

Associação entre os polimorfismos da enzima conversora da angiotensina e o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis: Uma revisão sistemática

Association between angiotensin-converting enzyme polymorphisms and the behavior of heart rate variability in healthy individuals: A systematic review

Asociación entre los polimorfismos de la enzima convertidora de angiotensina y el comportamiento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en individuos sanos: Una revisión sistemática

Recebido: 14/05/2021 | Revisado: 23/05/2021 | Aceito: 23/05/2021 | Publicado: 09/06/2021

Victor Gonçalves Corrêa Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3133-1630>
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: victorgcn@hotmail.com

Estêvão Rios Monteiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1866-553X>
Centro Universitário Augusto Motta, Brasil
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: profestevaomonteiro@gmail.com

Alexandre Palma

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4679-9191>
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: palma_alexandre@yahoo.com.br

Resumo

A enzima conversora da angiotensina (ECA) gera como produto final a angiotensina 2 que promove aumento da atividade simpática, porém pouco se sabe sobre os efeitos dos diferentes polimorfismos dessa enzima na variabilidade da frequência cardíaca (VFC). O objetivo do presente estudo foi revisar de forma sistemática as evidências a respeito das associações entre os polimorfismos da ECA e o comportamento da VFC em sujeitos saudáveis. Foram consultadas as bases de dados Pubmed, Web of Science e Scopus sem restrição idiomática até janeiro de 2021. Foram incluídos estudos originais que analisaram a associação entre os polimorfismos da ECA e a VFC em indivíduos saudáveis e excluídos estudos de revisão, cartas ao editor, editoriais e pontos de vista. Após a aplicação dos descritores, 548 estudos foram considerados elegíveis. Na etapa seguinte do processo de seleção esses estudos foram avaliados dentro dos critérios de inclusão e exclusão da presente revisão e, então, seis estudos foram considerados aptos a compor a presente revisão. A qualidade dos artigos foi avaliada pelo Q-Genie e todos foram considerados de boa qualidade. As evidências sobre o impacto dos polimorfismos da ECA na VFC não são consensuais, os estudos não demonstram claramente um padrão de comportamento da VFC em função dos polimorfismos da ECA. Baseado no pequeno número de investigações e nos resultados conflitantes das mesmas, não existe a possibilidade de se discursar de forma pontual sobre as associações entre os polimorfismos da ECA e o comportamento da VFC.

Palavras-chave: Fenômenos fisiológicos cardiovasculares; Genética; Sistema nervoso autônomo; Frequência do gene; Coração.

Abstract

The Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) generates angiotensin 2 as a final product, which promotes increased sympathetic activity, but the effects of the different ACE polymorphisms on heart rate variability (HRV) is unclear. The purpose of the present review is to synthesize findings in ACE associations and behavior of HRV in healthy subjects. Pubmed, Web of Science, and Scopus databases were searched without language restriction until January 2021. Original studies that analyzed the association between ACE polymorphisms and HRV in healthy individuals were included and review studies, letters to the editor, editorials and points of view were excluded. As the systematic result identified 548 studies as eligible after application of the methodological descriptors. Following the selection process, the studies were evaluated within the inclusion and exclusion criteria and then, six studies were selected for the present review. Paper's quality was assessed by Q-Genie and all were considered highest quality. Evidence on the impact of ACE polymorphisms on HRV is not consensual, studies do not clearly demonstrate a pattern of HRV behavior due ACE polymorphisms. Based on limited research number and their conflicting results, it is concluded that there is no possibility to speak causally about the associations between ACE polymorphisms and HRV behavior.

Keywords: Cardiovascular physiological phenomena; Genetics; Autonomic nervous system; Gene frequency; Heart.

Resumen

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) genera angiotensina 2 como producto final, que promueve una mayor actividad simpática, pero se sabe poco sobre los efectos de los diferentes polimorfismos de esta enzima sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). El objetivo del presente estudio fue revisar sistemáticamente la evidencia sobre las asociaciones entre los polimorfismos de la ECA y el comportamiento de la VFC en sujetos sanos. Se consultaron las bases de datos Pubmed, Web of Science y Scopus sin restricción idiomática hasta enero de 2021. Se incluyeron estudios originales que analizaban la asociación entre polimorfismos de ECA y VFC en individuos sanos y excluyendo estudios de revisión, cartas al editor, editoriales y puntos de vista. Después de aplicar los descriptores, se consideraron elegibles 548 estudios. En la siguiente etapa del proceso de selección, estos estudios fueron evaluados dentro de los criterios de inclusión y exclusión de la presente revisión y, luego, seis estudios se consideraron capaces de componer la presente revisión. La calidad de los artículos fue evaluada por Q-Genie y todos se consideraron de buena calidad. La evidencia sobre el impacto de los polimorfismos de la ECA en la VFC no es consensuada, Los estudios no demuestran claramente un patrón de comportamiento de la VFC debido a los polimorfismos de la ECA. Con base en el pequeño número de investigaciones y sus resultados contradictorios, no hay posibilidad de abordar las asociaciones entre los polimorfismos de ECA y el comportamiento de la VFC de manera oportuna.

Palabras clave: Fenómenos fisiológicos cardiovasculares; Genética; Sistema nervioso autónomo; Frecuencia de genes; Corazón.

1. Introdução

A enzima conversora da angiotensina (ECA) é um dipeptídeo que catalisa a reação da angiotensina 1 em angiotensina 2, que por sua vez provoca uma série de impactos fisiológicos no organismo. Dentre esses impactos, podemos destacar o aumento da atividade autonômica simpática que repercute em efeitos hemodinâmicos, tal como o aumento dos níveis tensionais (Bernstein *et al.*, 2013). Mutações gênicas relacionadas à inserção (I) ou deleção (D) de 287 pares de bases nitrogenadas localizados no íntron 16, do braço longo do cromossomo 17q23, no gene da ECA, podem resultar em polimorfismos de característica homocigótica (II ou DD) ou heterocigótica (ID). Tais polimorfismos denotam influência nas concentrações dos níveis séricos da ECA. O alelo D parece exercer grande influência para aumentar as concentrações da ECA e, por essa razão, indivíduos homocigóticos para o genótipo DD apresentam níveis plasmáticos mais elevados da ECA. Por outro lado, o alelo I não favorece o aumento dos níveis séricos da ECA e, portanto, indivíduos homocigóticos para o genótipo II se caracterizam por níveis séricos reduzidos da enzima (Gard, 2010). Não obstante, o polimorfismo DD tem se mostrado como uma característica deletéria no que diz respeito ao comportamento cardiovascular em relação à pressão arterial, parecendo contribuir para o aumento do risco dos indivíduos que expressam esse polimorfismo em manifestarem fenotipicamente a hipertensão arterial (Cosenso-Martin *et al.*, 2015).

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um marcador não invasivo da função autonômica cardíaca. Suas mensurações tanto no domínio do tempo quanto no domínio da frequência refletem a ação das ramificações simpáticas e parassimpáticas sobre o controle autonômico do coração. Um balanço simpátovagal a favor da atividade simpática e em detrimento da atividade parassimpática reflete uma reduzida VFC, o que pode denotar um relevante fator de risco para intercorrências de ordem cardiovascular (Joyce e Barrett, 2019). Estratégias como o exercício físico vêm sendo exploradas no sentido de corroborar com o aumento da atividade parassimpática e redução da atividade simpática. De fato, um achatamento na descarga simpática tem sido uma das hipóteses para elucidar os mecanismos que explicam a queda da pressão arterial após uma sessão de treinamento físico (MacDonald, 2002) ou de forma crônica após um período de treinamento (Leosco *et al.*, 2013; Saavedra *et al.*, 2018) ilustrando assim a relevância da modulação autonômica no comportamento hemodinâmico do sistema cardiovascular. Ainda, os polimorfismos da ECA já foram associados com hipertensão arterial condição que pode plausivelmente ser explicada por uma hiperatividade simpática (Esler, 2000).

Portanto, tendo em vista que os diferentes polimorfismos da ECA podem exercer influência sobre os valores de pressão arterial e que um dos efeitos da cascata de reações provenientes dos produtos da ECA seria o aumento da atividade simpática (Bernstein *et al.*, 2013), é pertinente apresentar a hipótese de que a maior atividade simpática pode incidir, não apenas sobre os parâmetros hemodinâmicos, mas também sobre os parâmetros autonômicos. Isso poderia incluir o comportamento do balanço simpátovagal cardíaco, refletindo em uma reduzida VFC, já que sua redução possui relação direta com os ramos autonômicos simpáticos do sistema nervoso (Kim *et al.*, 2018).

No entanto, ao contrário da pressão arterial, variável que tem merecido importante atenção em relação aos estudos sobre suas associações com fatores genéticos, a VFC tem recebido menos atenção dentro desse contexto, não se tendo claro um constructo de evidências sobre tal assunto no cenário acadêmico contemporâneo.

Cabe destacar que patologias já existentes podem comprometer a VFC (Bassi *et al.*, 2018). Sendo assim, é interessante identificar essas associações em indivíduos saudáveis já que uma reduzida VFC não representa importante preditor de eventos adversos de cunho cardiocirculatório apenas para populações de risco, mas sim na população em geral (Kors; Swenne; Greiser, 2007).

Sendo assim, o objetivo do presente estudo é revisar, de forma sistemática, as evidências a respeito das associações entre os polimorfismos da ECA e o comportamento da VFC em sujeitos saudáveis.

2. Metodologia

2.1 Critério de Elegibilidade

A estratégia de pesquisa foi definida a partir da seguinte questão norteadora: “Os polimorfismos da ECA influenciam a VFC?” e proposta pelos elementos do *PECO* (*Population; Exposure; Comparison; Outcomes*), tal como tem sido sugerido pela literatura (Miller e Forrest, 2001).

População: toda população clinicamente saudável.

Exposição: polimorfismos genéticos da ECA.

Comparação: comparação entre os diferentes polimorfismos genéticos da ECA.

Resultados (*Outcomes*): diferenças no comportamento da VFC.

Foram elegíveis todas as investigações observacionais de cunho transversal que procuraram verificar a influência dos polimorfismos da ECA (DD; II; ID) sobre o comportamento da VFC em seres humanos. Estudos com animais, cartas ao editor, editoriais, revisões de literatura, pontos de vista e relatos de casos foram excluídos.

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, a partir da ferramenta para qualificação de estudos de associação genética (Q-Genie) desenvolvida por Sohani *et al.* (2015). Esse instrumento é constituído por onze questões que são classificadas de zero a sete dentro da escala de Likert, em que zero está associado ao não cumprimento da solicitação da questão e sete ao cumprimento total. Em sequência, a pontuação é somada e é gerado um escore final que possibilita a atribuição de uma classificação que se orienta pelos seguintes pontos de corte: um estudo com o escore final de até 32 pontos é classificado como “fraco”; escores entre 32 e 40 pontos qualificam o artigo científico como “moderado”; e, por fim, valores acima de 40 pontos representam os “bons” estudos. O instrumento apresentou resultados estatísticos satisfatórios no que diz respeito a sua aplicação tanto por especialistas na área de genética, quanto por não especialistas (Sohani *et al.*, 2015).

2.2 Fontes e Estratégias de Busca

A busca eletrônica dos estudos foi desenvolvida nas seguintes bases: *Medline/ Pubmed*; *Scopus* e *Web of Science*. Nenhuma restrição foi adicionada considerando-se a data de publicação e o idioma.

As estratégias de busca utilizando os descritores, outros termos e linguagem booleana estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca nas diferentes bases.

Base	Estratégia	Data da última busca	Resultados
Medline/ Pubmed	((angiotensins[MeSH] OR angiotensins[TiAb] OR "angiotensin converting enzyme"[TiAb]) AND "heart rate variability"[tiab])	08/01/2021	141
Scopus	((angiotensins OR "angiotensin converting enzyme") AND "heart rate variability")	08/01/2021	259
Web of Science	((angiotensins OR "angiotensin converting enzyme") AND "heart rate variability")	08/01/2021	148
Total			548

Fonte: Autores.

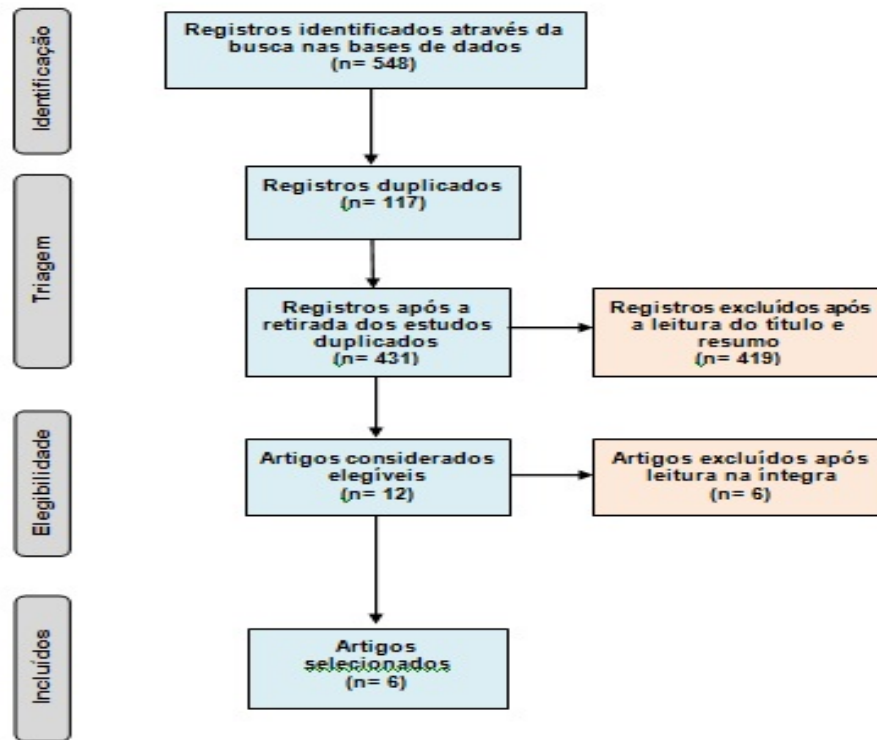
2.3 Risco de Viés

Posteriormente à seleção geral dos estudos, a partir da aplicação das estratégias de busca, os registros duplicados foram removidos. Em seguida, dois revisores (V.G.C.N. e A.P.) realizaram a seleção dos estudos de forma independente, considerando o título e o resumo. Logo após, uma primeira conferência da seleção foi realizada. Os desacordos na seleção foram resolvidos por um terceiro revisor (E.R.M.). Os estudos elegíveis foram, então, lidos na íntegra pelos dois revisores (V.G.C.N. e A.P.), enquanto o terceiro revisor (E.R.M.) ficou responsável pelos desacordos na seleção final. Para compreensão das associações entre os polimorfismos genéticos da ECA e a VFC, os revisores destacaram o ano da publicação, objetivo do estudo, características da amostra e principais resultados (Quadro 2).

3. Resultados

A busca inicial conduziu a 548 artigos. Após as diferentes etapas de seleção, seis artigos atenderam aos critérios de elegibilidade para compor a presente revisão. Todo processo de seleção é descrito na Figura 1. Os principais motivos para descarte dos estudos que foram identificados após a aplicação das estratégias de busca foram: a) estudos que não investigavam polimorfismos; b) estudos com modelo animal; c) estudos que tinham a amostra composta por sujeitos com outras patologias e não descreviam os resultados dos sujeitos saudáveis separadamente. Foi considerado elegível estudo que mesmo tendo uma parte do grupo amostral formado por indivíduos portadores de alguma patologia, descrevia os resultados a respeito dos indivíduos saudáveis separadamente.

Figura 1. Diagrama de fluxograma da pesquisa bibliográfica de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Review e Meta-Analysis* (PRISMA).



Fonte: Autores.

Quadro 2. Relação dos artigos incluídos na revisão (nome do autor, ano, objetivo, tamanho amostral, sexo, principais resultados e pontuação de qualidade segundo o Q-Genie).

Autor e ano	Objetivo	Amostra	Principais resultados	Pontuação Q-Genie
Busjahn <i>et al.</i> (1998)	Determinar a hereditariedade da VFC e parâmetros relacionados a gêmeos monozigóticos e dizigóticos e avaliar a influência dos polimorfismos da ECA.	II + ID = 108 indivíduos; Idade = 31,5 ± 11,4 anos. DD = 33 indivíduos; Idade = 30,1 ± 10,2 anos. Sexo = ambos os sexos.	Polimorfismo DD provocou maior VFC.	44
Nishikino <i>et al.</i> (2006)	Avaliar a relação entre polimorfismos genéticos do sistema renina angiotensina e a função do sistema nervoso autônômico.	II = 56 indivíduos. ID = 76 indivíduos. DD = 16 indivíduos. Idade = 21,3 ± 0,2. Sexo = Masculino	Sem diferença entre os polimorfismos da ECA na VFC.	47

Marzbanrad <i>et al.</i> (2016)	Investigar como os polimorfismos da ECA e diabetes interagem para afetar a classificação dos resultados no que diz respeito a diferentes tamanhos de registro e métodos de pré-processamento da VFC.	<p>II = 36 indivíduos; Idade = 65 ± 10 anos; Sexo = M – 19; F – 17. Sexo: M= 19; F= 17.</p> <p>ID = 92 indivíduos; Idade = 66 ± 11; Sexo = M – 39; F – 53. Sexo: M= 39; F= 53.</p> <p>DD = 38 indivíduos; Idade = 67 ± 10. Sexo = M – 16; F – 22. Sexo: M= 16; F= 22.</p>	Sem diferença entre os polimorfismos da ECA na VFC.	47
Kolomeichuk <i>et al.</i> (2017)	Estudar a distribuição da frequência de alelos dos genes da ECA e BDKRB2 e do receptor de bradicinina β2 respectivamente em atletas especializados em diferentes esportes e estabelecer as associações entre os genótipos e a VFC.	<p>II = 14 indivíduos. ID = 40 indivíduos. DD = 21 indivíduos. Idade = 18 a 30 anos. Sexo = Masculino</p>	Presença do alelo I provocou maior VFC.	45
Melnikov <i>et al.</i> (2018)	Observar a influência dos polimorfismos I/D da ECA e 4b/a do NOS3 na VFC e na hemodinâmica cardiovascular em remadores incluindo atletas ranqueados e não ranqueados.	<p>Não ranqueados: II = 1 indivíduo. ID = 2 indivíduos. DD = 13 indivíduos</p> <p>Ranqueados: II = 1 indivíduo. ID = 5 indivíduos. DD = 0. Idade não relatada.</p>	Presença do alelo I provocou maior VFC independente do consumo de oxigênio.	43
Dias Filho <i>et al.</i> (2021)	Analisar o comportamento da modulação autonômica cardíaca de acordo com o polimorfismo da ECA em adolescentes com histórico familiar de hipertensão arterial.	<p>Adolescentes com histórico familiar de hipertensão: II = 9 indivíduos. ID = 10 indivíduos. DD = 24 indivíduos. Sexo = M – 11; F – 32.</p> <p>Adolescentes sem histórico familiar de hipertensão: II = 21 indivíduos. ID = 16 indivíduos. DD = 61 indivíduos. Sexo = M – 36; F – 62. Idade média = 14 anos.</p>	Redução da VFC no grupo com histórico familiar de hipertensão e polimorfismo DD da ECA.	49

VFC = variabilidade da frequência cardíaca; ECA = enzima conversora da angiotensina; M = masculino; F = feminino. Fonte: Autores.

O Quadro 2 descreve a síntese das principais informações extraídas de cada artigo.

Dos seis estudos, quatro deles, ou seja, mais da metade, foram publicados nos últimos quatro anos (Marzbanrad *et al.*, 2016; Kolomeichuk *et al.*, 2017; Melnikov; Babylev; Kyloson, 2018; Dias Filho *et al.*, 2021). Esse fato poderia denotar uma tendência no aumento de interesse pela investigação das associações dos polimorfismos da ECA com a VFC, porém, o número é tão pequeno que não torna plausível o discurso por uma tendência no que concerne o presente contexto.

Um dos estudos foi realizado com idosos (Marzbanrad *et al.*, 2016), um com adolescentes (Dias Filho *et al.*, 2021) e outros dois com atletas (Kolomeichuk *et al.*, 2017; Melnikov; Babylev; Kyloson, 2018). Os demais (Busjahn *et al.*, 1998; Nishikino *et al.*, 2006) foram em população jovem e saudável sem nenhuma característica mais peculiar.

Segundo a classificação do Q-Genie todas as investigações foram categorizadas como de boa qualidade.

No que diz respeito à influência dos polimorfismos da ECA na VFC, quatro estudos (Busjahn *et al.*, 1998; Kolomeichuk *et al.*, 2017; Melnikov; Babylev; Kyloson, 2018; Dias Filho *et al.*, 2021) observaram a influência de determinado polimorfismo na VFC. Dias Filho *et al.* (2021) verificaram que os indivíduos de polimorfismo DD com histórico familiar de hipertensão arterial exibiam uma menor VFC. De modo diferente Busjahn *et al.* (1998) observaram que indivíduos portadores do polimorfismo DD ilustraram maior VFC, enquanto Kolomeichuk *et al.* (2017) e Melnikov *et al.* (2018) encontraram evidências que vão de encontro ao relatado por Busjahn *et al.* (1998) com os indivíduos que possuem o alelo I apresentando uma maior VFC. Por outro lado, Nishikino *et al.* (2006) e Marzbanrad *et al.* (2016) não encontraram nenhuma diferença na VFC de seus grupos amostrais em função dos polimorfismos da ECA.

4. Discussão

O presente estudo procurou de forma sistemática levantar evidências sobre a influência dos diferentes polimorfismos da ECA sobre a VFC em amostras compostas por sujeitos saudáveis. Optou-se por investigar sujeitos saudáveis já que outras patologias por si só parecem ter a possibilidade de comprometer a VFC (Bassi *et al.*, 2018). Surpreendentemente, o quantitativo de estudos sobre o tema é deveras pequeno. Cabe ressaltar que a VFC é considerada uma interessante ferramenta para avaliar a saúde cardiovascular em populações de risco (Sessa *et al.*, 2018), e uma reduzida VFC pode refletir um prognóstico negativo em relação a eventos de cunho cardiocirculatório na população em geral (Kors; Swenne; Greiser, 2007). Sendo assim, características genéticas que pudessem contribuir para a redução da VFC deveriam ser mais bem exploradas e definidas na literatura, mesmo em sujeitos sem nenhuma cardiopatologia diagnosticada.

Outro interessante achado do presente estudo diz respeito à indefinição sobre as associações específicas de determinado polimorfismo da ECA com a VFC. Fármacos inibidores da ECA já se mostraram eficientes em reduzir a hiperatividade simpática em ratos pós-infartados (Lin *et al.*, 2018). Portanto, maiores níveis de ECA parecem se associar a uma aumentada atividade simpática e desequilíbrio no balanço simpatovagal. Tendo em vista que o polimorfismo DD aumenta os níveis séricos da ECA (Gard, 2010) e, por consequência, de seus produtos finais, o que pode levar a uma aumentada atividade simpática (Bernsteirn *et al.*, 2013), a hipótese para a presente investigação seria de que a literatura corroboraria com evidências de que o polimorfismo DD da ECA se associaria a uma reduzida VFC. No entanto, essa hipótese foi refutada pelas investigações eleitas para compor a presente revisão. O que se pode observar é que não existem evidências suficientes para que se tenha qualquer discurso de associação entre determinado polimorfismo da ECA e um esperado comportamento da VFC. Valendo destacar que Busjahn *et al.* (1998) encontraram resultados paradoxais ao hipotetizado, com o polimorfismo DD se associando a uma aumentada VFC.

Busjahn *et al.* (1998) também puderam perceber que o grupo que expressou o polimorfismo DD possuiu menores concentrações de angiotensinogênio, o que os autores consideram o resultado de uma maior produção de ECA e por consequência de consumo do angiotensinogênio dentro da cascata do sistema renina-angiotensina. De fato, é discutido pelos autores que o angiotensinogênio possui uma correlação inversa com a VFC. No entanto, a clivagem do angiotensinogênio feito

pela renina gera como produto final a angiotensina 1, logo o substrato que reage com a ECA é a angiotensina 1 e não o angiotensinogênio (Gonzalez *et al.*, 2018). Mesmo que os níveis de angiotensinogênio estivessem diminuídos por uma maior velocidade e magnitude de reação da angiotensina 1 com a ECA, o que seria fisiologicamente pertinente, isso não explicaria o fato de indivíduos com polimorfismo DD e com maior concentração de ECA apresentarem uma VFC aumentada, já que tal processo intercorreria em maior formação de angiotensina 2 e por consequência, uma aumentada atividade simpática (Bernstein *et al.*, 2013). Portanto, as associações analisadas matematicamente pelos autores não elucidam fisiologicamente o porquê de um menor nível de angiotensinogênio aumentar a VFC, a despeito de uma maior concentração de ECA nos sujeitos com polimorfismo DD para essa enzima. Em verdade, pode-se raciocinar inversamente, se os sujeitos expressam uma menor concentração de angiotensinogênio, independente de uma maior produção da ECA, essa cascata ficará prejudicada em algum ponto por redução na concentração do angiotensinogênio enquanto substrato precursor na formação de angiotensina 1. Portanto, pode ser que as variáveis genéticas que explicam a produção em maior ou menor concentração de angiotensinogênio devam ser estudadas e levadas em consideração em indivíduos que possuem o polimorfismo DD da ECA. Ou ainda, que sejam investigadas possíveis interações entre expressões gênicas do sistema renina-angiotensina. Interações entre genes do respectivo sistema já foram estudadas no que diz respeito à tentativa de explicar outras condições tais como doença arterial coronariana (Jia *et al.*, 2012), estágio final da doença renal (Su *et al.*, 2014), hipertensão essencial (Niu *et al.*, 2016) e, portanto, é pertinente que a sinergia de atuação de mais de uma variante genética tenham um maior poder de explicação também sobre o comportamento autonômico do coração.

Nesse sentido, Nishikino *et al.* (2006) corroboram a importância de investigar interações entre genes nos seus resultados. Os autores, quando analisaram a influência dos polimorfismos da ECA na VFC, não conseguiram observar nenhuma diferença significativa, porém o gene M235T do angiotensinogênio exibiu diferença significativa sobre o balanço simpatovagal cardíaco, sendo o AGT 235T associado a um maior índice simpático e, por consequência, a uma menor VFC. Vale destacar que embora os polimorfismos da ECA de maneira isolada não tenham mostrado diferentes efeitos na VFC, em sujeitos que expressaram AGT 235T, o alelo D da ECA pareceu otimizar o aumento da atividade simpática. O polimorfismo AGT 235T já se mostrou um importante fator de risco na gênese da hipertensão essencial (Cheng; Wang; Wan, 2012) que está diretamente associada a uma hiperatividade simpática (Schlaich *et al.*, 2004). Infelizmente, os autores não dosaram a concentração de angiotensinogênio em seu grupo, o que poderia denotar que com maiores concentrações de angiotensinogênio e de ECA ocasionadas pelo alelo D refletisse em uma interessante interação no sentido de se observar reduzida VFC.

Ainda, quatro estudos (Marzbanrad *et al.*, 2016; Kolomeichuk *et al.*, 2017; Melnikov; Bobylev; Kylosov, 2018, Dias Filho *et al.*, 2021) com populações que possuem características peculiares compuseram o corpo de evidências da presente revisão. Marzbanrad *et al.* (2016) tiveram sua amostra composta por sujeitos com uma idade média acima 60 anos, enquanto Dias Filho *et al.* (2021) investigaram os efeitos dos polimorfismos da ECA na modulação autonômica cardíaca de adolescentes e Kolomeichuk *et al.* (2017) e Melnikov *et al.* (2018) estudaram a influência dos diferentes polimorfismos da ECA na VFC de atletas. Marzbanrad *et al.* (2016) não encontraram diferença no comportamento autonômico cardíaco em função dos polimorfismos da ECA. Almeida Santos *et al.* (2016), ao analisarem o comportamento da VFC em uma amostra composta por indivíduos de 40 a 100 anos de idade, puderam perceber um comportamento em forma de U para RMSSD (raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre os ciclos normais) e pNN50 (proporção de ciclos em que a diferença é menor que 50 milissegundos) que fornecem informações no domínio do tempo sobre a influência parassimpática no comportamento autonômico da função cardíaca. Essa curva em U se caracterizou por mostrar que os indivíduos entre 60 e 69 anos de idade exibiram um maior declínio no componente parassimpático o que deve incidir em uma reduzida VFC. A idade média da amostra investigada por Marzbanrad *et al.* (2016) se situa para todos os polimorfismos dentro da faixa etária em que Almeida Santos *et al.* (2016) encontraram a maior redução do componente parassimpático. Isso poderia explicar em parte a falta de

diferença entre os grupos embasado pela hipótese de que independente do genótipo da ECA o envelhecimento representaria uma característica importante no que diz respeito à redução da VFC. Porém, Marzbanrad *et al.* (2016) divulgam em seu artigo apenas valores de significância das comparações, mas não os valores médios das variáveis estudadas, o que limita a observação de maneira mais minuciosa de como os componentes parassimpáticos se comportaram. Tal estudo parece se preocupar mais em comparar os resultados do grupo saudável com o grupo diabético e em confrontar diferentes formas de análises da VFC do que comparar a influência dos polimorfismos da ECA na VFC dentro de cada grupo. Como um dos critérios de inclusão da presente revisão era que os estudos elegíveis deveriam ter sua amostra composta por sujeitos saudáveis, para efeito de relato, análise e discussão na presente revisão, apenas os resultados pertinentes a esse grupo foram considerados e os autores não parecem ter declinado grandes esforços para descrever pormenorizadamente os dados desses sujeitos.

Em contrapartida Dias Filho *et al.* (2021) investigaram a influência dos polimorfismos da ECA em adolescentes e puderam observar que nos jovens que expressavam o polimorfismo DD, e possuíam histórico familiar de hipertensão arterial, existia uma redução da ação vagal na modulação cardíaca, o que se pensando em VFC pode ser traduzida como um perfil reduzido de tal variável. No que diz respeito ao histórico familiar de hipertensão arterial influenciar a redução da ação vagal, cabe ressaltar que não foi feita análise de polimorfismos dos pais, portanto, não se pode pontuar sobre causalidade entre hereditariedade e redução da VFC, pois da mesma forma que a hipertensão arterial poderia ter se manifestado fenotipicamente nesses indivíduos em função da carga genética, também poderia ter se manifestado por hábitos de vida inadequados. Portanto, discursar sobre hereditariedade apenas observando o desfecho, sem uma análise mais minuciosa seja genética ou comportamental, limita a discussão desse achado, evidenciando como principal resultado do estudo a questão entre os polimorfismos e a modulação autonômica cardíaca. Infelizmente, os autores não fizeram análise dos polimorfismos em relação à VFC independente do histórico familiar. Dessa forma, fica sugerida uma possível interação entre as duas exposições, porém se mais dados fossem levantados a respeito dos pais, sejam informações comportamentais ou genóticas, seriam possíveis conclusões mais pontuais.

Kolomeichuk *et al.* (2017) tiveram seu grupo amostral formado por atletas de diferentes modalidades. Os autores encontraram que o alelo I da ECA se associou a uma aumentada atividade parassimpática. Ademais, mesmo que muitas vezes não significativo os valores brutos mostram que os atletas de endurance possuíam, em variáveis tanto do domínio do tempo quanto da frequência, números que apontam para uma aumentada VFC em relação às outras modalidades o que coloca em emersão a efetividade de modalidades aeróbias no que diz respeito a benefícios no balanço simpato-vagal cardíaco (Sandercock; Bromley; Brodie, 2005). No entanto, Melnikov *et al.* (2018) investigaram a influência dos polimorfismos da ECA na VFC de remadores e puderam observar que os indivíduos com alelo I possuíam uma maior VFC, porém, tal quadro ocorria de forma independente em relação ao VO₂ máximo ou seja, se o alelo I se fazia presente a VFC se mostrava maior sem apresentar nenhuma interação com o VO₂ máximo, o que pode sugerir uma maior influência do perfil genético do que do condicionamento físico propriamente dito no balanço simpato-vagal cardíaco. Contudo, cabe ressaltar que todos os sujeitos eram atletas de modalidade aeróbia o que pode sugerir que todos tivessem um elevado VO₂ máximo e, portanto, o impacto dessa variável pode acabar diluída nas comparações.

A presente revisão possui algumas limitações, dentre elas a principal diz respeito a um pequeno número de estudos sobre o tema, o que limita a possibilidade de conclusões mais pontuais entre os polimorfismos da ECA e a VFC. Porém, a identificação de um número limitado de artigos sobre tal temática é uma importante evidência da carência de informações de cunho científico sobre o assunto, o que parece ser uma relevante lacuna.

Além disso, a qualidade dos estudos que compõe uma revisão sistemática pode também influenciar seus resultados. Existem revisões que utilizaram como critério de inclusão estratégias como o fator de impacto do periódico (Salles *et al.*, 2009), porém, essa estratégia parece um tanto quanto discriminativa. Sendo assim, para avaliação da qualidade dos estudos se

empregou o Q-Genie (Sohani *et al.*, 2015) que como instrumento avaliativo da qualidade de estudos sobre associação em genética se mostrou uma ferramenta com propriedades satisfatórias para ser utilizado por especialistas e não especialistas em genética.

5. Considerações Finais

Variáveis genéticas podem influenciar diferentes fenótipos. Dentro desse contexto é interessante refletir sobre características genotípicas que tenham a possibilidade de se manifestar fenotipicamente de forma adversa aumentando a probabilidade do desenvolvimento de disfunções e eventos negativos no que diz respeito à relação saúde-doença. Sendo assim, investigar as associações entre diferentes polimorfismos da ECA e uma aumentada atividade simpática ou reduzida atividade parassimpática fazendo com que o balanço simpátovagal do controle autonômico da função cardíaca seja retratada por uma reduzida VFC pode ser interessante em uma população saudável como maneira de prever um interessante fator de risco no que diz respeito ao sistema cardiovascular.

Porém, quando se faz um levantamento sistemático das evidências científicas existentes sobre tal mérito, não parece que o corpo literário tenha declinado esforços de maneira considerável sobre essas relações. O número limitado de estudos sobre o tema não permite conclusões mais expressivas.

Pode-se dizer, baseado no que pôde ser pesquisado, que qualquer discurso de associação entre polimorfismos da ECA e comportamento da VFC em sujeitos saudáveis ainda é um tanto quanto arbitrário tendo em vista que os resultados são escassos e contraditórios. De fato, outras variáveis podem estar envolvidas nesse contexto, tal como a interação entre mais de um gene, bem como características intrínsecas ao grupo amostral como a idade, por exemplo.

Sendo assim, conclui-se que, até o presente momento, nenhuma associação pode ser considerada de maneira pontual envolvendo os polimorfismos da ECA e a VFC em sujeitos saudáveis, bem como, se identifica a necessidade de mais estudos em tal campo para identificação de relações mais estreitas entre as variáveis.

Referências

- Almeida Santos, M. A., Barreto Filho, J. A., Oliveira, J. L., Reis, F. P., Oliveira, C. C. C., & Sousa, A. C. (2016). Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Arch Gerontol Geriatr*, 63, 1-8.
- Bassi, D., Cabiddu, R., Mendes, R. G., et al. (2018). Efeitos da coexistência de diabetes tipo 2 e hipertensão sobre a variabilidade da frequência cardíaca e capacidade cardiorrespiratória. *Arq Bras Cardiol*, 111 (1), 64-72.
- Bernstein, K. E., Ong, F. S., Lamar, B. W., et al. (2013). A Modern Understanding of the Traditional and Nontraditional Biological Functions of Angiotensin-Converting Enzyme. *Pharmacol Rev*, 65 (1), 1-46.
- Busjahn, A., Voss, A., Knoblauch, M., et al. (1998). Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms and heart rate variability in twins. *Am J Cardiol*, 81 (6), 755-60.
- Cosenso-Martin, L. M., Vaz de Melo, R. O., Pereira, L. R., et al. (2015). Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study. *Eur J Med Res*, 20 (1), 74.
- Cheng, J. L., Wang, A. L., & Wan, J. (2012). Association between the m235t polymorphism of the agt gene and cytokines in patients with hypertension. *Exp Ther Med*, 3 (3), 509-12.
- Dias Filho, C. A. A., Soares Junior, N. J. S., Bomfim, M. R. Q., et al. (2021). The effect of family history of hypertension and polymorphism of the ace gene (rs1799752) on cardiac autonomic modulation in adolescents. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 48 (2), 177-185.
- Esler, M. (2000). The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens*, 13 (3), 99S-105S.
- Gard, P. R. (2010). Implications of the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in health and disease: a snapshot review. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 1 (2), 145-57.
- Gonzalez, S. R., Ferrão, F. M., Souza, A. M., Lowe, J., & Morcillo, L. S. L. (2018). Inappropriate activity of local rennin-angiotensin-aldosterone system during high salt intake: impact on the cardio-renal axis. *J Bras Nefrol*, 40 (2), 170-78.
- He, Q., Fan, C., Yu, M., et al. (2013). Associations of ACE gene insertion/deletion polymorphism, ACE activity, and ACE mRNA expression with hypertension in a Chinese population. *Plos One*, 8 (10), e75870.

- Jia, E. Z., Xu, Z. X., Guo, C. Y., et al. (2012). Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and coronary artery disease: detection of gene-gene and gene-environment interactions. *Cell Physiol Biochem*, 29 (3-4), 443-52.
- Joyce, D., & Barrett, M. (2019). State of the science: heart rate variability in health and disease. *BMJ Support Palliat*, 9 (3), 274-76.
- Kim, H. G., Cheon, E. J., Bai, D. S., Lee, Y. H., & Koo, B. H. (2018). Stress and heart rate variability: a meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry Investig*, 15 (3), 235-245.
- Kolomeichuk, S. N., Alekseev, R. V., Putilov, A. A., & Meigal, A. Y. (2017). Association of polymorphic variants of ace and bdkrb2 with heart rate variability in athletes of the Republic of Karelia. *Bull Russ State Med Univ*, 4, 45-52.
- Kors, J. A., Swenne, C. A., & Greiser, K. H. (2007). Cardiovascular diseases, risk factors, and heart rate variability in the general population. *J Electrocardiology*, 40, s19-s21.
- Leosco, D., Parisi, V., Femminella, G. D., et al. (2013). Effects of exercise training on cardiovascular adrenergic system. *Front Physiol*, 4 (348).
- Lin, W. L., Chen, Y. R., Lai, C. T., et al. (2018). Neural mechanism of angiotensin-converting enzyme inhibitors in improving heart rate variability and sleep disturbance after myocardial infarction. *Sleep Med*, 48, 61-9.
- Macdonald, J. R. (2002). Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. *J Hum Hypertens*, 16 (4), 225-36.
- Marzbanrad, F., Khandoker, A. H., Hambly, B. D., et al. (2016). Methodological comparisons of heart rate variability analysis in patients with type 2 diabetes and angiotensin converting enzyme polymorphism. *IEEE J Biomed Health*, 20 (1), 55-63.
- Melnikov, A. A., Bobylev, A. S., & Kylosov, A. A. (2018). Associations of alu i/d polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and 4b/a polymorphism of the nitric oxide synthase gene with heart rate variability and cardiovascular hemodynamics in rowers. *Human Physiology*, 44 (5), 605-7.
- Miller, S. A., & Forrest, J. L. (2001). Enhancing your practice through evidence-based decision making: PICO, learning how to ask good questions. *J Evid Based Dent Pract*, 1 (2), 136-41.
- Nishikino, M., Matsunaga, T., Yasuda, K., et al. (2006). Genetic variation in the rennin – angiotensin system and autonomic nervous system function in young health japanese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (11), 4674-81.
- Niu, S., Zhang, B., Zhang, K., et al. (2016). Synergistic effects of gene polymorphisms of the renin–angiotensin–aldosterone system on essential hypertension in kazakhs in xinjiang. *Clin Exp Hypertens*. 38 (1), 63-70.
- Saavedra, M. J., Romero, F., Roa, J., & Rrodriguez-Nunez, I. (2018). Exercise training reduce sympathetic nerve activity in heart rate failure patients. A systematic review and meta-analysis. *Braz J Phys Ther*, 22 (2), 97-104.
- Salles, B. F., Simão, R., Miranda, H., Novaes, J. F., Lemos, A., & Willardson, J. M. (2009). Rest interval between sets in strength training. *Sports Med*, 39 (9), 765-77.
- Sandercock, G. R. H., Bromley, P. D., & Brodie, D. A. (2005). Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*, 37 (3), 433-39.
- Schlaich, M. P., Lambert, E., Kaye, D. M., et al. (2004). Sympathetic augmentation in hypertension role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension*, 43 (2), 169-75.
- Sessa, F., Anna, V., Messina, G., et al. (2018). Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging*, 10 (2), 166-77.
- Sohani, Z. N., Meyre, D., Souza, R. J., et al. (2015). Assessing the quality of published genetic association studies in meta analyses: the quality of genetic studies (q-genie) tool. *BMC Genet*, 16 (50).
- Su, S. L., Yang, H. Y., Wu, C. C., et al. (2014). Gene-gene interactions in renin-angiotensin-aldosterone system contributes to end-stage renal disease susceptibility in a han Chinese population. *Scientific World Journal*, 169798.