

Os Polimorfismos dos Receptores Adrenérgicos na Insuficiência Cardíaca: O que a Genética Explica?

Adrenergic Receptor Polymorphisms in Heart Failure: what can Genetics Explain?

Sabrina Bernardez Pereira, Isabela Ambrósio Gava, Camila Giro, Evandro Tinoco Mesquita

Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença complexa, onde diversos mecanismos fisiopatológicos atuam e diferentes polimorfismos genéticos estão envolvidos. O sistema adrenérgico está diretamente relacionado a esta patologia participando da auto-regulação cardiovascular, tendo papel crucial na deteriorização da função cardíaca. Os beta-bloqueadores surgiram como um grande avanço da cardiologia no tratamento da IC, no entanto a resposta medicamentosa varia para cada paciente podendo estar relacionado a diversos fatores, entre eles o genético. A determinação pela genética do desenvolvimento da IC, da resposta medicamentosa e prognóstico são questões que serão abrangidas nesta revisão.

Introdução

Atualmente, o tratamento clínico para a insuficiência cardíaca (IC) conta com inúmeras medicações, sendo os beta-bloqueadores recomendados para todos os estágios da IC. No entanto, há grande variabilidade em relação à resposta ao tratamento, com a taxa de sobrevida podendo variar de menos de um ano a mais de 10 anos.

Apesar da redução da mortalidade, uma parcela significativa dos pacientes nos ensaios clínicos, não se beneficia do tratamento com o beta-bloqueador. Por outro lado, 10 a 15% dos pacientes apresentam efeitos colaterais impedindo sua utilização.

A medicina personalizada se baseia na identificação das variações genéticas que podem prever o desenvolvimento, a evolução da doença e a resposta aos medicamentos (eficácia/segurança). Estas variações genéticas representam as primeiras bases genéticas para determinação do diagnóstico, prognóstico e da estratégia terapêutica guiada pela farmacogenética na IC.

Palavras-chave

Polimorfismo genético, receptores adrenérgicos, insuficiência cardíaca.

Os recentes avanços da biologia molecular têm facilitado a incorporação na prática clínica de testes que avaliam os polimorfismos na área cardiovascular. Um dos exemplos é o warfarin, com a aprovação do FDA na utilização de teste laboratorial rápido para a detecção dos polimorfismos CYP2C9 e VKORC1, no intuito de guiar a estratégia de anticoagulação oral¹. Recentemente, também houve a aprovação do uso do bucindolol na IC em conjunto do teste genético para avaliação do polimorfismo Arg389Gly, o qual determinará os respondedores a este tipo de beta-bloqueador.

O objetivo desta revisão é apresentar as principais evidências científicas do papel dos polimorfismos dos receptores adrenérgicos na patogênese, progressão e resposta aos beta-bloqueadores na IC.

Os polimorfismos dos receptores beta-adrenérgicos

Estudos sobre o sistema adrenérgico vêm fortalecendo a hipótese de que variantes genéticas dos adrenoreceptores centrais ou periféricos têm um papel na fisiologia de doenças cardiovasculares como hipertensão arterial e insuficiência cardíaca².

A família de receptores beta-adrenérgicos (β_1 , β_2 e β_3) é altamente polimórfica. Recentemente vários polimorfismos funcionalmente relevantes dos receptores α_2 , β_1 e β_2 ADR, e os seus genótipos específicos foram associados com incidência e severidade clínica de insuficiência cardíaca.

Sete comuns polimorfismos genéticos existem para os receptores adrenérgicos (dois para beta-1 e três para beta-2, um para beta 3 e um para alfa 2c), os quais serão discutidos a seguir no envolvimento na patogênese, na resposta terapêutica e no prognóstico na IC (Figura 1)^{3,4}.

Polimorfismos dos receptores beta-1 adrenérgicos

O gene do receptor beta-1 adrenérgico está localizado no cromossomo 10q 24-26. Esse gene possui uma sequência de códons que codifica uma proteína com 477 aminoácidos intercalada por uma região não traduzida contendo 86 pares de base na extremidade 5' e uma região não traduzida contendo 900 pares de base na extremidade 3'.

Foram descritos doze polimorfismos do tipo SNP (troca de um único par de base) para o gene de beta-1, dentre os quais oito acarretam mudança de aminoácidos no receptor. Dois desses oito SNPs são os mais comuns e até hoje os mais descritos na literatura.

A posição 1.165 do gene pode ser ocupada por uma citosina, mais frequentemente, ou por uma guanina;

Correspondência: Sabrina Bernardez Pereira •

Rua Professor Otacílio, 94/601 - Santa Rosa - 24240-670 - Niterói, RJ - Brasil

E-mail: sbernardez@cardiol.br, s.bernardez@globo.com

Artigo recebido em 31/12/2008; revisado recebido em 06/05/2009; aceito em 19/08/09.

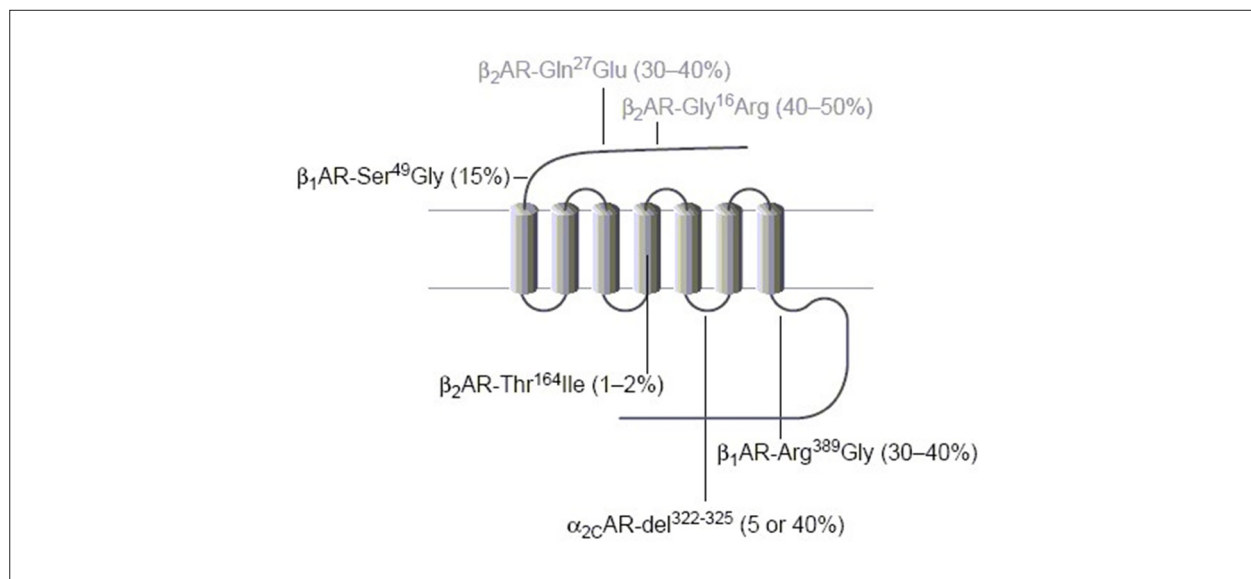


Fig. 1 - Polimorfismos do sistema adrenérgico.

alternando o aminoácido da posição 389 da proteína, na extremidade carboxila terminal entre arginina (Arg) e glicina (Gly), respectivamente. Já a posição 145 do gene é mais frequentemente ocupada por uma adenina ou em menor frequência por uma guanina; alterando o aminoácido da posição 49 da proteína, na extremidade amino terminal, entre serina (Ser) e glicina (Gly), respectivamente (Figura 2)^{5,6}.

Entre os outros SNPs descritos para o receptor beta-1 adrenérgico podemos citar: Ala59Ser, Arg318Ser, Lys324Arg, Ala343Thr, Glu352Asp, Arg399Cys, Arg400Leu, His402Arg, Thr404Ala e Pro418Ala, contudo tais polimorfismos são raros (frequência de 1 a 2%) e não há muitos estudos acerca dos mesmos^{7,8}.

Arg389Gly

O aminoácido da posição 389 do receptor beta-1 adrenérgico está localizado próximo ao sétimo domínio transmembrana, na cauda intracitoplasmática e é um suposto domínio de ligação da proteína G_s ⁶.

Quando esse polimorfismo foi clonado pela primeira vez, o alelo presente era o Gly389 e por isso esse alelo foi durante muito tempo considerado o selvagem, apesar de ser menos frequente⁹. O alelo Arg389 é altamente conservado entre as espécies, o que sugere que ele é o alelo ancestral⁷.

A prevalência alélica é de aproximadamente 70% para beta 1 Arg389 e de 30% para beta 1 Gly389¹⁰. A frequência do alelo

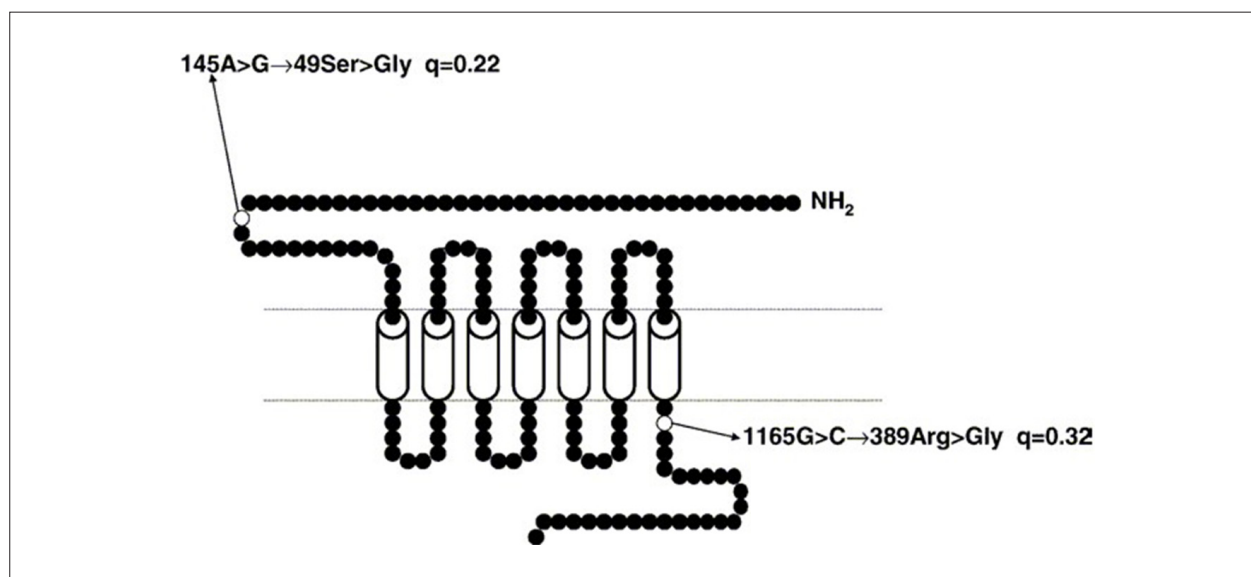


Fig. 2 - Polimorfismos dos receptores beta 1. q - frequência alélica (NCBI).

Gly em caucasianos e asiáticos é de 27% enquanto em afro-americanos é de 42%¹¹. O conhecimento da frequência dos polimorfismos nas diferentes etnias é relevante, pois genótipos diferentes estão relacionados à susceptibilidade, resposta à terapia e prognóstico distintos em doenças cardíacas, conforme demonstrado por diversos estudos.

Ser49Gly

Na extremidade amino terminal do receptor beta 1 adrenérgico, no domínio extracitoplasmático, encontra-se o aminoácido da posição 49. A mudança do aminoácido nessa posição pode alterar a conformação das porções transmembrana e intracitoplasmática da proteína. Além disso, tem função nos processos de sinalização por catecolaminas e *down-regulation* desse receptor^{2,12}.

O polimorfismo Ser49Gly está em desequilíbrio de linkage com o Arg389Gly em caucasianos e afro-americanos e todos os homozigotos para Gly389 são também homozigotos para Ser49 (Figura 3)⁹. Esse desequilíbrio foi demonstrado em um estudo com 700 mulheres, em que apenas três das quatro possibilidades genótípicas foram encontradas quando se analisaram 1.254 alelos. O genótipo Gly49/Gly389 foi o único não encontrado⁵.

Frequência alélica

Não há diferença estatisticamente significativa na prevalência do alelo Gly49 entre caucasianos e asiáticos, sendo essa frequência de 15% em ambos. Já entre afro-americanos, dois grupos encontraram frequências genótípicas diferentes. Moore e cols.¹³ encontraram uma frequência de 13% do alelo Gly49, enquanto Johnson e Terra encontraram uma frequência de 29% para o mesmo alelo^{11,13}.

O papel funcional dos polimorfismos dos receptores beta 1 adrenérgicos

Experimentos *in vitro* demonstraram que o alelo Arg389 está relacionado a uma atividade simpática basal ligeiramente maior que aquela apresentada pelo alelo Gly389. Além disso, β 1-Arg389 apresenta uma dessensibilização mais rápida, tem maior afinidade pela proteína G_s e produz uma ativação da enzima efetora adenil ciclase três vezes maior que aquela

induzida pelo alelo Gly389^{4,14}.

Experimentos realizados em ratos revelaram que a variante Arg se relaciona a uma maior e melhor sinalização em estágios agudos, mas que cronicamente torna-se reduzida, com menor capacidade de ligação do receptor. Esses mesmos estudos demonstraram que essa variante está relacionada a uma melhora da atividade hemodinâmica e da função ventricular em resposta ao beta-bloqueio, o que evidencia a importância de tais estudos para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas¹⁵.

O significado funcional dessa troca de aminoácidos está principalmente no controle da dessensibilização do receptor beta 1 adrenérgico. A variante Ser 49 é relativamente mais resistente a *down-regulation* que a Gly49, pois é mais glicosilada, apresentando maiores níveis de expressão, particularmente nas doenças em que há ativação simpática aumentada. Conforme demonstrado por estudos anteriores de receptores acoplados à proteína G, o nível de N-glicosilação da proteína influencia a dessensibilização, tanto em exposição duradoura ao agonista quanto na curta exposição¹¹.

No entanto, verificou-se que o polimorfismo na posição 49 não parece ter efeito na sinalização pelo ligante, no acoplamento à proteína G ou na internalização promovida pela exposição ao agonista. Na verdade, apesar da taxa de internalização de ambos os receptores ser igual, há 25% mais degradação do receptor Gly49, favorecendo a *down-regulation*¹¹.

Enquanto para o polimorfismo da posição 389 há um consenso quanto à influência que tal polimorfismo exerce na ativação da adenil ciclase, o mesmo não se pode dizer do polimorfismo Ser49Gly. Rathz e cols.¹² não encontraram em seus experimentos diferenças nos níveis de ativação da enzima adenil ciclase entre as variantes. No entanto, Levin e cols.¹⁶ demonstraram que, quando a densidade de receptores estava dez vezes aumentada, as células que expressavam Gly49 tinham uma atividade basal e agonista-dependente aumentada para a adenil ciclase. Além disso, Gly49 era mais sensível aos antagonistas como o metoprolol e apresentavam afinidade aumentada para os agonistas^{16,17}.

Suscetibilidade para IC

Tendo em vista as alterações que as variações genéticas dos receptores beta podem causar na função do sistema adrenérgico e seu impacto na predisposição a enfermidades e na resposta terapêutica, esses polimorfismos tem sido relacionados à propensão, evolução e desfecho de diversas doenças cardíacas, entre elas a insuficiência cardíaca.

Conforme descrito anteriormente, o alelo Arg389 tem uma maior atividade estimulatória sobre o sistema simpático enquanto o alelo Gly389 apresenta aumento do *down-regulation* como um efeito protetor à atividade simpática aumentada na IC. Portanto, diversos estudos foram desenvolvidos para verificar se há uma correlação entre os polimorfismos de beta 1 e a suscetibilidade à IC. Na maioria desses estudos não se conseguiu encontrar diferenças estatisticamente significativas nas frequências isoladas dos alelos Arg389 e Gly 389 em pacientes com IC quando comparado com controles.

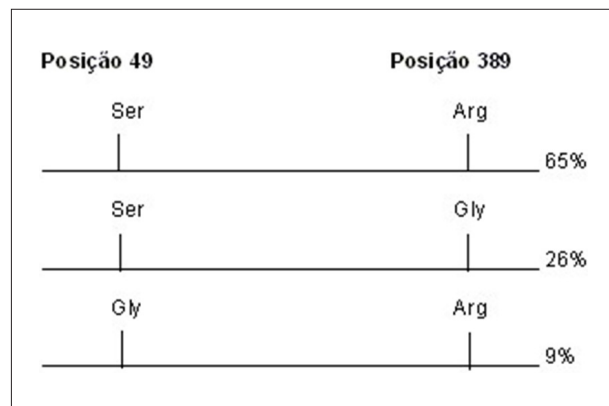


Fig. 3 - Frequências dos haplotipos beta 1 adrenérgicos.

Capacidade de exercício na IC

Quando comparados os alelos Gly e Arg na posição 389 com a capacidade de realização de exercício físico na IC, os portadores do alelo Gly obtiveram uma menor performance, apesar do mesmo aumento de frequência cardíaca e pressão arterial ao esforço máximo². Wagoner e cols.¹⁸, avaliaram 263 pacientes com cardiopatia dilatada e demonstraram que homocigotos Arg389 tinham pico de VO₂ significativamente maior. Isto sugere que a detecção precoce dos polimorfismos pode determinar aqueles com menor capacidade física e, portanto direcionar programas de exercício individualizados¹⁸.

Já para o polimorfismo Ser49Gly, a população da amostra não foi controlada para este códon isoladamente. Entretanto, percebeu-se que tal polimorfismo pode modular a responsividade funcional do códon 389. Dessa forma, verifica-se que a análise do haplótipo também deve ser realizada e talvez seja mais importante que o estudo dos SNP isoladamente¹⁷. Em pacientes com IC, o haplótipo Ser49/Gly389 apresentou menores picos de VO₂, enquanto os pacientes Gly49/Arg389 possuíam melhor pico de VO₂².

Resposta ao beta-bloqueador e prognóstico na IC

Nos últimos 10 anos, os beta-bloqueadores (metoprolol, bisoprolol e carvedilol) têm sido associados à significativa redução em todas as causas de mortalidade e hospitalização em pacientes com IC, sendo recomendado nas diretrizes como terapia padrão. No entanto, como demonstrado no MERIT-HF houve redução de mortalidade de apenas 34% dos pacientes em uso de metoprolol quando comparados com placebo¹⁹. Tal fato foi determinante para justificar os estudos com os polimorfismos no intuito de identificar pacientes respondedores a esta terapêutica, levando em conta as variações inter-individuais.

Terra e cols., avaliaram 61 pacientes com disfunção sistólica e fração de ejeção (FE) < 40%, titulando a dose de metoprolol até 200 mg/d ou dose máxima tolerada e no seguimento ecocardiográfico após três meses do uso da medicação, observaram que os pacientes homocigotos Arg389Arg obtiveram melhora da FE, com redução dos diâmetros cavitários em sístole e em diástole, em comparação com os portadores do alelo Gly^{20,21}.

O estudo BEST avaliou o uso do beta bloqueador não-seletivo (bucindolol) para tratamento da IC classe III/IV. Um sub-estudo BEST-Genetic analisou o impacto do polimorfismo do beta 1 adrenérgico no tratamento com o beta-bloqueador e foi notado uma melhora considerável na sobrevida e redução da hospitalização em pacientes homocigotos Arg389Arg, em contraste com os portadores do alelo Gly³.

No entanto, em um subestudo do MERIT-HF com 600 pacientes os resultados não confirmaram que as diferentes respostas ao uso de beta-bloqueador estavam relacionadas a estes polimorfismos²².

Terra e cols.^{20,21} observaram que os portadores de Gly49 obtiveram melhora significativa do grau de remodelamento ventricular esquerdo após tratamento com metoprolol quando comparados com homocigotos Ser49Ser. Além disso, revelou que o genótipo Arg389Arg não afeta a tolerância do metoprolol na fase inicial de titulação, enquanto que pacientes

portadores do alelo Gly389 assim como homocigotos Ser49 apresentaram maiores taxas de descompensação indicadas pela necessidade de aumento concomitante de outras medicações para IC^{20,21}.

Börjesson e cols.²³, avaliaram 184 pacientes tratados por longa data com beta-bloqueadores e encontraram que os portadores de 1 ou 2 alelos Gly49 tinham melhora mais acentuada na sobrevida em 5 anos do que pacientes homocigotos Ser49Ser, os quais possuíam maior probabilidade de apresentarem desfechos: hospitalização, transplante cardíaco e morte.

Em estudo prospectivo com 375 pacientes com IC, Magnusson e cols.²⁴ demonstraram que a influência do códon 49 no prognóstico e tratamento com beta-bloqueadores é mais pronunciada do que no códon 389. Então, pacientes portadores de 1 ou 2 alelos Gly49 tratados com baixas doses de beta-bloqueador tiveram menor taxa de mortalidade do que pacientes homocigotos Ser49.

Estudos com o polimorfismo Arg389Gly não evidenciaram associação com a taxa de sobrevida¹⁵. Entretanto, isto acontece quando há o desequilíbrio de linkage entre os códons 49 e 389. Pacientes portadores da variante Gly49 quase sempre carregam Arg no códon 389, enquanto os portadores Ser49 podem ter Arg ou Gly no códon 389.

A Tabela 1 resume os principais efeitos dos polimorfismos dos receptores beta 1 adrenérgicos no prognóstico e resposta ao beta-bloqueador na IC.

Polimorfismos dos receptores beta-2 adrenérgicos

O receptor beta-2 adrenérgico é codificado por um gene destituído de íntrons e localizado no cromossomo 5q31-32. Até o momento, foram descritos 12 polimorfismos SNPs para o gene do receptor beta-2. Destes, 5 (Arg16Gly, Gln27Glu, Trh164Ile, Val34Met e Ser220Cys) ocasionam alterações em aminoácidos do receptor e apresentam importância funcional (Figura 4). As consequências do polimorfismo Ser220Cys ainda não são bem

Tabela 1 - Polimorfismos dos receptores beta 1 adrenérgicos e seu efeito no prognóstico e resposta ao beta-bloqueador na IC

Polimorfismo	Efeito	Estudo
Arg389Gly	Arg389Arg > Gly389Gly: ↑ FE após 3 meses de uso do metoprolol	Terra et al
Arg389Gly	Arg389Arg > Gly389Gly: melhora da sobrevida e hospitalização com o uso do bucindolol.	BEST-Genetic
Arg389Gly	Arg389 = Gly389: resposta ao beta-bloqueador.	Subestudo MERIT-HF
Ser49Gly	Gly49 > Ser49Ser: melhora do remodelamento de VE com uso de metoprolol.	Terra et al
Ser49Gly	Gly49 > Ser 49Ser: melhora da sobrevida em 5 anos em uso de beta-bloqueador	Börjesson et al
Ser49Gly	Gly49 > Ser49Ser: menor taxa de mortalidade com baixas doses de beta-bloqueador.	Magnusson et al

compreendidas e estima-se que o polimorfismo Val34Met, que é bastante raro, não provoque mudanças na função do receptor beta-2. Os demais, por outro lado, demonstram estar relacionados a alterações funcionais do receptor.

Arg16Gly

A substituição do nucleotídeo adenina pelo nucleotídeo guanina, na posição 46 do gene de beta 2, determina a substituição do aminoácido arginina (Arg) pelo aminoácido glicina (Gly) no códon 16. No início das investigações sobre o polimorfismo Arg16Gly, atribuía-se a arginina ser o alelo mais frequente na população (alelo selvagem). Entretanto, estudos posteriores demonstraram que o aminoácido glicina era, na verdade, o alelo mais frequente (Arg/Gly, frequência alélica 0,40/0,60). Contudo, por ter sido descrito inicialmente dessa forma, o alelo arginina permaneceu com a denominação alelo selvagem e o alelo glicina continuou sendo denominado alelo mutante².

Gln27Glu

Na posição 79 do gene do receptor beta 2 adrenérgico, a alteração do nucleotídeo citosina pelo nucleotídeo guanina resulta em substituição do aminoácido glutamina pelo ácido glutâmico no códon 27. O alelo glutamina, por ser encontrado de forma mais frequente na população, é designado alelo selvagem. O ácido glutâmico, por ser o menos frequente, é denominado mutante (Gln/Glu, frequência alélica 0,55/0,45)².

Trh164Ile

A presença de diferente nucleotídeo na posição 491 do gene irá determinar a presença de diferente aminoácido no códon 164 (Trh164Ile)¹⁷.

Arg16Gly/Gln27Glu

Sabe-se hoje que há um notável desequilíbrio de linkage entre os códons 16 e 27, de modo que os indivíduos

homozigotos Glu27Glu quase sempre apresentam o aminoácido glicina em homozigose no códon 16 (Gly16Gly). Os indivíduos homozigotos Gln27Gln podem ser homozigotos (Arg16Arg ou Gly16Gly) ou heterozigotos (Arg16Gly) para o códon 16. O haplótipo Arg16Glu27 é encontrado em menos de 1% da população sendo, portanto, muito raro¹¹.

Frequência alélica

A frequência dos alelos envolvidos nos polimorfismos dos receptores beta 2 varia entre os diferentes grupos étnicos. Em afro-americanos, a frequência do alelo Arg16 é 49%, enquanto que em brancos e asiáticos a frequência desse mesmo alelo é 46% e 59%, respectivamente. No que diz respeito ao alelo Glu27, sua frequência alélica é de 20% entre indivíduos afro-americanos. Em brancos e asiáticos, a frequência do Glu27 é de 35% e 7%, respectivamente.

A frequência do Ile164 em caucasianos e negros é 2 a 4%, em asiáticos 0 a 1% e em latinos 3%^{25,26}.

O papel funcional dos polimorfismos dos receptores beta 2 adrenérgicos

Está bem estabelecido que os polimorfismos nos códons 16 e 27 não alteram a capacidade de ligação das catecolaminas ao receptor beta 2 e nem a atividade da adenil ciclase. Porém, estudos demonstram que estes polimorfismos estão fortemente relacionados à susceptibilidade desses receptores ao fenômeno de *down-regulation*¹⁷.

Estudos *in vitro* revelaram uma maior dessensibilização na variante Gly16 em relação à Arg16, após administração de isoprenalina. O mesmo experimento indicou ainda que a variante Glu27, por ocasionar uma alteração na conformação do receptor beta 2, possui maior resistência ao fenômeno de *down-regulation* do que a variante Gln27²⁷. Assim sendo, presume-se que o polimorfismo Glu27 produza um receptor beta 2 com maior responsividade aos agonistas adrenérgicos². O haplótipo Gly16Glu27 demonstrou ser mais susceptível ao *down-regulation* quando comparado com o

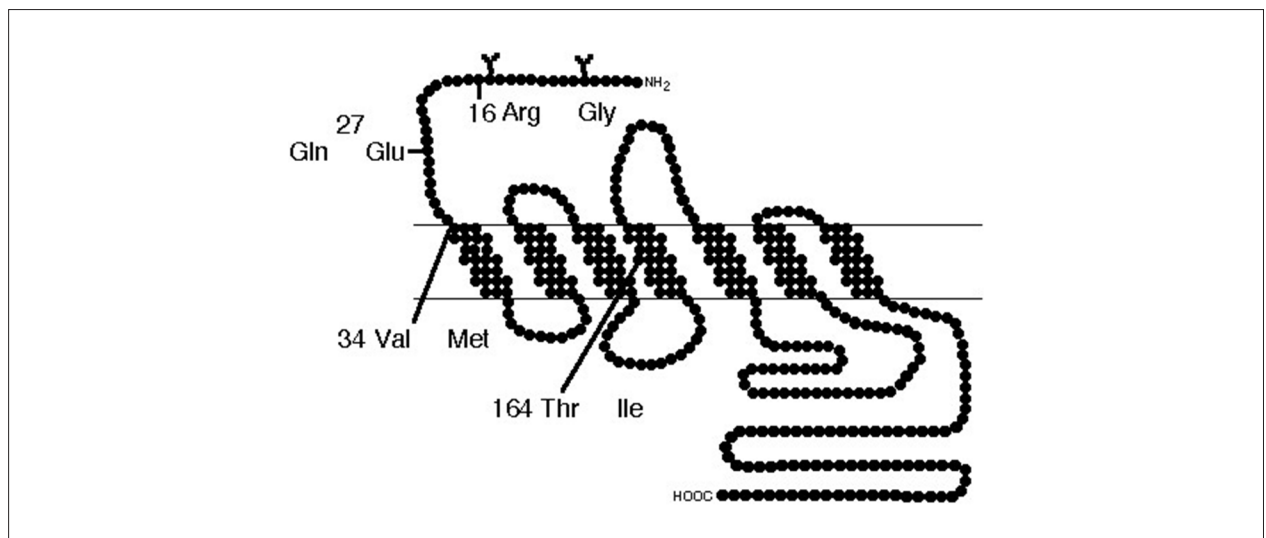


Fig. 4 - Polimorfismos dos receptores beta 2.

Artigo de Revisão

haplótipo Gly16Gln27. Uma hipótese para tal fato seria a preponderância do efeito do Gly16 sobre o efeito da variante Glu27. O haplótipo Arg16Glu27 é o que apresenta maior resistência à dessensibilização²⁸.

In vivo, três haplótipos foram estudados (Arg16Gln27Thr164, Gly16Glu27Thr164 e Gly16Gln27Thr164). Após duas semanas de tratamento com isoprenalina via oral, o haplótipo Gly16Glu27Thr164 foi o que apresentou menor dessensibilização^{29,30}. Em outros estudos, um tratamento intravenoso com isoprenalina resultou em maior dessensibilização do haplótipo Arg16Gln27Thr164^{31,32}.

Esses resultados, que apontam menor resistência do Arg16 ao *down regulation*, divergem dos resultados obtidos *in vitro*. Uma possível hipótese para isso seria a exposição dos receptores beta 2 adrenérgicos a um nível basal de catecolaminas endógenas em modelo humano, o que iria proporcionar uma maior dessensibilização endógena do Gly16. Assim, quando expostos a um agonista exógeno, o polimorfismo Gly16, já dessensibilizado, apresentaria menor susceptibilidade ao *down-regulation*³³.

Suscetibilidade para IC

Muitos estudos investigaram uma possível associação entre insuficiência cardíaca e os polimorfismos dos receptores beta 2 adrenérgicos, e diferentes resultados foram descritos na literatura. Sabe-se que a proporção entre receptores beta 1 e beta 2 é de 80 para 20 em corações saudáveis. No entanto, na IC, essa proporção é de 60 para 40, o que indica que o polimorfismo de beta 2 pode modificar a progressão da doença¹¹.

Heckbert e cols.³⁴ realizaram estudos em uma amostra com mais de 5.000 idosos em busca de uma possível relação entre os polimorfismos Arg16Gly e Gln27Glu e o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Seus resultados sugerem que os portadores do alelo Glu27 têm um menor risco de desenvolver eventos coronarianos que os pacientes portadores do alelo Gln27 em homozigose.

Forleo e cols.³⁵, em seus estudos, concluíram que pacientes Gly16Glu27 com miocardiopatia dilatada apresentavam maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca do que pacientes Gly16Gln27^{17,35}. Entretanto, assim como para o polimorfismo de beta 1, parece não haver diferença significativa entre a frequência dos alelos do receptor beta 2 em pacientes com e sem IC, o que indica que esse polimorfismo não deve estar associado à susceptibilidade para essa doença.

Covolo e cols.³⁶ não encontraram diferenças significativas na distribuição dos diferentes alelos entre pacientes com IC e o grupo controle^{17,36}.

Dois estudos demonstram que a frequência do polimorfismo Ile164 é semelhante em pacientes saudáveis e pacientes com IC, assim concluíram que esse polimorfismo também não é um fator de risco para IC^{37,38}.

Capacidade de exercício na IC

Alguns estudos verificaram a relação dos diferentes polimorfismos do receptor beta 2 com a capacidade de realizar exercício.

Wagoner e cols.¹⁸, após determinarem o genótipo de 230 pacientes ambulatoriais com IC, submetem estes pacientes a testes de capacidade cardiopulmonar. Os resultados demonstraram que os homozigotos Gly16 apresentaram piores picos de VO₂ quando comparados aos homozigotos Arg16. Além disso, ao avaliar os genótipos das posições 16 e 27 de forma simultânea, os homozigotos Gly16Gln27 foram os que apresentaram piores performances, sendo as melhores relacionadas aos homozigotos para Arg16Glu27⁹.

Já os pacientes com IC e Thr164Ile apresentavam menor pico de VO₂ (15,0 ± 0,9 ml·kg⁻¹·min⁻¹) que os pacientes Thr164Thr (17,9 ± 0,9 ml·kg⁻¹·min⁻¹, p < 0,0001). O percentual do pico de O₂ atingido também foi menor em pacientes Ile164Thr (62,3 ± 4,5% versus 71,5 ± 5,1%, p = 0,045)¹⁸.

Os testes de exercício com medições por cateter de Swan Ganz demonstraram menor variação no índice cardíaco, resistência vascular sistêmica, volume sistólico e O₂ em pacientes Ile164.

Resposta ao beta-bloqueador e prognóstico na IC

No que diz respeito à resposta a medicamentos, estudos mostraram que o Arg16 e o Glu27, quando em homozigose, promovem maior vasodilatação em resposta a agonistas adrenérgicos. Por outro lado, estudos *in vivo* demonstraram que as combinações dos alelos Arg16 e Gln27 exibiram maior dessensibilização mediada pelo agonista durante a resposta vasodilatadora¹¹.

Estudos realizados por Kayne e cols.³⁹, envolvendo pacientes com IC tratados com beta-bloqueadores, indicaram que o risco de morte ou transplante cardíaco era significativamente maior naqueles que possuíam haplótipo Arg16Gln27. Ao se analisar o polimorfismo Gln27 de forma isolada, pacientes homozigotos para este alelo manifestaram pouca melhora da função cardíaca mediante administração de carvedilol, quando comparados com pacientes portadores do alelo Glu27. Esses resultados foram confirmados por Metra e cols., na ocasião, os pacientes com IC crônica foram tratados por mais de um ano com carvedilol, e foi constatado que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em homozigotos Glu27 foi muito maior do que em homozigotos Gln27. Não foi obtida significância estatística para estudos que tentaram correlacionar a resposta ao carvedilol e o polimorfismo Arg16Gly de forma isolada. Entretanto, devido ao desequilíbrio de linkage, pacientes homozigotos para Glu27, que apresentam melhor resposta ao carvedilol, quase sempre são portadores do alelo Gly16 em homozigose^{17,39,40}.

De Groote e cols.⁴¹ em seus experimentos observaram para pacientes com o haplótipo Gly16Gln27 uma tendência à menor sobrevida quando comparada com pacientes com os dois outros haplótipos, demonstrando, mais uma vez, que a análise dos SNPs isoladamente pode não ser suficiente para caracterizar a evolução da doença e que talvez mais estudos sejam necessários antes que se possa estabelecer uma relação entre o polimorfismo do beta 2 e o prognóstico na IC⁴¹.

Em estudo recente, pacientes homozigotos para o haplótipo Arg16Gln27 tiveram alto risco de mortalidade, enquanto

aqueles homozigotos para o haplótipo Gly16Glu27 tinham este risco reduzido. Dados similares foram recentemente publicados por Shin e cols.⁴² que encontraram em 227 pacientes portadores de IC crônica tratados com beta-bloqueadores que os homozigotos para o haplótipo Arg16Gln27 tinham *hazard ratio* para eventos adversos (definido por morte ou transplante cardíaco) de 1.91^{17,42}.

Apesar dos vários estudos feitos sobre o polimorfismo Thr164Ile, ainda não se sabe seu papel no prognóstico da IC. Liggett e cols. fizeram um estudo com 256 pacientes analisando a sobrevida dos pacientes em um ano. Os pacientes Thr164Ile tiveram sobrevida de 42% enquanto os pacientes Thr164Thr tiveram sobrevida de 76%. No entanto três estudos subsequentes não foram capazes de demonstrar tal associação^{35,41,43}.

Forleo e cols.³⁵ analisaram 171 pacientes com miocardiopatia dilatada e não encontraram diferença no risco de evolução da IC (definida como necessidade de hospitalização, transplante cardíaco ou morte) e este polimorfismo³⁵.

De Groote e cols.⁴⁴ analisaram 444 pacientes com IC e Barbato e cols.⁴³ analisaram 31 pacientes com IC e não encontraram relação entre o polimorfismo Thr164Ile e a sobrevida dos pacientes em 3,5 anos e 2 anos respectivamente. No entanto, o estudo de Barbato e cols. demonstrou uma piora mais rápida da IC (aumento do uso de diuréticos ou necessidade de hospitalização) nos pacientes Ile164 do que nos Thr164^{41,44}.

A Tabela 2 resume os principais efeitos dos polimorfismos dos receptores beta 2 adrenérgicos no prognóstico e resposta ao beta-bloqueador na IC.

Tabela 2 - Polimorfismos dos receptores beta 2 adrenérgicos e seu efeito no prognóstico e resposta ao beta-bloqueador na IC

Polimorfismo	Efeito	Estudo
Arg16Gln27	Arg16Gln27: maior risco de óbito ou transplante cardíaco	Kayne et al
Gln27Glu	Gln 27 < Glu 27: resposta ao carvedilol	Kayne et al
Gln27Glu	Glu > Gln: melhora FE com uso de carvedilol	Metra et al
Arg16Gly e Gln27Glu	Sem correlação com o prognóstico na IC	Liggett et al
Gly16Gln27	Gly16Gln27: menor sobrevida	De Groote et al
Arg16Gln27/ Gly16Glu27	Homozigotos Arg16Gln27 > homozigotos Gly16Glu27: risco de mortalidade e transplante cardíaco	Shin et al
Thr164Ile	Thr164Thr > Thr164Ile: melhor sobrevida	Liggett et al
Thr164Ile	Thr164 = Ile 164: risco de evolução da IC	Forleo et al
Thr164Ile	Thr164 = Ile 164: sobrevida em 3,5 anos	De Groote et al
Thr164Ile	Ile164 > Thr164: piora mais rápida da IC	Barbato et al

Polimorfismos dos receptores beta-3 adrenérgicos

O gene do receptor beta 3 adrenérgico está localizado no cromossomo 8p11.1-8p12 e é primariamente expresso em tecido adiposo branco e marrom².

O polimorfismo mais comum deste receptor está localizado no códon 64, onde há uma substituição do triptofano pela arginina (Trp64Arg), no início da primeira alça intracelular²⁸.

A presença e função do beta-3 adrenérgico no coração humano ainda é motivo de debates. Alguns estudos tentaram, sem sucesso, estabelecer uma relação entre a hipertensão arterial, a doença coronariana e o polimorfismo deste receptor. No entanto, os estudos atuais estão mais direcionados na confirmação da associação do polimorfismo Trp64Arg com a obesidade, resistência insulínica e diabetes melito em estágio inicial.

Polimorfismo do Receptor alfa 2c adrenérgico e beta1 adrenérgico

O receptor alfa 2c adrenérgico é um receptor pós-sináptico que previne a liberação de noradrenalina na terminação simpática e a deleção de quatro aminoácidos consecutivos (Del322-325) ocasiona uma variante neste receptor que é hipofuncionante e está associada a altos níveis de noradrenalina.

Small e cols.⁴⁵ demonstraram em uma amostra de 84 pacientes negros, que aqueles homozigotos para deleção (322-325) no gene do receptor alfa 2c tinham cinco vezes mais risco de desenvolver IC quando comparado ao grupo que não tinha este genótipo.

Perspectivas futuras

Assim como a genômica, transcriptômica e proteômica, a metabolômica está abrindo novos horizontes na análise mais completa do indivíduo. A metabolômica é considerada a ligação entre o genótipo e o fenótipo. Com a análise global dos metabólitos é possível ter uma visão detalhada do fenótipo, levando à rapidez de diagnósticos, do desenvolvimento de novos produtos farmacológicos e da identificação de efeito colaterais de novas drogas e entre outros fatores.

De modo geral, acredita-se que o uso de técnicas de biologia molecular, associado aos critérios morfológicos e clínico-laboratoriais convencionais, deverão permitir o diagnóstico mais preciso e, conseqüentemente, o entendimento mais aprofundado da fisiopatologia das doenças cardíacas.

É o profundo conhecimento do processo de desenvolvimento de uma doença e da influência de fatores individuais que deverão pavimentar os caminhos para uma medicina personalizada e individual e a aplicação de regimes terapêuticos diferenciados.

Agradecimentos

Agradecemos a toda equipe do projeto GENETIC/UFF, em

especial à Professora Georgina Severo Ribeiro pelo incentivo e incansável trabalho, assim como ao apoio financeiro da FAPERJ/DECIT-MS a este projeto de genética molecular aplicada ao SUS.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Monçoes MW, Pereira SB, Gouveia LSF, Cavalieri BC, Balieiro HM, Tardin OMA, et al. Medicina individualizada aplicada à cardiologia. *Rev SOCERJ*. 2008; 21 (3): 184-93.
2. Atala MM, Consolim-Colombo FM. Influência dos polimorfismos dos genes dos receptores b-adrenérgicos na regulação cardiovascular e no desenvolvimento das doenças cardiovasculares. *Rev Bras Hipertens*. 2007; 14 (4): 258-64.
3. McNamara DM. Emerging role of pharmacogenomics in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23 (3): 261-8.
4. Lohse MJ. Beta-adrenoceptor polymorphisms and heart failure. *Trends Mol Med*. 2004; 10: 55-8.
5. Fu C, Wang H, Wang S, Shi Y, Zhou X, Sun K, et al. Association of beta (1)-adrenergic receptor gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clin Biochem*. 2008; 41 (10-11): 773-8.
6. Podlowski S, Wenzel K, Luther HP, Müller J, Bramlage P, Baumann G, et al. Beta1-adrenoceptor gene variations: a role in idiopathic dilated cardiomyopathy? *J Mol Med*. 2000; 78 (2): 87-93.
7. Sandilands AJ, O'Shaughnessy KM. The functional significance of genetic variation within the β 1-adrenoceptor. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60 (3): 235-43.
8. Taylor MR. Pharmacogenetics of the human beta-adrenergic receptors. *Pharmacogenomics J*. 2007; 7 (1): 29-37.
9. Muthumala A, Drenos F, Elliott PM, Humphries SE. Role of β adrenergic receptor polymorphisms in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10 (1): 3-13.
10. Mason DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1 - adrenergic receptor. *J Biol Chem*. 1999; 274: 12670-4.
11. Johnson JA, Terra SG. Beta-adrenergic receptor polymorphisms: cardiovascular disease associations and pharmacogenetics. *Pharm Res*. 2002; 19 (12): 1779-87.
12. Rathz DA, Brown KM, Kramer LA, Liggett SB. Amino acid 49 polymorphisms of the human beta(1)-adrenergic receptor affect agonist promoted trafficking. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002; 39: 155-60.
13. Moore JD, Mason DA, Green SA, Hsu J, Liggett SB. Racial differences in the frequencies of cardiac beta(1)-adrenergic receptor polymorphisms: analysis of c145A>G and c1165G>C. *Hum Mutat*. 1999; 14 (3): 271.
14. Rathz DA, Gregory KN, Fang Y, Brown KM, Liggett SB. Hierarchy of polymorphic variation and desensitization permutations relative to beta(1)- and beta(2)-adrenergic receptor signaling. *J Biol Chem*. 2003; 278: 10784-9.
15. Biolo A, Rosa AS, Mazzotti NG, Martins S, Belló-Klein A, Rohde LE, et al. The role of adrenergic receptor polymorphisms in heart failure. *Braz J Med Biol Res*. 2006; 39 (10): 1281-90.
16. Levin MC, Marullo S, Muntaner O, Andersson B, Magnusson Y. The myocardium-protective Gly-49 variant of the beta 1-adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down-regulation. *J Biol Chem*. 2002; 277 (34): 30429-35.
17. Brodde OE. β -1 and β -2 adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por FAPERJ/DECIT.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Sabrina Bernadez Pereira pela Universidade Federal Fluminense.

18. Wagoner LE, Craft LL, Singh B, Suresh DP, Zengel PW, McGuire N, et al. Polymorphisms of the β 2-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure. *Circ Res*. 2000; 86: 834-40.
19. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353: 2001-7.
20. Terra SG, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, Schofield RS, et al. β -Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 77: 127-37.
21. Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, et al. β 1-Adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to β -blocker therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15: 227-34.
22. White HL, de Boer RA, Maqbool A, Greenwood D, van Veldhuisen DJ, Cuthbert R, et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. *Eur J Heart Fail*. 2003; 5 (4): 463-8.
23. Börjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, Andersson B. A novel polymorphism in the gene coding for the beta1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1853-8.
24. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R, Nyström E, Mobini R, Schaufelberger M, et al. Ser49Gly of β 1-adrenergic receptor is associated with effective β -blocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 78: 221-31.
25. Small KM, McGraw DW, Liggett SB. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2003; 43: 381-411.
26. Taylor MR, Bristow MR. The emerging pharmacogenomics of the beta adrenergic receptors. *Congest Heart Fail*. 2004; 10: 281-8.
27. Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist promoted regulatory properties. *Biochemistry*. 1994; 33: 9414-9.
28. Leineweber K, Büscher R, Bruck H, Brodde OE. Beta-adrenoceptor polymorphisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004; 369 (1): 1-22.
29. Bruck H, Leineweber K, Buscher R, Ulrich A, Radke J, Insel PA, et al. The Gln27Glu β 2 adrenoceptor polymorphism slows the onset of desensitization of cardiac functional responses in vivo. *Pharmacogenetics*. 2003; 13: 59-66.
30. Bruck H, Leineweber K, Ulrich A, Radke J, Heusch G, Philipp T, et al. The Thr164Ile polymorphism of the human β 2-adrenoceptor exhibits blunted desensitization of cardiac functional responses in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285: H2034-8.
31. Bruck H, Leineweber K, Park J, Weber M, Heusch G, Philipp T, et al. Human beta2-adrenergic receptor gene haplotypes and venodilation in vivo. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 78: 232-8.
32. Dishy V, Sofowora GG, Xie HC, Kim RB, Byrne DW, Stein CM, et al. The effect of common polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1030-5.
33. Liggett SB. beta(2)-adrenergic receptor pharmacogenetics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161 (3 Part 2): S197-S201.

34. Heckbert SR, Hindorf LA, Edwards KL, Psaty BM, Lumley T, Siscovick DS, et al. β 2-Adrenergic receptor polymorphism and risk of incident cardiovascular events in the elderly. *Circulation*. 2003; 107: 2021-4.
35. Forleo C, Resta N, Sorrentino S, Guida P, Manghisi A, De Luca V, et al. Association of β -adrenergic receptor polymorphisms and progression of heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med*. 2004; 117: 451-8.
36. Covolo L, Gelatti U, Metra M, Nodari S, Piccichè A, Pezzali N, et al. Role of beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study. *Eur Heart J*. 2004; 25 (17): 1534-41.
37. Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL, Hornung RW, Hoit BD, McIntosh TC, et al. The Ile164 β 2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest*. 1998; 102: 1534-9.
38. Leineweber K, Tenderich G, Wolf C, Wagner S, Zittermann A, Elter-Schulz M, et al. Is there a role of the Thr164Ile β 2-adrenoceptor polymorphism for the outcome of chronic heart failure? *Basic Res Cardiol*. 2006; 101: 479-84.
39. Kayne DM, Smirk B, Williams C, Jennings G, Esler M, Host D. β -Adrenoceptor genotype influences the response to carvedilol in patients with congestive heart failure. *Pharmacogenetics*. 2003; 13: 379-82.
40. Metra M, Nodari S, Pezzali N, Covolo L, Orizio G, Gelatti U, et al. Beta-2 adrenergic receptors polymorphisms influence the effects of carvedilol in the patients with chronic heart failure [abstract]. *Eur J Heart Fail*. 2007; 6 (Suppl 1): 100.
41. De Groote P, Lamblin N, Helbecque N, Mouquet F, McFadden E, Hermant X, et al. The impact of beta-adrenoceptor gene polymorphisms on survival in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7: 966-73.
42. Shin J, Lobmeyer MT, Gong Y, Zineh I, Langae TY, Yarandi H, et al. Relation of beta(2)-adrenoceptor haplotype to risk of death and heart transplantation in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2007; 99 (2): 250-5.
43. Barbato E, Penicka M, Delrue L, Van Durme F, De Bruyne B, Goethals M, et al. Thr164Ile polymorphism of β 2-adrenergic receptor negatively modulates cardiac contractility and prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2007; 93: 856-61.
44. De Groote P, Helbecque N, Lamblin N, Hermant X, McFadden E, Foucher-Hosseine C, et al. Association between beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in patients with stable congestive heart failure. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15: 137-42.
45. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, Kardia SLR, Liggett SB. Synergistic polymorphisms of β 1- and α 2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1135-42.