

*ANÁLISE DO POLIMORFISMO GENÉTICO DO
FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF- α)
EM IDOSOS COM HIPERTENSÃO ARTERIAL*

Valentina Santana¹
Manoela Vieira Gomes da Costa²
Luciano Ramos de Lima³
Izabel Cristina Rodrigues da Silva⁴
Silvana Schwerz Funghetto⁵
Marina Morato Stival⁶

1 Graduada em Enfermagem. Universidade de Brasília, Campus Ceilândia (UNB/FCE), Curso de Enfermagem, E-mail: tinasantana31@gmail.com.

2 Graduada em Enfermagem. Mestre em Ciências e Tecnologia em Saúde PPGCTS/UNB, Doutoranda pelo PPCTS/UNB E-mail: manoelaunb@gmail.com.

3 Graduado em Enfermagem. Doutor Ciências e Tecnologia em Saúde, Professor Adjunto do Curso de Enfermagem UNB/FCE, E-mail: ramosll@unb.br.

4 Graduada em Ciências biológicas modalidade médica. Doutora em patologia molecular, Professora Adjunta do Curso de Farmácia e PPGCTS da UNB/FCE, E-mail: belbiomedica@gmail.com.

5 Graduada em Enfermagem. Doutora em Ciências da Saúde. Professora Adjunta do Curso de Enfermagem e PPGCTS da UNB/FCE, E-mail: silvana.funghetto@gmail.com.

6 Graduada em Enfermagem. Doutora em Ciências e Tecnologias em Saúde. Professora Adjunta do Curso de Enfermagem e PPGCTS da UNB/FCE, E-mail: marinamorato@unb.br.

resumo

Objetivo: analisar o polimorfismo genético do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α -308G/A) em idosos com hipertensão arterial. Método: estudo quantitativo, descritivo e transversal realizado com 130 idosos em uma Unidade Básica de Saúde do Distrito Federal. A coleta de dados iniciou com coleta de sangue para análises das concentrações de triglicérides, HDL, LDL, colesterol total, glicemia de jejum e níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Foi mensurada a pressão arterial, investigado dados sociodemográficos, hábitos de vida e dados antropométricos. A reação em cadeia da polimerase (PCR) foi padronizada e realizada para os genes do TNF- α . A análise estatística foi realizada no SPSS 20.0. Resultados: A idade elevada ($p=0,007$), aposentadoria ($p=0,024$) e tabagismo ($p=0,019$) foram significativamente relacionados à hipertensão arterial. Os idosos hipertensos apresentaram menores níveis de HDL ($p=0,013$) e maiores expressões de TNF- α ($p=0,025$). Uma frequência maior para o genótipo de homocigotos GG (61,8%) foi observada nos normotensos. Por outro lado, nos heterocigotos 54,7% apresentaram genótipo GA. Os idosos que possuíram o genótipo AA demonstraram 2,87 vezes mais chances de terem HAS. Conclusão: Esse achado tem importância clínica no que diz respeito ao manejo da hipertensão e de outras doenças crônicas, pois o controle da inflamação poderia reduzir a variação da pressão arterial e de suas consequências cardiovasculares.

palavras-chave

Idoso. Hipertensão. Fator de necrose tumoral. Polimorfismo genético.

1 Introdução

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) ganharam destaque no Brasil por representarem um grande problema de saúde pública com incidência e taxa de mortalidade crescentes. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que ocorrem cerca de 36 milhões de mortes por DCNT por ano. Sabe-se que, com o avanço da idade, os idosos ficam mais suscetíveis ao acometimento por DCNT, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (CONFORTIN *et al.*, 2018; MALTA *et al.*, 2017; WHO, 2014). A HAS é uma DCNT que, atualmente, destaca-se devido a sua dificuldade de controle e alta prevalência. É uma

condição multifatorial que comumente está relacionada a outros distúrbios como diabetes mellitus (DM), dislipidemias e obesidade (MALACHIAS *et al.*, 2016; MALTA *et al.*, 2017).

Segundo a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, são considerados hipertensos aqueles com níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg. No Brasil, a HAS atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV). Dados da Pesquisa VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) indicam a elevada prevalência de HAS no país, sendo que, em indivíduos de 60 a 64 anos, foi de 44,4%; de 65 a 74 anos 52,7%; e naqueles ≥ 75 anos de 55% (MALACHIAS *et al.*, 2016).

No contexto da HAS, sabe-se que fatores extrínsecos e intrínsecos associados ao envelhecimento humano aumentam a probabilidade de acometimento nos idosos. Os fatores ambientais associados com predisposição genética, estilo de vida pouco saudável e sedentarismo podem estar presentes de forma simultânea, e isso aumenta o impacto das DCV, já que é crescente o número de pessoas acima de 60 anos no Brasil (MALTA *et al.*, 2017; MALACHIAS *et al.*, 2016). Na abordagem genética, o DNA pode apresentar uma diferença em sua sequência, resultados de processos aleatórios ou induzidos por agentes externos. Essa diferença é conhecida como polimorfismo genético e pode caracterizar predisposição para o desenvolvimento de doenças, a exemplo da HAS. Existem, portanto, evidências de que alguns polimorfismos genéticos podem influenciar no desenvolvimento, manutenção, gravidade e aumento de complicações causadas pela HAS (YAO; CHANG; JIN, 2017).

Ainda, citocinas inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), foram consideradas na fisiopatologia de doenças como a HAS. No organismo, alguns processos patológicos culminam na ativação da inflamação local ou sistêmica, evidenciadas pelo aumento na expressão gênica e na produção de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , as interleucinas 1, 6 e 18, quimiocinas e a cardiotropina-1, dentre outros. Durante a inflamação, recrutam outras células imunes ao local afetado e, quando não controlado, esse processo pode resultar em destruição e dano tecidual (CASTILHO-HERNANDEZ *et al.*, 2017; MEHAFFEY; MAJID, 2017).

O TNF- α foi descoberto em 1975 por Carswell e colaboradores, e foi considerada uma citocina pró-inflamatória associada na resposta imunológica de muitas doenças humanas. Essa citocina é capaz de inibir a proliferação de tumores, pois estimula a apoptose, e tem como ação principal ativar monócitos, neutrófilos e as células endoteliais a expressarem moléculas de adesão,

promovendo a ligação dos leucócitos ao endotélio no sítio da inflamação. A quantidade produzida de TNF- α pode influenciar nas propriedades coagulantes, afetar as células endoteliais e causar vasoconstrição ou vasodilatação, fator que pode interferir na regulação da pressão arterial (PA). Assim, o polimorfismo no gene 308 G/A do TNF- α pode predispor ao aparecimento da HAS (BARBOSA *et al.*, 2018; GHODSIAN *et al.*, 2015).

Neste sentido, alguns estudos buscaram confirmar a correlação existente entre o TNF- α e a PA, mas seus resultados são controversos. Enquanto alguns estudos demonstraram essa relação (AL-AWSI; ABDULHUSSEIN; CHALAP, 2019; GHODSIAN *et al.*, 2015; PUSZKARSKA *et al.*, 2019), resultados de outra pesquisa não encontrou tal associação (SANTIMARIA *et al.*, 2019). Diante disso, justifica-se uma investigação a fim de uma melhor caracterização das bases genéticas da HAS, o que poderá reduzir os impactos desta doença na saúde pública, contribuindo para o aumento da qualidade e possíveis novas formas de tratamento. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar o polimorfismo genético do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α -308G/A) em idosos com hipertensão arterial.

2 Método

Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo e transversal realizado com 130 idosos de uma Unidade Básica de Saúde (UBS) do Distrito Federal. A amostra foi calculada considerando um erro amostral de 5% e intervalo de confiança de 50%. A seleção da amostra ocorreu de forma aleatória, sorteio convencional realizado mediante o número de cadastro do idoso na Estratégia Saúde da Família (ESF). Participaram do sorteio os indivíduos que atendiam os seguintes critérios de inclusão: idade superior a 60 anos, estar cadastrado como paciente na referida UBS e apresentar condições físicas e mentais para se comunicar verbalmente e realizar as avaliações. Foram excluídos do estudo os pacientes que possuíam diagnóstico de demências que impossibilitavam as avaliações. Após o sorteio, o idoso foi convidado a participar do estudo por meio de contato telefônico.

A coleta de dados ocorreu no período de julho a agosto de 2019. Os idosos sorteados foram convidados a participarem da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após esclarecidos os objetivos da pesquisa, foram agendados para comparecerem na UBS no dia agendado, em jejum de 12 horas, para a coleta de sangue que foi realizada por meio da punção venosa, preferencialmente na fossa antecubital. As análises das concentrações de triglicerídeos, *high-densitylipoprotein* (HDL), *low-densitylipoprotein*

(LDL), colesterol total, glicemia de jejum e níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) foram realizadas em um laboratório de análises clínicas financiado pelo projeto de pesquisa.

Posteriormente, foi mensurada a pressão arterial (PA), seguindo todas as etapas preconizadas na VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. A PA foi verificada pela técnica auscultatória, com esfigmomanômetro calibrado, com manguito adaptado no braço esquerdo do paciente e estetoscópio posicionado sobre a linha da artéria braquial. Foram realizadas três aferições, com intervalos em torno de um minuto entre elas. Ao final, a média das três leituras foi registrada como valor definitivo para a análise dos dados. Foram registradas a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Os alunos de graduação de enfermagem e farmácia foram previamente treinados e supervisionados por docentes. Os pesquisadores aplicaram um questionário estruturado, por meio de entrevista, para coleta dos dados socio-demográficos (sexo, idade, escolaridade, estado civil e aposentadoria) e hábitos de vida (sedentarismo, tabagismo, etilismo e sono).

Por fim, foram avaliados os dados antropométricos (peso e estatura). No momento da mensuração, os idosos foram pesados com roupas leves e descalços. Foi utilizada uma balança portátil com capacidade de 150kg e sensibilidade de 100g (Plenna®). Para a verificação da estatura, foi utilizado um estadiômetro portátil Sanny®, com altura máxima de 2,05m. Para isso, os idosos foram medidos na posição ereta, com as mãos lateralizadas ao corpo, a cabeça alinhada à linha do horizonte e com os calcanhares alinhados. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado considerando o peso (em quilogramas) dividido pela altura (em metro) ao quadrado.

O sangue colhido no tubo contendo EDTA a 5% foi mantido em recipiente contendo gelo e transportado para o Laboratório de Análises Clínicas da FCE/UnB. O sangue foi submetido à centrifugação e realizada a extração de DNA. A reação em cadeia da polimerase (PCR) foi padronizada e realizada para os genes do TNF- α . Para o estudo do polimorfismo do gene TNF- α , as sequências de oligonucleotídeo utilizadas foram Senso 5'- AGGCAATAGGTTTTGAGGGC-CAT -3' e Antisenso 5'- TCCTCCCTGCTCCGATTCCG -3'. O polimorfismo foi dividido em genótipo de clivagem (GG), heterozigoto (AG) e genótipo de não clivagem (AA).

Foi construído um banco de dados no *software Package for the Social Sciences (SPSS®)* versão 20.0. A análise estatística realizada foi descritiva por meio do cálculo de frequências absolutas, relativas e medidas de dispersão (média e desvio padrão). A avaliação da distribuição normal foi realizada por meio do

teste de Kolmogorov-Smirnov. Como as variáveis apresentaram distribuição normal, a comparação de médias entre dois grupos foi realizada pelo teste t. O teste do qui-quadrado foi adotado para verificar diferenças na proporção dos grupos segundo as categorias das variáveis independentes. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar as frequências genotípicas. O nível de significância considerado foi de 5%.

A aderência ao equilíbrio Hardy-Weinberg para a frequência genotípica em controles foi analisada pelo teste do qui-quadrado com um grau de liberdade. As frequências genotípicas e alélicas do grupo dos hipertensos foram comparadas ao grupo normotensos por meio do teste qui-quadrado em modelos recessivos e dominantes. Também foram calculadas *Odds Ratio* (OR) das frequências genotípicas, com intervalo de confiança (IC) de 95%.

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Secretaria do Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF), com parecer favorável de acordo com o parecer nº 1.355.211 e CAAE 50367215.5.0000.5553. Esta pesquisa faz parte do projeto “Abordagem das condições crônicas não transmissíveis na atenção primária” do Grupo de Pesquisa Saúde, Cuidado e Envelhecimento da Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília (FCE/UnB).

3 Resultados

Dos 130 idosos, a maioria era do sexo feminino (75,4%), com idade entre 60 a 65 anos (47,7%), com ensino médio (55,4%), casados (42,9%), aposentados (63,8%) e sedentários (74,6%). Os idosos foram divididos em dois grupos, sendo: hipertensos (n=75) e normotensos (n=55). A idade elevada ($p=0,007$), aposentadoria ($p=0,024$) e tabagismo ($p=0,019$) foram significativamente relacionados à hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Tabela 1).

Tabela 1 – Caracterização sociodemográfica e hábitos de vida dos idosos hipertensos e normotensos. Brasília, 2019. (n=130).

	Total (n=130)		Hipertensos (n=75)		Normotensos (n=55)		Valor P
	n (%)	n	%	N	%		
Sexo							0,992

	Total (n=130)	Hipertensos (n=75)		Normotensos (n=55)		Valor P
	n (%)	n	%	N	%	
Feminino	98 (75,4)	57	76,0	41	74,5	
Masculino	32 (24,6)	18	24,0	14	25,5	
Idade (anos)						0,007*
60 a 65	62 (47,7)	27	36,0	35	63,6	
66 a 70	31 (23,8)	21	28,0	10	18,2	
>70	37 (28,5)	27	36,0	10	18,2	
Escolaridade						0,617
Analfabeto	16 (12,3)	11	14,7	5	9,1	
Ensino fundamental	42 (32,3)	23	30,6	19	34,5	
Ensino médio	72 (55,4)	41	54,7	31	56,4	
Estado civil						0,151
Solteiro	21 (16,2)	9	12,0	12	21,8	
Casado	64 (49,2)	36	48,0	28	50,9	
Divorciado	12 (9,2)	6	8,0	6	10,9	
Viúvo	33 (25,4)	24	32,0	9	16,4	
Aposentadoria	83 (63,8)	54	72,0	29	52,7	0,024
Tabagismo	6 (4,6)	5	6,7	1	1,8	0,019
Etilismo	6 (4,6)	3	4,0	3	5,5	0,696
Sedentarismo	97 (74,6)	57	76,0	40	72,7	0,672
Sono prejudicado	47 (36,2)	28	37,3	19	34,5	0,744

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

* >70 – hipertensos versus normotensos.

No que diz respeito às variáveis bioquímicas, a lipoproteína de alta densidade (HDL) e os níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) foram significativamente ($p < 0,05$) relacionados à HAS, uma vez que os idosos hipertensos

apresentaram menores níveis de HDL ($p=0,013$) e maiores expressões de TNF- α ($p=0,025$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Variáveis nutricionais, bioquímicas, valores pressóricos e níveis de TNF- α , dos idosos de acordo com a HAS. Brasília, 2019. (n=130)

	Hipertensos (n=75)	Normotensos (n=55)	Valor P
	M \pm DP	M \pm DP	
IMC (kg/m ²)	30,66 \pm 5,87	28,03 \pm 6,78	0,557
Glicemia (mg/dL)	127,35 \pm 52,31	111,78 \pm 45,85	0,082
Colesterol (mg/dL)	190,55 \pm 43,80	200,22 \pm 46,94	0,539
TG (mg/dL)	158,25 \pm 87,65	146,55 \pm 76,24	0,448
HDL (mg/dL)	46,73 \pm 9,21	50,59 \pm 12,39	0,013
LDL (mg/dL)	110,09 \pm 39,27	120,80 \pm 44,11	0,296
PAS (mmHg)	136,45 \pm 18,70	132,66 \pm 20,23	0,308
PAD (mmHg)	83,14 \pm 15,04	80,80 \pm 11,96	0,360
TNF- α (pg/mL)	41,01 \pm 17,61	33,26 \pm 21,15	0,025

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

CT: Colesterol Total; DP: Desvio Padrão; GLI: Glicemia; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; IMC: índice de Massa Corporal; kg/m²: Quilograma por Metro Quadrado; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; M: Média; mg/dL: Miligrama por Decilitro; PAD: Pressão Arterial Diastólica; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PG: Picograma por Mililitro; TG: Triglicerídeos; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa.

Ao analisar os resultados sobre as frequências dos genótipos para o polimorfismo do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), verificou-se uma maior prevalência do genótipo GG (46,9%), sendo idosos com os genótipos GA+AA totalizaram 53,1% da amostra. Em relação aos grupos de estudo, uma frequência maior para o genótipo de homozigotos GG (61,8%) foi observada nos normotensos. Por outro lado, nos heterozigotos 54,7% apresentaram genótipo GA. Assim, os idosos que possuíam o genótipo AA, demonstraram 2,87 vezes mais chances de terem HAS (Tabela 3).

Tabela 3 – Análise da frequência do genótipo do *TNF-α* -308G/A dos idosos, de acordo com a HAS. Brasília, 2019. (n=130).

Genótipo		Total	Hipertensos	Normotensos	Valor P	OR	IC 95%
		(n=130)	(n=75)	(n=55)			
<i>TNF-α</i> -308G/A (rs1800629)	GG	61 (46,9)	27 (36,0)	34 (61,8)	-	1	-
	GA	57 (43,9)	41(54,7)	16(29,1)	0,002	3,22	1,49 - 6,95
	AA	12(9,2)	7 (9,3)	5(9,1)	0,926	1,02	0,30 - 3,43
	GA + AA	69 (53,1)	48 (64,0)	21 (38,2)	0,004	2,87	1,40 - 5,91

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

As distribuições dos alelos do *TNF-α* estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg(Qui-quadrado = 0,063). IC: Intervalo de Confiança; OR: OddsRatio; *TNF-α*: Fator de Necrose Tumoral Alfa.

4 Discussão

Neste estudo, foi demonstrado que a idade avançada, aposentadoria e tabagismo são fatores que se relacionam à hipertensão arterial sistêmica (HAS) no idoso. Assim como aponta outro estudo nacional, o envelhecimento gera uma mudança progressiva no organismo possibilitando o aparecimento de doenças crônicas degenerativas como a HAS, que se apresenta prevalente e como fator de risco para incapacidade e morte na população idosa (SANTIMARIA *et al.*, 2019).

Observou-se que a idade foi uma variável significativa para a presença de HAS, assim como encontrado em um estudo conduzido na China, onde a população de meia idade e idosos apresentaram maiores valores de pressão arterial sistólica e diastólica comparando com o grupo controle (GHODSIAN *et al.*, 2015; XIAO *et al.*, 2015). Ainda, sabe-se que o tabagismo é considerado um forte preditor para doenças cardiovasculares, pois a nicotina causa vasoconstrição direta nos vasos sanguíneos, agindo como um agonista adrenérgico e liberando catecolaminas no local. Fisiologicamente, o fumo é capaz de ativar o sistema nervoso simpático causando um aumento agudo da pressão arterial e da frequência cardíaca. O pico se dá entre 5 a 10 minutos depois do primeiro trago (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Estudos epidemiológicos como o *INTERHEART*, um estudo mundial realizado em 52 países para identificar fatores de risco para infarto agudo do miocárdio relacionam que a exposição ativa ou passiva, as substâncias

presentes na fumaça do cigarro diminuem as funções vasodilatadoras no endotélio. Essa destruição diminui a oferta de óxido nítrico, substância vasodilatadora que controla a inflamação, a ativação plaquetária e a adesão de leucócitos (SOUSA, 2015). Em relação às variáveis bioquímicas analisadas neste estudo, os idosos com HAS apresentaram baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e elevados níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Hipertensos geralmente apresentam perfil lipídico prejudicial em relação a normotensos, apontando que a nutrição tem grande importância na prevenção e controle da HAS.

O HDL é capaz de promover o transporte reverso do colesterol dos tecidos para o fígado, fato causalmente ligado a prevenção da aterosclerose em modelos animais (ROHATGI *et al.*, 2014). Baixos níveis de HDL estão associados à inflamação sistêmica, tabagismo, doenças inflamatórias crônicas ou doença renal crônica (MARTINS *et al.*, 2017). Em adição, efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios são atribuídos ao HDL, assim como uma melhora nos mecanismos de reparo da função endotelial, ação antitrombótica e vasodilatadora. Mudanças no estilo de vida como aumento de atividade física e alterações na dieta podem aumentar o HDL, o transformando em fator de proteção sobre a incidência de doença aterosclerótica (CAHILL *et al.*, 2019).

Em adultos na África Subsaariana, evidenciou-se a HAS juntamente com níveis altos de lipoproteína de baixa densidade (LDL), uso de tabaco, elevado índice de massa corporal (IMC) e inatividade física, como fatores de risco para outras doenças cardiovasculares (DCV) como renais, insuficiência cardíaca e doença aterosclerótica (CAPPUCCIO; MILLER, 2016). Neste sentido, estudos demonstraram relação entre HAS e dislipidemias na população chinesa e norueguesa, considerando que alterações nos níveis de HDL e LDL predis põem o desenvolvimento de DCV, pois podem causar aumento na viscosidade do sangue, elevando a resistência periférica e o dano nas células endoteliais, manifestando assim a hipertensão (MA *et al.*, 2019). Em relação ao TNF- α , outros estudos também observaram uma quantidade de níveis plasmáticos maior nos indivíduos que possuem HAS (AL-AWSI; ABDULHUSSEIN; CHALAP, 2019; PUSZKARSKA *et al.*, 2019; XIAO *et al.*, 2015). Destaca-se um estudo internacional, pois indicou que um transtorno na função imune pode ser associado a HAS, visto que o nível plasmático de TNF- α em hipertensos é maior do que em pacientes normotensos (YAO; CHANG; JIN, 2017).

O TNF- α estimula o revestimento dos vasos sanguíneos para secretar substâncias vasoativas. O polimorfismo no gene 308 G/A do TNF- α eleva sua ativação transcricional, o que aumenta o nível plasmático dessa citocina. Com um nível maior de TNF- α circulante, é induzido a síntese de endotelina-1, um

potente vasoconstritor, evidenciando assim sua associação com a vasoconstrição vascular. A presença de substâncias contráteis nos vasos levam a destruição de funções das células e ao aumento da pressão sanguínea (GHODSIAN *et al.*, 2015). No presente estudo, observou-se que os idosos normotensos possuíam em sua maioria o genótipo GG, e os hipertensos o genótipo GA. Além disso, foi constatado que o genótipo AA confere 2,87 vezes mais chances de terem HAS, demonstrando, portanto, a influência do alelo A na HAS em idosos.

Estudos realizados em asiáticos sugerem que o polimorfismo TNF- α 308G/A pode aumentar o risco de HAS e que os hipertensos possuem maior frequência de GA+AA, e os normotensos GG, nos asiáticos (YAO; CHANG; JIN, 2017) e nos iraquianos (AL-AWSI; ABDULHUSSEIN; CHALAP, 2019). Em contrapartida, na Malásia, foi observada uma maior frequência do genótipo GG em normotensos, hipertensos e hipertensos diabéticos, apesar disso houve diferença significativa dos genótipos e alelos entre os hipertensos e normotensos (GHODSIAN *et al.*, 2015).

Adultos jovens (21 a 40 anos) de etnia branca e que carregam o alelo A demonstraram um aumento significativo de 3.5 mmHg na pressão arterial sistólica em relação aos homozigotos GG. Um estudo com adultos entre 30 e 60 anos da cidade de Atlanta - Geórgia investigou interações entre as raças branca e afro-americana e o TNF- α , com possível variação da pressão arterial diastólica ao longo do dia na população afro-americana (FEIFEI *et al.*, 2018). Neste estudo, algumas limitações devem ser apontadas. Primeiro, a falta de randomização da amostra. Segundo, o número de pacientes considerado pequeno. Apesar disso, acredita-se que os resultados deste estudo podem contribuir para geração de conhecimento científico nessa temática. Sugere-se, portanto, que estudos semelhantes sejam realizados.

4 Conclusão

Neste estudo, pacientes hipertensos apresentaram maiores concentrações de TNF- α do que normotensos, além de indicar que a presença do polimorfismo TNF- α -308G/A nos idosos aumenta o risco de HAS. Conhecer os fatores genéticos relacionados à HAS tem importância clínica no que diz respeito ao manejo da doença e de outras DCNT, pois o controle da inflamação poderia reduzir a variação da pressão arterial e de suas consequências cardiovasculares.

ANALYSIS OF THE GENETIC POLYMORPHISM OF THE TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) IN THE ELDERLY WITH ARTERIAL HYPERTENSION

abstract

Objective: to analyze the genetic polymorphism of the tumor necrosis factor alpha (TNF- α -308 G/A) in elderly people with arterial hypertension. Method: a quantitative, descriptive and cross-sectional study carried out with 130 elderly people in a Basic Health Unit in the Federal District. Data gathering started with blood collection for analysis of triglyceride concentrations, HDL, LDL, total cholesterol, fasting glucose and levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Blood pressure was measured, and sociodemographic data, life style and anthropometric data were investigated. The polymerase chain reaction (PCR) was standardized and performed for TNF- α genes. Statistical analysis was performed using SPSS 20.0. Results: High age ($p = 0.007$), retirement ($p = 0.024$), and smoking ($p = 0.019$) were significantly related to arterial hypertension. Hypertensive elderly people had lower HDL levels ($p = 0.013$) and higher expressions of TNF- α ($p = 0.025$). A higher frequency for the GG homozygous genotype (61.8%) was observed in normotensive individuals. On the other hand, in the heterozygotes, 54.7% had GA genotype. The elderly who had the AA genotype were 2.87 times more likely to have arterial hypertension. Conclusion: This finding is of clinical importance with regard to the management of hypertension and other chronic disease, as the control of inflammation could reduce the variation in blood pressure and its cardiovascular consequences.

key words

Elderly. Hypertension. Tumor necrosis factor. Genetic polymorphism.

referências

AL-AWSI, Ghaidaa Rahenn Lateef; CHALAP, Eqbal Dohan; ABDULHUSSEIN, Hind Hamz. Investigation of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Gene Polymorphism in Journal of Global Pharma Technology Investigation of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Gene Polymorphism in Patients with Hypertension in Al-Diwaniyah. *Journal of Global Pharma Technology*, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 144-8, 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/332936531_Investigation_of_Tumor_Necrosis_Factor-Alpha_TNF_A_Gene_Polymorphism_in_Patients_with_Hypertension_in_Al-Diwaniyah_City_Iraq/link/5cd2c90ca6fdccc9dd93cba0/download Acesso em: 27 jan. 2020.

BARBOSA, Paulo Henrique *et al.* Via de sinalização do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), síntese e liberação no exercício físico. *Archives of Health Investigation*, São Paulo, v. 10, n. 7, p. 91–5, 2018. Disponível em: <http://archhealthinvestigation.com.br/ArchI/article/view/2290> Acesso em: 10 jan. 2020.

CAHILL, Leah *et al.* Cholesterol efflux capacity, HDL cholesterol, and risk of coronary heart disease: a nested case-control study in men. *Journal of Lipid Research*, [S. l.], v. 60, n. 8, p. 1457–64, 2019. Disponível em: <http://www.jlr.org/lookup/doi/10.1194/jlr.P093823> Acesso em: 27 jan. 2020.

CAPPUCCIO, Francesco Paolo; MILLER, Michelle Avril. Cardiovascular disease and hypertension in sub-Saharan Africa: burden, risk and interventions. *Internal and Emergency Medicine*, [S. l.], v. 11, n. 3, p. 299–305, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27001886/> Acesso em: 27 jan. 2020.

CASTILLO-HERNANDEZ, Jesus *et al.* A obesidade é um determinante da resistência à insulina mais importante do que os níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 57, n. 4, p. 320–9, 2017. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0482500416301759> Acesso em: 10 jan. 2020.

CONFORTIN, Susana Cararo *et al.* Associação entre doenças crônicas e força de preensão manual de idosos residentes em Florianópolis – SC, Brasil. *Ciencia & Saude Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 5, p. 1675–85, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/csc/v23n5/1413-8123-csc-23-05-1675.pdf>. Acesso em: 13 maio 2020.

FEIFEI, Sun *et al.* Association of ACE gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northern most province of China. *Clinical and Experimental Hypertension*, New York, v. 40, n. 1, p.32-38, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29172745/> Acesso em: 12 jan. 2020.

GHODSIAN, Nooshin *et al.* Association of TNF- α G308A gene polymorphism in essential hypertensive patients without type 2 diabetes mellitus. *Genetics and Molecular Research*, [S. l.], v. 14, n. 4, p. 18974–9, 2015. Disponível em: <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2015/vol14-4/pdf/gmr6358.pdf> Acesso em: 12 jan. 2020.

MA, Jun *et al.* The combined effect of serum cystatin C and dyslipidemia on hypertension in a large health check-up population in China. *Clinical and Experimental Hypertension*, [S. l.], v. 41, n. 8, p. 702–7, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1545845> Acesso em: 12 fev. 2020.

MALACHIAS, Marcus Vinícios Bolívar *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial - Sociedade Brasileira de Cardiologia/Departamento de Hipertensão Arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 1, p. 1–90, 2017. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/revista/24-2.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2020.

MALACHIAS, Marcus Vinícios Bolívar *et al.* Capítulo 1 - Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 107, n. 3, p. 1–4, 2016. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160151>. Acesso em: 12 jan. 2020.

MALTA, Derborah Carvalho *et al.* A implantação do Sistema de Vigilância de Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil, 2003 a 2015: alcances e desafios. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v. 20, n. 4, p. 661–75, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbepid/v20n4/1980-5497-rbepid-20-04-661.pdf>. Acesso em: 13 maio 2020.

MARTINS, Marcos Vidal *et al.* Association between triglycerides and HDL-cholesterol ratio and cardiovascular risk factors among elderly persons receiving care under the family health strategy of Viçosa, Minas Gerais. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro, v. 20, n. 2, p. 236–43, 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbogg/v20n2/pt_1809-9823-rbogg-20-02-00236.pdf Acesso em: 13 maio 2020.

MEHAFFEY, Eamonn; MAJID, Dewan. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension. *American Journal of Physiology*, [S. l.], v. 313, n. 4, p. 1005–8, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC56685889/>. Acesso em: 19 jan. 2020.

PUSZKARSKA, Anna *et al.* The concentration of tumor necrosis factor in the blood serum and in the urine and selected early organ damages in patients with primary systemic arterial hypertension. *Medicine*, Baltimore, [S. l.], v. 98, n. 22, e15773, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709115/>

Acesso em: 12 jan. 2020.

ROHATGI, Anand *et al.* HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. *The New England Journal of Medicine*, [S. l.], v. 371, n. 25, p. 2383–93, 2014. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1409065> Acesso em: 13 maio 2020.

SANTIMARIA, Mariana Reis *et al.* Falha no diagnóstico e no tratamento medicamentoso da hipertensão arterial em idosos brasileiros – Estudo FIBRA. *Ciencia & Saude Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 10, p. 3733–42, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/csc/v24n10/1413-8123-csc-24-10-3733.pdf> Acesso em: 13 maio 2020.

SOUSA, Márcio Gonçalves. Tabagismo e Hipertensão arterial: como o tabaco eleva a pressão. *Revista Brasileira de Hipertensão*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 3, p. 78–83, 2015. Disponível em: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/881231/rbh_v22n3_78-83.pdf Acesso em: 12 fev. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Global Status Report On Noncommunicable Diseases 2014*. Genebra: WHO, 2014. Disponível em: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>. Acesso em: 17 abr. 2020.

XIAO, Quang *et al.* Changes of Plasma Tumor Necrosis Factor α and C-Reactive Protein Levels in Patients with Hypertension Accompanied by Impaired Glucose Tolerance and their Clinical Significance. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, [S. l.], v. 16, n. 8, p.3389–93, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25921150/> Acesso em: 27 jan. 2020.

YAO, Yiang-shui.; CHANG, Wei-wei.; JIN, Yue-long. Association between TNF - a promoter -308G/A polymorphism and essential hypertension in the Asian population: YAO, Y A meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. [S. l.], v. 18, n. 4, p. 70-76, 2017. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1470320317741066> Acesso em: 12 fev. 2020.

Data de Submissão: 22/06/2020

Data de Aprovação: 07/12/2020