



## C A P Í T U L O   3

# A INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS NOS GENES ACE, AGT E NOS3 NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

**João Victor Heringer Rosa**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/3509546329347008>

**Anita Vargas de Castro**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/1195734424763688>

**Isabela de Sousa Bianchini Marins**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/7990936467551454>

**Felipe Ataides Mion**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/7872816116901364>

**Taissa dos Santos Uchiya**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/5459231030828624>

**Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

**Iúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

**Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

**RESUMO:** A Hipertensão Arterial (HA) é uma condição multifatorial e um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, com forte contribuição genética associada a genes do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), como *ACE* e *AGT*, e ao gene *NOS3*. Esta pesquisa foi conduzida por meio de uma revisão da literatura para investigar a influência de polimorfismos nos genes *ACE*, *AGT* e *NOS3* no desenvolvimento da HA. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e BVS, com filtros de artigos entre 2019 e 2024, e incluiu apenas estudos primários que abordam diretamente a associação dos polimorfismos com a HA. Os resultados indicaram que o polimorfismo I/D no gene *ACE*, particularmente o genótipo DD, está associado a um maior risco de hipertensão, embora essa associação varie conforme fatores ambientais e interações genéticas. O gene *AGT* também mostrou associação com a hipertensão, especialmente o polimorfismo rs699. O gene *NOS3*, embora com resultados variados, foi implicado na modulação da hipertensão, especialmente em relação a complicações cardiovasculares como a hipertrofia do ventrículo esquerdo. Conclui-se que os polimorfismos nesses genes têm papel significativo na HA, e que a interação entre esses genes pode influenciar o risco e a gravidade da doença. No entanto, devido a heterogeneidades dos estudos utilizados, é necessário a realização de novos estudos padronizados para validar as associações encontradas. Essas descobertas destacam a importância de entender a genética da hipertensão para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

**PALAVRAS-CHAVE:** *ACE* 1. *AGT* 2. Genética 3. Hipertensão 4. *NOS3* 5.

## THE INFLUENCE OF POLYMORPHISMS IN THE *ACE*, *AGT*, AND *NOS3* GENES ON ARTERIAL HYPERTENSION

**ABSTRACT:** Arterial Hypertension (HA) is a multifactorial condition and one of the main risk factors for cardiovascular diseases, with a strong genetic contribution associated with genes from the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (SRAA), such as *ACE* and *AGT*, as well as the *NOS3* gene. This research was conducted through a literature review to investigate the influence of polymorphisms in the *ACE*, *AGT*, and *NOS3* genes on the development of HA. The search was performed in the PubMed and BVS databases, with filters for articles published between 2019 and 2024, and included only primary studies that directly addressed the association between these polymorphisms and HA. The results indicated that the I/D polymorphism in the *ACE* gene, particularly the DD genotype, is associated with a higher risk of hypertension, although this association may vary according to environmental factors and gene-gene interactions. The *AGT* gene also showed an association with hypertension, especially the rs699 polymorphism. In turn, the *NOS3* gene, despite mixed findings, was implicated in the modulation of hypertension, particularly regarding cardiovascular complications such as left ventricular hypertrophy. It is concluded that polymorphisms

in the *ACE*, *AGT*, and *NOS3* genes play a significant role in arterial hypertension, and that interactions among these genes may influence the risk and severity of the disease. However, due to the heterogeneity of the studies analyzed, further standardized studies are necessary to validate the observed associations. These findings underscore the importance of understanding the genetics of hypertension to develop more effective therapeutic strategies.

**KEYWORDS:** *ACE* 1. *AGT* 2. Genetics 3. Hypertension 4. *NOS3* 5.

## 1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma condição multifatorial que representa um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, acometendo milhões de pessoas em todo o mundo (Mulerova et al., 2020; Zhang et al., 2019). Estudos têm apontado uma forte contribuição genética na predisposição ao seu desenvolvimento, sendo os genes relacionados ao sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) os mais amplamente investigados (Zhang et al., 2019).

Entre os genes associados ao SRAA, destacam-se os da enzima conversora de angiotensina (*ACE*) e da angiotensinogênese (*AGT*), que atuam na regulação da pressão arterial por meio de mecanismos como a vasoconstrição e a retenção de sódio (Akash et al., 2023; Birhan et al., 2022).

O gene *ACE*, componente-chave do SRAA, codifica uma enzima que converte angiotensina I em angiotensina II, um potente vasoconstritor (Udosen et al., 2021). Sua relevância em doenças cardiovasculares é evidenciada, em parte, pela presença de um polimorfismo de inserção/deleção (I/D) em seu ítron 16 (NIH, 2025a; Mulerova et al., 2020). Este polimorfismo, situado em sua região não codificante, resulta na variação da presença ou ausência de um fragmento de DNA de 287 pares de bases (pb), a qual está associada à concentração plasmática dessa enzima, a variações nos níveis circulantes de *ACE*, à modulação da pressão arterial e, consequentemente, à hipertensão arterial (NIH, 2025a).

O gene *AGT*, por sua vez, codifica a proteína precursora do angiotensinogênio, cuja síntese é estimulada em resposta à redução da pressão arterial (PA). (NIH, 2025b; Li et al., 2022). Esta proteína exerce um papel fundamental no SRAA, pois é a partir dela que serão sintetizadas as angiotensinas I e II, que atuam na regulação da pressão arterial por meio da vasoconstrição e da retenção de sódio-água (Akash et al., 2023; Li et al., 2022; Sharma et al., 2024). Diante dessa função, diversas mutações nesse gene têm sido associadas à suscetibilidade à hipertensão. Entre elas, destaca-se o polimorfismo rs699, um dos mais estudados por sua relação com o aumento da expressão do angiotensinogênio e à elevação dos seus níveis plasmáticos, contribuindo para o aumento da PA por meio da vasoconstrição (Zhang et al., 2021; Chaimati et al., 2023).

Além desses genes pertencentes ao SRAA, destaca-se o gene da óxido nítrico sintase endotelial (*NOS3*), que embora não integre esse sistema, também tem sido amplamente estudado devido ao seu papel na modulação da função endotelial. (Li et al., 2021; Masilela et al., 2021). Nesse sentido, o *NOS3* codifica a enzima responsável por catalisar a conversão de l-arginina em NO endotelial, um importante vasodilatador que contribui para a homeostase cardiovascular e a redução da pressão arterial (Li et al., 2023).

Diante do exposto, estudos indicam que variantes genéticas em *NOS3* podem reduzir a disponibilidade do NO, favorecendo a vasoconstrição e o aumento da pressão arterial (Li et al., 2021). Devido a isso, polimorfismos nesse gene têm sido associados em mecanismos fundamentais na fisiopatologia da hipertensão, como disfunção endotelial e aumento da resistência vascular (Li et al., 2023; Wu et al., 2021; ZAKIROVA et al., 2024).

Além disso, os genes *AGT* e *ACE* podem interagir e formar uma rede funcional de interação entre si. Dessa forma, é possível que a presença simultânea de variantes de risco nesses genes possa exercer efeito aditivo ou sinérgico, intensificando a predisposição à hipertensão (Li et al., 2021).

Portanto, investigar o impacto funcional dos polimorfismos nos genes *ACE*, *AGT* e *NOS3* permite não apenas compreender melhor os mecanismos fisiopatológicos da HA, como também identificar marcadores genéticos de risco e potenciais alvos terapêuticos. A partir disso, este trabalho tem como objetivo revisar as evidências atuais sobre os polimorfismos em *ACE*, *AGT* e *NOS3*, enfatizando sua relação com a regulação do SRAA, o equilíbrio vascular e o desenvolvimento da hipertensão arterial.

## 2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa de literatura com o intuito de reunir e sintetizar evidências teóricas e empíricas sobre a influência de polimorfismos genéticos nos genes *ACE*, *AGT* e *NOS3* no desenvolvimento e manejo da hipertensão arterial. A revisão foi conduzida em conformidade com as etapas clássicas deste tipo de estudo: definição da pergunta norteadora, seleção das bases de dados, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, extração e análise dos dados e síntese dos achados.

A pergunta norteadora formulada foi: “Como polimorfismos genéticos nos genes *ACE*, *AGT* e *NOS3* influenciam na hipertensão arterial?”.

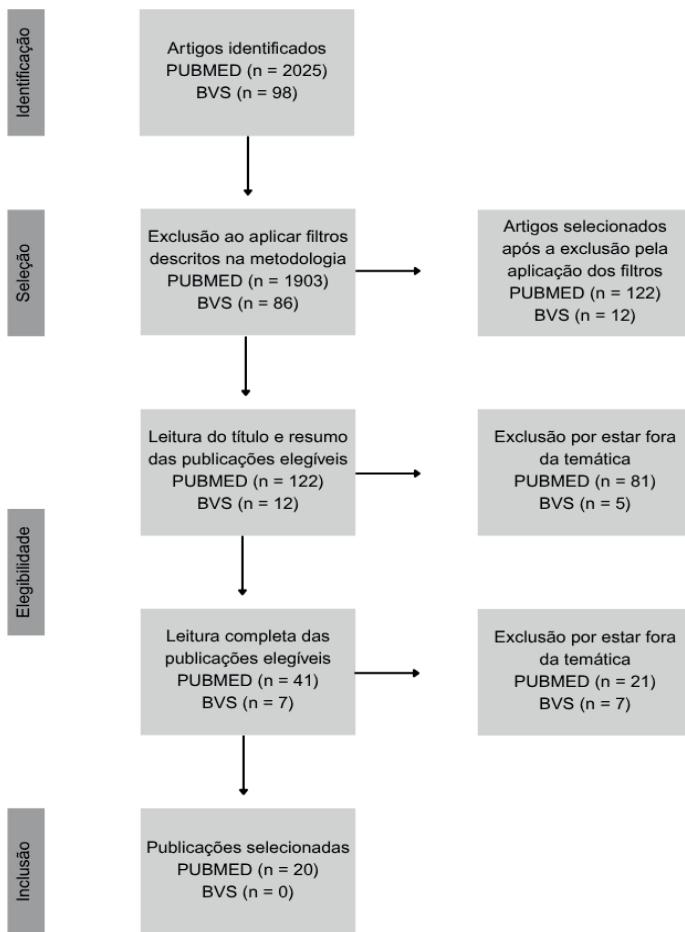
A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com acesso às bases MEDLINE e LILACS, respectivamente. Utilizaram-se os seguintes descritores, combinados por operadores booleanos: (“Polymorphism\*”) AND (“Hypertension” OR “High Blood Pressure”) AND (“ACE”

OR “Angiotensin I converting enzyme” OR “AGT” OR “Angiotensinogen” OR “NOS3” OR “nitric oxide synthase 3”). Foram aplicados filtros para restringir os resultados a publicações entre 2019 e 2024, disponíveis gratuitamente em texto completo, nos idiomas português, inglês ou espanhol.

Foram incluídos apenas estudos primários que investigavam diretamente a associação entre os polimorfismos genéticos nos genes *ACE*, *AGT* e *NOS3* e a hipertensão arterial. Excluíram-se revisões, estudos secundários e artigos que não apresentavam relação direta com a pergunta de pesquisa ou que não estavam disponíveis na íntegra.

O processo de seleção ocorreu em duas etapas. Na primeira, realizou-se a triagem dos títulos e resumos, com a exclusão de duplicatas e de artigos que não atendiam aos critérios estabelecidos. Na segunda etapa, os estudos elegíveis foram analisados na íntegra para confirmação de sua pertinência, sendo os selecionados submetidos à avaliação crítica e extração dos dados relevantes.

A análise dos dados foi conduzida de forma descritiva, visando à sistematização das principais evidências sobre a influência dos polimorfismos genéticos nos genes investigados na fisiopatologia da hipertensão arterial. Os achados foram organizados com base nos aspectos metodológicos dos estudos e nos desfechos relatados.



**Figura 1:** Processo de seleção dos artigos na base de dados PUBMED e BVS, 2025.

**Fonte:** Produção própria

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados encontrados na revisão de literatura estão contidos na tabela abaixo, a qual apresenta os estudos organizados cronologicamente conforme o ano de publicação. Para cada estudo, são informados o nome dos autores, os genes investigados, o delineamento do estudo e os principais achados. Essa sistematização tem como finalidade evidenciar as relações entre polimorfismos genéticos e a hipertensão arterial em diferentes populações, contribuindo para o entendimento dos fatores genéticos envolvidos nessa condição multifatorial.

Nome e Ano do Estudo	Gene Estudado	Delineamento do Estudo	Resultados
Zhang et al., 2019	ACE, AGT	Estudo transversal com 1.465 participantes	Prevalência de hipertensão de 47%; população mais idosa e com maior propensão ao sobre peso/obesidade; maior prevalência de hipertensão em comparação com outras populações.
Patel et al., 2020	ACE	Caso-controle com 571 participantes	Associação significativa entre o genótipo DD e o fenótipo hipertensivo; frequência aumentada do alelo D e genótipo DD.
Mulerova, 2020	ACE, AGT, AGTR	Coorte com 1.409 adultos indígenas da Rússia	Associação do polimorfismo do gene AGTR1 com hipertensão; genótipo DD do gene ACE associado a maiores níveis de renina entre os Shors.
Masilela, 2021	NOS3	Estudo transversal com 284 participantes da tribo Nguni na África do Sul	Não foi estabelecida associação entre rs2070744 (NOS3) e a resposta ao Enalapril.
Neto, 2021	NOS3	Estudo transversal com 1.021 mulheres	SNPs NOS3 rs1799983, TCF7L2 rs7903146 e IGFBP3 rs11977526 associados à maior prevalência de hipertensão.
Li, 2021	AGT	Caso-controle com 200 pacientes	Polimorfismo rs2493134 no gene AGT associado ao aumento do risco de hipertensão em residentes do planalto Qinghai-Tibete.
Udosen, 2021	ACE	Análise <i>in silico</i> de 80 SNPs da base de dados NCBI	Os SNPs identificados podem alterar a estrutura e a função da proteína codificada pelo gene ACE1. Isso pode, subsequentemente, servir como base para o aprimoramento da descoberta de medicamentos eficazes e para o direcionamento da patogênese envolvendo o ACE1.
Birhan et al., 2022	ACE	Caso-controle com 64 hipertensos e 64 controles	Maior frequência dos genótipos DD e do alelo D entre hipertensos.
Zhang, 2022	ACE	Caso-controle com 725 participantes na China	Genótipo DD do ACE associado à suscetibilidade à hipertensão essencial; associação com CYP11B2-344T/C.
Sydorchuk, 2022	NOS3	Caso-controle com 100 pacientes com hipertensão essencial	Polimorfismo rs2070744 do NOS3 associado à redução de metabólitos do óxido nítrico (NO).
Chaimati, 2023	AGT, AGTR	Coorte com 354 homens de 45–60 anos	Polimorfismos AGT rs699 e AGTR1 rs5186 associados à hipertensão e à síndrome metabólica.
Li, 2023	NOS3	Caso-controle com 695 participantes (353 casos, 342 controles)	Genótipos TG/GG do rs1808593 associados à redução do risco; genótipo TT do rs7830 aumentou o risco de hipertensão.
Wang, 2023	ACE, AGTR	Estudo transversal com 354 pacientes hipertensos da etnia Han	Frequências elevadas de ADRB1 (1165G>C) e CYP3A5*3 em hipertensos; maior sensibilidade a betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio.
Akash, 2023	AGT	Caso-controle com 300 pacientes	Genótipo C/T do AGT T174M (rs4762) associado à hipertensão e hipertensão diabética.

Li Wang et al., 2023	ACE	Caso-controle com 500 participantes (400 hipertensos, 100 controles)	Não houve diferenças significativas entre os grupos para os polimorfismos analisados.
AL-Eitan et al., 2024	ACE	Caso-controle com 200 hipertensos e 180 controles	Associação de SNPs do gene ACE com risco de hipertensão na Jordânia.
Razaq et al., 2024	ACE	Estudo transversal com 181 indivíduos (121 hipertensos, 60 normais)	Genótipos DD e alelo D fortemente associados à hipertensão; níveis de ECA no soro variam conforme o genótipo.
Zakirova, 2024	AGT, NSO3, AGTR	Caso-controle com 227 indivíduos (179 hipertensos, 48 controles)	Correlação entre AGT 521 C>T e hipertensão em população uzbeque.
Rodrigues, 2024	NSO3	Ensaios clínicos randomizados com 73 mulheres fisicamente inativas	Resultados inconclusivos para os polimorfismos do NOS3 (-786T>C e 894G>T).
Sharma, 2024	AGT	Caso-controle com 487 pacientes sul-africanos	Polimorfismos do gene AGT não influenciaram o risco de hipertensão na população estudada.

## Polimorfismos no gene *ACE* e a Hipertensão Arterial

Os estudos incluídos nesta seção exploram o papel dos polimorfismos no gene da enzima conversora de angiotensina (ACE), especialmente o polimorfismo de inserção/deleção (I/D), no desenvolvimento e manejo da hipertensão arterial (HA). Ainda que os resultados apresentem variações, padrões comuns podem ser identificados.

Três dos estudos analisados (Patel et al., 2020; Li Wang et al., 2023; Birhan et al., 2022) apontam evidências de que o genótipo homozigoto DD e o alelo D do polimorfismo I/D estão associados a um risco aumentado de hipertensão arterial. Patel et al. (2020) observaram essa associação especialmente entre homens, enquanto Birhan et al. (2022) relataram uma frequência significativamente maior do genótipo DD entre hipertensos, com risco até quatro vezes maior quando comparado a normotensos. Li Wang et al. (2023), embora não tenham encontrado efeito isolado da variante do gene *ACE*, demonstraram que sua influência se torna relevante quando considerada em interação com outros genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), como *AGT* e *AT1R*. Esses achados sugerem que o polimorfismo I/D, sobretudo em sua forma DD, pode contribuir para a elevação da pressão arterial, seja de maneira direta ou em sinergia com outros fatores genéticos.

Por outro lado, os estudos de Zhang et al. (2019) e AL-Eitan et al. (2024) não identificaram associações estatisticamente significativas entre os polimorfismos do gene *ACE* e hipertensão. Zhang et al. (2019), em um estudo transversal com grande amostragem, destacaram que fatores ambientais como estilo de vida, obesidade e tabagismo mostraram impacto mais relevante sobre a pressão arterial do que

os loci genéticos isolados analisados. AL-Eitan *et al.* (2024), por sua vez, avaliaram polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) específicos (rs4359, rs4344, rs4343 e rs4363), e embora tenham identificado pequenas associações com variações pressóricas, estas não foram suficientes para estabelecer um vínculo conclusivo entre os polimorfismos do gene *ACE* e a *HA*.

De maneira geral, há evidência consistente de que o alelo D, particularmente no genótipo DD, está associado a maior risco de hipertensão em algumas populações. No entanto, essa associação não se verifica de forma universal e sua expressão pode depender de fatores contextuais e biológicos adicionais. Estudos que consideram apenas o gene *ACE* de forma isolada podem não captar a complexidade poligênica da hipertensão, conforme demonstrado por Li Wang *et al.* (2023), que evidenciaram o papel de interações gênicas no risco cardiovascular.

### Polimorfismos no gene *NOS3* e a Hipertensão Arterial

A partir da análise de cinco estudos selecionados, é possível observar uma diversidade metodológica e populacional que contribui para uma visão multifacetada sobre o papel do *NSO3* na regulação da pressão arterial.

Zakirova *et al.* (2024) realizaram um estudo caso-controle com 227 indivíduos (179 pacientes hipertensos e 48 controles saudáveis), no qual investigaram a associação de variantes nos genes *AGT*, *AGTR* e *NSO3*. O estudo identificou quatro variantes polimórficas no gene *NSO3* (rs3918227, rs1808593, rs7830, rs891512), destacando associação significativa de algumas dessas variantes com a hipertrofia do ventrículo esquerdo e o alto índice de massa corporal (IMC), fatores que agravam a hipertensão. Esses achados reforçam o papel potencial do *NSO3* não apenas na predisposição à *HA*, mas também em suas complicações cardiovasculares. Destaca-se ainda que o haplótipo CATT (envolvendo múltiplos SNPs) foi mais frequente nos hipertensos, sugerindo um possível marcador genético de risco.

Rodrigues *et al.* (2024), por outro lado, avaliaram a resposta ao treinamento físico combinado em 73 mulheres hipertensas com diferentes genótipos do *NSO3*. Os resultados indicaram que, independentemente da variante genética, o exercício físico teve efeito positivo sobre a pressão arterial. Contudo, os genótipos influenciaram a magnitude da resposta, sugerindo que o polimorfismo do *NSO3* pode modular a eficácia de intervenções não farmacológicas. Esse dado é particularmente relevante para o manejo individualizado da hipertensão, enfatizando a importância da medicina personalizada.

No estudo transversal conduzido por Masilela *et al.* (2021) com 284 indivíduos da tribo Tsonga (África do Sul), não foi observada associação significativa entre os polimorfismos do gene *NSO3* e a hipertensão. Essa ausência de correlação pode

ser atribuída a particularidades genéticas da população estudada, reforçando a importância da diversidade étnica nas pesquisas genômicas. Esse achado evidencia uma lacuna relevante: a influência da ancestralidade genética na expressão e no impacto funcional dos polimorfismos, aspecto ainda pouco explorado em estudos populacionais diversos.

Sydorchuk *et al.* (2022), por sua vez, encontraram correlação entre a presença de polimorfismos do *NSO3* e marcadores de disfunção endotelial, como ICAM-1, e a gravidade da hipertensão essencial. Esses dados sustentam a hipótese de que o *NSO3* influencia a progressão da doença via comprometimento da função endotelial, mecanismo central na fisiopatologia da hipertensão. O estudo ainda evidenciou diferenças importantes entre pacientes com diferentes graus da doença, reforçando o valor prognóstico dos SNPs investigados.

Por fim, Li *et al.* (2023) realizaram um estudo com 695 participantes (353 casos e 342 controles), no qual também identificaram associação significativa de polimorfismos específicos (como rs1808593, rs7830 e rs891512) com maior risco de hipertensão, especialmente quando combinados em determinados haplótipos. Essa convergência com os dados de Zakirova *et al.* (2024) fortalece a consistência desses marcadores como potenciais biomarcadores genéticos para triagem de risco.

Em conjunto, os estudos analisados sugerem que os polimorfismos do gene *NSO3* estão implicados na suscetibilidade, na gravidade e na resposta terapêutica da hipertensão arterial. No entanto, os achados são, em parte, conflitantes, especialmente quanto à ausência de associação encontrada em Masilela *et al.* (2021). Tal disparidade pode decorrer de diferenças metodológicas (tipo de estudo, tamanho amostral), de variações genéticas entre populações ou da interação gene-ambiente, frequentemente negligenciada nas análises.

## Polimorfismos nos genes *AGT* e *AGTR* e a Hipertensão Arterial

A influência dos polimorfismos nos genes *AGT* e *AGTR* sobre o desenvolvimento e o controle da hipertensão arterial tem sido objeto de estudo em diferentes contextos populacionais. Os achados dos estudos analisados nesta revisão permitem identificar padrões importantes, embora também revelem divergências e lacunas que justificam investigações futuras mais padronizadas e robustas.

Dois estudos - Chaimati (2023) e Sharma (2024) - destacaram de forma consistente o papel dos polimorfismos *AGT* rs699 e *AGTR1* rs5186 como fatores associados à elevação da pressão arterial. Chaimati (2023), em uma coorte composta por 354 homens entre 45 e 60 anos, encontrou que esses polimorfismos não apenas aumentavam o risco de hipertensão, mas também estavam associados a menor eficácia de tratamento com determinados anti-hipertensivos, evidenciando uma

possível aplicação clínica dos achados no manejo individualizado da doença. De forma complementar, Sharma (2024), em um estudo caso-controle com 487 pacientes sul-africanos, identificou associação significativa entre o SNP rs2004776 (gene *AGT*) e o risco de hipertensão, reforçando o papel preditivo de variantes genéticas em populações não europeias, frequentemente sub-representadas em estudos genéticos.

Os resultados de Zakirova (2024) também apontam na mesma direção, ao confirmar que quatro variantes polimórficas dos genes *AGT* e *AGTR* estavam significativamente associadas ao risco cardiovascular. Neste estudo, realizado com 227 indivíduos, sendo 179 hipertensos, destacou-se a associação entre genótipos específicos e indicadores como IMC e massa ventricular esquerda, sugerindo que tais variantes não apenas influenciam a pressão arterial, mas também estão implicadas em remodelações cardíacas estruturais. Este achado amplia o escopo dos efeitos dos polimorfismos, indo além da PA e alcançando desfechos cardiovasculares mais amplos.

Já o estudo de Mulerova (2020), conduzido com uma população indígena russa ( $n = 1409$ ), também encontrou associação entre o polimorfismo *AGTR1* e a hipertensão, porém com especificidades étnicas e ambientais importantes. O genótipo D/D do gene *ACE* e variantes do gene *AGTR1* estavam associados à elevação da PA, sendo a atividade da renina plasmática (PRA) um mediador relevante nesta relação. O caráter étnico-cultural do grupo estudado indica a importância da interação gene-ambiente, sugerindo que a influência dos polimorfismos pode ser modulada por fatores dietéticos, estilo de vida e ancestrais genéticos.

Por outro lado, Zhang *et al.* (2019), em estudo transversal com 1.465 participantes, observaram associação fraca entre os *loci* investigados nos genes *ACE* e *AGT* e a prevalência de hipertensão. O estudo ressaltou que, embora tenha havido diferença nas frequências genotípicas entre hipertensos e não hipertensos, tais diferenças perderam significância após ajuste para fatores comportamentais como dieta, atividade física e consumo de sal. Isso indica que, em determinados contextos, os fatores ambientais podem ter maior peso na gênese da hipertensão do que os genéticos isoladamente, reforçando a necessidade de abordagens multifatoriais.

De forma geral, os estudos revisados apresentam fortes indícios de associação entre variantes específicas dos genes *AGT* e *AGTR* e a hipertensão arterial, seja por aumento do risco, influência na resposta ao tratamento ou por envolvimento em alterações cardíacas secundárias. No entanto, de acordo com Chaimati *et al.* (2023), a força dessas associações variou consideravelmente entre os estudos, sugerindo que fatores étnicos, ambientais e metodológicos (como o tipo de delineamento, tamanho amostral e variáveis controladas) influenciam os resultados.

Apesar da consistência entre alguns achados, a heterogeneidade dos desenhos metodológicos, das populações estudadas e dos SNPs avaliados ainda constitui um obstáculo à generalização dos resultados. Poucos estudos controlaram de forma rigorosa os fatores ambientais e o uso de medicações, o que limita a validade interna das inferências genéticas. Além disso, a sub-representação de populações não europeias continua sendo uma limitação importante - um fator que apenas o estudo de Sharma (2024) procurou abordar diretamente.

Recomenda-se, portanto, a realização de estudos multicêntricos com maior poder estatístico, que integrem aspectos genéticos, epigenéticos e ambientais em modelos multifatoriais. O uso de painéis genéticos mais amplos, bem como a avaliação da resposta terapêutica personalizada, aparece como uma prioridade para consolidar a medicina de precisão no manejo da hipertensão.

Ainda, ressalta-se que a presente revisão está limitada ao conteúdo dos artigos incluídos e, portanto, sofre dos mesmos vieses inerentes aos estudos originais. Há viés de seleção nos estudos de base hospitalar, possível viés de publicação (ao se incluir apenas estudos com resultados positivos) e limitação na padronização dos desfechos avaliados. Para mitigar esses efeitos, os resultados foram interpretados dentro do contexto de cada estudo, e não de forma absoluta. Ainda assim, o conjunto de evidências indica que a investigação dos polimorfismos dos genes *AGT* e *AGTR* é promissora, especialmente quando integrada a variáveis clínicas e ambientais no contexto da hipertensão arterial.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho revisou as evidências sobre os polimorfismos nos genes *ACE*, *AGT* e *NOS3* e suas relações com o *SRAA*, o equilíbrio vascular e a HA. Os dados sugerem que variantes nestes genes, seja de forma individual ou agrupadas em haplótipos, influenciam a expressão de proteínas-chave na regulação da pressão arterial, estando associadas ao risco aumentado de hipertensão. No entanto, limitações como a heterogeneidade dos estudos e a influência de fatores ambientais reduzem a aplicabilidade clínica imediata dos achados. Dessa forma, recomenda-se a realização de estudos com um maior controle metodológico, para validar essas associações e apoiar estratégias de medicina personalizada.

## REFERÊNCIAS

1. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Gene: 1636.** Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, [s.d.]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1636#bibliography>. Acesso em: 3 maio 2025.

2. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Gene: 183**. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, [s.d.]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/183>. Acesso em: 3 maio 2025.
3. ZHANG, Yinxia et al. A cross-sectional study on factors associated with hypertension and genetic polymorphisms of renin-angiotensin-aldosterone system in Chinese hui pilgrims to hajj. **BMC Public Health**, v. 19, p. 1-11, 2019.
4. PATEL, Digishaben D. et al. Analysis of the pattern, alliance and risk of rs1799752 (ACE I/D polymorphism) with essential hypertension. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, p. 1-11, 2022.
5. MULEROVA, Tatyana et al. Genetic forms and pathophysiology of essential arterial hypertension in minor indigenous peoples of Russia. **BMC cardiovascular disorders**, v. 20, p. 1-7, 2020.
6. MASILELA, Charity et al. Cross-sectional study of the association of 5 single nucleotide polymorphisms with enalapril treatment response among South African adults with hypertension. **Medicine**, v. 100, n. 46, p. e27836, 2021.
7. NETO, Abel Barbosa Lira et al. Prevalence of IGFBP3, NOS3 and TCF7L2 polymorphisms and their association with hypertension: a population-based study with Brazilian women of African descent. **BMC Research Notes**, v. 14, p. 1-8, 2021.
8. LI, Zongjin et al. The alleles of AGT and HIF1A gene affect the risk of hypertension in plateau residents. **Experimental Biology and Medicine**, v. 247, n. 3, p. 237-245, 2022.
9. UDOSEN, Brenda et al. In-silico analysis reveals druggable single nucleotide polymorphisms in angiotensin 1 converting enzyme involved in the onset of blood pressure. **BMC research notes**, v. 14, p. 1-6, 2021.
10. BIRHAN, Tsegaye Adane et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphisms with risk of hypertension among the Ethiopian population. **PLoS One**, v. 17, n. 11, p. e0276021, 2022.
11. ZHANG, Xiaohong et al. Effect of ACE, ACE2 and CYP11B2 gene polymorphisms and noise on essential hypertension among steelworkers in China: a case-control study. **BMC Medical Genomics**, v. 15, n. 1, p. 22, 2022.
12. SYDORCHUK, Andrii R. et al. Endothelium function biomarkers and carotid intima-media thickness changes in relation to NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism in the essential arterial hypertension. **Endocr Regul**, v. 56, n. 2, p. 104-14, 2022.

13. CHAIMATI, Siwaphorn et al. Effects of AGT and AGTR1 Genetic Polymorphisms and Changes in Blood Pressure Over a Five-Year Follow-Up. **Risk Management and Healthcare Policy**, p. 2931-2942, 2023.
14. LI, Ruichao et al. Polymorphism of NOS3 gene and its association with essential hypertension in Guizhou populations of China. **Plos one**, v. 18, n. 2, p. e0278680, 2023.
15. WANG, Zhenyun et al. Genetic and phenotypic frequency distribution of ACE, ADRB1, AGTR1, CYP2C9\* 3, CYP2D6\* 10, CYP3A5\* 3, NPPA and factors associated with hypertension in Chinese Han hypertensive patients. **Medicine**, v. 102, n. 10, p. e33206, 2023.
16. AKASH, Muhammad Sajid Hamid et al. Tetra-ARMS PCR analysis of angiotensinogen AGT T174M (rs4762) genetic polymorphism in diabetic patients: a comprehensive study. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1240291, 2023.
17. WANG, Li; SONG, Ting-ting; DONG, Chang-wu. Association between Interactions among ACE gene polymorphisms and essential hypertension in patients in the Hefei Region, Anhui, China. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 2023, p. 1159973, 2023.
18. AL-EITAN, Laith; AL-KHALDI, Sara; IBDAH, Rasheed k. ACE gene polymorphism and susceptibility to hypertension in a Jordanian adult population. **PLoS One**, v. 19, n. 6, p. e0304271, 2024.
19. RAZAQ, Abdur et al. Association of insertion/deletion polymorphism of ace gene with essential hypertension in patients of Khyber Pakhtunkhwa. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 40, n. 3Part-II, p. 461, 2024.
20. DA SILVA RODRIGUES, Guilherme et al. Combined exercise training decreases blood pressure in OLDER women with NOS3 polymorphism providing changes in differentially methylated regions (DMRs). **Epigenetics**, v. 19, n. 1, p. 2375030, 2024.
21. RENIN-ANJIYOTENSIN-ALDOSTERON, Özbek Popülasyonunda; POLIMORFİZMLERİNİN, Sistemindeki Tek Nükleotid. Association of the Single Nucleotide Polymorphisms in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System with Hypertension in the Uzbek Population. **Ars**, v. 52, n. 3, p. 182-188, 2024.
22. SHARMA, Jyoti Rajan et al. No Association Between AGT Gene Polymorphisms with Hypertension in a South African Population. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, p. 1853-1865, 2024.