., TOLEDO, J. A. D. S., SANTOS, L. F. D., LIMA, R. M. B., & GALDEANO, L. E. **Qualidade de vida de portadores de insuficiência cardíaca.** Acta paulista de enfermagem. 21, p. 243-248, 2008.

SOUSA, CARLOS HUMBERTO DE SOUSA NETO, *et al.* **A Ação Dos Bloqueadores Dos Receptores De Angiotensina II Na Hipertensão Arterial.** *Anais da Semana Universitária e Encontro de Iniciação Científica (ISSN: 2316-8226)* 1.1 (2023).

TAVARES, J. R., & CARVALHO, A. C. **Antiplaquetários na Síndrome Coronariana Aguda.** Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. 17, p. 271-88, 2007.

TOMLINSON, B., JJ DALAL , J. HUANG , LP LOW , CG PARK , AR RAHMAN , EB REYES , AA SOENARTA , A. HEAGERTY & F. FOLLATH. **O papel dos β - bloqueadores no tratamento da hipertensão: um asiático perspectiva.** Pesquisa e opinião médica atual, 27:5, 1021-1033, DOI:10.1185/03007995.2011.562884. 2011.

UVA, M. S.; VICTORINO, P.; ROQUETTE, R.; MACHADO, A. **Investigação epidemiológica sobre prevalência e incidência de hipertensão arterial na população portuguesa—uma revisão de âmbito.** Revista Portuguesa de cardiologia. 33, n. 7-8, p. 451-463, 2014.

VIGNAL, A.; MILAN, D.; SANCRISTOBAL, M.; EGGEN, A. J. G. s. e. **A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics.** Genetics selection evolution. 34, n. 3, p. 275-305, 2002.

VILAS-BOAS, F., FOLLATH, F. **Tratamento atual da insuficiência cardíaca descompensada.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 87, p. 369-377, 2006.

XI, B.; HE, D.; WANG, Q.; XUE, J. **Common polymorphisms (rs2241766 and rs1501299) in the ADIPOQ gene are not associated with hypertension susceptibility among the Chinese.** Molecular Biology Reports. 39, p. 8771-8775, 2012.

YUAN, H. **Effects of Polymorphism of the $\beta 1$ Adrenoreceptor and CYP2D6 on the Therapeutic Effects of Metoprolol.** Journal of International Medical Research. 36, n. 6, p. 1354-1362, 2008.

ZHANG, F; DUAN, X.; ZHANG, M. **Influence of cyp2d6 and $\beta 2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms on the hemodynamic response to propranolol in chinese han patients with cirrhosis.** Journal of gastroenterology and hepatology. 31, n. 4, p. 829-834, 2016.

GÁSPÁR R, HAJAGOS-TÓTH J. **Calcium channel blockers as tocolytics: principles of their actions, adverse effects and therapeutic combinations.** Pharmaceuticals (Basel). 2013 May 23;6(6):689-99. doi: 10.3390/ph6060689. PMID: 24276256; PMCID: PMC3816733.

ZHOU B, CARRILLO-LARCO RM, DANAEI G, *et al.* **Tendências mundiais na prevalência da hipertensão e progresso no tratamento e controle de 1990 a 2019: uma análise conjunta de 1.201 estudos representativos da população com 104 milhões de participantes.** *Lanceta*. 2021; 398 :957–980.

ZHU Y, SWANSON KM, ROJAS RL, WANG Z, ST SAUVER JL, VISSCHER SL, *et al.* **Systematic review of the evidence on the cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided treatment for cardiovascular diseases.** Genet Med. 2019;22(3):475-86.

V diretrizes de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e III diretrizes de monitorização residencial da pressão arterial (MRPA). Arquivos Brasileiros de Cardiologia: Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Hipertensão e Nefrologia. 97: 1-24 p. 2011.