

Polimorfismo C677T do gene *mthfr* na susceptibilidade à hipertensão arterial: evidências baseadas em metanálise

C677T polymorphism of the *mthfr* gene in susceptibility to arterial hypertension: evidences based on meta-analysis

DOI:10.34117/bjdv7n5-078

Recebimento dos originais: 07/04/2021

Aceitação para publicação: 03/05/2021

Raphaela Gomes de Oliveira

Graduação em Biomedicina

Universidade Paulista - UNIP

Endereço: Rodovia BR 153, Km 503, CEP 74845-090 Goiânia – Goiás, Brasil

E-mail: raphinha.gomes02@gmail.com

Elisângela Gomes da Silva

Mestrado em Ciências Biológicas

Laboratório de Genética Molecular e Citogenética, Universidade Federal de Goiás

Avenida Esperança s/n, Campus Samambaia (campus II), CEP 74690-900 Goiânia,

Goiás, Brasil

E-mail: elisbiomed82@gmail.com

Lucas Cândido Gonçalves

Graduação em Biomedicina

Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina

Endereço: R. 35, s/n - Setor Leste Universitário CEP 74605-050 Goiânia, Goiás, Brasil

E-mail: lucascandidogoncalves46@gmail.com

Jacqueline Andréia Bernardes Leão-Cordeiro

Doutorado em Enfermagem

Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Enfermagem e Nutrição

Rua 227 Qd 68, S/N – Setor Leste Universitário CEP 74605-080 - Goiânia, GO – Brasil

E-mail: jbmleacordeiro@gmail.com

Fábio Silvestre Ataídes

Doutorado em Medicina Tropical Microbiologia

Pontifícia Universidade Católica – PUC

Endereço: Praça Universitária, 1440 - Setor Leste Universitário, CEP 74605-010,

Goiânia - Goiás, Brasil

E-mail: fabiosilvestre54@yahoo.com

Antonio da Silva Menezes Junior

Doutorado em Cardiologia

Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina

Endereço: R. 35, s/n - Setor Leste Universitário CEP 74605-050 Goiânia – Goiás, Brasil

E-mail: a.menezes.junior@uol.com.br

Paulo Alex Neves da Silva

Mestrado em Biologia da Relação Parasito Hospedeiro
Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina

Endereço: R. 35, s/n - Setor Leste Universitário CEP 74605-050 Goiânia – Goiás, Brasil
E-mail: disponnivel@hotmail.com

Lilian Carla Carneiro

Doutorado em Biologia Celular e Molecular

Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Departamento de Biotecnologia

Endereço: R. 35, s/n - Setor Leste Universitário CEP 74605-050 Goiânia - Goiás, Brasil
E-mail: carlacarneirililian@gmail.com

Xisto Sena Passos

Doutorado em Medicina Tropical

Universidade Paulista - UNIP

Endereço: Rodovia BR 153, Km 503, CEP 74845-090 Goiânia – Goiás, Brasil
E-mail: xisto.sena@gmail.com

Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva

Doutorado em Biologia Celular e Molecular

Pontifícia Universidade Católica – PUC

Endereço: Praça Universitária, 1440 - Setor Leste Universitário, CEP 74605-010,
Goiânia - Goiás, Brasil
E-mail: marciocmed@gmail.com

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença multifatorial, e, dentre os fatores destaca-se a genética, com ênfase ao polimorfismo C677T do gene *mthfr*, que após codificado, regula o metabolismo da homocisteína, substância danosa aos vasos sanguíneos quando em alta concentração. **Objetivo:** Avaliar a associação do polimorfismo C677T do gene *mthfr* e a hipertensão arterial sistêmica. **Métodos:** Trata-se de revisão sistemática com metanálise, com busca nas bases de dados: *PubMed* e *SciELO*, de acordo com os critérios de elegibilidade. Os dados de 20 artigos foram extraídos e os testes estatísticos, considerando limite de significância igual a 5%, foram realizados com o auxílio do software RevMan[®] 5.4. **Resultados:** A avaliação genotípica do polimorfismo C677T do gene *mthfr* apontou relação entre os genótipos TT (mutante) e CT (heterozigoto) com a HAS (respectivamente, OR=1,21; IC95%=1,03-1,43 e OR=1,52; IC95%=1,19-1,95). Na avaliação alélica, a associação ocorreu com o alelo T (OR=1,33; IC95%=1,17-1,53). Os resultados sugerem que o genótipo CC (selvagem) e o alelo C conferem proteção contra a HAS (CC: OR=0,66; IC95%=0,54-0,81 e C: OR=0,82; IC95%=0,74-0,90). **Conclusão:** Existe associação entre o polimorfismo C677T do gene *mthfr* e a hipertensão arterial sistêmica. A presença do alelo T em homozigose ou heterozigose aumenta a suscetibilidade genética individual para o desenvolvimento da HAS.

Palavras-Chaves: Hipertensão, Polimorfismo de Nucleotídeo Único, Biologia Molecular, Metanálise.

ABSTRACT

Introduction: Systemic arterial hypertension (SAH) is a multifactorial disease, and among the factors, genetics stands out, with emphasis on the C677T polymorphism of the mthfr gene, which after coding, regulates the metabolism of homocysteine, a substance that is harmful to blood vessels in high concentration. **Objective:** To evaluate the association of the C677T polymorphism of the mthfr gene and systemic arterial hypertension. **Methods:** This is a systematic review with meta-analysis, searching the databases: PubMed and SciELO, according to the eligibility criteria. The data from 20 articles were extracted and the statistical tests, considering a significance limit equal to 5%, were performed with the aid of the RevMan® 5.4 software. **Results:** The genotypic evaluation of the C677T polymorphism of the mthfr gene showed a relationship between the TT (mutant) and CT (heterozygous) genotypes with SAH (respectively, OR = 1.21; 95% CI = 1.03-1.43 and OR = 1.52; 95% CI = 1.19-1.95). In the allelic evaluation, the association occurred with the T allele (OR = 1.33; 95% CI = 1.17-1.53). The results suggest that the CC (wild) genotype and the C allele provide protection against SAH (CC: OR = 0.66; 95% CI = 0.54-0.81 and C: OR = 0.82; 95% CI = 0.74-0.90). **Conclusion:** There is an association between the C677T polymorphism of the mthfr gene and systemic arterial hypertension. The presence of the T allele in homozygosis or heterozygosis increases individual genetic susceptibility to the development of SAH.

Keywords: Hypertension, Polymorphism, Single Nucleotide, Molecular Biology, Meta-Analysis.

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), nos últimos anos, tornou-se um problema de saúde pública, devido sua alta prevalência. É considerada fator de risco para doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e insuficiência renal. De acordo com uma estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS), até 2025 600 milhões de pessoas serão acometidas por hipertensão arterial, devido ao crescimento global de 60%, resultando em 7,1 milhões de mortes por ano^{1,2}. É uma doença multifatorial que se desenvolve por meio da interação ambiental com fatores genéticos³. Sabe-se que diversos polimorfismos genéticos estão associados à hipertensão; pesquisas apontam que cerca de 60% das causas dessa doença estejam relacionadas a fatores genéticos^{4,6}.

Neste contexto, polimorfismos genéticos vêm sendo identificados, associando genes que conferem suscetibilidade à HAS. Dentre os polimorfismos associados à HAS, destacam-se os genes da enzima de conversão da angiotensina (*ECA*), haptoglobina, angiotensinogênio, angiotensina II. Outro gene que vem sendo amplamente estudado é o *mthfr*, devido a sua importância no desenvolvimento da hipertensão arterial⁷.

A enzima Metilenotetrahidrofolato-redutase, codificada pelo gene *mthfr*, é responsável pela conversão do 5,10-metilenotetrahidrofolato em 5-

metilenotetrahidrofolato. A Metilenotetrahidrofolato é essencial para o metabolismo de homocisteína (Hcy) e folato, ambos associados à metilação do DNA. O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), C677T (rs1801133), está relacionado à redução funcional da enzima e à termoestabilidade, resultando em deficiência relativa de remetilação, interferindo no metabolismo com elevação do composto sérico Hcy. A concentração elevada de Hcy danifica a integridade de vasos sanguíneos, contribuindo com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão arterial⁶. O SNP C677T é o mais amplamente estudado e a enzima resultante da codificação do gene *mthfr* é fundamental no metabolismo do composto Hcy⁸, onde há regulação de seus níveis circulante, em presença de ácido fólico e vitamina B12 como co-fatores⁹.

O polimorfismo C677T do gene *mthfr* resulta na substituição de uma alanina por uma valina na enzima produzida, apresentando características termolábeis e com, aproximadamente, 30% de queda em sua atividade. Isso ocasiona a diminuição da conversão do 5,10-metiltetrahidrofolato em 5-metiltetrahidrofolato, que atua como um co-substrato para a conversão da homocisteína em metionina, ocasionando a hiperhomocisteinemia^{4,10}.

O mecanismo do desenvolvimento da HAS, por meio das lesões vasculares (macro e microvasculares), determinada pela hiper-homocisteinemia, inclui lesão da célula endotelial, crescimento da musculatura lisa vascular, maior adesividade plaquetária, inibição de óxido nítrico e aumento da oxidação de LDL-colesterol¹¹.

A importância fisiológica do polimorfismo C677T é a associação com a atividade do gene *mthfr*, sendo que a presença do genótipo TT, está associada com a redução de 65% da atividade da enzima. Isso explica por que o genótipo homocigoto TT, quando presente, resulta em concentração plasmática de homocisteína elevada, quando comparado aos genótipos CT e CC¹²⁻¹⁴.

A metanálise em questão justifica-se pela heterogeneidade nos resultados das pesquisas¹⁵⁻¹⁷, cujo objetivo foi avaliar se há relação entre o polimorfismo do gene *mthfr* com o desenvolvimento de HAS. Os dados de pesquisas sistematicamente combinados, traduz maior grupo amostral, liberando resultados assertivos e com maior relevância.

O objetivo da presente pesquisa foi avaliar a associação do polimorfismo C677T do gene *mthfr* e a hipertensão arterial sistêmica.

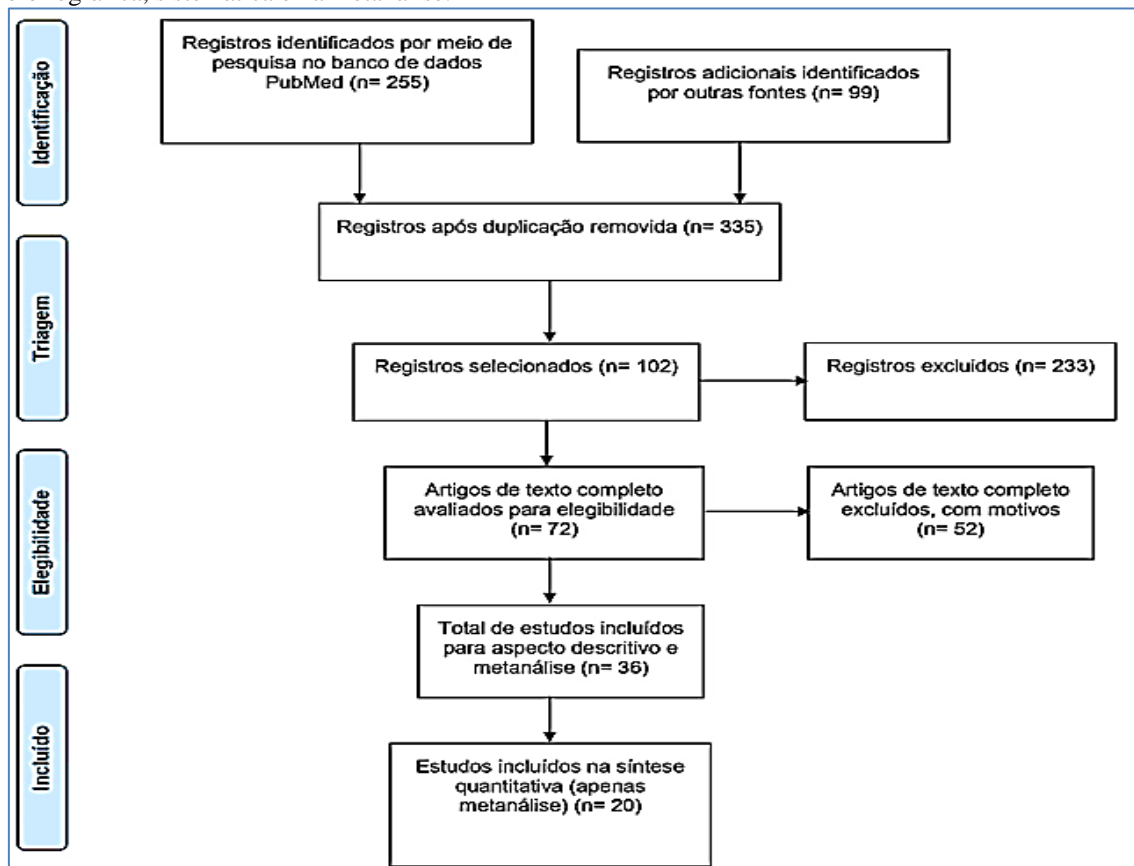
2 METODOLOGIA

A presente pesquisa é caracterizada como revisão sistemática e metanálise. Trata-se de um procedimento destinado a examinar, de modo simultâneo e quantitativo, os resultados de várias investigações sobre um mesmo assunto¹⁸.

Foram incluídos estudos do tipo caso-controle em humanos, publicados no período de 1995 a 2019, cuja temática é a associação do polimorfismo C677T do gene *methfr* na HAS. Os dados coletados foram: local em que o estudo foi realizado, nome do primeiro autor, ano da publicação, número total de casos e controles e frequência alélica e genotípica para o polimorfismo C677T do gene *methfr*. As estratégias de pesquisa utilizadas foram as descritas no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*¹⁹.

Durante a coleta de dados, foram excluídas dissertações de mestrado, teses de doutorado e monografias. Também foram excluídos os artigos que não apresentaram atualização sobre o assunto abordado. Da mesma forma, foram excluídos artigos que não se encaixavam no intervalo dos anos previamente determinado. As pesquisas utilizadas para extração de dados passaram pela avaliação de três revisores e não houve divergências entre as interpretações. Todos os artigos selecionados foram avaliados por meio do resumo ou abstract e os artigos que não forneciam informações suficientes nos resumos, foram lidos na íntegra. Desta forma foram incluídos um total de 36 artigos, e deste total, 20 artigos contribuíram com os dados (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma modelo PRISMA¹⁹ de Elegibilidade das pesquisas incluídas nas revisões bibliográfica, sistemática e na metanálise.



Os dados extraídos foram os caracterizados como dicotômicos, ou seja, oriundos de pesquisas que avaliaram duas possibilidades (sucesso ou insucesso; presença ou ausência). Com isso, foram extraídos os resultados referentes às comparações entre grupo caso (hipertensos) e grupo controle (não hipertensos), considerando os dados dicotômicos: presença ou ausência dos genótipos e alelos em ambos grupos.

A busca por artigos foi realizada no site do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), na base de dados PubMed e na base de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Os artigos selecionados foram publicados no período de 1995 a 2019, artigos que descreviam a associação entre o polimorfismo C677T do gene *methfr* e HAS. Também foram selecionados artigos que forneciam os dados dicotômicos, utilizados nesta metanálise. Para a busca foram utilizados os seguintes Descritores de Ciências da Saúde (DeCS): hipertensão arterial, gene *methfr*, polimorfismo e do *Medical Subject Headings* (MeSH) os *descriptors*: *arterial hypertension*, *gene methfr*, *polymorphism*.

Foram analisadas as frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo C677T do gene *methfr* de todos os artigos coletados. Com isso, foram selecionados de acordo com

os critérios de elegibilidade. Os dados coletados foram necessários para descrever e analisar como esse polimorfismo pode relacionar-se com a HAS. Assim, as frequências alélicas e genótípicas de todos os artigos foram organizadas em tabela única e a variedade foi analisada com o emprego do teste do qui-quadrado de heterogeneidade (χ^2) em tabela de contingência 2x2.

Quando o teste do χ^2 de heterogeneidade apresentou $p\text{-valor} > 0,05$, a hipótese nula foi confirmada, ou seja, os estudos não eram heterogêneos. Com isso, foi utilizado o teste de efeito fixo, que pressupõe que todos os estudos apontam na mesma direção. Neste contexto, o mais utilizado é o teste de Mantel-Haenszel. Entretanto, quando o teste do χ^2 de heterogeneidade resultou em $p\text{-valor} < 0,05$, confirmou-se a heterogeneidade entre os estudos. Desta forma, foi utilizado o teste com efeito randomizado de DerSimonian-Laird²⁰. Também foi considerado o teste de Higgins e Thompson (I^2), para avaliação de heterogeneidade entre pesquisas^{21,22}.

A hipótese avaliada foi: “Há associação entre a presença do genótipo ou alelo com a HAS”, ou, caso não houvesse associação entre a presença do genótipo ou alelo, confirmaria a hipótese nula. Os testes estatísticos foram realizados com o auxílio do software *Cochrane Training RevMan*® 5.4.

Os artigos utilizados nesta metanálise avaliaram os genótipos CC, CT e TT no polimorfismo C677T do gene *methfr*, comparando grupo de pacientes hipertensos com grupo controle (não hipertensos), considerando os dois sexos e todas as faixas etárias.

As pesquisas foram combinadas de forma mundial e continental, de acordo com os genótipos. Os métodos de avaliação do polimorfismo gênico nas pesquisas selecionadas, foram por: RT-PCR e PCR-RFLP.

Os dados do polimorfismo C677T do gene *methfr* foram agrupados em cada artigo, conforme os valores das frequências dos genótipos, nos grupos caso e controle. Desta forma calculou-se para cada estudo as *Odds Ratios* (OR), considerando um intervalo de confiança igual a 95%, conseqüentemente um alfa igual a 0,05 ou 5% para significância dos resultados.

3 RESULTADOS

A presente pesquisa, após extração de dados e combinação dos mesmos, contou com 7.216 indivíduos avaliados para o polimorfismo C677T do gene *methfr*, dos quais 3.132 (43,4%) estavam incluídos no grupo dos casos, com diagnóstico de HAS, e 4.084 (56,6%) indivíduos fizeram parte do grupo controle nos 20 estudos publicados.

No grupo caso, constituído por 3.132 indivíduos diagnosticados com HAS, foi realizado uma subdivisão de acordo com os genótipos, classificados da seguinte forma: genótipo CC identificado em 1.185 indivíduos (37,8%), genótipo CT em 1492 indivíduos (47,6%) e o genótipo TT em 455 indivíduos (14,5%). O grupo controle foi submetido à mesma subdivisão por genótipos, sendo que 1.879 indivíduos (46,0%) apresentaram o genótipo CC, 1.757 indivíduos (43,0%) apresentaram o genótipo CT e 448 indivíduos (11,0%) apresentaram o genótipo TT do referido gene. As frequências relativas do polimorfismo C677T do gene mthfr, para todos os indivíduos dos grupos caso e controle, considerando as 20 pesquisas, podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1. Frequência relativa e absoluta dos genótipos que caracterizam polimorfismos no gene mthfr

Autor	Ano	Local	HIPERTENSOS						CONTROLE							
			CC		CT		TT		Total	CC		CT		TT		Total
			n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)		n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)	
Benes <i>et al.</i>	2001	Rep. Checa	73	37,8	93	48,2	27	14,0	193	86	41,1	106	50,7	17	8,1	209
Esparragón <i>et al.</i>	2003	Espanha	83	35,8	115	49,6	34	14,7	232	95	44,2	100	46,5	20	9,3	215
Heux	2004	N. Zelândia	87	35,2	125	50,6	35	14,2	247	105	42,2	119	47,8	25	10,0	249
Tylicki <i>et al.</i>	2005	Polónia	40	44,4	39	43,3	11	12,2	90	42	46,7	38	42,2	10	11,1	90
Marinho <i>et al.</i>	2006	Portugal	15	23,4	49	76,6	0	0,0	64	57	44,5	67	52,3	4	3,1	128
Marjan <i>et al.</i>	2006	Índia	105	68,6	40	26,1	8	5,2	153	105	78,9	28	21,1	0	0,0	133
Lovin <i>et al.</i>	2006	Japão	39	33,6	59	50,9	18	15,5	116	64	29,2	117	53,4	38	17,4	219
Ilhan <i>et al.</i>	2007	Turquia	36	46,2	32	41,0	10	12,8	78	72	72,0	26	26,0	2	2,0	100
Lin <i>et al.</i>	2007	Taiwan	19	38,0	27	54,0	4	8,0	50	73	59,3	44	35,8	6	4,9	123
Ng <i>et al.</i>	2009	Austrália	14	36,8	14	36,8	10	26,3	38	40	50,0	32	40,0	8	10,0	80
Deshmukh <i>et al.</i>	2009	E.U.A	22	52,4	16	38,1	4	9,5	42	52	44,1	48	40,7	18	15,3	118
Yin <i>et al.</i>	2012	China	244	36,4	358	53,4	68	10,1	670	322	47,2	309	45,3	51	7,5	682
Fauzdar <i>et al.</i>	2012	Austrália	170	45,1	174	46,2	33	8,8	377	175	44,5	183	46,6	35	8,9	393
Albashaam <i>et al.</i>	2012	Aráb. Saudita	18	69,2	8	30,8	0	0,0	26	185	74,0	65	26,0	0	0,0	250
Fridman <i>et al.</i>	2012	Argentina	29	38,7	40	53,3	6	8,0	75	71	47,3	64	42,7	15	10,0	150
Bayramoglu <i>et al.</i>	2013	Turquia	65	52,0	38	30,4	22	17,6	125	56	56,6	38	38,4	5	5,1	99
Cai <i>et al.</i>	2014	China	39	19,5	99	49,5	62	31,0	200	61	30,5	89	44,5	50	25,0	200
Nasseraddins <i>et al.</i>	2015	Marrocos	47	46,5	40	39,6	14	13,9	101	54	52,9	45	44,1	3	2,9	102
Ghogomu <i>et al.</i>	2016	Camarões	3	7,3	24	58,5	14	34,1	41	45	90,0	5	10,0	0	0,0	50
Fan <i>et al.</i>	2016	China	37	17,3	102	47,7	75	35,0	214	119	24,1	234	47,4	141	28,5	494
Total			1185	37,8	1492	47,6	455	14,5	3132	1879	46,0	1757	43,0	448	11,0	4084
																Total 7216

Quando avaliada, a partir da combinação das pesquisas, a relação entre a presença do genótipo CC, do gene mthfr, com a hipertensão, foi constatado maior proporção da presença no grupo não hipertensos (controle) (OR=0,66; IC95%= 0,54-0,81; $\chi^2= 64,5$ $p<0,00001$; $I^2= 71\%$). O resultado proporcionalmente a favor do grupo controle, sugere que a presença do genótipo CC, é fator genético protetor contra HAS. Estes resultados refletem a combinação mundial de pesquisas. O resultado do teste χ^2 de heterogeneidade significativa demonstra assertividade no efeito randomizado aplicado. No entanto, quando

avaliado a presença do genótipo CT no gene *methfr*, de acordo com a combinação entre as pesquisas (mundial), demonstrou-se proporcionalmente superior no grupo de hipertensos (OR=1,21; IC95%=1,03-1,43; $\chi^2=45,33$, $p=0,0006$; $I^2=58\%$). Os resultados demonstram forte relação entre a presença do genótipo CT e o desenvolvimento de hipertensão (Figura 2).

As pesquisas que avaliaram a relação entre a presença do genótipo TT no gene *methfr* com a hipertensão, após combinadas apresentaram OR=1,52 (IC95%=1,19-1,95; $\chi^2=35,30$ $p=0,009$; $I^2=49\%$). Os resultados apontam maior suscetibilidade do desenvolvimento de hipertensão em indivíduos que apresentam o genótipo TT (Figura 3).

Figura 2. Forest Plot: Relação entre a presença dos Genótipo CC e CT no gene *methfr* e a Hipertensão de acordo com a combinação de pesquisas (Mundial). Teste DerSimonian-Laird com efeito randomizado.

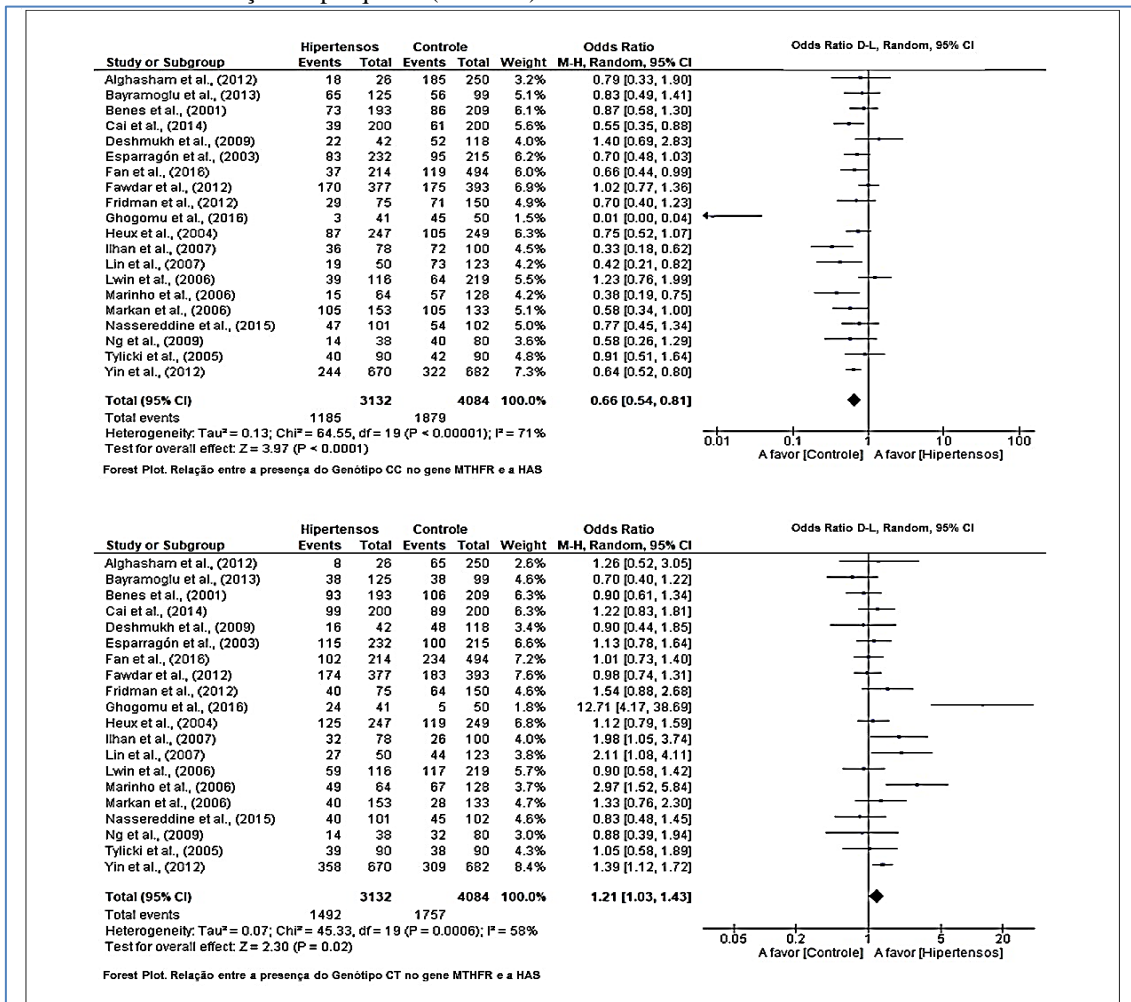
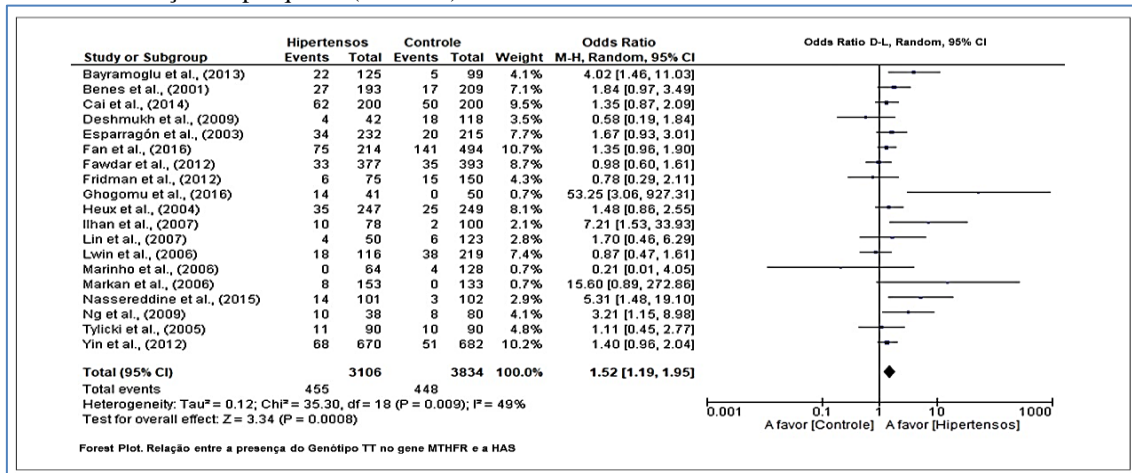


Figura 3. Forest Plot: Relação entre a presença do Genótipo TT no gene *methfr* e a Hipertensão de acordo com a combinação de pesquisas (Mundial). Teste DerSimonian-Laird com efeito randomizado.



Também foram avaliados os dados por continente. Desta forma, a presença do genótipo CC, no continente Europeu, apresentou-se proporcionalmente superior no grupo de indivíduos sem hipertensão (OR=0,66; IC95%=0,48-0,89; $\chi^2=10,85$; $p=0,05$; $I^2=54\%$), demonstrando característica protetiva contra hipertensão. Os resultados são oriundos da combinação de seis pesquisas, com 1.623 indivíduos avaliados, sendo 782 hipertensos e 841 não hipertensos. Por outro lado, a combinação entre pesquisas, do continente Oceânico, não apresentou diferença significativa da presença do genótipo CC, quando comparados indivíduos hipertensos com não hipertensos (OR=0,88; IC95%=0,71-1,09; $\chi^2=2,92$; $p=0,23$; $I^2=31\%$; Figura 4).

Quando combinadas, as pesquisas do continente Asiático, demonstraram uma OR de 0,66 (IC95%=0,57-0,77; $\chi^2=9,07$; $p=0,17$; $I^2=34\%$). Os resultados demonstram proporção do genótipo CC superior no grupo de indivíduos não hipertensos, ou seja, a presença do genótipo apresenta potencial protetor contra o desenvolvimento de hipertensão (Figura 4).

A combinação de pesquisas do continente Americano não apresentou diferença significativa entre hipertensos e não hipertensos (OR=0,92; IC95%=0,59-1,42; $\chi^2=2,23$; $p=0,14$; $I^2=55\%$). As pesquisas do continente Africano, após combinadas, não apresentaram proporção diferente do genótipo CC, entre grupo de indivíduos hipertensos e grupo de indivíduos não hipertensos (OR=0,09; IC95%=0,00-7,61; $\chi^2=31,53$; $p=0,00001$; $I^2=97\%$; Figura 4).

A presença do genótipo CT, de acordo com a combinação das pesquisas do continente Europeu, não apresentou diferença significativa entre os grupos hipertensos e

não hipertensos (OR=1,23; IC95%=0,85-1,76; $\chi^2=15,05$; $p=0,01$; $I^2=67\%$). Da mesma forma, quando combinados os resultados das pesquisas do continente Oceânico, a presença do genótipo CT não apresentou diferença significativa entre os grupos (OR=1,02; IC95%=0,83-1,26; $\chi^2=0,47$; $p=0,79$; $I^2=0\%$; Figura 5).

Com sete pesquisas combinadas, o continente Asiático apontou o genótipo CT maior no grupo de hipertensos (OR=1,25; IC95%=1,08-1,43; $\chi^2=6,97$; $p=0,32$; $I^2=14\%$). Os resultados demonstram maior susceptibilidade a hipertensão, em indivíduos portadores do genótipo CT, no gene *mthfr*. Em contrapartida, a combinação de pesquisas do continente Americano, considerando o genótipo CT, resultou em OR de 1,26 (IC95%=0,81-1,95; $\chi^2=1,33$; $p=0,25$; $I^2=25\%$). Da mesma forma, as pesquisas do continente Africano, referentes ao genótipo CT, após combinadas apresentaram OR de 3,11 (IC95%=0,21-45,54; $\chi^2=18,60$; $p<0,0001$; $I^2=95\%$; Figura 5).

Figura 4. Forest Plot: Relação entre a presença do Genótipo CC no gene *mthfr* e a Hipertensão de acordo com a combinação de pesquisas dos continentes Europeu, Oceânico, Asiático, Americano e Africano. Testes utilizados de acordo com o teste χ^2 .

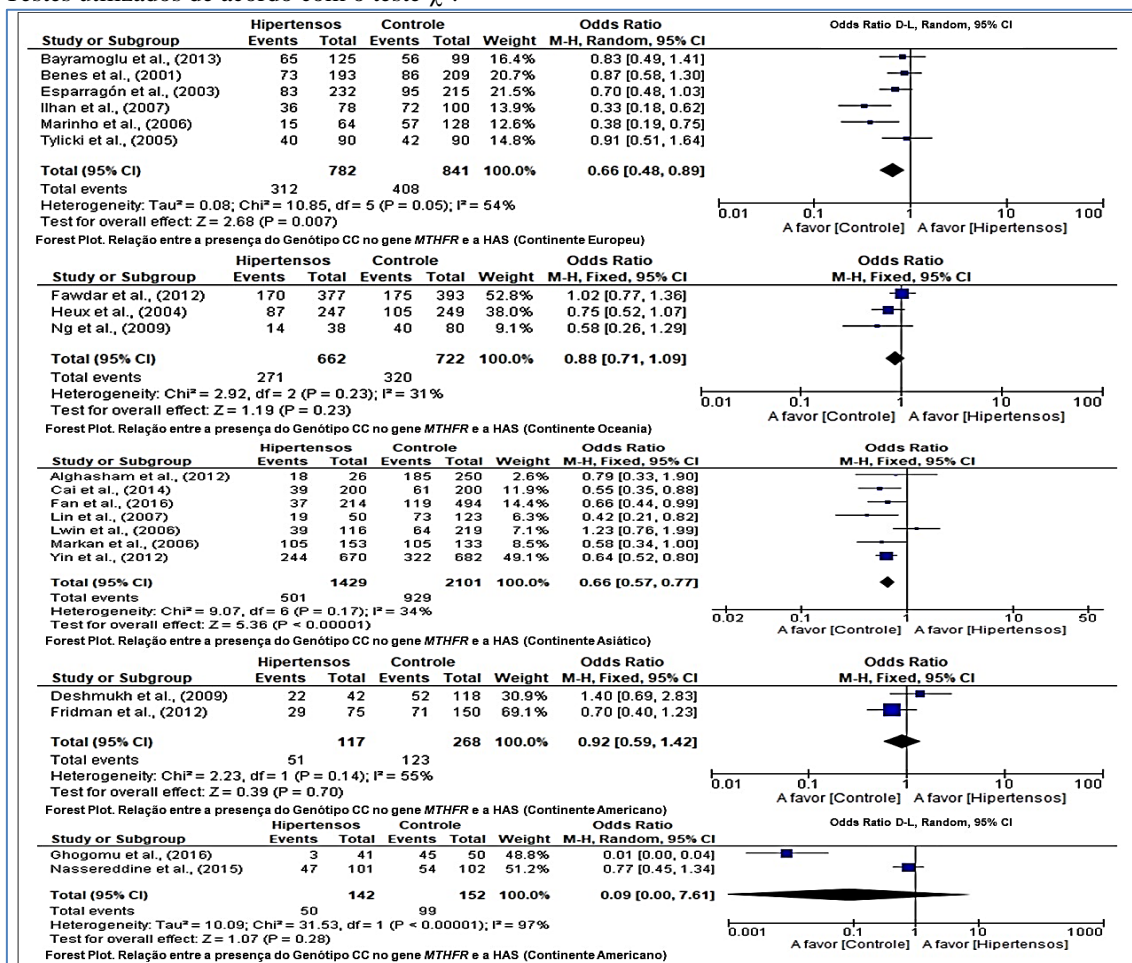
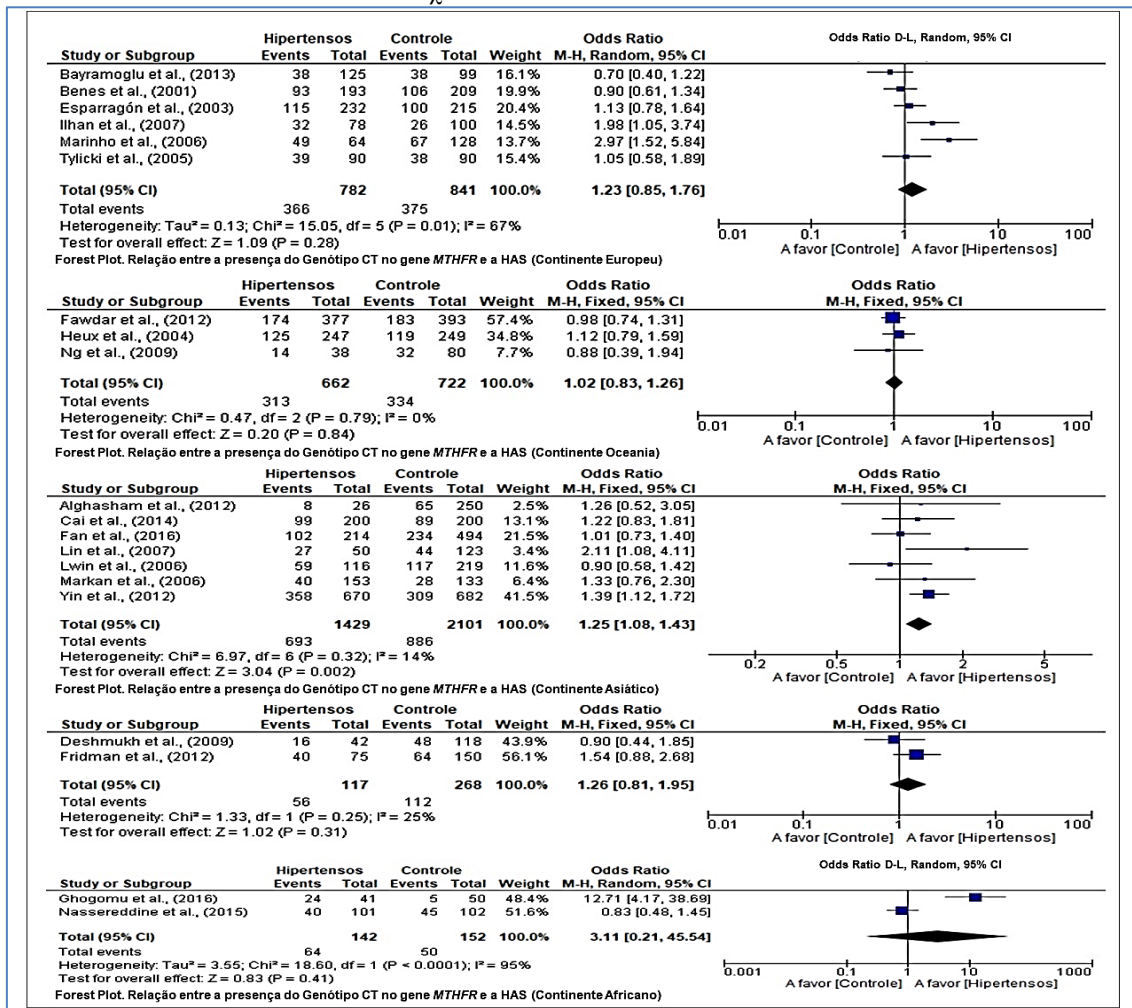


Figura 5. Forest Plot: Relação entre a presença do Genótipo CT no gene *mthfr* e a Hipertensão de acordo com a combinação de pesquisas dos continentes Europeu, Oceânico, Asiático, Americano e Africano. Testes utilizados de acordo com o teste χ^2 .



Considerando o genótipo TT, as pesquisas da Europa, após a combinação, resultaram na OR de 1,88 (IC95%=1,36-2,61; $\chi^2=10,54$; $p=0,06$; $I^2=53\%$). Os resultados apontam presença do genótipo TT maior em hipertensos que em não hipertensos, determinando assim, maior susceptibilidade do desenvolvimento de hipertensão, em indivíduos portadores do genótipo (Figura 6).

A presença do genótipo TT, após combinação das pesquisas do continente Oceânico, não apresentaram diferença significativa, quando comparado o grupo de hipertensos com o grupo não hipertensos (controle). Por outro lado, a combinação entre pesquisas do continente Asiático, resultou em OR de 1,35 (IC95%=1,10-1,66; $\chi^2=7,21$; $p=0,21$; $I^2=31\%$; Figura 6).

Duas pesquisas no continente Americano foram utilizadas para verificar a relação entre a presença do genótipo TT com a hipertensão (OR=0,69; IC95%=0,33-1,45;

$\chi^2=0,14$; $p=0,71$; $I^2=0\%$). Em contrapartida, quando combinadas as pesquisas do continente Africano, a proporção do genótipo TT, apresentou-se maior no grupo de hipertensos, determinando forte relação entre presença do genótipo com o desenvolvimento de hipertensão (OR=6,85; IC95%=3,24-14,46; $\chi^2=2,34$; $p=0,13$; $I^2=57\%$; Figura 6).

A combinação de todas as pesquisas, considerando os alelos C, presentes nos genótipos CC e CT, apontou presença proporcionalmente superior no grupo de indivíduos não hipertensos (controle) (OR=0,82; IC95%=0,74-0,90; $\chi^2=49,87$; $p=0,0001$; $I^2=62\%$). O resultado a favor do grupo controle, sugere que a presença do alelo C, diminui a susceptibilidade a hipertensão, determinando-o como fator genético protetor. No entanto, por meio da combinação das pesquisas, a presença do alelo T considerando os genótipos CT e TT, foi proporcionalmente superior no grupo de indivíduos hipertensos (OR=1,33; IC95%=1,17-1,53; $\chi^2=64,47$; $p<0,00001$; $I^2=71\%$). Este resultado, aponta forte relação entre a presença do alelo T com o aumento da susceptibilidade a hipertensão, ou seja, fator genético de predisposição a HAS (Figura 7).

Figura 6. Forest Plot: Relação entre a presença do Genótipo TT no gene *mthfr* e a Hipertensão de acordo com a combinação de pesquisas dos continentes Europeu, Oceânico, Asiático, Americano e Africano. Testes utilizados de acordo com o teste χ^2 .

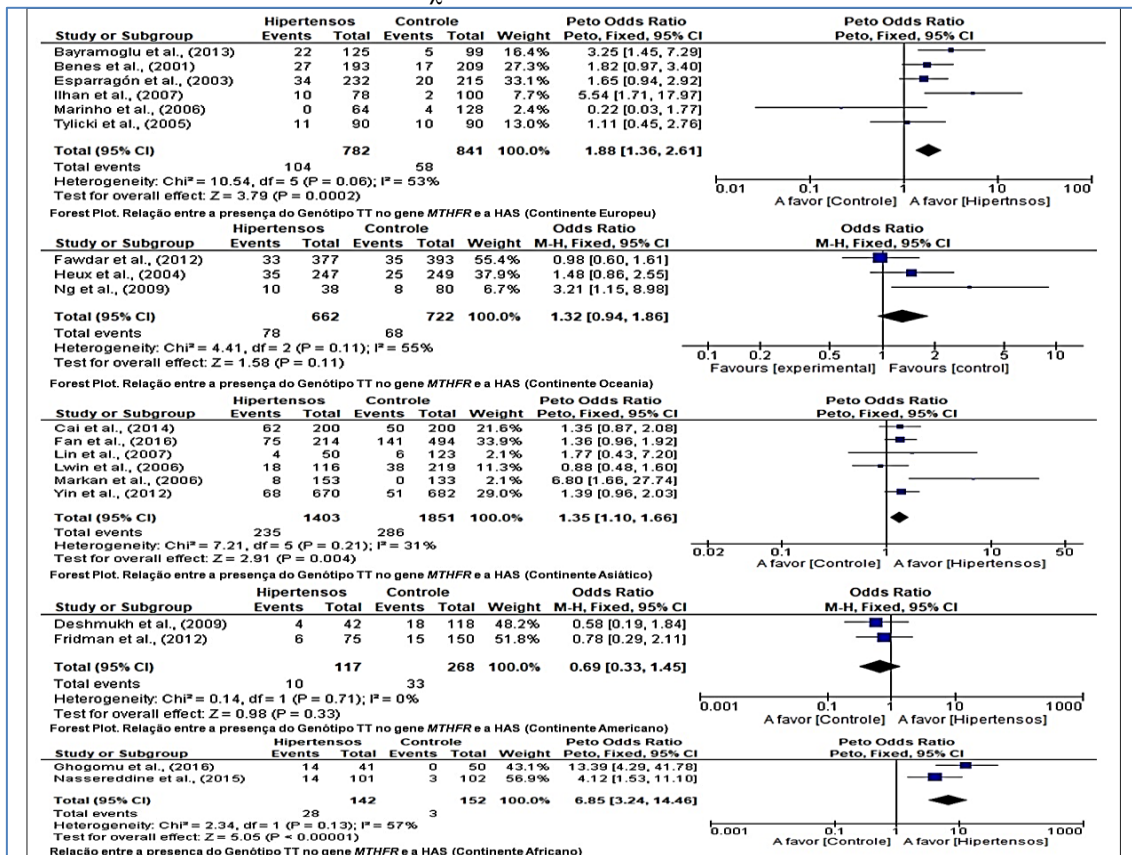
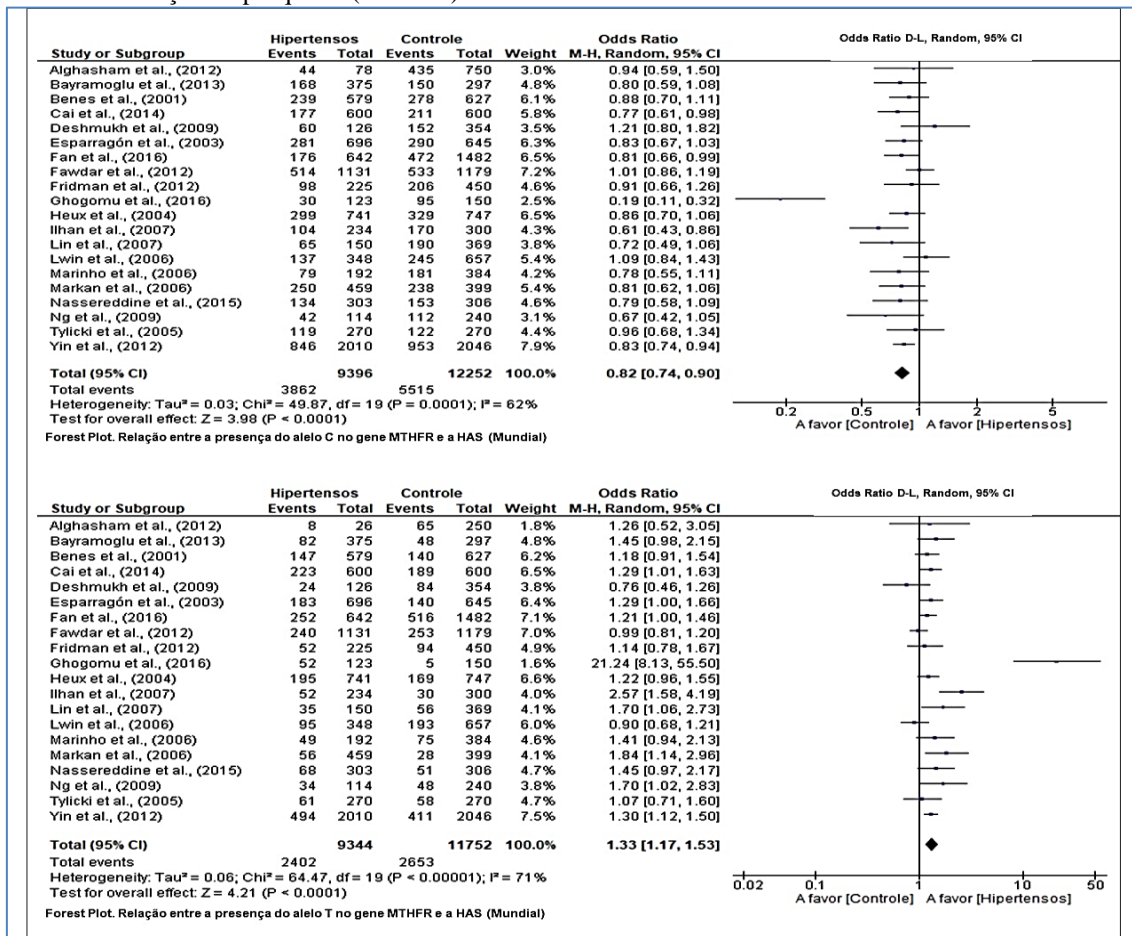


Figura 7. Forest Plot: Relação entre a presença dos Alelos C e T no gene *methfr* e a Hipertensão de acordo com a combinação de pesquisas (Mundial). Teste DerSimonian-Laird com efeito randomizado.



4 DISCUSSÃO

A HAS é classificada como doença multifatorial, tendo grande impacto na população em nível mundial. A sua alta prevalência da doença tem afetado adultos, jovens e idosos. O aumento da taxa de hipertensos é caracterizado pela interação de fatores ambientais e genéticos, descritos na literatura, que estão associados com o desenvolvimento da doença².

Relacionando a HAS com fatores genéticos, podemos destacar o polimorfismo C677T do gene *methfr*, no qual ocorre uma alteração na via de remetilização no ciclo metabólico da homocisteína. A presença dessa mutação gera dificuldades no metabolismo do folato, reduzindo a sua disponibilidade nas vias essenciais, na síntese e metilação do DNA. De acordo com Frosst et al.¹² e Mcauley et al.¹⁰, a ausência de ácido fólico reduz a eficiência da enzima *methfr* que desempenha papel importante no metabolismo da homocisteína. Devido a essa redução, ocorre menos conversão de homocisteína, que se acumula intracelularmente, ocasionado a hiper-homocisteinemia.

Os genótipos descritos para o polimorfismo do *mthfr* são do tipo selvagem (CC), heterozigoto (CT) e mutante (TT). No qual, a frequência dos alelos e genótipos do SNP C677T pode variar de acordo com a população estudada, cuja distribuição geográfica e étnica interfere na heterogeneidade da frequência desses genótipos²³⁻²⁷, podendo ser observada na pesquisa, realizada por Juárez-Velázquez et al.²³, que avaliaram cinco subpopulações distintas no país e detectaram diferenças na presença do genótipo TT, podendo ser observada da seguinte forma: Mestiço n=21, Maya n=19, Trikis n=75, Purepechas n=14, Yaquis n=7, Huicholes n=4. Bem como no trabalho de Gasparovi et al.²⁴, no qual duas subpopulações classificadas como Slovak-romanos e Slovak-caucasianos, apresentaram respectivamente, diferenças quanto a presença do genótipo TT na população, sendo de n=19 (13%) e n=37 (10,6%).

Inúmeras pesquisas científicas, analisando a associação do polimorfismo C677T, do gene *mthfr*, corroboram com os resultados encontrados nesta metanálise^{17,28,29}, ou seja, foram identificados para o polimorfismo C677T estatísticas significantes, apresentando, portanto, associação com a HAS. Esses achados confirmam os resultados de um estudo anterior de Markan et al.¹⁷, que dos 153 pacientes analisados, 5,2% eram portadores do alelo T, que apresentavam risco aumentado para hipertensão. De maneira semelhante, o estudo de Cai et al.²⁹, apresentou significativa associação entre o polimorfismo C677T com a hipertensão, destacando o alelo T como possível fator genético, no aumento da susceptibilidade ao desenvolvimento da HAS.

No estudo de Fan et al.⁵, os resultados demonstraram que o alelo T do polimorfismo, está associado ao risco de desenvolver a doença e sugerem potencial sinérgico do polimorfismo com a idade e o índice de massa corporal, que podem ocasionar um risco para a susceptibilidade à HAS. Porém, ressaltaram que muitos fatores podem contribuir para que o polimorfismo *mthfr* C677T manifeste em uma população, mas não em outra, no qual, a interação gene-ambiente não pode ser negligenciada. Essas diferenças de polimorfismo, hipertensão e população, são demonstradas no estudo de Yang et al.³⁰, que avaliaram diversas populações a nível mundial, concluindo somente que asiáticos do leste e caucasianos que apresentavam o determinado polimorfismo tinham riscos para desenvolver a doença.

Evidências semelhantes foram demonstradas na presente pesquisa, pois quando foram analisados os grupos estratificados por continente, os resultados revelaram associações significativas somente na combinação entre pesquisas dos continentes Asiático, Europeu e Africano, com destaque ao resultado encontrado através da

combinação das pesquisas do continente Africano, onde o OR foi superior aos encontrados nas combinações de pesquisas de outros continentes. Por outro lado, não foi possível demonstrar tal desfecho na combinação entre pesquisas dos continentes Americano e Oceânico. Com isso, pode-se sugerir uma possível influência de diferenças étnicas, fatores genéticos e ambientais. Além disso, deve ser considerado a relação dos resultados insignificantes com o baixo número de pesquisas, quando considerados por continentes, sendo necessárias mais pesquisas, para aumentar o poder estatístico e comprovar a veracidade dos resultados.

Em contrapartida, resultados significantes de grupo estratificados são observados em outros estudos^{3,15,31-34}. Na pesquisa de Li et al.³, avaliaram 5.418 indivíduos hipertensos e 4.997 indivíduos controles de diversas populações a nível mundial, concluiu-se que somente os subgrupos asiáticos e caucasianos apresentavam associação do polimorfismo C677T com o risco de desenvolver a HAS. No subgrupo asiático, os três genótipos foram favoráveis para a associação, enquanto no subgrupo caucasiano, ocorreu uma exceção, pois no grupo heterozigoto não ocorreu associação. É importante salientar que algumas pesquisas apresentaram resultados divergentes aos encontrados nesta metanálise^{16,35,36}, ou seja, não apresentaram associação entre a presença do genótipo TT com HAS.

A falta de controle do aumento dos níveis de homocisteína circulante, é apresentada como um fator de risco para HAS, uma vez que a hiper-homocisteinemia contribui para a disfunção endotelial na aterosclerose, trombose arterial ou venosa e nefropatia diabética, em decorrência da redução da atividade enzimática em até 65%^{9,11}. Além disso, a contribuição do polimorfismo C677T do *mthfr*, caracterizam a HAS como doença poligênica³.

A combinação entre as pesquisas, apontaram forte associação entre a presença do alelo T e a hipertensão. Isto é evidenciado nas combinações de pesquisas (mundial), onde o genótipo selvagem CC, apresenta-se a favor do grupo não hipertensos (controle), ou seja, a proporção do genótipo CC apresenta característica protetora contra HAS. No entanto, a combinação entre pesquisas (mundial), que verificaram relação entre o genótipo heterozigoto CT, apresentou OR a favor do grupo HAS, relacionando o resultado à presença do alelo T. Os resultados das análises estatísticas representadas pela Figura 7, onde estão dispostas combinações de dados das pesquisas (mundial), referentes aos alelos de forma isolados, C e T, confirmam a relação entre a presença do alelo T e o aumento da suscetibilidade a HAS.

5 CONCLUSÃO

Existe associação entre o polimorfismo C677T do gene *mthfr* e a hipertensão arterial sistêmica. A presença do alelo T em homozigose ou heterozigose aumenta a suscetibilidade genética individual para o desenvolvimento da HAS. No entanto, são necessários estudos incluindo maior população, considerando ambientes e etnias, pois a diversidade do genoma humano é um importante fator a ser estudado e considerado, quando se trata de susceptibilidade ao desenvolvimento de doenças multifatoriais.

REFERÊNCIAS

1. McMahon A, McNulty H, Hughes CF, Strain JJ, Ward M. Novel approaches to investigate one-carbon metabolism and related B-vitamins in blood pressure. *Nutrients*. 2016;8(11):1–20.
2. World Health Organization. *Global Status Report on noncommunicable diseases*. Geneva. 2011.
3. LI Y-Y, TANG K-T, MEN C, YANG K-M, ZHAN Y-Y, JIA J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and essential hypertension: A meta-analysis of 10,415 subjects. *Biomed Reports*. 2014;2(5):699–708.
4. Nassereddine S, Kassogue Y, Korchi F, Habbal R, Nadifi S. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) with the risk of hypertension in Morocco. *BMC Res Notes*. 2015;8(1):1–5.
5. Fan S, Yang B, Zhi X, Wang Y, Wei J, Zheng Q, et al. Interactions of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with environmental factors on hypertension susceptibility. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(6):1–13.
6. Liu S, Liu M, Li Q, Liu X, Wang Y, Mambiya M, et al. Association of single nucleotide polymorphisms of MTHFR , TCN2 , RNF213 with susceptibility to hypertension and blood pressure. *Biosci Rep*. 2019;39(s/n):1–11.
7. Ferreira LB, Rola MG. Polimorfismos genéticos associados à hipertensão arterial sistêmica. *Univ Ciências da Saúde*. 2008;6(1):57–68.
8. Cheng J, Tao F, Liu Y, Venners SA, Hsu YH, Jiang S, et al. Associations of methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype with blood pressure levels in Chinese population with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(3):207–12.
9. Vannucchi H, Melo SS. Hiper-homocisteinemia e risco cardiometabólico. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(5):540–9.
10. McAuley E, McNulty H, Hughes C, Strain JJ, Ward M. Riboflavin status, MTHFR genotype and blood pressure: Current evidence and implications for personalised nutrition. *Proc Nutr Soc*. 2016;75(3):405–14.
11. Lopes LBN; DMM; AC. Artigo de revisão. *J Bras Patol Med Lab*. 2004;40(5):311–20.
12. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995;10(1):111–3.
13. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A Second Genetic Polymorphism in Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Associated with Decreased Enzyme Activity. *Mol Genet Metab*. 1998;172:169–72.
14. Yang N, Li L, Zhong J, Rodrı AC. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene

Polymorphism and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. 2013;8(9).

15. Marinho C, Alho I, Arduíno D, Falcão LM, Brás-Nogueira J, Bicho M. GST M1/T1 and MTHFR polymorphisms as risk factors for hypertension. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;353(2):344–50.
16. Lwin H, Yokoyama T, Yoshiike N, Saito K, Yamamoto A, Date C, et al. Polymorphism of Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene (C677T MTHFR) is Not a Confounding Factor of. *Circ J.* 2006;70(January):83–7.
17. Markan S, Sachdeva M, Sehrawat BS, Kumari S, Jain S, Khullar M. MTHFR 677 CT/MTHFR 1298 CC genotypes are associated with increased risk of hypertension in Indians. *Mol Cell Biochem.* 2007;302(1–2):125–31.
18. Sousa MR de, Ribeiro ALP. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(3):241–51.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses : The PRISMA Statement. 2009;6(7).
20. Silva CN da, Silva DN da, Moraes KL, Cordeiro JABL, Brasil VV, Saddi VA, et al. GSTM1 and GSTT1 genes null polymorphisms in kidney cancer susceptibility: evidence based on a meta-analysis. *J Bras Nefrol.* 2015;37(2):248–54.
21. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. 2002;1558(s/n):1539–58.
22. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557–60.
23. Juárez-Velázquez R, Canto P, Canto-Cetina T, Rangel-Villalobos H, Rosas-Vargas H, Rodríguez M, et al. Analysis of polymorphisms in genes (AGT, MTHFR, GPIIIa, and GSTP1) associated with hypertension, thrombophilia and oxidative stress in Mestizo and Amerindian populations of México. *Dis Markers.* 2010;28(5):323–31.
24. Gašparovi J, Rašlová K, Bašistová Z, Zacharová M, Wsóllová L, Ová MAČ, et al. Effect of C677T Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism on Plasma Homocysteine Levels in Ethnic Groups. *Physiol Res.* 2004;53(2):215–8.
25. Nefic H, MackicDjurovic M, Eminovic I. The Frequency of the 677C>T and 1298A>C Polymorphisms in the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene in the Population. *Med Arch.* 2018;72(3):164–9.
26. Edelweiss F, Tavares JPBV-F, Adagmar Andriolo ABAP, Sañudo NVA, Suely G. A. Gimeno LJF. Serum Total Homocysteine Levels and the Prevalence of Folic Acid Deficiency and C677T Mutation at the MTHFR Gene in an Indigenous Population of Amazonia: The Relationship of Homocysteine With Other Cardiovascular Risk Factors. *Ethn Dis.* 2004;14(3):50–6.
27. Herkenhoff ME, Guilherme Backes R, Gaulke R, Rosália Remualdo V. Frequência genotípica em amostras de MTHFR para o polimorfismo C677T em pacientes da cidade de Curitiba-PR Genotype frequency in MTHFR samples to C677T

polimorphism in patients from the city of Curitiba-PR. *Bras Patol Med Lab.* 2012;48:435–8.

28. Kucuksu M, Ilhan N, Kaman D, Ozbay Y, Ilhan N. The 677 C/T MTHFR Polymorphism is Associated with Essential Hypertension, Coronary Artery Disease, and Higher Homocysteine Levels. *Arch Med Res.* 2007;39(1):125–30.

29. CAI W, YANG F, YIN L, ZHANG L, CHENG J. Association between Hcy levels and the CBS844ins68 and MTHFR C677T polymorphisms with essential hypertension. *Biomed Reports.* 2014;2(6):861–8.

30. Yang B, Fan S, Zhi X, Li Y, Liu Y, Wang D, et al. Associations of MTHFR gene polymorphisms with hypertension and hypertension in pregnancy: A meta-analysis from 114 studies with 15411 cases and 21970 controls. *PLoS One.* 2014;9(2):1–13.

31. Qian X, Lu Z, Tan M, Liu H, Lu D. A meta-analysis of association between C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and hypertension. *Eur J Hum Genet.* 2007;15(12):1239–45.

32. Alghasham A, Settin AA, Ali A. Association of MTHFR C677T and A1298C Gene Polymorphisms with Hypertension. *Int J Health Sci (Qassim).* 2014;6(1):3–11.

33. Bayramoglu A, Urhan Kucuk M, Guler HI, Abaci O, Kucukkaya Y, Colak E. Is there any genetic predisposition of MMP-9 gene C1562T and MTHFR gene C677T polymorphisms with essential hypertension? *Cytotechnology.* 2013;67(1):115–22.

34. Lin PT, Cheng CH, Wei JCC, Huang YC. Low plasma pyridoxal 5'-phosphate concentration and MTHFR 677C → T genotypes are associated with increased risk of hypertension. *Int J Vitam Nutr Res.* 2008;78(1):33–40.

35. Fowdar JY, Lason M V., Szvetko AL, Lea RA, Griffiths LR. Investigation of homocysteine-pathway-related variants in essential hypertension. *Int J Hypertens.* 2012;2012:1–9.

36. Tylicki L, Födinger M, Puttinger H, Rutkowski P, Strozecki P, Tyszko S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in essential hypertension: Relation with the development of hypertensive end-stage renal disease. *Am J Hypertens.* 2005;18(11):1442–8.