

Novos Marcadores de Espessamento Carotídeo na Hipertensão Arterial

New Markers of Carotid Thickening in Hypertension

Rui Póvoa¹

Universidade Federal de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Expressão de Proteína-1 Relacionada a Receptor de Lipoproteína de Baixa Densidade (LRP1) em Monócitos em Correlação com EIMC em Pacientes Mexicanos Hipertensos*

A hipertensão arterial foi considerada como importante fator de risco cardiovascular somente após os estudos de Framingham, pois se acreditava que era um “bem” necessário para uma boa perfusão tecidual.¹ Estes estudos emblemáticos de coorte em longo prazo sobre o sistema cardiovascular trouxeram dados que permitiram avaliar a interação de diversas outras doenças, tais como as dislipidemias e o diabetes, para a formação da placa de ateroma que é o passo inicial para as complicações cardiovasculares. Época em que o exame clínico era fundamental para detectarmos os marcadores de doença aterosclerótica.

Porém, com a evolução do conhecimento, os marcadores biológicos clínicos já não eram suficientes para prever o risco, pois precisamos cada vez mais articular medidas preventivas o mais precoce possível para um tratamento mais eficaz e uma melhor prevenção. Além disso, a interação meio ambiente com todos os seus fatores de risco e a genética se mostraram interativos e de fundamental importância no desenvolvimento da placa aterosclerótica. Para o lado da hipertensão ficou claro o componente genético com estimativa de herança de 15-40%, tanto que os irmãos apresentam uma taxa de concordância de risco para a doença com variações de 1,2 a 1,7.^{2,3}

Para entendermos este mecanismo extremamente complexo, que envolve diversas vias moleculares e bioquímicas, tais como o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), intimamente ligado à hipertensão, a análise de marcadores biomoleculares e/ou genéticos pode agregar conhecimento para desvendar as diversas vias que levam a aterosclerose.

Os fatores étnicos e raciais também contribuem, predispondo a maior prevalência de diversas doenças e entre elas a hipertensão. Exemplo disso são os afrodescendentes e os latinos com maior prevalência e gravidade, além de acentuação das comorbidades relacionadas à doença hipertensiva.^{4,5}

O objetivo do trabalho de Gamboa et al.,⁶ foi avaliar a associação de marcadores biomoleculares e genéticos com

a hipertensão arterial focando principalmente a espessura intima-média de carótida (EIMC) em mexicanos.⁶

A população mexicana tem uma mistura étnica de 65% de índios americanos, 31% de europeus, e 3% de africanos diferindo muito de outros países com predominância caucasiana, onde a maioria dos estudos é feita.⁷ Esta carga genética diversificada pode levar a um comportamento específico em termos de risco cardiovascular e de expressão de marcadores.

O EIMC que é um marcador de aterosclerose, correlaciona-se com um aumento de mortes e eventos cardiovasculares em adultos e também com anormalidades vasculares em crianças e adolescentes hipertensos.⁸ Lande et al. observaram que crianças ou adolescentes com EIMC acima do normal apresentavam hipertensão mais grave, e era independente da obesidade usualmente relacionada, nesta faixa etária, com a doença hipertensiva.^{9,10}

Gamboa et al.,⁶ encontraram no grupo de hipertensos valores maiores do EIMC e relacionaram ao aumento na expressão mRNA de LRP1 e a expressão de proteína LRP1 a qual apresentou valores elevados e muito evidentes nos hipertensos.

Os mecanismos pelo qual a hipertensão predispõe a aterosclerose ainda não estão bem esclarecidos, porém sabe-se que é multifatorial envolvendo diversas causas, desde aspectos endoteliais, lipídicos e genéticos. Entretanto a EIMC também aumenta como reação fisiológica vascular em adaptação ao aumento pressórico e ao progredir dos anos refletindo resposta adaptativa ao envelhecimento e ao estresse mecânico. Estes achados são interessantes mostrando estes marcadores mais elevados naqueles hipertensos com maior EIMC. Isto corrobora a teoria multifatorial da hipertensão e das lesões em órgãos-alvo, onde o perfil genético influencia profundamente a agressão vascular.^{11,12} Fato também encontrado em estudos experimentais em animais que mostraram que a LRP1 promove a entrada de lípidos em monócitos que migram ao vaso formando as células espumosas e assim a aterosclerose.¹³

Achado curioso foi na divisão dos grupos pelo sexo. A expressão mRNA de LRP1 em hipertensos foi significativamente maior em mulheres e pouco expressivo no homem, que foi praticamente igual aos normotensos. Isto dificulta o entendimento, pois carece de uma explicação objetiva desta diferença. Fato que não ocorreu na expressão de proteína LRP1, que se elevou no grupo hipertenso de forma similar em homens e mulheres. A média de idade dos hipertensos foi de 50,3 anos e possivelmente fatores hormonais ligados ao sexo feminino talvez possam estar envolvidos.

Neste estudo foi avaliado a angiotensina II (Ang II), visto a importância do SRAA na regulação da hipertensão. Verificaram

Palavras-chave

Hipertensão/epidemiologia; Monócitos; mRNA; Espessura Intima Media Carotídea; Marcadores Genéticos.

Correspondência: Correspondência: Rui Póvoa •

Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Universidade Federal de São Paulo - Rua Loeffgren, 1350. CEP 04040-001, Vila Mariana, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: rmspvoa@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201335>

uma relação positiva da Ang II com a expressão de LRP1, relacionando a pressão elevada como regulador da expressão de LRP1 mediado pela Ang II.

O SRAA é muito complexo e cada vez mais amplia os conhecimentos, pois novos dados são acrescentados na didática cascata bioquímica que se inicia com a renina e finaliza na aldosterona. A complexidade é tanta que o bloqueio único com os inibidores da enzima conversora da angiotensina ou dos bloqueadores AT1 da Ang II promovem benefícios clínicos fantásticos, entretanto o bloqueio duplo

apresenta resultados pífios ou até maléficos ao paciente. De tal forma, conclusões óbvias baseadas em aspectos fisiopatológicos não se aplicam plenamente para o SRAA.

O estudo apesar de complexo em análise dos dados, é um caminho para o desenvolvimento de novos marcadores em hipertensão arterial que possam nos guiar na procura de lesões a órgãos-alvos precoces que será traduzido em uma terapêutica mais precisa com metas mais otimizadas, beneficiando o paciente.

Referências

1. Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(1):206-11.
2. Mongeau JG, Biron P, Sing CF. The influence of genetics and household environment upon the variability of normal blood pressure: the Montreal Adoption Survey. *Clin Exp Hypertens A.* 1986;8(4-5):653-60.
3. Caulfield M, Munroe P, Pembroke J, Samani N, Dominiczak A, Brown M, et al. Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension. *Lancet.* 2003; 361(9375):2118-23.
4. Hall JL, Duprez DA, Barac A, Rich SS. A review of genetics, arterial stiffness, and blood pressure in African Americans. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012; 5:302-8.
5. Redmond N, Baer HJ, Hicks LS. Health behaviors and racial disparity in blood pressure control in the national health and nutrition examination survey. *Hypertension.* 2011;57(3):383-9.
6. Gamboa R, Jaramillo-Estrella MJ, Martínez-Alvarado MR, Soto ME, Torres-Paz YE, Gonzalo-Calvo D, et al. Expressão de Proteína-1 Relacionada a Receptor de Lipoproteína de Baixa Densidade (LRP1) em Monócito em Correlação com EIMC em Pacientes Mexicanos Hipertensos. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(1):56-65.
7. Johnson NA, Coram NA, Shriver MD, Romieu I, Barsh GS, London SJ, et al. Ancestral components of admixed genomes in a Mexican cohort. *PLoS Genet.* 2011; 7(12):e1002410.
8. Zielinski T, Dzielinska Z, Januszewicz A, Rynkun D, Makowiecka Ciesla M, Tyczynski P, et al. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients with coronary artery disease. *Am J Hypertens.* 2007; 20(10):1058-64.
9. Flynn JT. What is the significance of increased carotid intima media thickness in hypertensive adolescents. *Hypertension.* 2006; 48(1):23-4.
10. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension.* 2006; 48(1):40-4.
11. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Devenci M, Duzova A, Krmar RT, et al. 4C Study Consortium. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension.* 2013; 62(3):550-6.
12. Iwakiri T, Yano Y, Sato Y, Hatakeyama K, Marutsuka K, Fujimoto S, et al. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: findings from autopsy analysis. *Atherosclerosis.* 2012; 225(2):359-62.
13. Aledo R, Costales P, Ciudad C, Noé V, Llorente-Cortes V, Badimon L. Molecular and functional characterization of LRP1 promoter polymorphism c.1-25 C>G (rs138854007). *Atherosclerosis.* 2014; 233(1):178-85.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons