

Editora: Andréa Araujo Brandão

Influência dos polimorfismos dos genes dos receptores β -adrenérgicos na regulação cardiovascular e no desenvolvimento das doenças cardiovasculares

Polymorphisms of the adrenergic receptor and the influences on cardiovascular regulation and diseases

Magda Maya Atala¹, Fernanda M. Consolim-Colombo²

RECEPTORES ADRENÉRGICOS NO CONTROLE DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

A atividade simpática central e a periférica é mediada pela produção e pela liberação das catecolaminas, adrenalina, noradrenalina e dopamina, que atuam em receptores adrenérgicos (ADR) que se localizam tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto no componente periférico.

A maior parte das terminações simpáticas pós-ganglionares utiliza a noradrenalina como transmissor. A noradrenalina é armazenada em vesículas granulosas no botão sináptico; o potencial de ação causa o influxo de Ca^{2+} para a terminação nervosa e com subsequente fusão da vesícula com a membrana plasmática e exocitose da NA na fenda sináptica. A noradrenalina na fenda sináptica ativar os receptores adrenérgicos na membrana pós-sináptica, isto é, na célula efetora (receptores adrenérgicos pós-sinápticos tipo α e β) e também na membrana pré-sináptica, isto é, da própria terminação nervosa (receptor adrenérgico pré-sináptico α_2). A estimulação dos receptores adrenérgicos pós-sinápticos causam modificação do estado funcional das células efetoras; por exemplo: no nó sinusal causam aumento da frequência de despolarização das células do marca-passo cardíaco acarretando aumento da frequência cardíaca. Já a estimulação dos receptores adrenérgicos pré-sinápticos causam uma inibição da liberação exocitótica adicional da noradrenalina, diminuindo, portanto, a atividade simpática (efeito de retroalimentação negativa).

Os receptores **adrenérgicos** alfa (α) se apresentam na forma de dois subtipos: alfa1 (α_1), alfa2 (α_2), e os beta (β) adrenérgicos apresentam os subtipos beta1 (β_1) e beta2 (β_2). Esses receptores estão distribuídos de maneira diferente no corpo humano e apresentam funções distintas.

Receptores beta adrenérgicos são subdivididos em **β_1 , β_2 e β_3** codificados por genes localizados respectivamente nos cromossomos 10, 5 e 8. Esses receptores se diferenciam conforme sua função e localização; porém na maioria das vezes interagem entre si. Além de sua existência no coração, os receptores β_1 estão localizados nas adjacências imediatas das terminações nervosas adrenérgicas nos órgãos-alvo periféricos, isto é, nos rins, nas arteríolas, nas coronárias, no musculoesquelético, nas pulmonares, nas vísceras abdominais. Da mesma forma, os receptores β_2 distribuem-se em diversos órgãos (sistema genito-urinário, pulmões, gorduras), além dos vasos sanguíneos e coração. Quando na parede dos vasos, sua estimulação se associa à vasodilatação, e no coração participam do aumento do inotropismo e do cronotropismo.

No coração de humanos, tanto o β_1 quanto o β_2 coexistem, entretanto há o predomínio do β_1 . A relação entre receptores β_1 : β_2 varia muito, com um predomínio de β_1 (60%-70%) sobre β_2 (40%-30%) nos átrios e nos ventrículos (β_1 , 70%-80% e β_2 , 30%-20%). Delmonte *et al.* demonstraram a coexistência do β_2 e β_1 nos cardiomiócitos de ventrículo humano. De forma importante, Rodefeld *et al.* demonstraram que no nó sinoatrial

Recebido: 18/10/2007 Aceito: 12/11/2007

1 Doutora em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, médica-assistente da Cardiologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

2 Professora livre-docente em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, médica-assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração de São Paulo.

Correspondência para: Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Av. Dr. Arnaldo, 165 – 01246-000 – 2º andar, Diretoria do Serviço de Atendimento Especializado (DSAE). E-mail: magdamaya@ig.com.br

a densidade de receptores β é cerca de três vezes maior que no átrio adjacente. Embora o receptor β_1 predomine também nos átrios, a densidade do receptor β_2 é duas vezes e meia maior no nó sinoatrial comparada ao tecido atrial.

Os receptores adrenérgicos β_1 e β_2 induzem respostas cardiovasculares mediadas pela ação da NORA e ADR. Independentemente do subtipo, eles se acoplam à proteína Gs, que estimula a adenil ciclase levando a um aumento no AMPc intracelular. O aumento no AMPc ativa a proteína kinase A (PKA), a qual fosforila as proteínas da membrana e produz um aumento no influxo de cálcio (iCa, if) para dentro da célula. Estudos recentes têm demonstrado que a estimulação beta-adrenérgica também aumenta o influxo de potássio (iK). O estímulo beta-agonista aumenta o potencial de ação no NSA assim como a PKA, abreviando a duração do potencial de ação e levando a um efeito inotrópico e cronotrópico positivo tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

Embora haja um predomínio no coração do β_1 justificando sua importância, é interessante salientar que o receptor β_2 exibe um acoplamento funcional com a adenil-ciclase bem maior que o β_1 , sugerindo que a adenil-ciclase é preferencialmente ativada pelo estímulo da β_2 (β_2 é mais eficiente). Essa observação tem sido feita no átrio direito e no ventrículo de humanos, mas o mecanismo relacionado ainda não é conhecido. Estudos experimentais têm verificado que essa diferença pode ser justificada por diferenças na compartimentalização do AMPc produzido dentro dos cardiomiócitos.

Experimentos *in vitro* utilizando estimulação elétrica em miócitos do ventrículo e do átrio demonstraram que tanto os receptores β_1 quanto β_2 apresentam efeito inotrópico positivo no átrio e no ventrículo. Porém, enquanto que no átrio direito e esquerdo o estímulo inotrópico máximo é igual entre os dois receptores (β_1 e β_2), nos ventrículos somente a estimulação do receptor β_1 consegue o efeito inotrópico máximo. A estimulação farmacológica com catecolaminas evidenciou que a isoprenalina e a adrenalina conseguem evocar o efeito inotrópico positivo máximo nos dois receptores, enquanto que a NORA (o principal neurotransmissor do sistema nervoso simpático), induz seu efeito inotrópico positivo máximo predominantemente via β_1 .

A distribuição dos receptores β no coração pode se alterar de maneira heterogênea em situações patológicas ou pela influência de medicamentos, levando a uma diminuição em seu número de maneira seletiva. A diminuição na densidade dos receptores se dá em situações de excesso de estímulo como na hiperatividade simpática mediada pelo aumento excessivo de catecolaminas. Esse fenômeno é denominado *down-regulation*. É importante ressaltar que todos esses receptores participam do processo de *down-regulation* entre si, e cada receptor apresenta um comportamento distinto em relação ao *down-regulation*,

sendo demonstrada em vários estudos que esta é uma das grandes diferenças fisiológicas de cada receptor. Embora o receptor β_3 tenha sido encontrado nos vasos sanguíneos, realmente pouco se sabe de sua real presença e importância com relação ao sistema cardiovascular. Atualmente é reconhecida a participação dos receptores β_3 no metabolismo de lipídeos. E ele seria primariamente expressado nos tecidos adiposos branco e marrom, nos quais ele mediará a lipólise e termogênese quando estimulados pela noradrenalina. Recentemente, tem sugerido a existência de outro β -receptor: β_4 , presente no tecido adiposo marrom e mediando uma estimulação máxima lipolítica, entretanto, ainda se discute se esse tipo de receptor nada mais é que um estado particular do receptor β_1 .

POLIMORFISMO DOS GENES DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Na população em geral, encontram-se freqüentemente mutações nos genes capazes de causar um desarranjo de grande relevância (por ter um impacto do ponto de vista funcional) sem, contudo, estarem relacionadas a doenças tipicamente mendelianas. Com estudos feitos com base no mapeamento de polimorfismos de nucleotídeo único (SPN) foi possível detectar cerca de 80% de todos os polimorfismos do ácido desoxirribonucleico (DNA), geralmente tendo somente duas variantes (alelos) facilitando sua análise. Um polimorfismo ocorre quando há uma troca na seqüência de bases nitrogenadas localizadas no DNA de cromossomos homólogos, presente em pelo menos 1% da população.

A presença de determinados polimorfismos pode ter uma repercussão funcional relacionada ao produto final do gene, que pode ser mensurável e ter participação em algumas alterações relacionadas a um estado patológico. Por exemplo, determinou-se que o polimorfismo inserção/deleção (I/D) do gene da ECA tem uma capacidade de codificação variada desse gene, acarretando em uma alteração funcional na atividade plasmática e tecidual da enzima de conversão da angiotensina. Não obstante, a correlação direta entre polimorfismos e a presença de determinados fenótipos em estudos genéticos populacionais é muito difícil; provavelmente pela fragilidade em se determinar a relação causa-efeito.

Muitos genes estão envolvidos na regulação da atividade simpática e, dependendo de sua expressão, pode-se ter uma implicação funcional diferenciada. Estudos sobre o sistema adrenérgico vêm fortalecendo a hipótese de que variantes genéticas dos adrenoreceptores centrais ou periféricos têm um papel na fisiopatologia de doenças cardiovasculares como a HAS. Isso pode ocorrer por uma maior expressão desses genes levando ao aumento do tônus simpático ou uma predisposição a um maior incremento da atividade simpática diante de situa-

ções de estresse. Uma vez que a participação e a função dos receptores adrenérgicos têm sido amplamente reconhecida, muito se tem pesquisado sobre a influência dos polimorfismos desses receptores na regulação cardiovascular em humanos. Este artigo restringe-se aos polimorfismos β dos genes receptores adrenérgicos ($\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$) e sua repercussão no sistema cardiovascular, podendo estar associado não exclusivamente à HAS, mas também a fatores de riscos associados ao desenvolvimento desta, assim como ao aparecimento de lesões estruturais no sistema cardiovascular como HVE, IC e alterações na regulação autonômica.

POLIMORFISMOS DOS GENES DOS RECEPTORES $\beta 1$ ADRENÉRGICOS

Em relação aos receptores $\beta 1$, são encontrados dois tipos de polimorfismos: Ser49Gly e Arg389Gly. O polimorfismo Arg389Gly ocorre quando se tem a substituição da guanina pela citosina na posição 389 do gene $\beta 1$ (que se localiza no cromossoma 10) e a conseqüente troca do aminoácido glicina pela arginina na formação da molécula do receptor; portanto o alelo Gly389 é considerado o tipo selvagem (*wild type*). Existe uma diferença na função do receptor dependendo do tipo de alelo presente; a variante Arg389 quando estimulada por um $\beta 1$ agonista apresenta maior afinidade pela proteína G e maior ativação do sistema de sinalização intracelular dependente da via, induzindo a maior ativação da adenilciclase. É encontrado em uma frequência de 42% em afro-americanos e 27% em caucasianos. A presença do polimorfismo para o receptor $\beta 1$ adrenérgico do tipo Ser49Gly ocorre quando há a substituição da serina (AGC) pela glicina (GGC) (em virtude de troca dos aminoácidos adenina pela guanina) na posição 49 do cromossoma 10, localizado na região N-terminal, alterando assim a conformidade na transmembrana e região intracelular. Essa região é responsável para a ligação com catecolaminas e participa do mecanismo de *down-regulation* para esses receptores. O alelo mutante é o relacionado ao Gly49, e não há diferença em sua frequência quando comparados indivíduos caucasianos e afro-americanos. Estudos experimentais realmente vêm demonstrando uma diferença na capacidade de realizar *down-regulation* quando presente o alelo Gly49, apresentando inclusive maior atividade da adenilciclase quando células relacionadas à variante Gly49, por outro lado, essa variante também vem demonstrando maior sensibilidade ao efeito inibitório dos agonistas inversos (metoprolol). Embora ainda com dados conflitantes, alguns estudos revelaram a associação entre a presença do alelo Arg389Gly com HAS.

Foi verificado que em um grupo de voluntários sadios, divididos por serem homocigotos para Arg389 e Gly389, que não há diferença na PA e FC quando em repouso entre esses dois grupos, porém quando se administra atenolol, 25 mg, o grupo homocigoto Arg389, apresentou maior queda da PA.

Porém ao realizar exercício físico não houve diferença entre os dois grupos. Em outro estudo semelhante, desta vez administrando-se metoprolol, verificou-se que houve queda significativa maior da FC e da PA no grupo homocigoto para Arg389 quando comparado ao grupo Gly389.

Em um estudo prospectivo em 40 indivíduos com HAS, avaliou-se o impacto dos polimorfismos Gly389Arg e Ser49Gly para o efeito anti-hipertensivo do metoprolol.

Verificou-se que pacientes homocigotos para Arg389 tinham maior redução da PA em 24 horas e PA diastólica durante o dia do que os pacientes com alelo Gly389. E ao se realizar o estudo de haplótipos verificou-se que a presença do alelo Ser49 quando homocigoto (Ser49Arg389/Ser49Arg389) esteve associada a maior queda na PA diastólica quando heterocigota (Ser49Gly389/Gly49Arg389).

Em 2001, Bengtsson *et al.* realizaram um estudo caso-controle avaliando a associação da HAS com os polimorfismos $\beta 1$. O risco de desenvolver HAS para os indivíduos homocigotos Arg389 foi de 1,9 vez maior quando comparado com o *wild type* e o heterocigoto. Não foi encontrada nenhuma associação com o Ser49Gly. Apesar desse achado, nenhum outro estudo reforçou esse dado até então. Estudos realizados em humanos não revelaram diferença na FC basal nem induzida ao esforço quando estudado o polimorfismo Gly389Arg, inclusive quando infundido agonistas como a dobutamina.

Em outro estudo verificou-se que ao se infundir agonista beta (dobutamina) e posteriormente se administrar metoprolol, a contratilidade cardíaca diminuiu de maneira significativa o grupo homocigoto Arg389. Não obstante à importância do B1ADr em regular a FC e contratilidade cardíaca, até hoje nenhum estudo revelou de maneira isolada ou em associação a relação com a IC. Porém, Borjesson *et al.* em 2002 demonstraram que pacientes com IC homocigotos para Gly49 apresentavam menor mortalidade em cinco anos quando comparados com Ser49 (homocigoto ou heterocigoto).

Nesse mesmo ano, foi também demonstrado que indivíduos com IC (de origem isquêmica ou idiopática) homocigotos para Gly389 apresentavam prejuízo na capacidade de realizar exercício. E, de maneira interessante, verificou-se que a presença do Ser49Gly determinou pequena melhora no desempenho ao exercício nesses pacientes. Pois o haplótipo Ser49/Gly389 exibiu menor pico de VO₂ *versus* os pacientes com o haplótipo Gly49/arg389 que tinham melhor pico de VO₂. Nesse mesmo trabalho verificou-se que a presença do alelo arg389 esteve relacionada a maior PA sistólica que os pacientes heterocigotos ou homocigotos Gly389. Outro estudo de grande relevância clínica demonstrou que a combinação entre o polimorfismo $\alpha 2c$ com o $\beta 1$ Arg389 esteve associada a maior risco para IC (*Odds ratio* = 10,11, 95%, IC = 2,11 - 48, 53, p = 0,004). E esse

efeito foi sinérgico, pois isoladamente a presença do arg389 não demonstrou esse risco, sugerindo que a associação entre dois polimorfismos é mais forte quando isoladamente. Vários outros estudos não conseguiram demonstrar associação entre os β 1 ADRE com HAS IC e DAC. Em outro estudo, porém, foi verificada uma associação entre menor ocorrência de taquicardia ventricular em indivíduos com cardiomiopatia dilatada quando presente um ou dois alelos Gly389.

Alguns possíveis mecanismos foram associados às diferenças funcionais descritas em relação à presença dos polimorfismos dos receptores β 1. Sabe-se que o aumento da atividade nervosa simpática é um fenômeno presente fundamental em pacientes com IC. A noradrenalina, cuja liberação também é controlada pelos receptores α 2 (mecanismo de *feedback*), em uma ação tóxica para os miócitos, acelerando a apoptose *in vitro* e, este efeito é mediado pela estimulação dos receptores beta-adrenérgicos e envolve a via do AMPc e o influxo de cálcio. A apoptose das células miocárdicas é acelerada em diversas situações patológicas, como a HAS, a estenose aórtica, o infarto do miocárdio, IC, e é também influenciada por diversas substâncias (Angiotensina II, α -TNF, estresse mecânico, hipóxia e ANP). A maior estimulação isolada de β -adrenoreceptores pode ser uma das vias para a morte celular e, de fato, novos estudos vêm demonstrando que o uso de drogas que bloqueiam esses receptores, como betabloqueadores, podem reduzir significativamente a apoptose. Além disso, como já comentamos, alguns trabalhos demonstraram uma resposta distinta aos betabloqueadores dependendo da presença de determinado tipo de polimorfismo. Embora os dados ainda não sejam tão consistentes, eles indicam que a presença do polimorfismo β 1 tem um papel importante em indivíduos com IC. Apesar de ainda não sabermos as razões para tamanhas discrepâncias nas respostas desses receptores, podemos sugerir que ele esteja associado aos fatores de risco que podem modificar a evolução da doença, principalmente influenciar o tratamento.

POLIMORFISMOS DOS GENES DOS RECEPTORES β 2 ADRENÉRGICOS

Os receptores adrenérgicos β 2 (cujo gene localiza-se no cromossomo 5) têm papel importante na regulação da função cardiovascular. Estudos recentes demonstraram que os receptores β 2 apresentam diferentes polimorfismos. A possibilidade de que alterações na expressão ou propriedades dos receptores adrenérgicos β 2, em virtude de um SNP, possa influenciar a função cardiovascular ou contribuir para a fisiopatologia de diversas doenças como HAS, insuficiência cardíaca, obesidade, diabetes tipo II ou asma é uma idéia que tem atraído muito interesse nos últimos dez anos. Até o momento foram descritos 19 tipos de polimorfismos dos receptores adrenérgicos β 2, sendo que pelo menos três apresentam alterações funcionais.

Duas mutações de SNP que serão as de interesse neste artigo são as mais comumente estudadas e estão localizadas dentro de regiões codificadoras, na posição 46 (Arg/Gly, frequência do alelo 0,40/0,60) e na posição 79 (Gln/Glu, frequência do alelo 0,55/0,45) e têm como região regulatória imputada a região extracelular do receptor amino-terminal. Esses polimorfismos já foram previamente avaliados na literatura com relação à participação em respostas de dilatação vascular e em menor grau com relação ao controle da frequência cardíaca e da pressão arterial.

O polimorfismo do receptor β 2 tipo Gln27Glu ocorre em decorrência da troca do nucleotídeo arginina (A) pelo nucleotídeo guanina (G) no gene, com conseqüente substituição do aminoácido glutamina (Gln) pelo ácido glutâmico (Glu) quando da síntese protéica. A presença do aminoácido glutamina (Gln) é considerada o tipo selvagem, ou seja, o alelo mais freqüente na população, e a presença do ácido glutâmico (Glu) é considerada a mutação (o alelo menos freqüente na população).

O polimorfismo do receptor β 2 Arg16Gly ocorre em decorrência da troca do nucleotídeo citosina (C) pelo nucleotídeo guanina (G) no gene, com conseqüente substituição do aminoácido arginina (Arg) pela glicina (Gly) quando da síntese protéica. A presença do aminoácido arginina (Arg) foi inicialmente considerada o tipo selvagem, porém atualmente observou-se que, na verdade, esse alelo é o de menor freqüência, o que o colocaria na posição de mutante; apesar disso, ele permaneceu com a classificação de tipo selvagem, por ter sido assim inicialmente descrito.

IMPORTÂNCIA FUNCIONAL DOS POLIMORFISMOS DO RECEPTOR β 2

De um modo geral, a diferença funcional nesses receptores adrenérgicos β 2 se deve a uma alteração na sensibilização e ao *down-regulation* desses receptores em relação aos agonistas β 2 exógenos assim como catecolaminas endógenas.

Estudos *in vitro* demonstraram que o polimorfismo β 2 Gln27Glu não influencia a ligação do receptor com NORA nem as respostas de ativação máxima da adenil-ciclase induzida pelo isoproterenol. Entretanto, ele confere maior resistência ao fenômeno de *down-regulation* (diminuição do número de receptores disponíveis na membrana celular decorrente da internalização desses receptores) induzido pela estimulação pelas catecolaminas.

Sugere-se que a conformação alterada do receptor, associada à variante Glu27, possa resultar numa alterada susceptibilidade do receptor à degradação. Desta forma, especula-se que a responsividade do receptor β 2 seja maior em indivíduos com o polimorfismo Glu27 que nos indivíduos com o polimorfismo Gln27, em virtude de sua menor *down-regulation* pelas catecolaminas.

Estudos *in vivo* sobre a dessensibilização das variantes Gln27Glu e Arg16Gly do receptor β_2 em diferentes tecidos humanos produziram resultados conflitantes. Chong *et al.* demonstraram que em mastócitos pulmonares humanos as formas mutantes do receptor β_2 (Gly16 e Glu27) são resistentes à dessensibilização induzida pelo isoproterenol, comparadas com os tipos selvagens (Arg16 e Gln27). Por outro lado, Moore *et al.* evidenciaram que os receptores β_2 com o alelo Glu27 tinham maior dessensibilização que os receptores β_2 com Gln27.

Com relação ao polimorfismo β_2 Arg16Gly estudos *in vitro* demonstraram que a presença do Gly16 leva a um aumento na capacidade de *down-regulation* (menor densidade de receptor) quando comparado com Arg16. *In vivo*, em modelo dinâmico, o que se vê funcionalmente é que apesar de o *down-regulation* ser maior no alelo Gly16, funcionalmente, a resistência ocorre mais no grupo Arg16. Isto pode ser justificado pela ação das catecolaminas endógenas, que tem maior ligação e *down-regulation* para o alelo Gly16 e não para o Arg16, fazendo que quando se administra um agonista β_2 exógeno, a resposta de dessensibilização seja maior para o alelo Arg16, alterando, portanto, a resposta funcional que se esperava. Ou seja, o alelo Arg16 *in vivo* se comporta com prejuízo em sua função: menor vasodilatação ou taquifilaxia a agonistas β_2 .

A **implicação clínica** desses polimorfismos no controle cardiovascular e nas doenças cardiovasculares vem sendo alvo de grande interesse. Alguns estudos foram realizados, cujos resultados, por vezes, são divergentes. Comparando-se os diferentes polimorfismos β_2 (Arg16Gly e Gln27Glu), não se observou diferença na vasodilatação máxima induzida por β_2 agonistas, como a terbutalina, porém, ocorreram diferenças na sensibilização a essa droga. Os indivíduos com haplótipo selvagem (Arg16Arg/Gln27Gln) apresentaram maior sensibilidade quando comparados com Gly16Gly/Gln27Gln e Gly16Gly/Glu27Glu em resposta à administração venosa da terbutalina. Por outro lado, quando se administrou o β_2 agonista por via oral (uso crônico), observou-se que com o tempo ocorreu maior dessensibilização para Arg16Arg/Gln27Gln *versus* Gly16Gly/Gln27Gln, e quase ausente para Gly16Gly/Glu27Glu, levando a uma taquifilaxia ou resistência à ação desses receptores para β_2 agonistas. Outros estudos já demonstraram a influência do alelo Arg16, tanto heterozigoto quanto homozigoto, na dessensibilização em resposta ao uso crônico de β_2 agonistas (Arg16Arg e Arg16Gly).

A influência desse polimorfismo β_2 na reatividade vascular tem sido estudada. No estudo realizado em indivíduos jovens normotensos, a presença isolada da forma homozigota Gln27 e Arg16 apresentam menor vasodilatação arterial e venosa ao isoproterenol (estudo de fluxo sanguíneo em braço) que a forma homozigota Glu27 e Gly16

Recentemente, o mesmo resultado foi obtido em um estudo clínico realizado com mulheres obesas com idade entre 20 e 40 anos e de etnia variada. As mulheres quando homozigotas para Gly16 e Glu27 apresentaram maior vasodilatação muscular em resposta ao estresse mental e handgrip exercício (Gly16/Glu27 > Gly16/Gln27 e > Arg16/Gln27), o que foi atribuído à presença do alelo Glu27, e não ao Gly16. Não houve diferença na concentração das catecolaminas, no perfil metabólico e na atividade simpática por microneurografia.

Em relação à pressão arterial, um estudo realizado com indivíduos adultos entre 23 e 37 anos e sadios revelou que a forma homozigota para Gly16 apresentava maior aumento da PA sistólica e PA diastólica à infusão máxima de terbutalina e sem alteração na FC. A vasodilatação avaliada pela pletismografia foi menor no grupo Gly16, após infusão de terbutalina. Quando avaliado o códon 27 não houve diferença entre os dois grupos

Boerwinkle *et al.* estudaram 2.500 pessoas de 5.889 famílias e encontraram maior suscetibilidade em desenvolver HAS nos portadores do alelo Gly16 e Glu27. Outros estudos não mostraram resultado semelhante.

Estudos avaliando a influência metabólica desses polimorfismos mostraram que a presença do genótipo homozigoto Glu27 associava-se às alterações metabólicas, como maior peso em mulheres. Em homens, a presença do alelo Gln27 é que se relacionou à obesidade. A influência do códon 16 no perfil metabólico foi estudada em um trabalho realizado na Itália, com 571 indivíduos da população geral. Verificou-se a associação entre o maior nível de glicemia de jejum, assim como maior prevalência de DM com a presença de pelo menos um alelo Arg16 ($p < 0,05$). O códon 27 não influenciou o perfil metabólico para glicemia.

Castellano *et al.* demonstraram em uma população de caucasianos (italianos), entre 35 e 64 anos de idade, que a presença de dois polimorfismos (estudo de haplótipos), em sua forma homozigota para Arg16/Gln27, esteve relacionada a maior nível pressórico MAPA ($p = 0,03$). O interessante foi que quando se separaram os grupos pela idade média (49 anos), os indivíduos mais jovens (< 49 anos), com homozigose para Arg16, apresentaram tendência à maior prevalência de HAS ($p < 0,07$). Esse fato pode ser justificado, pois outros estudos sugerem que a hiperatividade simpática é principalmente observada em indivíduos jovens hipertensos, quando se verifica um aumento na atividade simpática periférica e maior nível circulante de catecolaminas. Esse estudo levanta uma questão importante que é da influência da idade na repercussão funcional dos receptores β_2 .

Estudos associando variabilidade da FC ainda são escassos quando se discute o papel dos polimorfismos β_2 . A influência hereditária na FC já foi demonstrada, sendo que a influência

genética pode explicar a variação da FC em 24% dos afro-americanos e 27% dos brancos. Em um estudo recente, a presença do alelo Arg16 foi responsável por um aumento de 1,32 de bpm a mais em indivíduos saudáveis enquanto que em hipertensos, ter o alelo Arg16 foi responsável por um decréscimo de 2,17 na FC. Apesar de não se ter uma lógica nesse resultado, é fato a presença desse genótipo na regulação de FC.

POLIMORFISMOS DOS GENES DOS RECEPTORES β 3 ADRENÉRGICOS

O **receptor β 3 adrenérgico** está localizado no cromossoma 8 p11.1-8p12. Especificamente esse receptor quando presente no tecido marrom e branco dos adipócitos está acoplado à proteína Gs (estimuladora) e à adenil-ciclase. A estimulação adrenérgica pela nora atinge níveis intracelulares de AMPc e leva à ativação da lipoproteína lípase hormônio-sensível que é responsável pela lipólise dos triglicérides.

Em 1995, foi descrito um polimorfismo localizado no códon 64 no início da primeira alça intracelular, onde o triptofano é substituído pela arginina (Trp64Arg). A frequência do alelo varia muito: 30% (índios PIMA) 19% em japoneses a 4,7% em franceses. Porém, ele é mais freqüente em populações de obesos. Ainda há conflitos nos dados experimentais a respeito da expressão desses receptores em relação aos agonistas. Enquanto uns estudos demonstraram que o alelo Arg64 tem função diminuída (menor acúmulo de AMPc), podendo inclusive secretar menos insulina basal, outros estudos não sustentaram esse resultado diante dos agonistas. Estudos iniciais descreveram associações entre indivíduos homocigotos para o Arg64 (mutante) e obesidade abdominal, maior capacidade de ganhar peso, resistência à insulina e menor taxa metabólica. Porém outros estudos ao analisarem os lipídeos, as lipoproteínas, a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose não revelaram diferenças entre os genótipos. Uma metanálise avaliando 9.238 indivíduos encontrou associação entre o alelo Arg64 e maior IMC, porém outra, incluindo 7.399 indivíduos não encontrou esse resultado. Quando se estudou indivíduos normotensos e sem dislipidemia ou diabetes, verificou-se que os indivíduos heterocigotos para Trp64Arg apresentaram maior nível sérico de tricilglicerol e ácidos graxos não-esterificados além de maior PA diastólica após infusão de pequena dose de adrenalina quando comparados com os homocigotos Trp64. Em relação à HAS, os dados são conflitantes, poucos estudos demonstraram maior frequência do alelo Arg64 com HAS, pois os estudos que revelaram essa associação tinham limitação metodológica, já que os indivíduos avaliados também apresentavam outros fatores de riscos para desenvolver HAS como obesidade, dislipidemia, hiperuricemia, ou seja, componentes de síndrome metabólica. A presença e a função dos β 3 receptores no coração humano ainda é questão de debate. Porém um estudo realizado em

indivíduos jovens saudáveis revelou que os indivíduos homocigotos para Arg64 apresentavam menos atividade do SNA ao repouso e, após estresse postural, maior atividade para e da atividade do sistema nervoso simpático.

CONCLUSÕES

- Existe uma correlação fisiopatológica entre aumento da atividade do sistema nervoso simpático com hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca, e todas essas alterações são marcadores de mau prognóstico cardiovascular.
- O mecanismo pelo qual o sistema nervoso simpático atua nos órgãos efetores (vasos e coração) é pela liberação de catecolaminas na sinapse do órgão efector onde se ligam a receptores específicos; existem vários tipos de receptores adrenérgicos, cuja ativação causa diferentes efeitos nas células efectoras.
- Genes de vários receptores adrenérgicos e também grande parte de seus polimorfismos já foram determinados e, finalmente, existem evidências de que diferentes polimorfismos estão associados a diferentes graus de atividade do receptor a nível celular, promovendo alterações na função do órgão com impacto variável no sistema que os integram.
- Há evidências de que alguns polimorfismos dos receptores adrenérgicos apresentam correlações com aspectos funcionais do SNS e com estados patológicos relacionados com hiperatividade simpática (elevação da pressão arterial, da frequência cardíaca, dos níveis circulantes de noradrenalina, hipertrofia do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca, obesidade, hiperinsulinemia), tanto em animais quanto em humanos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de muita informação disponível nesta revisão, esse assunto ainda tem muito a ser explorado até se concluir algo que realmente tenha um impacto terapêutico e principalmente preventivo na medicina atual. Ainda esperamos que novos estudos contribuam de maneira efetiva a fim de se demonstrar não somente uma relação de associação, mas principalmente uma relação de causa-efeito entre os polimorfismos dos receptores adrenérgicos e a repercussão funcional cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Kaplan NM. Primary Hypertension: Pathogenesis. In: Kaplan NM. Clinical Hypertension. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. p.41-99.
2. Victor RG, Mark AL. The sympathetic nervous system in human hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM (eds.). Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2.ed. New York: Raven Press Ltd. 1995. p.755-73.
3. Irigoyen MCC, Krieger EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Braz J Med Biol Res* 1998;31:1213-20.

4. Lopes HF, Bernardes Silva H, Consolim-Colombo FM, *et al.* Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive patients. *Brazilian J Med Biol Research* 2000;33:51-4.
5. Esler M. The sympathetic nervous system and catecholamine release and plasma clearance in normal blood pressure control, in aging and hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM (eds.). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2.ed. New York: Raven Press Ltd., 1995.
6. Krieger EM, Salgado HC, Michelini LC. Resetting of the baroreceptors. In: Gyton AC, Hall JE (eds.). *Cardiovascular Physiology IV. International Review of Physiology*. v.26. Baltimore: University Park Press, 1982. p.119-46.
7. Harrap SB. Hypertension: Genes versus environment. *Lancet* 1994;344:169.
8. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. For the ATRAMI Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-84.
9. Goodman, Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, A. Gilman, J.Hardman and L. Limbird (eds.). McGraw-Hill Press, 2001. p. 155-173.
10. Bylund DB, Regan JW, Faber JE, Hieble JP, Triggle CR, Ruffolo RR Jr. Vascular α -adrenoceptors: from the gene to the human 1995;73:533-43.
11. Brodde OR, Bruck H, Leineweber K, Seyfarth T. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *BasicResCardiol* 2001;96:528-38.
12. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, *et al.* Synergistic polymorphisms of Beta 1 e alfa 2. *NEJM* 2002;347:1135-42.
13. Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Ver* 1999;51:651-89.
14. Kirsten Leineweber, Otto-Erich Brodde. Beta2-adrenoceptor polymorphisms: Relation between in vitro and in vivo phenotypes. *Life Science* 74 2004;2803-14.
15. Small KM, Dennis W. McGraw, Stephn B. Liggett. Pharmacology and Physiology of Human Adrenergic Receptor Polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:381-411.
16. Leineweber K, Büscher R, Bruck H, Brodde OE. β -Adrenoceptor polymorphisms Naunnyn-Schmiedeberg's *Arch Pharmacol* 2004;369:1-22.
17. Kristina Bengtsson, Olle Melander, Marju Orho-Melander, *et al.* Polymorphism in the β 1-Adrenergic Receptor Gene and Hypertension. *Circulation* 2001;104: 187-90.
18. Wagoner LE, Craft LL, Zengel P, *et al.* Polymorphisms of the beta1-adrenergic receptor predict exercise capacity in heart failure. *Am Heart J* 2002; 144:840-46.
19. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, *et al.* Gly16 + Glu 27 2- adrenoceptor polymorphisms caused increased forearm blood flow responses to mental stress and handgrip in humans. *J Appl Physiol* 2005;98:787-94.
20. Tomaszewski M, Brian NJR, Fadi J. Charchar and Anna f Dominiczak. Essential hypertension and beta2- Adrenergic Receptor Gene: Linkage and Association Analysis. *Hypertension* 2002;40:286-91.
21. Pereira AC, Marcilene S, Floriano, *et al.* Beta2 adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population. *Hypertension* 2003;42(4):685-92.
22. Castellano M, Agabiti-Rosei E. β 2-Adrenergic Receptor Gene Polymorphism, Age, and Cardiovascular Phenotypes. *Hypertension* 2003;41:361-7.