



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

Revisão e exemplos de uso de dados farmacogenômicos em protocolos de  
manejo da hipertensão: os desafios para populações miscigenadas

Amanda Christine Rodrigues Silveira

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr Michel Satya Naslavsky

São Paulo

2021

## SUMÁRIO

	<b>Pág.</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>1</b>
<b>LISTA DE FIGURAS E TABELAS .....</b>	<b>3</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>5</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
1.1 Hipertensão: etiologia e fatores reguladores .....	6
1.2 Epidemiologia .....	7
1.3 Fatores Endógenos Associados à Hipertensão .....	8
1.4 Escolha do Tratamento Medicamentoso .....	8
1.5 Farmacogenômica e Ancestralidade .....	9
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>12</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
3.1 Objetivos Gerais .....	12
3.2 Objetivos Específicos .....	12
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>12</b>
4.1 Investigação da presença de dados farmacogenômicos para escolha de medicamentos anti-hipertensivos em protocolos estrangeiros .....	12
4.2 Verificação da distribuição de uso de medicamentos anti-hipertensivos nos idosos com histórico de hipertensão do Estudo SABE .....	15
4.3 Elaboração da lista de variantes .....	17

<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
5.1 Presença de dados alvo nos protocolos nacional e estrangeiros .....	20
5.2 Distribuição do uso de medicamentos na amostra SABE .....	24
5.2.1 Frequência absoluta e percentual de uso dos medicamentos mais frequêntes na amostra .....	24
5.2.2 Distribuição de participantes (total e com histórico de hipertensão) segundo a quantidade de medicamentos (total e anti-hipertensivos) utilizados .....	25
5.3 Lista de variantes farmacogenéticas associadas aos anti-hipertensivos mais usados pela amostra .....	28
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>34</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>35</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ARA2</b>	Antagonistas do Receptor da Angiotensina II
<b>ATC</b>	Anatomical Therapeutic Chemical
<b>AVE</b>	Acidente Vascular Encefálico
<b>BCC</b>	Bloqueador do Canal de Cálcio
<b>DAP</b>	Doença Arterial Periférica
<b>DCNT</b>	Doença Crônica Não-Transmissível
<b>DCVs</b>	Doenças Cardiovasculares
<b>DRC</b>	Doença Renal Crônica
<b>GERA</b>	Genetic Epidemiology of Responses to Antihypertensives
<b>HA</b>	Hipertensão Arterial
<b>HF</b>	Hipercolesterolemia Familiar
<b>IAM</b>	Infarto Agudo do Miocárdio
<b>IC</b>	Insuficiência Cardíaca
<b>iECA</b>	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
<b>IGA</b>	Individual Genetic Ancestry
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PA</b>	Pressão Arterial
<b>PEAR</b>	Pharmacogenomics Responses of Antihypertensive Responses
<b>PNS</b>	Pesquisa Nacional de Saúde
<b>SABE</b>	Saúde, Bem-estar e Envelhecimento
<b>SRAA</b>	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
<b>SNP</b>	Single Nucleotide Polymorphism

**SPH** Sociedade Portuguesa de Hipertensão

**SUS** Sistema Único de Saúde

**VCF** Variant Call Format

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

	<b>Pág.</b>
 <b>TABELAS</b>	
Tabela 1. Lista de países selecionados para a análise dos protocolos de manejo da hipertensão.....	14
Tabela 2. Definição de cada um dos níveis de evidência segundo a plataforma PharmGKB.....	17
Tabela 3. Lista dos dez medicamentos mais utilizados pela amostra do estudo SABE da coleta de 2010.....	26
Tabela 4. Lista de variantes finais e suas respectivas proporções de maus respondedores.....	31
 <b>FIGURAS</b>	
Figura 1. Distribuição das palavras-chave encontradas nos protocolos analisados.....	24
Figura 2. Distribuição de participantes total pela quantidade de medicamentos utilizados.....	27
Figura 3. Distribuição de participantes pela quantidade de anti-hipertensivos utilizados .....	27
Figura 4. Distribuição de participantes segundo o uso dos anti-hipertensivos mais frequentes na amostra.....	28
Figura 5. Correlação entre as frequências alélicas SABE vs gnomAD.....	29
Figura 6. Gráfico contendo as proporções dos potenciais maus respondedores aos cinco fármacos finais.....	33

## **AGRADECIMENTOS**

Os aprendizados que um curso superior nos proporciona são o tipo de bem que não pode ser retirado de nós de nenhuma maneira e é ao fato de poder ter tido a oportunidade de receber este bem que agradeço primeiro.

Aos meus pais que não só me apoiaram em todas as trajetórias da minha vida até agora como também foram os responsáveis por cultivar em mim o traço da curiosidade, que levo em todos os aspectos da minha vida como a minha característica mais preciosa.

Aos meus professores, desde o mais inicial nível de aprendizado até o ensino superior, agradeço todo o esforço em compartilhar seus conhecimentos e instigar a vontade de aprender. Menciono com especial carinho meu professor de biologia do ensino médio, Valdemir Costa, que foi quem deu início à minha paixão pela área das ciências biológicas, o que me trouxe até o momento presente e também ao meu professor de matemática Hiroshi Tano que me deu especial suporte durante a difícil fase do cursinho preparatório para vestibular. Sem vocês, eu não estaria aqui.

Além destes, agradeço também a alguns professores que tiveram participação especial durante a minha graduação, sendo eles: Christina Norfleet, Jean Pierre Peron, Jeanine Giarolla Vargas, Maria Aparecida Nicoletti, Marco Antonio Stephano, Roberto Parise, Sabrina Epiphany e Tânia Marcourakis.

Ao meu orientador, Michel Satya Naslavsky que sempre se manteve presente, mesmo nos períodos mais atribulados e que se disponibilizou para me auxiliar nesse projeto desde 2017, quando ainda se tratava de um projeto de iniciação científica.

À doutora Luciana Bertholim Nasciben, que compartilhou comigo seus conhecimentos de farmacogenômica e também do mundo acadêmico em ambas as etapas desse estudo: quando ainda era um projeto de iniciação científica e agora como trabalho de conclusão de curso.

Aos meus amigos Ana Vitória, Annick, Beatriz, Bruna Prates, Bruna Rodrigues, Gabriela, Gustavo, Juliana, Larissa, Livia, Luana, Rafaela, Stefanie e Taissa que vivenciaram e compartilharam comigo esta graduação e todos os aprendizados que ela nos trouxe.

## RESUMO

A hipertensão arterial acomete 40% da população mundial com mais de 25 anos, é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de outras doenças cardiovasculares e é mais comum entre a população adulta e idosa. Sabe-se que há contribuição genética como fator de risco através da regulação e modulação fisiológica, conferindo diferentes níveis de suscetibilidade ao desenvolvimento da doença, a qual se apresenta de duas formas: hipertensão secundária, ou monogênica com padrão de herança familiar, causada por mutações raras com efeito considerável sobre a variação da pressão; e hipertensão primária, ou essencial, que é resultado da interação entre um conjunto de variantes genéticas de baixo efeito e fatores ambientais. A farmacogenômica estuda a influência da genética sobre a resposta farmacológica e pode ser utilizada para auxiliar a escolha do tratamento medicamentoso mais eficiente em cada caso. Este projeto investigou a presença de dados farmacogenômicos em protocolos nacionais e internacionais de manejo da hipertensão, estudou a distribuição de variantes genéticas associadas a farmacogenômica de medicamentos anti-hipertensivos numa população da cidade de São Paulo com dados de sequenciamento de genoma completo e revisou a literatura em busca de associações entre ancestralidade genômica, hipertensão e alvos farmacogenômicos.

Palavras-chave: hipertensão, farmacogenômica, medicina personalizada, ancestralidade

## **1. Introdução**

### **1.1 Hipertensão: etiologia e fatores reguladores**

A hipertensão arterial é, segundo a OMS, uma condição na qual a pressão intravascular apresenta-se persistentemente aumentada(1). Esta condição é modulada fisiologicamente por três fatores principais: performance cardíaca, tônus vascular e sódio excretado por via renal, resultante no plasma e no volume total do corpo(2). Alterações metabólicas que afetem estes fatores podem desencadear variações de pressão, sejam elas temporárias, como uma descarga aguda de adrenalina em uma situação de estresse, ou persistentes, desencadeando, assim, um quadro crônico de hipertensão arterial.

A regulação aguda e crônica da pressão arterial (PA) é feita pela atuação conjunta dos sistemas cardiovascular, renal, neural e endócrino. Em geral, a hipertensão crônica está diretamente associada à função renal e provém de alterações da natriurese pressórica que reduzem a taxa de filtração glomerular ou aumentam a reabsorção tubular renal de água e sal(3). Essas alterações podem ser decorrentes de vários fatores, como superativação do sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SNAA) em relação ao funcionamento normal e alterações no sistema nervoso simpático(3).

A hipertensão pode ser caracterizada sob uma etiologia genética em dois tipos principais: formas pouco prevalentes de hipertensão monogênica, ou secundária, com padrão de herança familiar e de início precoce, causada por mutações raras que têm efeito considerável sobre os valores de pressão arterial, a exemplo das síndromes de Liddle(4), Gitelman(5) e Bartter(5) e hipertensão primária, ou essencial, que é resultado da interação entre um conjunto de genes, cada um com efeito baixo sobre o aumento da pressão arterial, e fatores ambientais, como a idade, alimentação e hábitos de vida(6).

A hipertensão arterial primária, é a mais prevalente, estima-se que centenas de genes podem contribuir para o desencadeamento desta doença. Estes genes podem ser responsáveis, por exemplo, pela síntese ou regulação de enzimas, canais iônicos ou receptores das vias participantes na regulação da pressão sanguínea(7), de maneira que, quando expressos em conjunto seus pequenos efeitos são combinados, gerando significativo aumento da pressão arterial.

## 1.2 Epidemiologia

Segundo a OMS, em 2008 cerca de 40% da população mundial de 25 anos ou mais tinha diagnóstico de hipertensão, sendo observadas as maiores taxas na África, 46%, e as menores na América 35% (8). Com o avanço da idade, a prevalência dessa doença é ainda maior: mais da metade das pessoas com 60-69 anos de idade e aproximadamente três quartos das pessoas com 70 anos ou mais são afetadas.(9)

Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada em 2013, a hipertensão foi a doença crônica não-transmissível (DCNT) mais prevalente entre os brasileiros, com cerca de 21,4% de acometidos.(10) . Esta DCNT aumenta o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (DCVs) como acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica (DAP) e doença renal crônica (DRC)(11), as quais são responsáveis por grande parte dos óbitos do país: em 2013, cerca de 29,8% dos óbitos foram decorrentes de DCVs, configurando-se assim, como a principal causa de morte no país neste ano (11). Tendo isso em vista, a hipertensão arterial caracteriza-se como uma questão relevante de saúde pública no país.

A hipertensão pode acometer quaisquer faixas etárias, sendo a frequência de casos maior entre a população adulta e idosa. Os dados do sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) (2006 a 2014), demonstram essa tendência: a prevalência de HA autorreferida entre adultos de 18 a 29 anos foi 2,8%, enquanto entre indivíduos de 30 a 59 anos, este índice foi de 20,6%. Já para a faixa etária de 60 a 64 anos, esse valor aumentou para 44,4%, entre 65 a 74 anos, 52,7% e, por fim, para os idosos com mais de 75 anos o valor alcançou os 55%.

Ainda segundo os dados da PNS (2013), o Sudeste foi a região com maior prevalência 23,3% de acometidos. Observando-se a cidade de São Paulo, por sua vez, o “Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos não Transmissíveis” de 2004 mostrou que o percentual de indivíduos que referiram ter diagnóstico clínico de hipertensão nesta cidade foi de 12,7% entre os adultos de 25 a 39 anos, 36,4% entre aqueles com idade entre 40 a 59 anos e 55,7% dos indivíduos com 60 anos ou mais(12).

Este progressivo aumento conforme a idade, indica que as causas para esta doença estão diretamente relacionadas com o acúmulo de fatores de risco ao longo da vida. Sendo assim, buscando reduzir as taxas de incidência estimadas, é essencial a diminuição da exposição aos fatores de risco mais comuns, o que é feito principalmente por meio da conscientização e acompanhamento dos hipertensos, como disposto no “Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão arterial e ao Diabetes mellitus”(13).

### **1.3 Fatores Endógenos Associados à Hipertensão**

Assim como a idade, há outros fatores de risco não modificáveis como as características genéticas. Estas têm grande influência sobre doenças crônicas como a hipertensão, pois podem regular e modular a fisiologia metabólica de maneira individual, sendo responsáveis, portanto, por algum grau de suscetibilidade do indivíduo à manifestação da doença. No caso da hipertensão, identificou-se, que esta enfermidade pode ser disparada, por exemplo, em função dos hábitos nutricionais na infância, por meio de receptores renais (PPARs) envolvidos no controle da pressão sanguínea(14), além dos casos sindrômicos com padrão de herança monogênico citados acima.

Ainda do ponto de vista de suscetibilidade genética, pode-se abordar a hipertensão em sua etiologia conforme mencionado acima (formas raras monogênicas e comuns, multifatoriais), ou mesmo na resposta a fármacos desenvolvidos para o controle. Este último, refere-se aos genes que codificam os principais alvos terapêuticos, como os de receptores e canais iônicos. Estes genes e outros da mesma via podem estar ou não associados à genética causal da hipertensão, mas são relevantes na resposta terapêutica dos portadores da doença que venham a ser medicados. Estes genes serão explorados no tópico 2.5, o qual trará o conceito de farmacogenômica.

### **1.4 Escolha do Tratamento Medicamentoso**

Hoje a escolha do tratamento se baseia em aspectos gerais da antropometria, da bioquímica e comorbidades do paciente. Devido a heterogeneidade interindividual das causas e a natureza multifatorial da hipertensão, os dados genéticos dos pacientes são pouco utilizados na prática clínica. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a partir do diagnóstico do paciente, pode ser indicado o tratamento não medicamentoso, que consiste na prevenção primária (adoção de hábitos de vida

saudáveis) e acompanhamento por meio da aferição da pressão, ou tratamento farmacológico, o qual é principalmente recomendados nos estágios 2 e 3 da hipertensão(15). As cinco principais classes de fármacos utilizadas são: betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos e inibidores dos receptores de angiotensina, que podem ser prescritos como monoterapia ou como combinações(15).

O acompanhamento dos pacientes durante a progressão da hipertensão é essencial, uma vez que a escolha do tratamento é baseada em aspectos clínicos do paciente, e portanto uma única consulta de parâmetros clínicos é insuficiente para determinar o estágio da doença e a melhor estratégia de tratamento. O acompanhamento é feito por meio da aferição da PA (em consultório e, se possível, em casa) e está requer adesão contínua ao tratamento(16). Dessa forma, as necessidades do paciente podem ser identificadas, e adequações na posologia, na classe do medicamento escolhido e/ou no tipo de terapia (monoterapia ou combinação), podem ser aplicadas buscando melhores resultados e menos efeitos adversos para o paciente(16).

No documento Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica - Hipertensão Arterial Sistêmica, o qual contém o protocolo de escolha de medicamentos para controle da HA, está descrita uma escolha diferenciada de anti-hipertensivos para a população negra(16) segundo auto-declaração sobre percepção, parâmetro este que não necessariamente reflete por completo a ancestralidade (17).

Alguns países já adotam, em seus protocolos clínicos de escolha do tratamento farmacológico, dados farmacogenômicos, ou seja, como o conhecimento genético se aplica sobre a eficiência da resposta à medicação e aos potenciais efeitos colaterais. Em comparação ao protocolo brasileiro, o levantamento dos protocolos internacionais pode esclarecer comparativamente como outros países tratam do tema.

### **1.5 Farmacogenômica e Ancestralidade**

A farmacogenômica consiste no estudo da influência das variações genéticas sobre a resposta farmacológica, e possui grande aplicabilidade na terapêutica(18). Segundo Butler (2010), estima-se que a contribuição genética associada ao desenvolvimento da hipertensão seja de 30 a 50%(7). Com base nisso, vários estudos como o Pharmacogenomics Responses of Antihypertensive Responses (PEAR)(19),

o Genetic Epidemiology of Responses to Antihypertensives (GERA)(20) e outros vêm identificando genes que correlacionem as características genéticas dos pacientes às suas respostas farmacológicas e que, assim, possam também ser associados a características clínicas dos pacientes, de maneira a facilitar não só a identificação das vias fisiológicas afetadas em cada caso, como também, conseqüentemente, o tipo de tratamento medicamentoso mais eficiente para cada paciente.

No estudo PEAR, por exemplo, Duarte et al. indicaram a associação de um haplótipo localizado no cromossomo 12q15 – composto pelos SNPs rs317689, rs315135, rs7297610 – com resposta farmacológica à hidroclorotiazida em norte-americanos com ancestralidade africana (26). Dentre estes pacientes, tal haplótipo foi mais frequentemente identificado naqueles que apresentaram má resposta ao medicamento, que naqueles com boa resposta, além disso, não houve nenhuma associação observada entre pacientes caucasianos. Um outro exemplo também utilizando a coorte do estudo PEAR, investigou SNPs e haplótipos em GRK4 e observou que o haplótipo dos códonos 65L-142V, pode estar associado à diminuição da resposta à monoterapia com betabloqueadores tanto em caucasianos como em afro-americanos (27). A hipótese para justificar essa associação é a de que pode haver dessensibilização de receptores beta1-adrenérgicos, devido ao ganho de função gênica desencadeada por essas variantes em conjunto, o que criaria um betabloqueio endógeno, representando assim um genótipo menos responsivo a betabloqueadores (27).

As nuances observadas entre as respostas ao tratamento medicamentoso em função da ancestralidade genética impactam diretamente o conhecimento farmacogenômico que se tem a respeito de um fármaco. Contudo, para tal, é necessário diferenciar ancestralidade genética e autodeclaração ou autopercepção e identificar até que ponto esses conceitos estão ou não correlacionados, principalmente em populações miscigenadas.

Enquanto a ancestralidade genética individual (IGA) é determinada segundo ferramentas genéticas como DNA mitocondrial, haplótipos do cromossomo Y e painéis de SNPs e (21)(22) a autodeclaração está sujeita não apenas ao fenótipo expresso como também ao ambiente e contexto sociocultural em que o indivíduo está inserido.

Assim, a convergência entre esses conceitos pode não ser alcançada já que dependem de fatores que não estão necessariamente correlacionados.

Em países que apresentam vasta miscigenação recente, como o Brasil, a relação entre ancestralidade e autodeclaração é um desafio, pois pode frequentemente haver discrepâncias entre genótipo e fenótipo. É o caso da cor de pele: no Brasil, por exemplo, a cor de pele auto relatada e a ancestralidade genômica, são frequentemente divergentes(23), dessa forma, dados farmacogenômicos não serão eficientemente aplicados na decisão terapêutica de pacientes caracterizados segundo a autodeclaração.

A inclusão de populações diversas e análise da variável ancestralidade em projetos de pesquisa que visam buscar genes e vias associadas à doenças é essencial para elucidar a compreensão dos mecanismos fisiológicos de comorbidades como a hipertensão e, subseqüentemente, a identificar novos alvos terapêuticos. A exemplo disso, pode ser citada a nova classe de fármacos usada no tratamento de hipercolesterolemia familiar (HF): os inibidores de PCSK9 (PCSK9i). Esta classe foi desenvolvida a partir da descoberta de mutações de perda de função no gene PCSK9 observadas em um subconjunto de afro-americanos. Estas mutações foram associadas a níveis muito baixos de colesterol e a uma redução acentuada da incidência de doenças cardiovasculares (24).

Nesse contexto, o desenvolvimento de fármacos como o Alirocumabe e o Evolocumab, ambos PCSK9i, ressalta a importância da inclusão de populações diversas e consideração da variável ancestralidade na pesquisa por novos alvos farmacológicos e a mostra de que esta é uma área que será ainda muito explorada.

## **2. Justificativa**

A hipertensão arterial é uma doença prevalente em idosos, grupo etário que mais cresce no Brasil. A população brasileira é miscigenada e a estrutura demográfica pode influenciar na distribuição de variantes genéticas associadas ao metabolismo de fármacos, entretanto a exploração destes dados ainda é limitada. O presente estudo objetiva avaliar protocolos vigentes no mundo que utilizem dados de farmacogenômica para a escolha de medicamentos anti-hipertensivos, a distribuição de medicamentos anti-hipertensivos numa amostra de idosos representativa do censo de São Paulo e a variabilidade genética destes idosos em genes associados a hipertensão e aos principais alvos associados à farmacogenômica dessa doença.

## **3. Objetivos**

### **3.1 Objetivos Gerais**

Revisar o estado da arte da farmacogenômica da hipertensão no mundo e no Brasil, incluindo a análise destes aspectos a partir de dados de uma população de idosos da cidade de São Paulo.

### **3.2 Objetivos Específicos**

- Investigar a presença de dados farmacogenômicos para a escolha de medicamentos anti-hipertensivos em protocolos brasileiros e estrangeiros;
- Verificar a distribuição de uso de medicamentos anti-hipertensivos nos idosos com histórico de hipertensão do Estudo SABE;
- Revisar a literatura em busca de associações entre ancestralidade genômica, hipertensão e alvos farmacogenômicos.
- Elaborar uma lista de variantes associadas a farmacogenômica de medicamentos anti-hipertensivos e suas frequências alélicas na amostra sequenciada do estudo SABE;

## **4. Metodologia**

### **4.1 Investigação da presença de dados farmacogenômicos para a escolha de medicamentos anti-hipertensivos em protocolos estrangeiros**

Para compreender e verificar o status do uso de dados genéticos, farmacogenômicos e/ou de ancestralidade na prática médica atual no cenário nacional e mundial, foram selecionados protocolos de todos os continentes (exceção da

Antártida) disponíveis digitalmente em um dos seguintes idiomas: português, inglês ou espanhol. No decorrer da leitura de alguns protocolos surgiram dados sobre a prevalência de hipertensão ou outras comorbidades cardiovasculares em populações específicas, o que guiou a seleção de alguns dos países listados abaixo. No continente americano, dadas as diferenças socioeconômicas entre suas regiões e o especial interesse no dados brasileiros o continente foi segmentado em América do Norte, América Central e América do Sul e foram escolhidos países representantes para cada uma das regiões. Por fim, os protocolos selecionados por continente foram listados na tabela 1 abaixo:

Continente	País	Nome do Protocolo
América (do Sul)	Brasil	Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020 (25)
	Argentina	Consenso Argentino de Hipertensión Arterial (26)
América (Central)	México	Protocolo clínico para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial Sistémica (27)
América (do Norte)	Estados Unidos	2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults (28)
		2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines (29)
	Canadá	Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children (30)
		Hypertension Canada's 2020 Evidence Review and Guidelines for the Management of Resistant Hypertension (31)
Europa	Inglaterra	Hypertension in adults: diagnosis and management NICE guidelines (32)

	-	2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension (33)
<b>África</b>	África do Sul	South African hypertension practice guideline 2014 (34)
<b>Ásia</b>	Índia	Indian Guidelines on Hypertension-IV (35)
	China	2018 Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension — A report of the revision committee of Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension (36)
<b>Oceania</b>	Austrália	Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults (37)

*Tabela 1 - Lista de países selecionados para a análise dos protocolos de manejo da hipertensão.*

*<sup>1</sup> - protocolo europeu (não específico a um único país).*

Inicialmente Portugal também havia sido selecionado entre os países da Europa, porém foi desconsiderado para a análise, pois a Sociedade Portuguesa de Hipertensão (SPH)(38) se baseia no protocolo Europeu(33).

Em cada protocolo, a análise foi guiada pela seguinte pergunta: "Há menção direta ao uso de dados genéticos, farmacogenômicos ou de ancestralidade para a escolha de medicamentos?". Quando disponível índice, as seguintes seções foram selecionadas para leitura: Introdução, Diagnóstico, Fatores de Risco, Tratamento Farmacológico, Decisões Terapêuticas, Genética da Hipertensão (quando presente), Hipertensão em diferentes grupos étnicos (quando presente), respeitando a variação entre os índices de cada protocolo. Também foi feita uma busca em cada um dos protocolos pelas seguintes palavras-chave, respeitando o idioma do documento: genética, genômica, farmacogenômica, ancestralidade, etnicidade, descendência, afro-americanos, africanos, afrodescendentes, negros, asiáticos, raça e racial.

Ao final do levantamento bibliográfico em cada um dos protocolos acima citados, os principais achados foram descritos no item 6.1 e foi construído um gráfico (figura 1) contendo a frequência percentual das palavras-chave encontradas.

#### **4.2 Verificação da distribuição de uso de medicamentos anti-hipertensivos nos idosos com histórico de hipertensão do Estudo SABE;**

Os medicamentos utilizados pelos participantes do estudo SABE do levantamento feito em 2010 foram coletados por meio da resposta à questão E.02 da seção E do questionário Q10 do estudo(39). Estas respostas foram disponibilizadas para análise já transcritas em uma planilha contendo o número do participante e a relação de medicamentos utilizados por cada participante, descrito por seu respectivo código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)(40). A partir base destes dados, observamos a distribuição de participantes segundo a quantidade de medicamentos utilizados (figura 2) e foi calculada a frequência absoluta e percentual de uso de cada medicamento entre os participantes. Em seguida, foi realizado o levantamento dos fármacos mais utilizados por essa amostra segundos as frequências calculadas e verificado quantos e quais deles eram indicados para o tratamento da hipertensão.

Dentre os 3948 códigos listados entre as respostas da seção E do questionário C10 do estudo SABE - após a remoção das duplicatas - 84 (cerca de 2%) não constavam no ATC Code Index acessado em 2020-2021. Como essa lista é regularmente atualizada e a amostra utilizada é resultante de respostas coletadas em 2010 é possível que esses códigos tenham sido revisados e removidos desse Index ou substituídos, por isso não constam no mesmo.

Além desses, também foram encontrados 43 códigos (cerca de 1%) cujo início era "MANI", "HOME" ou "FITO", os quais não fazem parte do ATC Code Index. Dado o conteúdo do questionário Q10, é possível que sejam respostas à questão E06 "Atualmente o(a) Sr(a) toma (outros) remédios naturais como ervas ou produtos homeopáticos para cuidar da sua saúde?" mencionando o uso de medicamentos manipulados (MANI), homeopáticos (HOME) e fitoterápicos (FITO). Também não foram encontrados outros sistemas de códigos de medicamentos que contivessem este sistema de siglas. Como a origem destes códigos não foi esclarecida e os seus princípios ativos não puderam ser identificados, foram desconsiderados da análise.

Os números 9 e 1 também estavam listados entre as respostas dos participantes. O código 9 corresponde à "Não Respondeu (NR)" e o 1 corresponde a "SIM", segundo a legenda do questionário sabe. O primeiro foi citado 245 vezes (cerca de 20% das respostas) e o segundo, apenas 1 vez (menos de 0,1%). Analisando a amostra em

busca de esclarecimentos, foi observado que o código "9" foi listado tanto para participantes para os quais não se tem nenhum medicamento listado - sendo, portanto, correspondente aos participantes que não responderam à solicitação de listar ou mostrar os medicamentos que utilizavam - quanto para participantes que disponibilizaram os dados de seus medicamentos. Dessa forma, como não ficou claro o real significado do uso desse número entre as respostas do questionário, ele foi desconsiderado das análises posteriores, assim como o código "1", o qual foi considerado erro aleatório.

Após descartados os códigos acima, foram selecionados, da tabela resultante, os 10 medicamentos mais utilizados pelos respondedores do questionário Q10 do estudo SABE e sua classe e indicações terapêuticas principais foram identificadas. Como o ATC Index pode correlacionar o mesmo princípio ativo a diferentes códigos devido à outras indicações terapêuticas possíveis ou devido à associações de princípios ativos em um mesmo medicamento, as frequências absoluta e relativa foram corrigidas por meio de busca manual do nome do princípio ativo na amostra, resultando na tabela 3, apresentada entre os resultados.

Também verificou-se manualmente se outros fármacos, além dos já ordenados, poderiam ser listados entre os 10 primeiros quando somadas as frequências absolutas associadas aos seus diferentes códigos ATC, mas essa hipótese foi descartada e o resultado apresentado na tabela 3 se manteve. A indicação terapêutica e a classe do medicamento foram retiradas da base de dados Drugs.com(41), sendo a indicação terapêutica para tratamento da hipertensão destacado em negrito na tabela em questão.

A fim de obter a distribuição de participantes total e com histórico de hipertensão segundo a quantidade de anti-hipertensivos utilizados, foi obtida uma lista com as resposta dos participantes à questão C04 do questionário C10, porém apenas para os 1171 indivíduos sequenciados da amostra. Destes 1171, 66 não responderam o questionário ou a questão C04 e suas respostas foram desconsideradas da análise posterior, restando assim 1105 participantes. Para identificar quais os anti-hipertensivos utilizados pelos participantes da amostra, foram filtrados apenas os códigos ATC iniciados por "C", uma vez que, segundo o ATC Index, esses códigos são referentes aos fármacos com atuação no sistema cardiovascular. Estes códigos

foram convertidos no nome do fármaco, o qual foi posteriormente utilizado para uma busca manual pela classificação do fármaco no ATC Index(40) e também pela indicação terapêutica no Drugs.com(41).

À partir destes dados, foi calculada a distribuição de participantes (total e com histórico de hipertensão) segundo a quantidade de anti-hipertensivos utilizados na amostra, estes resultados foram resumidos na figura 3. Por fim, calculou-se a distribuição de participantes com e sem histórico de hipertensão que utilizam os 6 anti-hipertensivos mais comuns na amostra do estudo SABE (figura 4).

### 4.3 Elaboração da lista de variantes

Para a obtenção das variantes farmacogenômicas associadas aos anti-hipertensivos mais utilizados na amostra, foi feito o download da planilha "Clinical Annotations" da plataforma PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>)(42). A planilha foi filtrada, selecionando apenas as variantes associadas aos 6 anti-hipertensivos listados na tabela 3 e ao fenótipo de hipertensão, que apresentassem nível de evidência 3 ou acima – segundo definido pelo PharmGKB, traduzida na tabela 2 abaixo - e que fossem facilmente genotipáveis - isto é, foram excluídas as variantes do tipo *star allele* CYP, pois são variantes mais difíceis de serem estabelecidas sua associação, um trabalho amplo e compreensivo que vem sendo conduzido pela doutoranda Luciana Bertholim – restando assim, uma lista com 94 variantes.

NÍVEL DE EVIDÊNCIA	DEFINIÇÃO
1A	Anotações clínicas com nível de evidência 1A descrevem combinações variante-fármaco que possuam orientação de prescrição variante-específica disponível em uma anotação de diretriz clínica atual ou uma anotação em bula aprovada pelo FDA. Anotações em bula ou de diretrizes clínicas devem fornecer orientação de prescrição para variantes específicas (ex: CYP2C9*3, HLA-B*57:01) ou fornecer mapeamento de funções alélicas definidas para diplótipos e fenótipos para serem usados como evidências de suporte para uma anotação clínica de nível 1A. Anotações clínicas com nível de evidência 1A

	devem também ser suportadas por pelo menos uma publicação além dos critérios mencionados anteriormente.
<b>1B</b>	Anotações clínicas com nível de evidência 1B descrevem combinações variante-fármaco com alto nível de evidência, as quais suportam a associação, mas não possuem orientação de prescrição variante-específica disponível em uma anotação de diretriz clínica atual ou uma anotação em bula aprovada pelo FDA. Anotações clínicas com nível de evidência 1B devem ser suportadas por pelo menos duas publicações independentes.
<b>2A</b>	Variantes com anotação clínica 2A são encontradas no Tier 1 do PharmGKB como sendo Farmacogenes Muito Importantes (“Very Important Pharmacogenes (VIPs)”). Estas variantes estão em farmacogenes conhecidos, implicar a causalidade do fenótipo associado a um fármaco é mais provável. Estas anotações clínicas descrevem combinações variante-fármaco com um nível moderado de evidência suportando a associação. Por exemplo, a associação pode ser encontrada em várias coortes, mas pode haver uma minoria de estudos que não apóiam a afirmação da maioria. Anotações clínicas 2A devem ser suportadas por pelo menos duas publicações independentes.
<b>2B</b>	Variantes com anotação clínica 2B não são encontradas no Tier 1 do PharmGKB como sendo Farmacogenes Muito Importantes (“Very Important Pharmacogenes (VIPs)”). Estas anotações clínicas descrevem combinações variante-fármaco com um nível moderado de evidência suportando a associação. Por exemplo, a associação pode ser encontrada em várias coortes, mas pode haver uma minoria de estudos que não apóiam a afirmação da maioria. Anotações clínicas 2A devem ser suportadas por pelo menos duas publicações independentes.
<b>3</b>	Anotações clínicas de nível 3 descrevem combinações variante-fármaco com um baixo nível de evidência suportando a associação. Essa associação pode ser baseada em um único estudo listado no

	PharmGKB, ou pode haver vários estudos que não conseguiram replicar a associação. A anotação pode também ser baseada em uma evidência preliminar (ex: um relato de caso, estudo não significativo ou evidência de ensaio in vitro, molecular ou funcional), resultando em uma pontuação calculada mais baixa.
<b>4</b>	Anotações clínicas de nível 4 descrevem combinações variante-fármaco que apresentam uma pontuação total negativa e a evidência não suporta uma associação entre a variante e o fenótipo ao fármaco.

*Tabela 2. Definição de cada um dos níveis de evidência segundo a plataforma PharmGKB.*

Essa lista de variantes selecionadas foi utilizada para extrair a informação da base de dados do sequenciamento de genomas completos dos 1171 indivíduos não aparentados do estudo SABE, através de comandos awk e grep do Unix, gerando uma versão filtrada do arquivo VCF anotado, uma lista completa de variantes, suas anotações e genótipos individuais. A esse VCF foram adicionados anotações ortogonais, dos participantes do estudo SABE: se possui diagnóstico de hipertensão (informação proveniente da resposta C04 do questionário C10), se utiliza algum (ou mais de um) do 6 anti-hipertensivos selecionados e o percentual de cada uma das quatro ancestralidades genéticas mais comuns entre a população brasileira (nativo americana, africana, europeia e asiática)(17).

Foram encontradas 3 linhas com variantes multialélicas (com o identificador utilizado para filtragem duplicado), 2 delas devido à associação da variante a diferentes medicamentos. Para estes casos, a planilha foi adaptada para que a informação fosse listada em uma única linha e as linhas duplicadas foram excluídas, mantendo apenas a variante com alelo previamente associado. Destas, apenas 1 variante foi identificada após a obtenção do VCF anotado, de forma que, após sua exclusão, restaram 93 linhas de variantes.

Também foram excluídas 2 variantes cujo sequenciamento não forneceu qualidade adequada e 2 variantes cuja informação no PharmGKB estava incompleta para algum dos genótipos, imperdindo a posterior definição do sistema entre alelos. Foram encontradas 23 variantes associadas a condições clínicas, como risco de desenvolver diabetes, aumento da glicose sanguínea em jejum e risco de apresentar tosse, evento

adverso comum entre usuários de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA). Como estas condições clínicas não refletiam a resposta do fármaco ao tratamento da hipertensão, estas variantes também foram excluídas das análises seguintes, restando 66 variantes, sendo que não restou nenhuma associada ao anlodipino, resultando assim em 5 fármacos para as análises seguintes.

Em seguida foi calculada para cada anti-hipertensivo selecionado a frequência de cada um dos genótipos – homozigoto para o alelo de referência (HOMO-Ref), heterozigoto (HETERO) e homozigoto para o alelo alternativo (HOMO-Alt) – entre os participantes que utilizavam cada uma das medicações. Também foi identificado manualmente, para cada uma das variantes, o tipo de sistema estabelecido entre os alelos, segundo a anotação clínica encontrada na plataforma PharmGKB, sendo considerado dominante (HOMO-Alt e HETERO são maus respondedores), recessivo (HOMO-Alt é o único mau respondedor), aditivo (eficácia da resposta: HOMO-Ref>HETERO>HOMO-Alt), dominante reverso (HOMO-Ref e HETERO são maus respondedores), recessivo (HOMO-Ref é o único mau respondedor) e aditivo (eficácia da resposta: HOMO-Alt>HETERO>HOMO-Ref). Observou-se, com atenção, anotações realizadas sobre os alelos alternativo e referência, os quais, em alguns casos, estavam invertidos no VCF. Neste caso, a curadoria manual dos genótipos associados foi bastante útil para estabelecer o alinhamento entre as associações descritas no PharmGKB e os achados da amostra.

A partir destes dados, foi calculada a proporção de maus respondedores e respondedores intermediários (este último apenas para os sistemas aditivo e aditivo reverso) na amostra segundo o tipo de sistema entre alelos, entre aqueles que possuíam a variante para um dado medicamento e que faziam uso do mesmo. Estes resultados foram resumidos na tabela 4 e ilustrados na figura 6. Também foi criado um gráfico contendo a associação entre as frequências alélicas de cada uma das 66 variantes na amostra SABE e na amostra do gnomAD(43) (figura 5).

## **5. Resultados e Discussão**

### **5.1 Presença de dados alvo nos protocolos nacional e estrangeiros**

Por se tratar de uma doença com alta prevalência no mundo todo, o manejo da hipertensão e a redução da morbidade e mortalidade cardiovascular (CV) são objetivos importantes para as entidades de saúde, levando assim ao desenvolvimento de diversas diretrizes clínicas e protocolos em todo o mundo a fim de estruturar e

orientar os médicos no diagnóstico e tratamento desta condição. Duas ferramentas que podem auxiliar os profissionais de saúde a realizar uma decisão terapêutica mais precisa são a genética e a farmacogenômica. Contudo, por se tratar de ramos ainda em desenvolvimento, especialmente a farmacogenômica, ainda não são comumente utilizados na prática clínica, e a análise dos protocolos selecionados no presente estudo confirma esse fato.

Dentre todas as diretrizes clínicas analisadas no presente trabalho, apenas uma utilizou ou citou diretamente dados genéticos ou farmacogenômicos para a decisão farmacológica da hipertensão primária ou secundária. O protocolo mexicano(27) mencionou brevemente a existência de um polimorfismo de uma subunidade de enzima sódio-potássio ATPase que está associada ao aumento da eficácia da hidroclorotiazida, porém sem referenciar os estudos que sustentam essa associação.

Apenas os protocolos do Brasil(25), Estados Unidos (2017)(28), México(27) e China(36) listaram, junto a outros fatores como idade e hábitos de vida, o componente genético como um fator de risco cardiovascular ou como fator de risco para desenvolver hipertensão. Destes, apenas os protocolos brasileiro(25), mexicano(27) e o europeu(33) abordaram a herdabilidade dessa doença.

As diretrizes do Brasil, México(27), Estados Unidos (2017)(28), Europa(33) e China(36) identificaram a genética como uma importante ferramenta futura para a compreensão da fisiopatologia da hipertensão e manejo desta doença, contudo reiterando que no cenário atual o conhecimento que temos da genética da hipertensão, por se tratar de uma doença poligênica complexa, ainda não é suficiente para a aplicação na prática médica.

Apesar de menos precisos que a genética e farmacogenômica, a etnicidade, ancestralidade ou raça são fatores que podem ser utilizados como auxiliares no processo de definição do risco cardiovascular e de decisão terapêutica. Estes já são usados na prática clínica e mencionados em vários dos protocolos analisados, porém com variações em função da população alvo. Os grupos étnicos mais frequentemente mencionados são os afrodescendentes e os asiáticos, para os quais frequentemente são descritas recomendações terapêuticas específicas. Também foram mencionadas outras etnias como os Indianos, Hispânicos e os Aborígenes australianos.

Entre todos os protocolos avaliados, apenas o australiano(37), chinês(36) e argentino(26) não mencionaram especificidades na prevalência, risco cardiovascular

e/ou decisão terapêutica para a população negra (sendo considerado aqui as menções para afro-descendente, afro-americanos, africanos ou negros). No caso da população asiática, apenas China(36), Índia(35), Estados Unidos(28)(29) e África(34), abordaram as especificidades mencionadas anteriormente em seus protocolos. A população hispânica foi mencionada no protocolo estadunidense(28) e a diretriz britânica(32) também comenta especificidades para a população caribenha. Por fim, os aborígenes australianos foram mencionados apenas no protocolo australiano.

As principais menções à população negra foram referentes ao seu maior risco cardiovascular, sendo mencionadas uma maior sensibilidade da pressão arterial ao consumo de sódio(25)(28)(29)(33), maior prevalência de hipertensão resistente(25)(28)(29)(33), maior prevalência de desfechos cardiovasculares(28)(29)(33)(34) e a indicação do uso preferencial de bloqueadores de canal de cálcio e diuréticos tiazídicos(28)(29)(33)(34).

O protocolo estadunidense(28) discutiu brevemente sobre o aspecto socioeconômico como um viés nos dados da prevalência e da caracterização da fisiopatologia da hipertensão na população negra e hispânica, uma vez que o acesso à cuidados médicos, medicamentos, e a oportunidades para a prática de exercícios físicos e alimentação saudável é muitas vezes comprometido nesse grupo. Dessa forma, a prevalência mais alta nesses grupos e a maior dificuldade de tratar esses pacientes é em parte causada pelo fator socioeconômico, não somente por características genéticas, étnicas, ou bioquímicas dessas populações. A diretriz brasileira de hipertensão, por sua vez, mencionou que, segundo os dados do Vigitel (2018), não houve diferença significativa entre a prevalência de HA entre negros e brancos no Brasil e que o fator socioeconômico foi um fator mais relevante para o risco de desenvolver HA que a etnia em si própria(25).

O protocolo europeu também menciona outro viés: a disponibilidade de dados de diferentes populações. Na seção "Hypertension in different ethnic groups" (Hipertensão em diferentes grupos étnicos) é mencionado que, apesar da prevalência europeia de hipertensão entre negros e brancos se comportar de maneira semelhante à prevalência estadunidense, a epidemiologia, o diagnóstico e o tratamento da hipertensão em pacientes americanos negros (afro-americanos) foram parâmetros amplamente estudados nos estados-unidos, em contraste com a Europa, cuja base de dados para a população negra é mais escassa, e, por isso, os dados americanos foram extrapolados para a população europeia(33).

Até hoje, os estudos farmacogenômicos são realizados principalmente em populações não-hispânicas brancas de descendência europeia, de forma que a diversidade genética presente em populações miscigenadas não é capturada por estes estudos(44). Pesquisas considerando a etnicidade autorrelatada têm buscado solucionar essa demanda, contudo estudos genéticos em populações miscigenadas têm mostrado que a etnicidade autorrelatada nem sempre representa corretamente a ancestralidade genética do indivíduo(17). Por fim, especificidades culturais e comportamentais dos diferentes grupos étnicos podem resultar em interações gene-ambiente e confundir os estudos genéticos, tornando difícil separar a participação do efeito do ambiente na resposta a medicamentos entre indivíduos diferentes populações étnicas(44).

Outro obstáculo ao uso de dados genéticos e farmacogenômicos na prática clínica atual é o custo-benefício desses tratamentos e a falta de estrutura do sistema de saúde em diferentes regiões ou países. O custo-benefício de alguns tratamentos farmacogenéticos foi estudado por Verbelen, M., Weale, M. and Lewis, C. (2017) e foi observado que para a amostra de medicamentos selecionada (10 no total, não sendo nenhum anti-hipertensivo), 57% das avaliações econômicas analisadas foi favorável à escolha dos tratamentos guiados pela farmacogenômica. Destas, 30% foram consideradas custo-efetivas, isto é, mais eficaz a um custo adicional aceitável, e 27% foram consideradas *cost-saving* ou “econômicas”, ou seja, mais eficaz a um custo menor(45).

O estudo analisou também o impacto da variável “disponibilidade da informação genética” entre as avaliações econômicas analisadas, ou seja num contexto onde a informação genética já está previamente disponível, sem que seja necessária a realização de um teste genético com o principal objetivo de analisar as opções terapêuticas, quanto maior se torna o percentual de avaliações econômicas favoráveis à escolha dos tratamentos guiados pela farmacogenômica. Nesse caso, os resultados encontrados foram que 75% destas avaliações passaram a ser favoráveis quando a informação genética já estava disponível, sendo 25% consideradas custo-efetivas e 50% *cost-saving*(45).

O estudo mostra o potencial de eficiência terapêutica que os tratamentos guiados pela farmacogenômica apresentam, contudo há restrições nesta análise. As avaliações econômicas selecionadas foram de medicamentos que já apresentam tratamentos guiados por dados farmacogenômicos com maior nível de evidência, o

que não é a realidade no caso de várias classes terapêuticas, incluído a maioria dos anti-hipertensivos. Além disso, estas avaliações são provenientes da base de dados britânica *National Health Service Economic Evaluations Database (NHS EED)* e a extrapolação do que é considerado custo-efetivo em países desenvolvidos e em desenvolvimento, deve ser feita avaliada com cautela.

Além disso, há variações entre a estrutura dos diferentes sistemas de saúde, quando presente, entre os países analisados no presente estudo. Quando avaliamos essa realidade no Brasil, vemos que apesar de o Sistema Único de Saúde (SUS) contemplar todo o país, sabe-se que a implantação desse sistemas não é homogênea em todo o território. Dessa forma, procedimentos com maior complexidade tecnológica, como é o caso dos testes genéticos, podem não estar disponíveis em algumas regiões do país, dificultando ou até inviabilizando a realização deste tipo de procedimento e, conseqüentemente impedindo a o acesso à tratamentos guiados pela farmacogenômica.

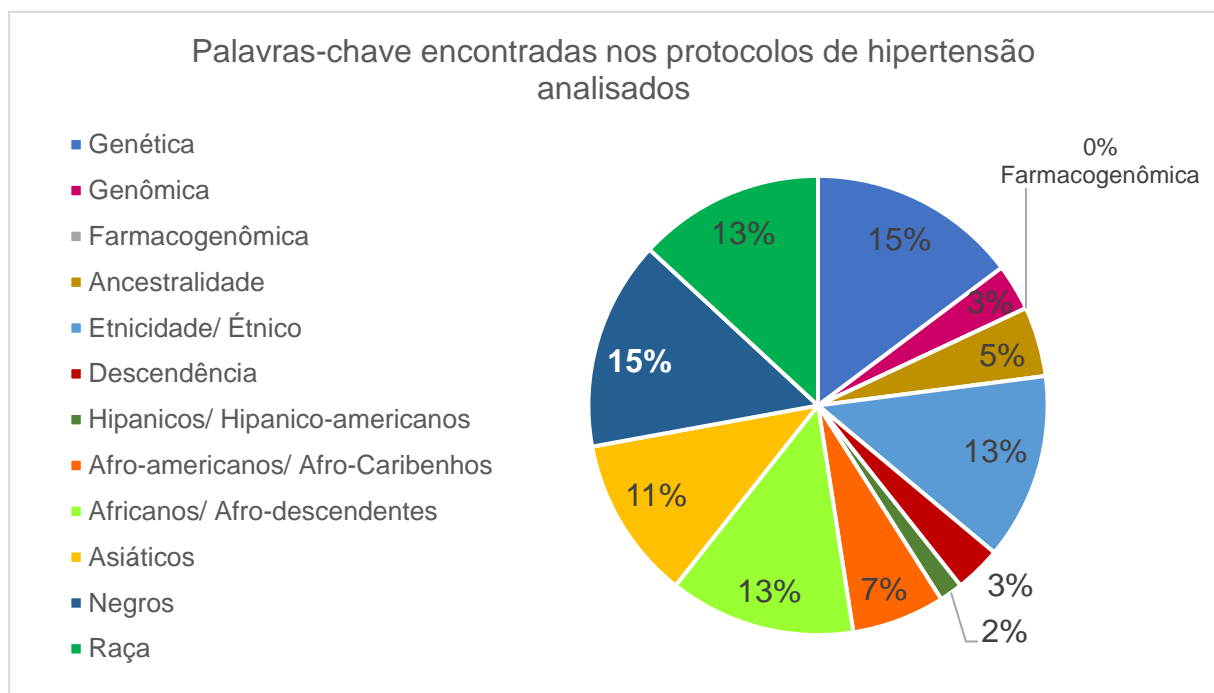


Figura 1. Distribuição das palavras-chave encontradas nos protocolos analisados.

## 5.2 Distribuição do uso de medicamentos na amostra SABE

### 5.2.1 Frequência absoluta e percentual de uso dos medicamentos mais frequentes na amostra

Dos 10 medicamentos mais utilizados na amostra, listados na tabela 3, 7 têm ação no sistema cardiovascular e, destes, 6 são anti-hipertensivos pertencentes às

seguintes classes: diuréticos tiazídicos, Inibidor da ECA (iECA), Bloqueador do Canal de Cálcio (BCC), Betabloqueador e Antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA2). Com exceção dos betabloqueadores, estas classes de anti-hipertensivos foram consideradas pela diretriz brasileira como as preferenciais para o controle da PA em monoterapia inicial(25).

Desta lista 2 medicamentos foram listados como empatados na terceira posição, pois apresentaram a mesma quantidade de usuários e, desta forma, mais um anti-hipertensivo pôde ser adicionado à lista.

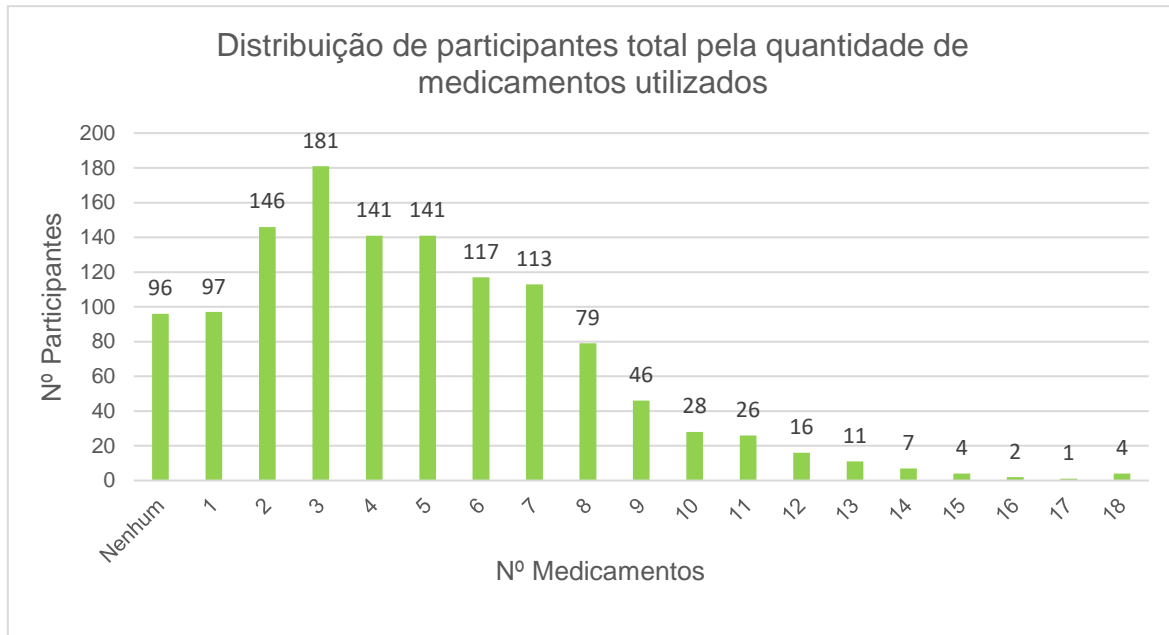
### **5.2.2 Distribuição de participantes (total e com histórico de hipertensão) segundo a quantidade de medicamentos (total e anti-hipertensivos) utilizados**

De 1256 participantes, 96 não fazem uso de nenhuma medicação, 97 utilizam apenas 1 medicamento e 71 utilizam mais de 10 medicamentos. O grupo com maior número de participantes é o de usuários de 3 medicamentos (181 participantes) e cerca de 50% da amostra utiliza de 2 a 5 medicamentos. O maior número registrado nessa amostra de medicamentos utilizados por um único participante foi de 18 e há 4 participantes que fazem parte deste grupo. Considerando a definição de polifarmácia como a utilização de 5 ou mais medicamentos(46)(47)(48), a prevalência da polifarmácia na amostra do estudo SABE é cerca de 47%.

Dentre todos os 1105 indivíduos sequenciados do estudo SABE e que responderam a questão C04, aproximadamente 67% (738) utilizam 1 ou mais anti-hipertensivos, em comparação com 367 (33%), que não utilizam nenhum. Destes 1105, 31% (347) não têm histórico de hipertensão, segundo as respostas do questionário do estudo SABE.

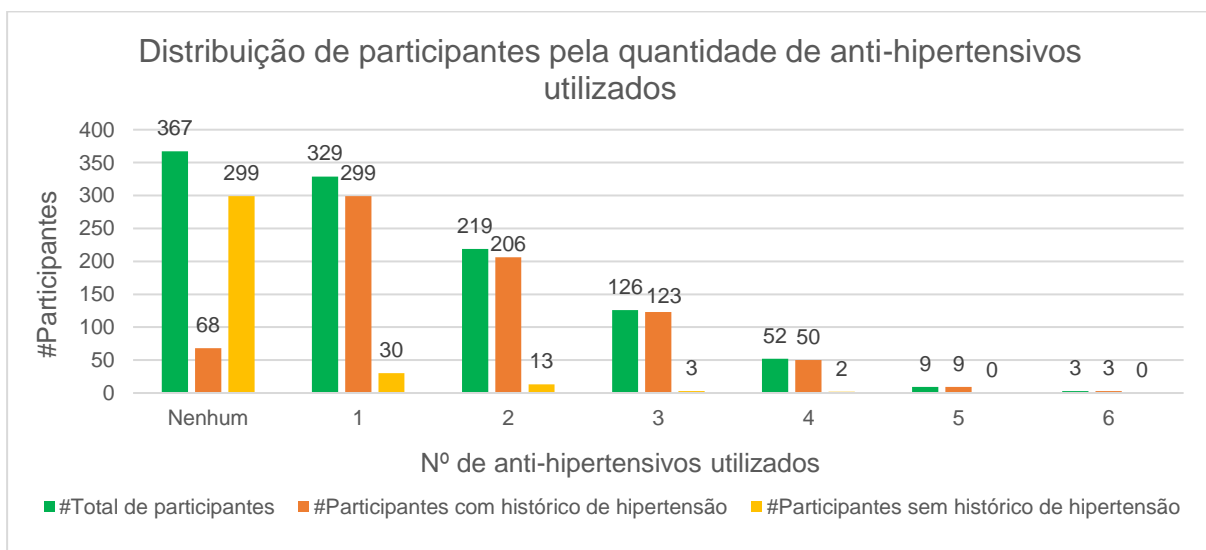
Ranking	Código ATC	Descrição	Contagem	%	Classe do Medicamento	Indicações terapêuticas Principais
1	N02BA01	Ácido Acetilsalicílico	149	11,86	Inibidor da agregação plaquetária	Angina
	B01AC06	Ácido Acetilsalicílico	146	11,62		
	N02BA51	Ácido Acetilsalicílico, comb. excl. psicoféuticos	7	0,56		
	<b>Total</b>		<b>302</b>	<b>24,04</b>		
2	C03AA03	Hidroclorotiazida	252	20,06	Diurético Tiazídico	<b>Hipertensão</b> , insuficiência cardíaca congestiva, doenças renais.
	C03EA01	Hidroclorotiazida e agentes poupadores de potássio	23	1,83		
	C03AX01	Hidroclorotiazida, combinações	2	0,16		
	C09XA52	Alisquireno e Hidroclorotiazida	1	0,08		
	<b>Total</b>		<b>278</b>	<b>22,13</b>		
3	C10AA01	Sinvastatina	249	19,82	Inibidor da HMG-CoA redutase (estatina)	Dislipidemia
	<b>Total</b>		<b>249</b>	<b>19,82</b>		
3	C09AA02	Enalapril	247	19,67	Inibidor da ECA	<b>Hipertensão</b> , insuficiência cardíaca congestiva.
	C09BA02	Enalapril e diuréticos	2	0,16		
	<b>Total</b>		<b>249</b>	<b>19,82</b>		
4	A02BC01	Omeprazol	246	19,59	Inibidor da bomba de prótons	Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)
	<b>Total</b>		<b>246</b>	<b>19,59</b>		
	A10BA02	Metformina	197	15,68		
5	A10BD02	Metformina e sulfonamidas	2	0,16	Antidiabético (Biguanidas)	Diabetes mellitus tipo 2
	A10BD08	Metformina e vildagliptina	1	0,08		
	<b>Total</b>		<b>200</b>	<b>15,92</b>		
6	C08CA01	Anlodipino	167	13,30	Bloqueador do Canal de Cálcio (BCC)	Angina, Doença arterial coronária, <b>Hipertensão</b>
	<b>Total</b>		<b>167</b>	<b>13,30</b>		
	C07AB03	Atenolol	163	12,98		
7	C07CB03	Atenolol e outros diuréticos	15	1,19	Betabloqueador	Angina, <b>Hipertensão</b>
	<b>Total</b>		<b>178</b>	<b>14,17</b>		
	C09AA01	Captopril	162	12,90		
8	<b>Total</b>		<b>162</b>	<b>12,90</b>	Inibidor da ECA	<b>Hipertensão</b> , insuficiência cardíaca congestiva, doenças renais.
	H03AA01	Levotiroxina sódica	157	12,50		
	<b>Total</b>		<b>157</b>	<b>12,50</b>		
9					Hormônio sintético de tiroxina	Hipotireoidismo
	C09CA01	Losartana	127	10,11		
	C09DA01	Losartana e diuréticos	8	0,64		
10	<b>Total</b>		<b>135</b>	<b>10,75</b>	Antagonistas do receptor da angiotensina II	<b>Hipertensão</b> , Diminuição do risco de acidente vascular cerebral

Tabela 3. Lista dos dez medicamentos mais utilizados pela amostra do estudo SABC da coleta de 2010.

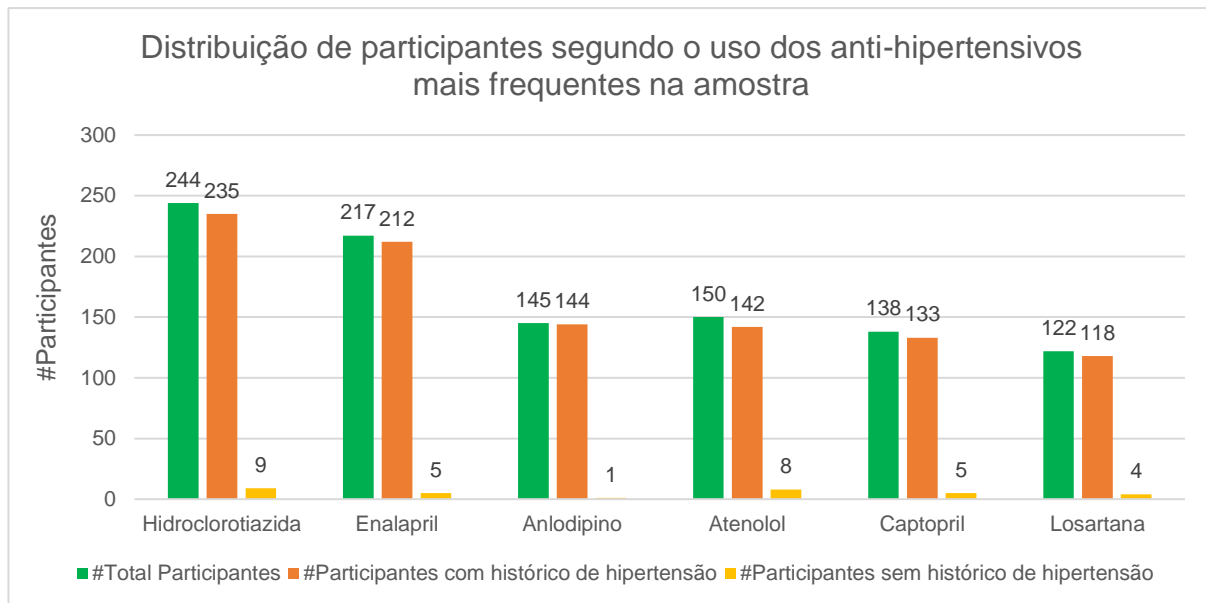


*Figura 2. Distribuição de participantes total pela quantidade de medicamentos utilizados.*

Dos 758 participantes com histórico de hipertensão, 68 (cerca de 9%) não utiliza nenhum anti-hipertensivo e, dos 347 sem histórico de hipertensão, cerca de 14% utiliza anti-hipertensivos (figura 3). O fato de serem observados indivíduos com uma comorbidade sem tratamentos e outros que possivelmente possuem uma comorbidade não diagnosticada é reflexo das desigualdade socioeconômica já previamente mencionada pelo protocolo estadunidense, a qual dificulta o acesso a cuidados médicos e tratamentos muitas vezes essenciais à saúde do paciente.



*Figura 3. Distribuição de participantes pela quantidade de anti-hipertensivos utilizados.*



*Figura 4. Distribuição de participantes segundo o uso dos anti-hipertensivos mais frequentes na amostra.*

### **5.3 Lista de variantes farmacogenéticas associadas aos anti-hipertensivos mais usados pela amostra**

Entre as variantes selecionadas foi encontrada apenas 1 com nível de evidência 2B, as demais apresentam nível de evidência 3. Considerando a caracterização de cada nível de evidência, mostrado na tabela 2, isso explica o fato de não encontrarmos informações farmacogenômicas nos protocolos de manejo da hipertensão estudados.

À partir do gráfico abaixo (figura 5), foi possível verificar que as variantes selecionadas apresentam frequência alélica similar entre as amostras SABE e gnomAD, representado por um  $R = 0,9889$ . Nenhuma variante foi encontrada com diferenças maiores que 6% entre a amostra SABE e a base de dados gnomAD. Como a maior parte das variantes selecionadas são variantes comuns (de frequências maiores que 1%) nas populações e como há grande componente europeu (média de 70%, Naslavsky et al 2020) na amostra estudada, esta correlação entre as frequências comparadas era esperada.

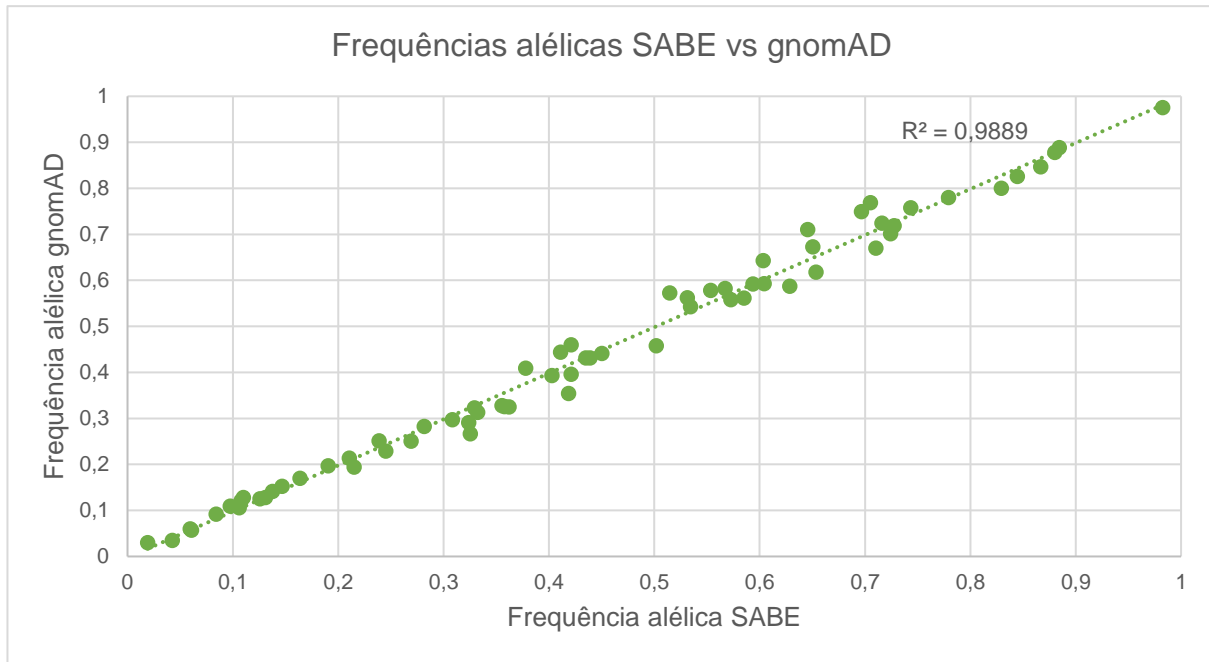


Figura 5. Correlação entre as frequências alélicas SABE vs gnomAD.

Há, na amostra, proporções que variam entre 0 a 99% de indivíduos portadores de genótipos de pior resposta e que utilizam os fármacos para os quais eles são potencialmente maus respondedores. Quando observados os sistemas aditivos, temos uma variação de 4% a 51% de portadores de genótipos de resposta intermediária e que utilizam os fármacos para os quais eles são maus respondedores.

Ainda neste contexto, das 37 variantes associadas à hidroclorotiazida – anti-hipertensivo mais frequentemente usado na amostra – 19 apresentam uma proporção de maus usuários maior que 50%. Isto é, para estas variantes há mais indivíduos potencialmente maus respondedores utilizando este fármaco que bons respondedores. Para o atenolol, a situação é quase a mesma: 11 variantes, das 24 associadas a este fármaco, apresentam uma proporção de maus respondedores maior que 50%. A tabela 4 abaixo resume os resultados obtidos.

É importante salientar que dentre a seleção final de variantes, apenas uma foi de nível 2B e as demais de nível 3. Isto é, estas variantes possuem respectivamente níveis moderado e baixo de evidência suportando a associação com seus fármacos específicos. Ou seja, a associação pode ser espúria (a variante não está associada ao fenótipo de resposta) ou com efeito muito pequeno, uma vez que a robustez dos

testes de associação depende diretamente de estudos clínicos, os quais comumente são realizados com tamanhos amostrais pequenos.

Junto a isto, a definição de qual genótipo portador da pior resposta foi obtido do PharmGKB, que por sua vez realiza a curadoria para inclusão em sua base de dados a partir de estudos conduzidos principalmente com indivíduos de ancestralidade majoritariamente europeia. Cabe, portanto, o questionamento sobre a validade clínica destes resultados dado que a amostra estudada é baseada em uma população miscigenada. Como demonstrado pela figura 5, as frequências alélicas são compatíveis com bases de dados internacionais, portanto a crítica inicial pode ser construída sobre os estudos de associação originais que foram depositados e consultados no PharmGKB. É possível (e provável nas variantes com uma grande proporção de maus respondedores) que parte dos indivíduos classificados como maus respondedores não o sejam, uma vez que se trata de uma variante ainda não suficientemente esclarecida.

A associação entre o SNP rs4961 e a resposta à hidroclorotiazida foi a única associação fármaco-variante classificada com o nível de evidência 2B dentre a seleção final de variantes do presente estudo. Dentre os 244 portadores deste SNP na amostra SABE, 74% possuem o genótipo GG – descrito na literatura como o associado a uma pior resposta ao tratamento da hipertensão com hidroclorotiazida – e fazem uso deste fármaco. Esta associação foi previamente estudada(49)(50) e como apontado por Glorioso et al., 1999, as discrepâncias de resultados em diferentes populações pode ser decorrente, dentre outros fatores, da interação com outros polimorfismos genéticos, além das diferentes frequências alélicas em populações com ancestralidades distintas. Este cenário é também não só possível, como provável, uma vez que a hipertensão essencial – o tipo mais prevalente desta comorbidade – é resultado da interação entre um conjunto de variantes genéticas de baixo efeito e de fatores ambientais, como já discutido anteriormente.

Dessa forma, identificam-se algumas limitações do presente estudo. A predominância de dados de populações com alto percentual de ancestralidade europeia e baixa disponibilidade de bases de dados de populações miscigenadas, como o ABraOM(51)(17), interferem na análise de resultados tanto neste como em outros estudos farmacogenômicos cuja amostra seja composta por uma população

cuja miscigenação é recente. Além disso, como apenas o nível de evidência 1A é suportado por alguma orientação de prescrição variante-específica presente em diretriz clínica ou anotação em bula, os achados deste estudo reforçam a necessidade de investigar mais a fundo as associações fármaco-medicação já identificadas, bem como o impacto da ancestralidade nesta dinâmica.

<b>Fármaco</b>	<b>SNP</b>	<b>Proporção de Maus Respondedores</b>
<b>Atenolol</b>	rs1367094	0,00
	rs10157410	0,06
	rs45545233	0,13
	rs688	0,13
	rs5051	0,31
	rs35123024	0,32
	rs699	0,33
	rs1051375	0,36
	rs16872401	0,40
	rs7184292	0,41
	rs1104514	0,42
	rs1042714	0,45
	rs4387287	0,45
	rs9306160	0,54
	rs10739150	0,55
	rs12346562	0,63
	rs5370	0,67
	rs2301339	0,70
	rs11313667	0,71
	rs5443	0,71
rs294610	0,74	
rs8068318	0,76	
rs261316	0,87	
rs7606603	0,99	
<b>Captopril</b>	rs2106809	0,91
<b>Enalapril</b>	rs1799722	0,19
	rs5522	0,20
	rs699947	0,41
	rs2070744	0,45
<b>Hidroclorotiazida</b>	rs113095083	0,00
	rs9590353	0,01
	rs2776546	0,05

	rs4149601	0,09
	rs10224002	0,09
	rs11065987	0,09
	rs11189015	0,17
	rs7297610	0,18
	rs880054	0,27
	rs35123024	0,30
	rs11993031	0,35
	rs4815273	0,36
	rs9285669	0,36
	rs12579720	0,39
	rs3758785	0,45
	rs12346562	0,46
	rs4431329	0,49
	rs7706429	0,50
	rs10995	0,54
	rs238	0,57
	rs2269879	0,69
	rs10792367	0,69
	rs11313667	0,70
	rs9915451	0,70
	rs4961	0,74
	rs4791040	0,75
	rs12505746	0,77
	rs16960228	0,78
	rs261316	0,80
	rs1378942	0,84
	rs932764	0,86
	rs12521868	0,88
	rs10995311	0,90
	rs7387065	0,91
	rs757081	0,92
	rs77876672	0,92
	rs3784921	0,97
<b>Losartana</b>	rs1045642	0,41
	rs3814995	0,50
	rs10752271	0,78
	rs10737062	0,79

Tabela 4. Lista de variantes finais e suas respectivas proporções de maus respondedores.

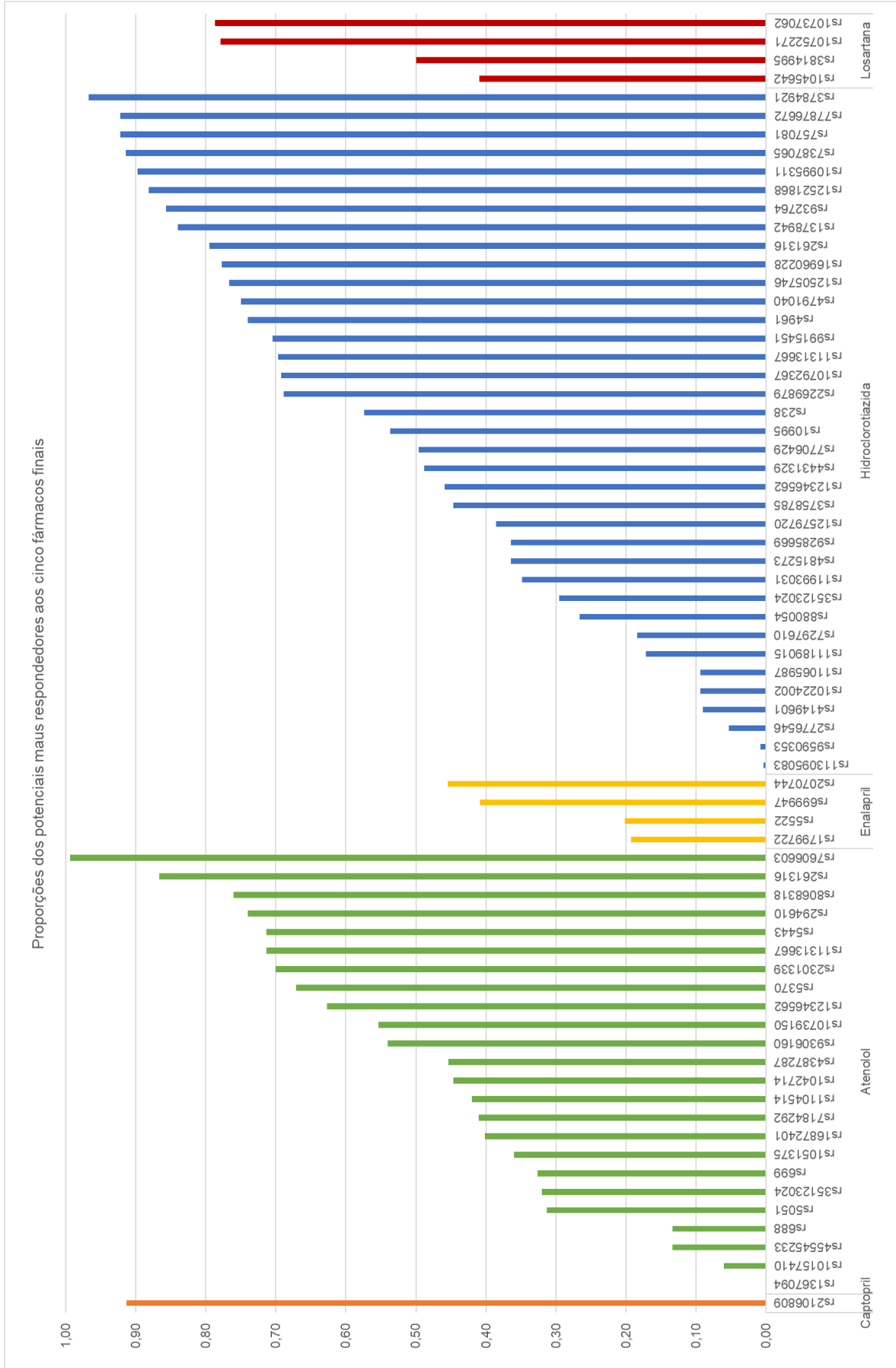


Figura 6. Gráfico contendo as proporções dos potenciais maus respondedores aos cinco fármacos finais.

## **6. Conclusão**

Tendo em vista o cenário presente a nível nacional e internacional dos protocolos de manejo da hipertensão e as informações geradas a respeito dos antihipertensivos selecionados, vemos que apesar das frequências alélicas para a população brasileira, aqui representada pela amostra SABE, e população mundial, representada pelos dados do gnomAD, serem similares, ainda não há qualquer tipo de orientação a respeito do uso de fármacos anti-hipertensivos em função dos genótipos dos pacientes, mesmo havendo uma grande frequência de possíveis maus respondedores utilizando os fármacos para os quais eles apresentam uma pior resposta.

Soma-se a isso o fato de se tratar de uma doença poligênica complexa com grande prevalência na população mundial e com vários alvos terapêuticos identificados e potenciais. Dessa forma, pode-se concluir que há dados suficientes que justificam a realização de estudos mais aprofundados a respeito da resposta farmacogenômica entre a população brasileira e também a construção de guidelines que incluam este tipo de orientação.

## 7. Bibliografia

- 1 World Health Organization Health topics: Hypertension. **WHO**, 2017.
- 2 Gradman, A.H.; Basile, J.N.; et al. Combination therapy in hypertension. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 4, n. 1, p. 42–50, 2010.
- 3 Hall, J.E., Granger, J.P., et al. Hypertension: Physiology and Pathophysiology. In: **Comprehensive Physiology**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., v.2.2012, p. 2393–442.
- 4 Tetti, M.; Monticone, S.; et al. Liddle Syndrome: Review of the Literature and Description of a New Case. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p. 812, 2018.
- 5 Seyberth, H.W.; Weber, S.; et al. Bartter's and Gitelman's syndrome. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 2, n. 29, p. 179–186, 2017.
- 6 Staessen, J.A.; Wang, J.; et al. Essential Hypertension. **THE LANCET**, v. 361, p. 1629–1641, 2003.
- 7 Butler, M.G. Genetics of hypertension. Current status. **Le Journal medical libanais. The Lebanese medical journal**, v. 58, n. 3, p. 175–8, 2010.
- 8 World Health Organization **A global brief on hypertension | A global brief on Hyper tension**. Geneva: 2013.
- 9 Nhlbi **Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The Seventh Report of the Joint National Committee on Complete Report**. American Medical Association, 1997.
- 10 Theme Filha, M.M.; Souza Junior, P.R.B. de; et al. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa nacional de saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 2, p. 83–96, 2015.
- 11 Marcus Vinícius Bolívar Malachias, Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza, Frida Liane Plavnik, Cibele Isaac Saad Rodrigues, Andrea Araujo Brandão, M.F.T.; Neves, Luiz Aparecido Bortolotto, Roberto Jorge da Silva Franco, Carlos Eduardo Poli de Figueiredo, Paulo César Brandão Veiga Jardim, Celso Amodeo, E.C.; et al.

7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION**, v. 24, n. 1, p. 91, 2017.

12 Coordenação Geral de Agravos e Doenças Não Transmissíveis, S. de V.; em Saúde **Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos não Transmissíveis**. [S.l.]: 2003.

13 BRASIL. **Departamento de Ações Programáticas Estratégicas da Secretaria de Políticas de Saúde. Ministério da Saúde**. Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão arterial e ao Diabetes mellitus: manual de hipertensão arterial e diabetes mellitus. 59. ed. Brasília: Editora Ms, 2001. 102 p..

14 Tain, Y.-L.; Hsu, C.-N.; et al. PPARs Link Early Life Nutritional Insults to Later Programmed Hypertension and Metabolic Syndrome. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 1, 2015.

15 Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**. Rio de Janeiro: 2010.

16 Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde; Departamento de Atenção Básica; **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

17 Naslavsky, M.S.; Yamamoto, G.L.; et al. Exomic variants of an elderly cohort of Brazilians in the ABraOM database. **Human Mutation**, v. 38, n. 7, p. 751–763, 2017.

18 Roden, D.M.; Wilke, R.A.; et al. Pharmacogenomics: The genetics of variable drug responses. **National Institute of Health**, v. 123, n. 15, p. 1661–1670, 2011.

19 University of Florida; Emory University; Mayo Clinic; University of Texas at Houston; The University of Maryland Pharmacogenomic Evaluation Antihypertensive Responses.

20 International Consortium for Antihypertensive Pharmacogenomics Studies (2015). GERA 1: Genetic Epidemiology of Responses to Antihypertensives 1 » ICAPS. *ICAPS Group*.

21 Royal, C.D., Novembre, J., Fullerton, S.M., Goldstein, D.B., Long, J.C., Bamshad, M.J., & Clark, A.G. (2010). Inferring Genetic Ancestry: Opportunities,

Challenges, and Implications. *American Journal of Human Genetics*, 86(5) , 661–673.

22 Hernandez, W.; Danahey, K.; et al. Pharmacogenomic genotypes define genetic ancestry in patients and enable population-specific genomic implementation.

**Pharmacogenomics Journal**, v. 20, n. 1, p. 126–135, 2020.

23 Leite, T.K.M. **Variabilidade Genética na População Brasileira: ancestralidade genômica e fenótipos de capacidade cardiovascular**. Brasília: 2012.

24 Elguindy, A.; Yacoub, M.H. The discovery of PCSK9 inhibitors: A tale of creativity and multifaceted translational research. **Global Cardiology Science and Practice**, v. 2013, n. 4, p. 39, 2013.

25 Barroso WKS, Rodrigues, C., Bortolotto, L., Mota-Gomes, M., Brandão, A., Feitosa, A., & et al. (2020). Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 1–139.

26 Argentina Cardiología Federación Argentina De Cardiología Sociedad Argentina De Hipertensión Arterial, S. DE Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. **Revista Argentina de Cardiología**, v. 86, n. 2, p. 53, 2018.

27 Aguilar, C.; Barquera, S.; et al. **Protocolo clínico para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial Sistémica**. México: 2015.

28 Whelton, P.K.; Carey, R.M.; et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 71, n. 6, 2018.

29 Unger, T.; Borghi, C.; et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 75, n. 6, p. 1334–1357, 2020.

30 Rabi, D.M.; McBrien, K.A.; et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. **The Canadian journal of cardiology**, v. 36, n. 5, p. 596–624, 2020.

- 31 Hiremath, S.; Sapir-Pichhadze, R.; et al. Hypertension Canada's 2020 Evidence Review and Guidelines for the Management of Resistant Hypertension. **The Canadian journal of cardiology**, v. 36, n. 5, p. 625–634, 2020.
- 32 Wierzbicki, A.; Clark, E.; et al. **Hypertension in adults: diagnosis and management NICE guideline**. 2019.
- 33 Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E.A., Zamorano, J.L., et al. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33) , 3021–3104.
- 34 Seedat, Y.K.; Rayner, B.L.; et al. South African hypertension practice guideline 2014. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 25, n. 6, p. 288–294, 2014.
- 35 Shah, S.N.; Bahadur, M.; et al. Indian Guidelines on Hypertension-IV. **Clinical Journal of Hypertension**, v. 3, n. 2 & 3, 2019.
- 36 Liu, L.S., Wu, Z.S., Wang, J.G., Wang, W., Zhu, M.L., et al. (2019). 2018 Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension — A report of the revision committee of Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension. *Journal of Geriatric Cardiology*, 16(3) , 182–245.
- 37 National Heart Foundation of Australia - National Blood Pressure and Vascular Disease Advisory Committee **Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults**. Melbourne: 2016.
- 38 PORTUGAL. SOCIEDADE PORTUGUESA DE HIPERTENSÃO. Guidelines. 2021. Disponível em: <https://www.sphta.org.pt/pt/base3/17>. Acesso em: 18 maio 2021..
- 39 Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública (2021). Estudo SABE - Questionários. *Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública*.
- 40 WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY (Noruega). Norwegian Institute Of Public Health. ATC/DDD Index 2021. 2020. Disponível em: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Acesso em: 20 jan. 2021.
- 41 DRUGS.COM. Drugs.com - Drug Information Database: prescription drug information, interactions & side effects. Prescription Drug Information, Interactions &

Side Effects. 2021. Drug Information Database is powered by several independent leading medical-information suppliers, including American Society of Health-System Pharmacists, Cerner Multum and IBM Watson Micromedex. Disponível em: [https://www.drugs.com/drug\\_information.html](https://www.drugs.com/drug_information.html). Acesso em: 18 maio 2021.

42 Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E.M., Hebert, J.M., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C.F., Altman, R.B., & Klein, T.E. (2012). Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(4) , 414–417.

43 Rehm, H., Daly, M., MacArthur, D., Neale, B., Talkowski, M., O'Donnell-Luria, A., Karczewski, K., Tiao, G., Solomonson, M., & Baxter, S. (2020). gnomAD - Genome Aggregation Database.

44 Ortega, V.E. & Meyers, D.A. (2014). Pharmacogenetics: Implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(1) , 16–26.

45 Verbelen, M., Weale, M.E., & Lewis, C.M. (2017). Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: Are we there yet? *Pharmacogenomics Journal*, 17(5) , 395–402.

46 Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., & Caughey, G.E. (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*, 17(1) .

47 Nascimento, R.C.R.M. do; Álvares, J.; et al. Polypharmacy: A challenge for the primary health care of the Brazilian Unified Health System. **Revista de Saude Publica**, v. 51, p. 1s-12s, 2017.

48 Almeida, N.A. de; Reiners, A.A.O.; et al. Prevalence of and factors associated with polypharmacy among elderly persons resident in the community. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 20, n. 1, p. 138–148, 2017.

49 Glorioso, N.; Manunta, P.; et al. The Role of  $\alpha$ -Adducin Polymorphism in Blood Pressure and Sodium Handling Regulation May Not Be Excluded by a Negative Association Study. **Hypertension**, v. 34, n. 4, p. 649–654, 1999.

50 Sciarrone, M.T.; Stella, P.; et al. ACE and  $\alpha$ -adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. **Hypertension**, v. 41, n. 3 I, p. 398–403, 2003.

51 Naslavsky, M.S., Yamamoto, G.L., Almeida, T.F. de, Ezquina, S.A.M., Sunaga, D.Y., Pho, N., Bozoklian, D., Sandberg, T.O.M., Brito, L.A., Lazar, M., Bernardo, D.V., Amaro, E., Duarte, Y.A.O., Lebrão, M.L., Passos-Bueno, M.R., & Zatz, M. (2020). Arquivo Brasileiro Online de Mutações (ABraOM): Brazilian genomic variants.

DocuSigned by:  
*Amanda Christine Rodrigues Silveira*  
58048ACF5A9F4A9...

Data e assinatura da aluna

DocuSigned by:  
*Michel Satya Naslavsky*  
1F7E9B17AF534A8...

Data e assinatura do orientador