

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA  
CAMPUS URUGUAIANA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA**

**LYANA FEIJOÓ BERRO**

**O POLIMORFISMO VAL16ALA DO GENE DA SUPERÓXIDO DISMUTASE DEPENDENTE DE MANGANÊS (SOD-2): MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E HIPERTENSÃO EM UMA POPULAÇÃO AUTO DECLARADA NEGRA DE URUGUAIANA-RS**

**Dissertação de mestrado**

**Uruguaiana**

**2022**

**LYANA FEIJOÓ BERRO**

**O POLIMORFISMO VAL16ALA DO GENE DA SUPERÓXIDO DISMUTASE  
DEPENDENTE DE MANGANÊS (SOD-2), MARCADORES DE ESTRESSE  
OXIDATIVO E HIPERTENSÃO EM UMA POPULAÇÃO AUTO DECLARADA  
NEGRA DE URUGUAIANA-RS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa como requisito parcial para obtenção de Título de Mestre em Bioquímica

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Jacqueline da Costa Escobar Piccoli

**Coorientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Patrícia Maurer

**Uruguaiana**

**2022**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos  
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do  
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais) .

B533p Berro, Lyana Feijoó

O POLIMORFISMO VAL16ALA DO GENE DA SUPERÓXIDO  
DISMUTASE DEPENDENTE DE MANGANÊS (SOD-2), MARCADORES DE  
ESTRESSE OXIDATIVO E HIPERTENSÃO EM UM POPULAÇÃO AUTO  
DECLARADA NEGRA DE URUGUAIANA-RS / Lyana Feijoó Berro.  
72 p.

Dissertação (Mestrado)-- Universidade Federal do  
Pampa, MESTRADO EM BIOQUÍMICA, 2022.

"Orientação: Jacqueline da Costa Escobar Piccoli".

1. Bioquímica. 2. Polimorfismos. 3. Estresse  
Oxidativo. I. Título.

## **AGRADECIMENTOS:**

Agradecer a Deus por mater-me firme nesta trajetória, pela força nos momentos difíceis e pela capacidade de estar sempre aprendendo.

A UNIPAMPA, por todo conhecimento transmitido através de professores extremamente qualificados.

Aos professores do PPGBIOQ, por todo incentivo e conhecimento compartilhado.

A minha orientadora Jacqueline Piccoli, obrigada por tudo, obrigada por ser exatamente do jeitinho que tu és, tua empatia, serenidade, calma, inteligência e companheirismo fizeram toda diferença nesse caminho, tu és um ser humano incrível... Espero poder caminhar por mais alguns anos ao teu lado.

A Patricia Maurer por ter iniciado essa pesquisa juntos com outros colegas do LabGen, e por todo conhecimento transmitido, obrigada!

Aos colegas do LabGen pela coleção de bons momentos, pelas discussões enriquecedoras e pela amizade de cada uma de vocês.

Aos componentes da banca, Mathias e Cristiane, obrigada por aceitarem o convite para avaliar e contribuir com este trabalho.

Aos colegas de mestrado e amigos, obrigada por cada trabalho realizado em grupo e por cada palavra de incentivo.

Aos meus pais que sonharam e batalharam junto para que esse sonho fosse realizado, apoiavam nos dias difíceis e comemoraram na mesma intensidade os momentos alegres, amo vocês!

Ao meu namorado Ricardo, por estar sempre do meu lado, sempre querendo ajudar da melhor forma, obrigada por entender os momentos de ausências e por aguentar-me nos momentos difíceis. Amo-te!

Tem muitas pessoas que contribuíram indiretamente para esse sonho torna-se realidade, obrigada a todos!

## APRESENTAÇÃO

O presente trabalho encontra-se dividido 3 partes. Na parte I, a sessão INTRODUÇÃO introduz o tema abordado neste documento. Posteriormente, são apresentadas informações atuais sobre o estado da arte dos principais temas abordados na sessão REVISÃO BIBLIOGRÁFICA, que é seguida pela JUSTIFICATIVA do estudo e seus OBJETIVOS.

Os materiais e métodos, bem como os resultados que compõe esta dissertação são apresentados na parte II, composta pelo ARTIGO CIENTÍFICO publicado no periódico científico "*Free Radical Research*" (fator de impacto 4.148 [2020], Qualis B1 em Ciências Biológicas II – 2016). Na parte III da dissertação apresentamos uma breve DISCUSSÃO final, em português, bem como as CONCLUSÕES do estudo e as PERSPECTIVAS FUTURAS. A sessão REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS apresenta as referências incluídas na primeira e na última parte desta dissertação. As referências citadas no artigo científico estão listadas ao final do mesmo.

## RESUMO

### **O POLIMORFISMO VAL16ALA DO GENE DA SUPERÓXIDO DISMUTASE DEPENDENTE DE MANGANÊS (SOD-2), MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E HIPERTENSÃO EM UMA POPULAÇÃO AUTO DECLARADA NEGRA DE URUGUAIANA-RS**

As inequidades que atingem a população negra estão presentes desde o século passado, sendo que fatores sociais e ambientais afetam negativamente as condições de saúde desta população. Os negros brasileiros são mais suscetíveis que os caucasianos à doença cardiovascular clínica, incluindo insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e também apresentam uma maior prevalência de hipertensão. Entretanto, não está completamente elucidado qual o mecanismo envolvido nestes fenômenos, uma vez que os negros apresentam menores índices de síndrome metabólica. O estresse oxidativo pode afetar a fisiopatogênese de várias doenças, como as cardiovasculares, as neurodegenerativas e até alguns tipos de câncer, estando relacionado com o processo de envelhecimento. Assim, tanto o excesso de espécies reativas geradas, quanto a ineficaz disponibilidade de antioxidantes (enzimáticos e não enzimáticos), pode comprometer o balanço redox e favorecer o surgimento ou agravamento de doenças. A Superóxido Dismutase (SOD) é uma enzima com importante participação nas defesas antioxidantes, responsável por catalisar a dismutação do radical superóxido em peróxido de hidrogênio e oxigênio molecular. Sua forma mitocondrial dependente de manganês, conhecida como MnSOD ou SOD2, é sintetizada no citosol e se torna ativa após ser carregada para a mitocôndria. A MnSOD é sintetizada pelo gene SOD2 que pode possuir mutações estruturais e polimorfismos de nucleotídeo único. No polimorfismo Val16Ala há uma substituição de uma timina (T) por uma citosina (C) na sequência codificadora, que converte o códon GTT (valina) para GCT (alanina). A presença do alelo C resulta na produção de uma enzima com conformação alterada. Participaram do estudo 158 indivíduos, sendo 100 hipertensos e 58 não hipertensos, a reação em cadeia da polimerase (PCR) determinou o polimorfismo Val16Ala, parâmetros bioquímicos foram avaliados através de um equipamento semiautomatizado e as análises de estresse oxidativo foram analisadas com auxílio de um espectrofotômetro utilizando técnicas padrões. Diferenças significativas foram encontradas na TAC onde genótipo Val/Ala apresentou maiores níveis de TAC quando comparado ao Val/Val; IMA o genótipo Val/Ala apresentou níveis aumentados quando comparado ao Ala/Ala; TBARS o

genótipo Val/Ala apresentou níveis mais elevados quando comparado ao Ala/Ala; carbonil o genótipo Val/Val apresentou níveis mais elevados quando comparado ao Ala/Ala; e Nox o genótipo Val/Val apresentou níveis mais baixos quando comparado ao Ala/Ala. Os resultados da análise de regressão logística indicaram que o genótipo SOD Val/Val é fator de risco independente das demais variáveis para hipertensão. Nossos dados sugerem que o polimorfismo Val16Ala do gene MnSOD está associado à hipertensão, sendo o genótipo Val/Val considerado de risco para desenvolver hipertensão em negros

Palavras-chave: Estresse oxidativo; hipertensão; negros; polimorfismo genético; SOD2.

## **ABSTRACT**

### **THE VAL16ALA POLYMORPHISM OF THE MANGANESE DEPENDENT SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD-2) GENE, MARKERS OF OXIDATIVE STRESS AND HYPERTENSION IN A SELF-DECLARED BLACK POPULATION OF URUGUAYAN-RS**

The inequities that affect the black population have been present since the last century, and social and environmental factors negatively affect the health conditions of this population. Brazilian blacks are more susceptible than Caucasians to clinical cardiovascular disease, including heart failure, stroke, myocardial infarction, and also have a higher prevalence of hypertension. However, the mechanism involved in these phenomena is not fully understood, since blacks have lower rates of metabolic syndrome. Oxidative stress can affect the pathophysiology of several diseases, such as cardiovascular, neurodegenerative and even some types of cancer, being related to the aging process. Thus, both the excess of generated reactive species and the ineffective availability of antioxidants (enzymatic and non-enzymatic) can compromise the redox balance and favor the emergence or worsening of diseases. Superoxide Dismutase (SOD) is an enzyme that plays an important role in antioxidant defenses, responsible for catalyzing the dismutation of the superoxide radical into hydrogen peroxide and molecular oxygen. Its manganese-dependent mitochondrial form, known as MnSOD or SOD2, is synthesized in the cytosol and becomes active after being carried into the mitochondria. MnSOD is synthesized by the SOD2 gene which may have structural mutations and single nucleotide polymorphisms. In the Val16Ala polymorphism there is a substitution of a thymine (T) for a cytosine (C) in the coding sequence, which converts the codon GTT (valine) to GCT (alanine). The presence of the C allele results in the production of an enzyme with an altered conformation. A total of 158 individuals participated in the study, 100 of which were hypertensive and 58 were non-hypertensive, the polymerase chain reaction (PCR) determined the Val16Ala polymorphism, biochemical parameters were evaluated using a semi-automated equipment and the oxidative stress analyzes were analyzed with the aid of a spectrophotometer using standard techniques. Significant differences were found in TAC where the Val/Ala genotype showed higher TAC levels when compared to Val/Val; IMA the Val/Ala genotype showed increased levels when compared to Ala/Ala; TBARS the Val/Ala genotype showed higher levels



when compared to Ala/Ala; carbonyl, the Val/Val genotype showed higher levels when compared to Ala/Ala; and Nox the Val/Val genotype showed lower levels when compared to Ala/Ala. The results of the logistic regression analysis indicated that the SOD Val/Val genotype is a risk factor independent of the other variables for hypertension. Our data suggest that the Val16Ala polymorphism of the MnSOD gene is associated with hypertension, and the Val/Val genotype is considered to be at risk for developing hypertension in blacks.

Keywords: Oxidative stress; hypertension;black; genetic polymorphism; SOD2.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Quantidade de população negra por classe social – Censo demográfico 2010- IBGE.....	19
<b>Figura 2.</b> Porcentagem de pessoas que tem plano de saúde conforme a cor/raça.....	19
<b>Figura 3.</b> Os principais sistemas neuroendócrinos envolvidos na regulação da pressão arterial. Sistemas neuro-humorais, imunológicos e orgânicos envolvidos na manutenção da pressão arterial (PA). Na <sup>+</sup> , sódio; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS, sistema nervoso simpático.....	22
<b>Figura 4.</b> Tecidos com produção aumentada de espécies reativas na hipertensão.....	29
<b>Figura 5.</b> Vasoconstrição induzida por radical livre, superóxido.....	30
<b>Figura 6.</b> Formação de placas de aterosclerose e danos a biomoléculas.....	31
<b>Figura 7.</b> Ações do radical a nível renal.....	32
<b>Figura 8.</b> Polimorfismo MnSOD Val16Ala. Envolve a troca do nucleotídeo Timina por uma Citocina e tal substituição afeta a formação do aminoácido Valina códon GTT, formando então o aminoácido Alanina códon GCT. Em termos fenotípicos, a variante Ala-SOD2 possui estrutura $\alpha$ -hélice, Val-SOD2 $\beta$ -lamina e a variante Val/AlaSOD2 apresenta uma estrutura helicoidal.....	35

## MANUSCRITO

<b>Figure 1 .</b> Antioxidant defense markers and Oxidative damage markers in hypertensive.....	52
<b>Figure 2 .</b> Antioxidant defense markers and Oxidative damage markers in non hypertensive.....	53

## LISTA DE TABELAS

### MANUSCRITO

**Table 1.** Baseline characteristics of studied populations.....50

**Table 2.** Genotype and allele frequencies os the MnSOD Ala16Val polymorphism compared between hypertensives and non hypertensives subjects.....50

**Table 3.** Anthropometric characteristics, age and blood pressure in the MnSOD Ala16Val genotypes in hypertensive and non hypertensive groups.....51

**Table 4.** Logistic regression and proportional hazards analyses.....51

## LISTA DE SIGLAS

<b>Sigla</b>	<b>Definição</b>
DCV	Doenças cardiovasculares
RL	Radicais Livres
EROs	Espécies reativas de oxigenio
SOD	Superóxido dismutase
CAT	Catalase
SUS	Sistema único de saúde
PNSIPN	Politica Nacional de Saúde Integral População Negra
AVC	Acidente vascular cerebral
HA	Hipertensão arterial
OMS	Organização Mundial da Saúde
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SNS	Sistema Nervoso Simpático
ECA	Enzima conversora da angiotensina
PNA	Peptídeo natriurético atrial
PNC	Peptídeo natriurético cerebral
NO	Óxido nítrico
eNOS	Enzima óxido nítrico sintase
ET1	Endotelina 1
Nrf2	Fator nuclear eritroide 2
Sirt3	Sirtuína 3
MtROS	Espécies reativas mitocondriais

## SUMÁRIO

<b>PARTE I.....</b>	<b>16</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>2.OBEJTIVOS.....</b>	<b>18</b>
2.1 Obgetivo geral .....	18
2.2Objetivos específicos .....	18
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>19</b>
<b>3.1 População Negra.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2 Hipertensão.....</b>	<b>21</b>
3.2.1 Fisiopatologia da hipertensão arterial .....	22
3.2.2 Regulação da homeostase de sódio.....	22
3.2.3 Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	23
3.2.4 Peptídeo natriurético.....	24
3.2.5 Endotélio.....	25
3.2.6 Sistema nervoso simpático.....	25
3.2.7Sistema imunológico.....	26
<b>3.3 Aspectos genéticos ligados a hipertensão.....</b>	<b>26</b>
<b>3.4 Espécies reativas de oxigênio e hipertensão .....</b>	<b>28</b>
3.4.1 Baixa biodisponibilidade do óxido nítrico.....	29
3.4.2 Formação de aterosclerose.....	30
3.4.3 Formação de ânion superóxido e peróxido de hidrogênio através da respiração celular.....	31
3.4.4 Radicais livres e sistema renina angiotensina.....	31
3.4.5 Radicais livres e alterações da fisiologia renal.....	32
3.4.6 Estresse oxidativo e alterações na parede vascular.....	32
<b>3.5 Defesas antioxidantes .....</b>	<b>33</b>
<b>3.6 Superóxido Dismutase e Polimorfismo genético MnSOD Val16Al.....</b>	<b>34</b>

<b>PARTE II.....</b>	<b>37</b>
<b>Manuscrito.....</b>	<b>37</b>
<b>Title page.....</b>	<b>37</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>37</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>38</b>
<b>Material and methods.....</b>	<b>39</b>
<b>Results.....</b>	<b>42</b>
<b>Discussion.....</b>	<b>43</b>
<b>References.....</b>	<b>46</b>
<b>Tables.....</b>	<b>50</b>
<b>Figures .....</b>	<b>52</b>
<b>PARTE III.....</b>	<b>55</b>
<b>Discussão geral.....</b>	<b>55</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>58</b>
<b>Perspectivas.....</b>	<b>59</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>60</b>

## PARTE I

### 1 INTRODUÇÃO

O Brasil é o país com a maior população de negros (pretos e pardos) fora do continente africano, e o segundo país no mundo em número de negros, atrás apenas da Nigéria (ministério da saúde, 2017). Apesar da população em geral apresentar mudanças relacionadas aos comportamentos de saúde como redução nas taxas de tabagismo, observa-se prevalência crescente de sobrepeso e obesidade, hábitos alimentares pouco saudáveis e atividade física insuficiente (Ribeiro et al., 2016). A elevada prevalência de hipertensão e o aumento da prevalência de diabetes mellitus também são motivos de preocupação e podem estar relacionadas ao fato de as doenças cardiovasculares (DCV) serem a principal causa de morte no país, especialmente quando a taxa de mortalidade é ajustada por idade, raça, sexo e nível socioeconômico, os indivíduos negros e as populações de baixa renda são os que sofrem maior impacto de DCV, especialmente em idades mais jovens (RIBEIRO et al., 2016).

Sabe-se que diferentes fatores ambientais e genéticos estão associados a uma maior produção de radicais livres (RL). RL são agentes altamente reativos produzidos continuamente no organismo ou originários de fontes exógenas (Halliwell, 2006; Biesalski, 2002). O aumento na produção de espécies reativas e/ou a redução na sua eliminação gera desequilíbrio fisiológico e caracteriza o estresse oxidativo, onde espécies reativas de oxigênio (EROs) reagem e danificam macromoléculas celulares (Valko et al, 2007; Bakalova et al, 2013), como proteínas, lipídios e DNA, o que pode resultar em uma parada do ciclo celular, senescência celular e morte (Martindale; Holbrook, 2002). Essa reatividade é característica dos átomos que contêm número ímpar de elétrons na sua última camada eletrônica (Schneider e Oliveira, 2004).

Para a proteção dos efeitos deletérios causados pelos radicais livres, o organismo conta com a atuação concomitante de um sistema antioxidante enzimático e um sistema antioxidante não enzimático. O sistema enzimático, primeira linha de defesa antioxidante, é representado pelas enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e o sistema glutatona peroxidase/glutathione

redutase GSHPx/GSHR, entre outras (Valko et al, 2007; Halliwell e Gutteridge, 2007). Dentre estas, a SOD é uma metaloenzima que catalisa a dismutação do radical superóxido em peróxido de hidrogênio e oxigênio molecular e existe em três formas no organismo: a SOD2 ou MnSOD a isoforma mitocondrial dependente de manganês, SOD1 encontra-se no citosol com Cu(II)+Zn(II) no sitio ativo (Cu/ZnSOD) e SOD3 no liquido extracelular (FeSOD) (Ambrosone et al, 1999, Zelko et al, 2002). As defesas antioxidantes não enzimáticas exógenas, em sua maioria, são absorvidas através da alimentação. As principais são: Vitaminas lipossolúveis, como, vitamina A, vitamina E, e beta-caroten, vitaminas hidrossolúveis: Vitamina C e vitaminas do complexo B, e os oligoelementos.

A mitocôndria é a maior fonte endógena de EROs, tornando o DNA mitocondrial exposto a elevados níveis de EROs e sujeito a mutações (Zorov et al, 2006; Fukai e Ushio-fukai, 2011; Dedoussis et al, 2008). A enzima MnSOD é sintetizada no citosol e precisa ser carregada para dentro da mitocôndria para se tornar funcional, é codificada pelo gene SOD2 nuclear localizada no cromossomo 6 região q25.3. (Wispe et al, 1989; Shimodamatsubayashi et al 1996). Uma mutação estrutural no gene da MnSOD gera um polimorfismo na sequência peptídica responsável por esse carregamento (WISPE et al, 1989). O polimorfismo denominado Val16Ala, provoca a substituição de uma timina por uma citosina na sequência codificadora, convertendo o códon GTT(valina) para GCT(alanina) (Farias et al,2018).

A prevalência de hipertensão e o risco de DCV relacionada a hipertensão são altos entre adultos negros (Clark et al., 2019) sendo importante identificar potenciais marcadores envolvidos nesta condição ainda não totalmente esclarecida. Deste modo marcadores genéticos e de estresse oxidativo poderiam auxiliar na elucidação de mecanismos de base para esse risco aumentado de DCV na população negra. Uma terapia antioxidante pode vir tornar-se necessária no auxilio do controle da pressão arterial, sendo que o estresse oxidativo tem seu papel no desenvolvimento da hipertensão. Tendo esses mecanismo bem estruturados, pode-se evitar complicações na saúde do indivíduos bem como diminuir gastos no sistema único de saúde.



## **2.OBJETIVOS:**

### **2.1 Objetivo geral:**

Investigar a associação entre variantes genóticas Val16Ala do gene da enzima Superóxido Dismutase Dependente de Manganês e do estresse oxidativo com marcadores de hipertensão em uma população negra da fronteira oeste do RS.

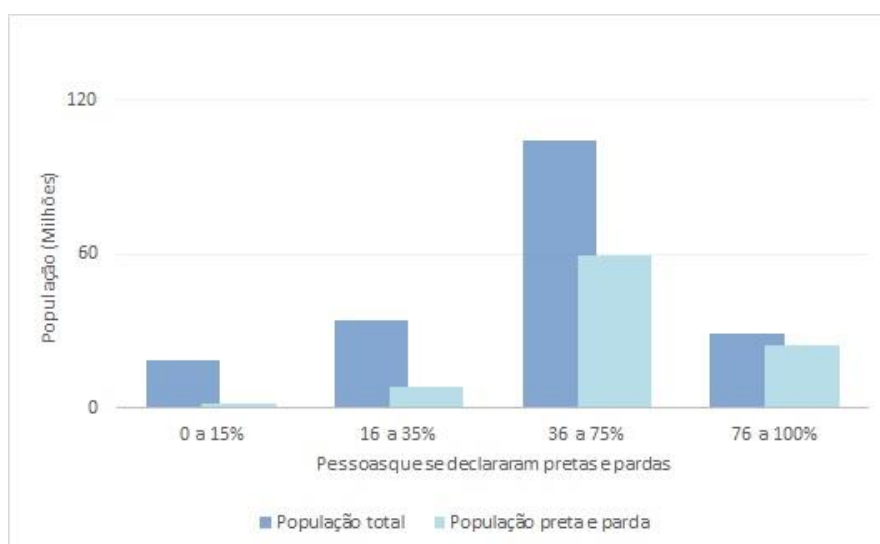
### **2.2 Objetivos específicos:**

1. Descrever as frequências alélicas e genóticas do polimorfismo Val16Ala da MnSOD, nesta população;
2. Determinar marcadores de estresse oxidativo e de enzimas antioxidantes, nesta população;
3. Relacionar os genótipos encontrados com alteração na atividade enzimática da SOD e danos oxidativos
4. Buscar associação entre os genótipos do polimorfismo Val16Ala da MnSOD e hipertensão na população negra.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

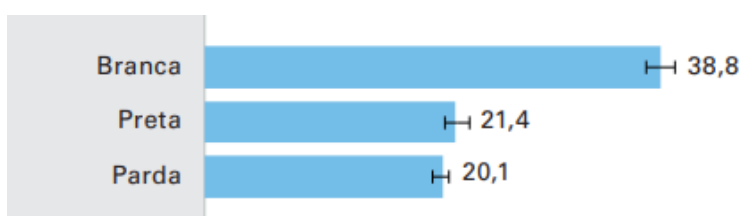
#### 3.1 População Negra e Hipertensão

Dados do último censo demográfico realizado em nosso país mostram que grande parte da população brasileira é composta por indivíduos pretos e pardos, conforme mostra a figura 1. Há dados mais recentes relatando que, em 2015, 53,9% das pessoas se declararam de cor ou raça preta ou parda (Secretária de vigilância em saúde., 2015). Na figura 2 pode-se observar, a porcentagem de indivíduos que tem algum plano de saúde em relação a cor ou raça, podendo observar que os brancos assumem uma maior porcentagem, o que significa que não contam apenas com o Sistema Único de Saúde (SUS).



**Figura 1.** Quantidade de população negra por classe social – Censo demográfico 2010- IBGE.

Fonte: Censo demográfico 2010



**Figura 2.** Porcentagem de pessoas que tem plano de saúde conforme a cor/raça.

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional de Saúde 2019.

Diante deste contexto populacional a Política Nacional de Saúde Integral População Negra (PNSIPN) foi criada em maio de 2009, visando combater as

desigualdades no SUS e desenvolver promoção de saúde da população negra de forma integral, levando em consideração que as inequidades existentes são consequências de resultados injustos nos processos socioeconômicos e culturais.

As doenças genéticas ou hereditárias mais comuns na população negra são: Anemia falciforme, diabetes mellitus tipo II, hipertensão arterial e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (Ministério da Saúde, 2017). Os negros tem uma alta prevalência no desenvolvimento da hipertensão quando comparado a caucasianos e pardos (Benjamin et al., 2018). E ainda, os afro-americanos tem uma maior prevalência de hipertensão (40,35%) quando comparado a europeus (27,8%) (Fryar et al., 2017).

Estudos atribuem esta alta prevalência a vários fatores clínicos e sociais, como dietas, proporção alimentar no consumo de sódio e o nível educacional (Howard et al., 2018). Consequências oriundas da hipertensão, como acidente vascular cerebral (AVC) ocorrem em maior frequência em negros. Quando comparada a faixa etária, negros são em média uma década mais jovens que os caucasianos, portanto, esta alta prevalência a hipertensão apresenta-se precocemente nos negros, ou seja em indivíduos mais jovens (Khan et al., 2021).

Dentre os fatores que estão relacionados a maior suscetibilidade a hipertensão entre negros temos a alta sensibilidade ao sal, a baixa escolaridade, dieta, dependência do SUS e a ancestralidade, também observa-se que polimorfismos são encontrados majoritariamente nesta população. A migração da África para outras localidades geográficas fez com que ficassem sujeitos a diferentes exposições ambientais, como mudança na dieta, clima e doenças infecciosas, que poderiam ter exercido pressão seletiva sobre seus genomas (Singh et al., 2021; Howard et al., 2018; Meeks et al., 2021).

Condições na escravização negra e colonização mercantilista expuseram os africanos e seus descendentes brasileiros, frente a fatores de risco que não existiam em seu habitat natural levando a efeitos fisiológicos como: aumento da atividade do sistema nervoso simpático com alterações funcionais cardíacas e renais, alterações no sistema renina angiotensina aldosterona, disfunção endotelial e outros mecanismos humorais. (Howard et al., 2018).

### 3.2 Hipertensão

A pressão arterial é determinada pelo volume de sangue que o coração bombeia por vez, sendo assim o coração aplica uma força através da resistência vascular sistêmica dando origem a pressão arterial (Magder, 2014). A hipertensão arterial (HA) é considerada uma doença crônica não transmissível, caracterizada pela elevação persistente da pressão arterial, pressão arterial sistólica  $\geq 140$ mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$ mmHg. Esta patologia trata-se de condições multifatoriais, os quais dependem de fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e sociais. Por se tratar de condição frequentemente assintomática, a HA costuma evoluir com alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos-alvo, como coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos, podendo levar a doenças cardiovasculares, doenças renal crônica e morte prematura. (Barroso et al., 2021).

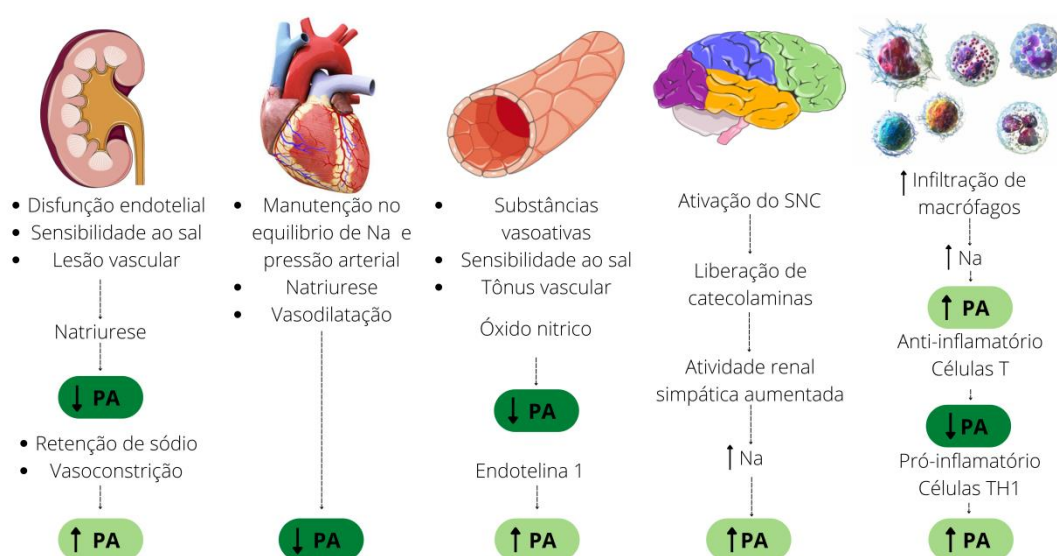
A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 600 milhões de pessoas tenham HA, com crescimento global de mais de 50% dos casos até 2025, além disso contando com cerca de 7,1 milhões de óbitos anuais. (Organização Mundial da Saúde, 2017).

Apesar das abordagens para controlar a pressão arterial como, modificações no estilo de vida e a farmacoterapia disponível no mercado, não é uma tarefa fácil manter os níveis pressóricos dentro da normalidade ( $< 140/90$ mmHg) (Alghorani et al., 2021). Com a grande quantidade de tratamentos disponíveis, ainda assim, apenas cerca de 31% dos indivíduos tem sua hipertensão controlada. A variabilidade genética interindividual, pode explicar esse dado, pois muitos polimorfismos podem alterar a resposta a medicamentos. Assim quando a hipertensão é  $\geq 140/90$ mmHg com administração de três ou mais anti-hipertensivos, ela é considerada hipertensão resistente ao tratamento (Mabhida et al., 2021).

Pode-se dizer que as cinco principais classes de fármacos anti-hipertensivos são: diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina II e betabloqueadores. Dependendo do risco do paciente em desenvolver doenças cardiovasculares, pode ser feita administração apenas de um medicamento, ou usos combinados (Barroso et al., 2020).

### 3.2.1 Fisiopatologia da hipertensão arterial na população em geral

A manutenção da pressão arterial envolve uma interação complexa entre diversos fatores, como elementos de um sistema neuro-humoral integrado que inclui o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), os papéis de peptídeos natriuréticos, o sistema nervoso simpático (SNS), o endotélio e o sistema imunológico (Figura 3). Qualquer alteração em um desses fatores pode levar ao descontrole da pressão arterial, levando então a danos ao órgão alvo, resultando em doenças cardiovasculares (Oparil et al., 2018).



**Figura 3.** Os principais sistemas neuroendócrinos envolvidos na regulação da pressão arterial. Sistemas neuro-humorais, imunológicos e orgânicos envolvidos na manutenção da pressão arterial (PA). Na<sup>+</sup>, sódio; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS, sistema nervoso simpático.

Fonte: Adaptada de Oparil, 2018.

### 3.2.2 Regulação da homeostase de sódio:

O sódio é um regulador crucial no volume sanguíneo, uma vez que o sódio promove retenção de água, consequentemente aumentando a pressão arterial. Existem indivíduos que apresentam sensibilidade ao sal, a qual é definida como uma elevação acentuada da pressão arterial após uma ingestão de sódio ( $\geq 5g$ ) e é caracterizada por uma elevação da pressão arterial sistólica de pelo menos 10mmHg dentro de algumas horas após ingestão (Oparil et al., 2018).

A alta ingestão de sal de maneira crônica, pode resultar em disfunção endotelial, mesmo em indivíduos não sensíveis ao sal e também afeta a microbiota intestinal. Um estudo relatou que alta ingestão de sal reduz a presença de *Lactobacillus murinus* na microbiota, e também pode estar relacionado a indução de células T helper 17 (TH17) em camundongos, sendo que quando administrado uma suplementação com *L.murinus* preveniu-se a exacerbação da hipertensão sensível ao sal, e a ativação da célula imunológica TH17 (Wilck et al., 2017). Devido a condições históricas da colonização das Américas, hoje os negros apresentam uma maior sensibilidade ao sal (Josue, 2005).

### 3.2.3 Sistema renina-angiotensina-aldosterona:

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) controla os níveis pressóricos por diversos mecanismos, mediando a retenção de sódio, natriurese, vasoconstrição, possuindo portanto um papel importante na patogênese da hipertensão. Esse sistema está presente em vários órgãos, mas seu papel crucial é o controle da pressão/volume no rim (Wilck et al., 2017). A renina e seu precursor, pró renina, são sintetizados e armazenados nas células justa glomerulares do rim e são liberadas através de vários estímulos, como baixas concentrações de sódio, diminuição da perfusão renal, vasodilatação e ativação do sistema nervoso simpático. A função da renina é clivar angiotensinogênio para formar angiotensina I, a enzima conversora de angiotensina (ECA) cliva a angiotensina I para formar a angiotensina II, a qual tem seu papel na hipertensão (Singh et al., 2017).

Angiotensina II ligada ao receptor de angiotensina II tipo I (AT1), promove contração das células musculares lisas, vasoconstrição sistêmica, aumento da resistência vascular e diminuição do fluxo sanguíneo medular renal. Quando ligada ao receptor de angiotensina II tipo II (AT2), promove vasodilatação, natriurese e ações antiproliferativas. Há estudos que observaram as ações sistêmicas e renais da angiotensina II são relevantes para a manutenção da pressão arterial e que seus danos na hipertensão são mediados principalmente pelos rins (Crowley et al., 2006), aumentando a reabsorção de sódio no túbulo proximal, aumentando a atividade do trocador de sódio/hidrogênio 3, aumentando atividade do co transportador eletrogênico bicarbonato de sódio 1 e Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase e também induzindo a síntese e liberação de aldosterona. Sendo assim a angiotensina II está intimamente

ligada ao dano de órgão alvo na hipertensão através desses mecanismos (Hall et al., 2018).

A enzima conversora de angiotensina II (ECAII), converte a angiotensina II em angiotensina 1-7, a qual induz a vasodilatação sistêmica e regional, diurese, natriurese e exerce efeitos antiproliferativos e anticrescimento das células musculares lisas vasculares, a mesma também tem efeitos protetores a órgãos alvos, como rins e coração (Varagic et al., 2014). A aldosterona mencionada logo acima, desempenha um papel crucial na hipertensão, ao se ligar no receptor mineralocorticóide, induzindo a ativação do canal de sódio sensível a amilorida, o que resulta na reabsorção de sódio renal, além de ter também efeitos que contribuem para a vasoconstrição e disfunção endotelial, como a deposição de matriz extra celular vascular, remodelação vascular, fibrose e aumento do estresse oxidativo (McCurley et al., 2012).

#### *3.2.4 Peptídeo natriurético:*

Os peptídeos natriuréticos atrial e cerebral (PNA, PNC) desempenham um papel importante na sensibilidade ao sal e hipertensão. Após a ingestão de uma carga de sódio o estiramento atrial e ventricular leva a liberação de PNA e PNC, respectivamente, levando a vasodilatação sistêmica e redução no volume uma vez que há um deslocamento do fluido intravascular para o compartimento intersticial resultando na diminuição da pressão arterial. Os peptídeo natriuréticos aumentam a taxa de filtração glomerular através do aumento do tônus arteriolar eferente, inibem a reabsorção de sódio, diminuem a atividade da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase e do co-transportador sódio-glicose no túbulo proximal além de inibirem a liberação de renina e aldosterona (Woodard et al., 2008).

Corin, a enzima conversora de peptídeo natriurético atrial, é uma serina protease amplamente expressa no coração, e converte PNA e PNC em precursores pró-PNA, pró-PNC, em suas formas ativas. Sua deficiência tem sido associada a sobrecarga de volume, insuficiência cardíaca e hipertensão sensível ao sal (Armaly et al., 2013).

### 3.2.5 Endotélio:

As células endoteliais produzem uma série de substâncias vasoativas, sendo a principal delas o óxido nítrico (NO). O NO é liberado pelas células endoteliais em resposta ao estresse de cisalhamento induzido pelo fluxo sanguíneo, relaxando o músculo liso vascular através da ativação da guanilato ciclase e geração de células cíclicas intracelulares GMP. A interrupção na produção de NO via inibição da enzima óxido nítrico sintase (eNOS) eleva a PA. (Spieker et al., 2006). Vários estudos relatam que hipertensos tem baixas concentração de NO (Ayub et al., 2011; Panza et al., 1993).

As células endoteliais também secretam endotelina I (ET1), o qual é um potente vasoconstritor, os níveis de ET1 são consideravelmente aumentados em hipertensos (Kohan et al., 2014).

### 3.2.6 Sistema nervoso simpático:

Os barorreceptores, são mecanoreceptores que detectam mudanças na pressão do sistema circulatório e estão alojados em vários locais na árvore arterial, sendo o local mais importante o seio carotídeo, uma área dilatada na base da artéria carótida interna. Quando a pressão arterial está aumentada essa artéria é estendida e os feixes nervosos que se projetam nos barorreceptores enviam uma mensagem ao cérebro para reduzir o fluxo simpático de impulsos nervosos e assim a PA também reduz (Leeuw et al., 2017). Geralmente o sistema nervoso central é mais ativado em indivíduos hipertensos e a maioria dos pacientes hipertensos tem aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática (Mancia et al., 2014).

A hiperatividade simpática resulta em uma disfunção endotelial mediada pelo receptor  $\alpha$ -1 adrenérgico, vasoconstrição, proliferação do músculo liso vascular e aumento da rigidez arterial o que contribui para o desenvolvimento e manutenção da hipertensão arterial (Fujita et al., 2014). Alguns estudos já relataram que a hiperatividade simpática aumenta a sensibilidade ao sal devido a redução da atividade proteína quinase deficiente em lisina 4 (WNK4) a qual codifica a serina/treonina quinase, que inibe o co transportador Na-Cl sensível as tiazidas, resultando em um aumento da retenção tubular distal de sódio. (Mu et al., 2011).



### 3.2.7 Sistema imunológico:

O quadro hipertensivo gera uma inflamação a qual contribui para a gênese da hipertensão e danos a órgãos alvos. A inflamação está associada com o aumento da permeabilidade vascular e liberação de potentes mediadores, como espécies reativas de oxigênio, citocinas e metaloproteinases. As citocinas mediam a formação de neointima, diminuindo o diâmetro do lumen dos vasos, levando ao aumento da resistência vascular. As mesmas também estão envolvidas na função tubular renal, aumentando a síntese de angiotensinogênio e angiotensina II (Agita et al., 2017).

Metaloproteínas de matriz, estimulam a degradação da matriz extracelular, permitindo então a infiltração de células imunológicas através da parede do vaso para o interstício dos órgãos afetados, promovendo apoptose e aumento da síntese de colágeno e deposição de matriz (Harrison et al., 2018).

Tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa tem associação com a hipertensão. A resposta imune inata especialmente a mediada por macrófagos, induz a produção de angiotensina II, aldosterona e inibe a produção de NO (Harrison et al., 2018). Respostas imunes adaptativas através das células T, também estão associadas a hipertensão. Células T expressam o receptor AT1, através da depleção de linfócitos maduros obteve-se bons resultados na hipertensão e na lesão renal (Mattson et al., 2013).

### 3.3 Aspectos genéticos ligados a hipertensão:

É reconhecido que alterações genéticas podem apresentar papel decisivo no aparecimento de diferentes tipos de doenças humanas, entre elas a hipertensão arterial. As alterações genéticas mais frequentes são as mutações e os polimorfismos. As mutações geram substituição de bases, alterações na organização ou no tamanho das sequências, incorporação do DNA extracromossômico e alterações anafásicas ou da citocinese e frequentemente estão associadas à frequência de alelos heterozigotos presentes em menos de 2% da população (Lima et al., 2022; Brasileiro-Filho et al., 1998). Já os polimorfismos genéticos são variações na sequência de DNA em que a frequência de alelos heterozigotos ocorre em mais de 2% da população e suas alterações podem

acontecer em sequências codificadoras ou não do gene e, do mesmo modo, afetar ou não sua função (Lima et al., 2022).

Dentro os polimorfismos envolvidos na hipertensão, os mais estudados são nos genes que envolvem o sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluindo a enzima conversora de angiotensina (ECA) rs4340, angiotensinogenio rs699, receptores de angiotensina rs5186 bem como genes envolvidos com fatores endoteliais. (Yako et al., 2018)

Além de fatores ambientais e estilo de vida, a genética também desempenha um papel importante na facilitação da ocorrência de hipertensão. A herdabilidade da hipertensão varia de 24-50% (Van et al., 2007). Além da hipertensão monogênica, existe a hipertensão essencial, essa envolve uma interação de múltiplos polimorfismos, em vários genes (Padmanabhan, 2015).

Existem indivíduos sensíveis ao sal os quais tem a função da 11-b-hidroxiesteroide desidrogenase prejudicada, esses dados foram observados através da relação cortisol-cortisona, e indivíduos sensíveis ao sal tiveram níveis elevados de cortisol. Há fortes evidencias que algumas variantes nessa enzima podem vir tornar-se marcador genético para hipertensão arterial (Palermo et al., 2004). Como mencionado acima, o endotélio também tem participação na fisiopatologia da hipertensão arterial, um estudo relatou uma associação do polimorfismo Lys198Asn (no gene da endotelina) e hipertensão arterial em indivíduos com sobre peso (Luft., 2004).

A hipertensão arterial é geneticamente complexa, visto que vários genes influenciam o fenótipo da pressão arterial por meio de efeitos alélicos de genes únicos e interações genes-genes e além disso fatores ambientais também modificam o fenótipo. Estudos mais recentes estão estudando polimorfismo em enzimas, as quais biotransformam medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão, diminuindo assim o tempo de estudo do esquemas terapêutico e trazendo bons resultados ao paciente (Rossi et al., 2017).

É importante esclarecer mecanismos moleculares envolvidos na geração de espécies reativas, visto que as mesmas são geradas durante a fisiologia celular normal. Algumas alterações genéticas em enzimas, podem aumentar ou diminuir a

sensibilidade ao estresse oxidativo (Sies, 2015). Alguns fatores de transcrição auxiliam na resistência ao estresse oxidativo, nesse caso o fator nuclear eritroide 2 (Nrf2) promove resistência ao mesmo (Wu et al., 2017).

Montar uma resposta defensiva a níveis elevados de ROS é um passo crucial na prevenção da morte celular por perda do equilíbrio redox fisiológico. Uma alternativa chave é a reprogramação transcricional da expressão genica para fornecer mudanças necessárias nas proteínas para o controle desse desequilíbrio (Morano et al., 2012).

### **3.4 Espécies reativas de oxigênio e Hipertensão**

As espécies reativas de oxigênio (ROS) são moléculas que contêm um par de elétron desemparelhado. Este grupo inclui radicais livres de oxigênio como, radical ânion superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), hidroxila ( $OH^{\bullet}$ ), peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), oxigênio singlete ( $^1O_2$ ), peroxinitrito ( $ONOO^-$ ), ácido hipocloroso ( $HOCl$ ) bem como os radicais de nitrogênio livre. Observa-se que nem todos os intermediários reativos apresentam elétrons desemparelhados em sua última camada, sendo consideradas espécies reativas (Harrison and Gongora, 2009).

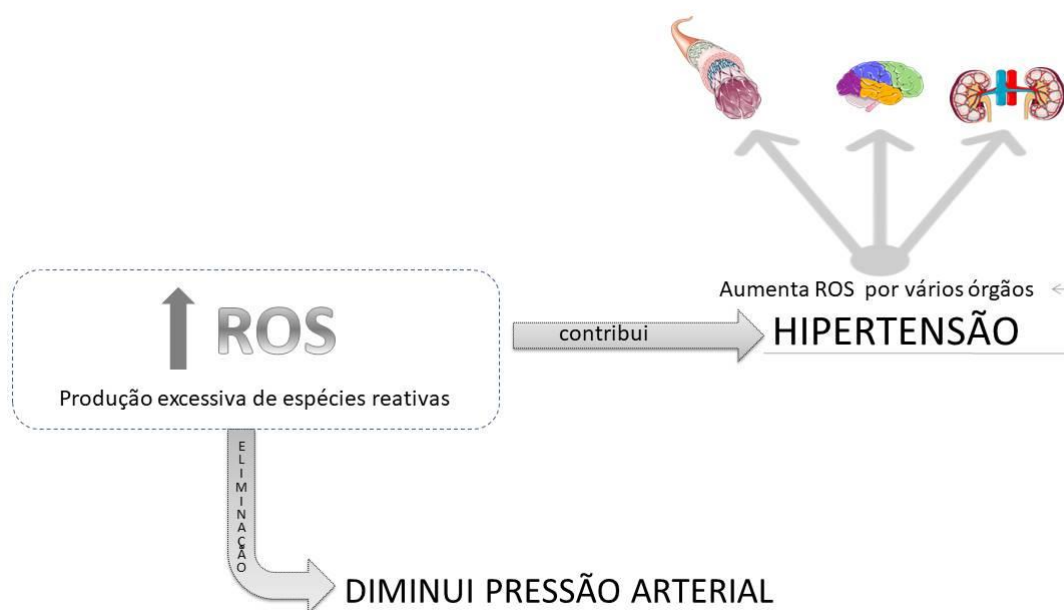
O tempo de meia vida do superóxido é o mais curto, sendo o mesmo transformado em peróxido de hidrogênio, o qual fica sem carga, facilitando a passagem para o meio intracelular, podendo ter uma atividade sinalizadora. O tempo de meia vida dessas moléculas é muito curto, pois elas buscam uma estabilidade, com isso a reação com outras moléculas acontece rapidamente, emparelhando então os elétrons ou removendo substâncias reativas. (Menshchikova et al., 2006).

As espécies reativas de oxigênio, são produzidas como intermediários de reações de redução-oxidação, gerando metabólitos de oxigênio, os quais podem doar elétrons a outras moléculas, reação de redução, ou receber elétrons de outras moléculas, reação de oxidação e ainda podem reagir com outras moléculas como ácido desoxirribonucleico (DNA), lipídeos e proteínas. Os radicais livres são moléculas muito instáveis e reativas (Harrison and Gongora, 2009).

A hipertensão é acompanhada por uma resposta inflamatória sistêmica, a qual ativa células mieloides, ativa inflamação e perturba as células vasculares,

promovendo uma disfunção renal e vascular, piorando o prognóstico levando a danos nos órgãos alvos (Xiao et al., 2020).

Diversos fatores no meio hipertensivo, como angiotensina II, níveis de sódio aumentados, catecolaminas, e forças mecânicas alteradas, favorecem o aumento da produção celular de espécies reativas (ROS) em alguns órgãos específicos (figura 5) (Lorena et al., 2017; Voet, Voet & Pratt, 2000).



**Figura 4.** Tecidos com produção aumentada de espécies reativas na hipertensão.

Fonte: montada pelo autor, utilizando imagens livres obtidas na internet

O aumento de espécies reativas, causa a hipertrofia do musculo liso vascular reduzindo o diâmetro luminal, aumentando a resistência vascular sistêmica, há relatos de que o principal radical livre responsável por esta hipertrofia é o peróxido de hidrogênio. Além dessas ações as espécies reativas também estimulam a produção de colágeno e fibronectina e a remoção das mesmas previnem alterações fibróticas (Vasc, 2006; Linjen et al., 2006).

#### 3.4.1 Baixa biodisponibilidade do óxido nítrico:

Um dos principais vasodilatadores é o NO, o qual é produzido pelas células endoteliais, a diminuição na biodisponibilidade do mesmo pode se dar por falta de

substratos e também pela reação oxidativa que acontece o com o ânion superóxido, formando o peroxinitrito. A baixa biodisponibilidade do NO compromete o relaxamento do endotélio, favorecendo uma pressão arterial elevada (figura 6) (Loprena et al., 2017).

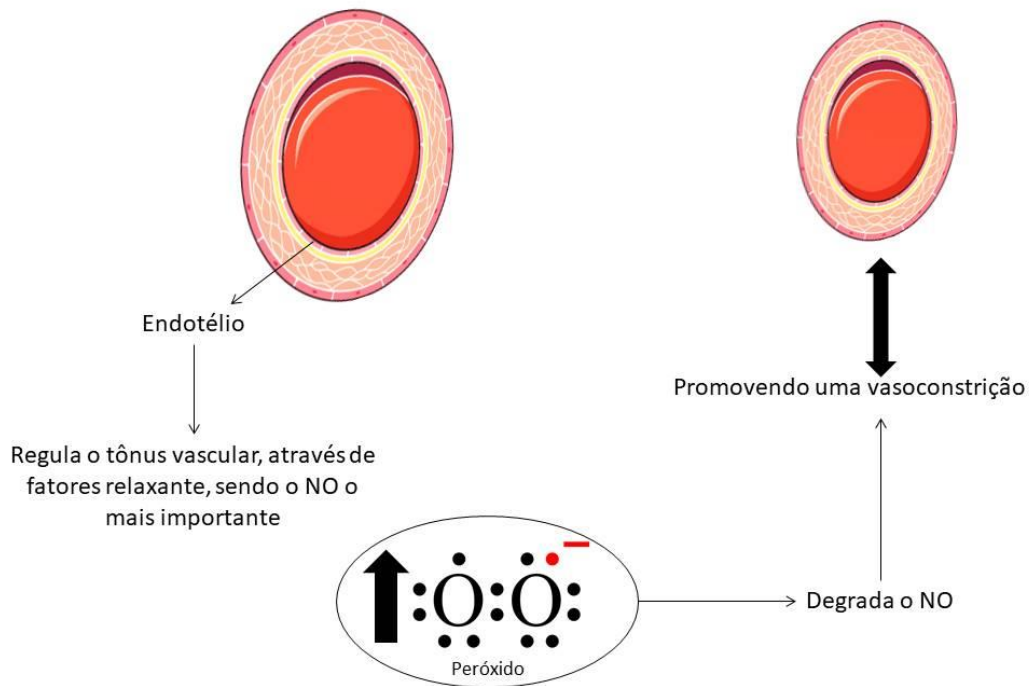


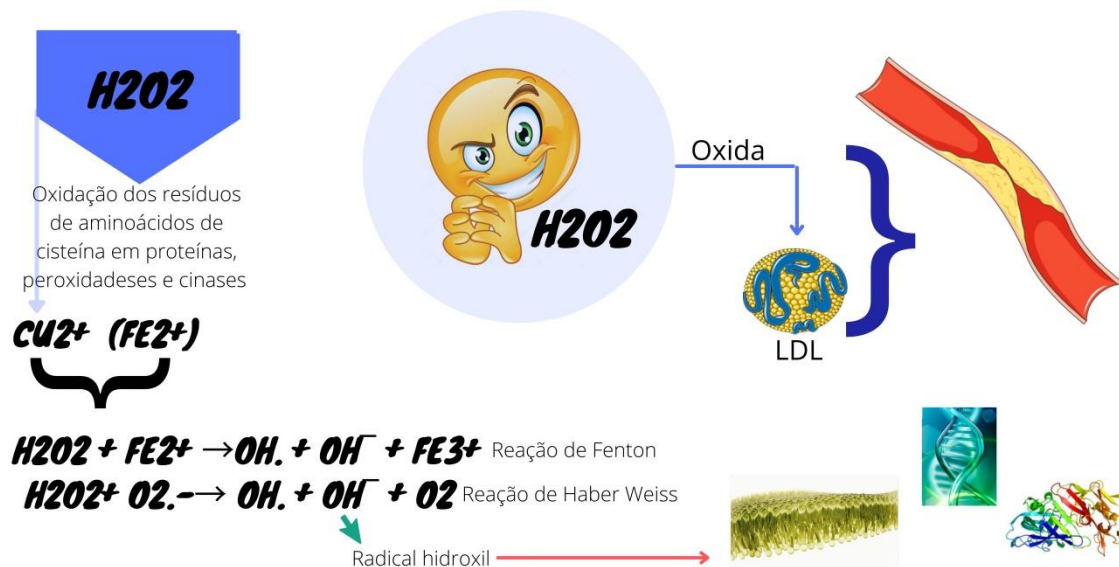
Figura 2. Porcentagem de pessoas que tem plano de saúde conforme a cor/raça.

**Figura 5. Vasoconstrição induzida por radical livre, superóxido.**

Fonte: o autor, utilizando imagens livres obtidas na internet (Google Imagens).

**3.4.2 Formação de aterosclerose:**

O peróxido de hidrogênio tem capacidade de oxidar a lipoproteína de baixa densidade promovendo processos inflamatórios que dão origem a aterosclerose, além disso o peróxido de hidrogênio quando presente em um meio onde contenha ferro e cobre, acontece as reações de Fenton e Haber Weiss, as quais tem como produto o radical hidroxil o mais reativo de todos promovendo danos a biomoléculas, como membrana plasmática, DNA e proteínas (figura7) (Loprena et al., 2017; Qi e tal., 2021).



**Figura 6.** Formação de placas de aterosclerose e danos a biomoléculas.

Fonte: montada pelo autor, utilizando imagens livres obtidas na internet

### 3.4.3 Formação de ânion superóxido e peróxido de hidrogênio através da respiração celular:

Durante a função mitocondrial normal, há uma transferência de elétrons de um complexo para o outro é eficiente e há perda ou vazamento mínimo do transporte de elétrons, porém, quando presente a hipertensão o vazamento de elétrons é aumentado e pode levar à redução de oxigênio e formação de O<sub>2</sub><sup>-</sup> e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Loprena et al.,2017).

### 3.4.4 Radicais livres e sistema renina angiotensina:

A angiotensina II, provoca retenção de sódio e ainda tem capacidade de promover uma inflamação e estresse oxidativo a renal e vascular. A angiotensina II age através de dois receptores, tipo I (AT1) e tipo II (AT2). O AT2 é expresso em pequenas quantidades nos adultos em condições normais e em condições patológicas sua expressão é aumentada (Vaziri et al.,2006).

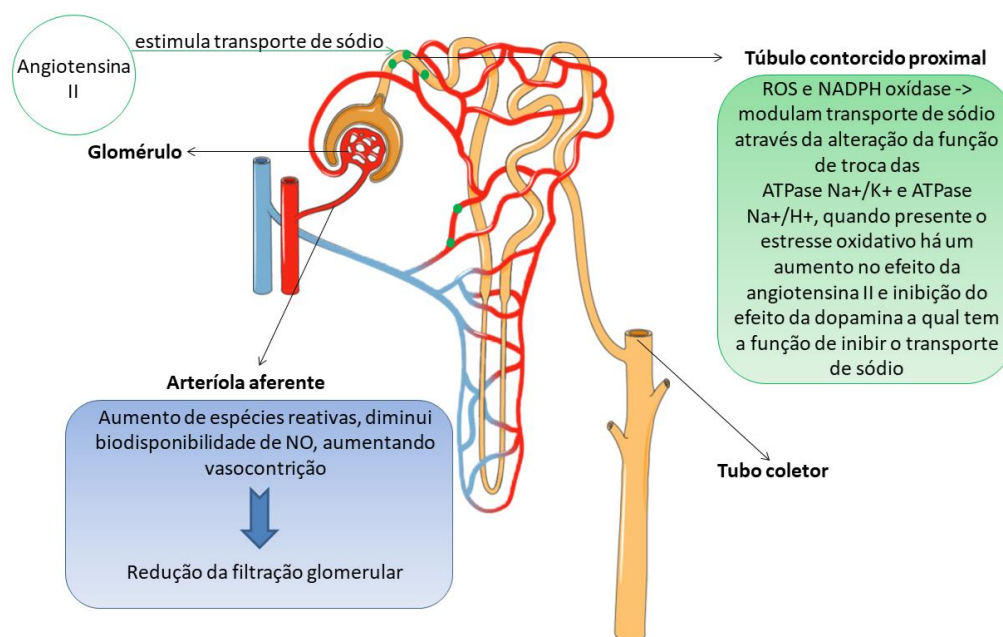
A estimulação desses receptores tem consequências contrárias, quando AT1 é super expresso há o estímulo do crescimento celular, angiogenese e vasoconstrição e quando super expresso o AT2 há anti-proliferação, anti-angiogenese e vasodilatação (Cariello, 2008). Quando a angiotensina II atua através dos AT1, estimula a NADPH oxidase o que leva o aumento de radicais livres, peróxido de

hidrogênio e peroxinitrito. Quando bloqueado o AT1 há um aumento na expressão de AT2 obtendo então efeitos benéficos. (Vaziri et al.,2006).

### 3.4.5 Radicais livre e alterações da fisiologia renal:

No rim há presença da NADPH oxidase na maioria dos seus elementos estruturais, e os principais alvos dos radicais livres são: arteríola aferente, glomérulo, tubo contorcido proximal, a porção espessa do ramo ascendente da alça de Henle e a porção cortical do tubo coletor (Figura 8) (Harrison et al.,2009).

A NADPH oxidase é ativada pela Angiotensina II, com isso há um aumento do ânion superóxido, promovendo uma vasoconstrição renal favorecendo a reabsorção de sódio, diminuição da natriurese e aumento da pressão arterial (Banday et a.,2007).



**Figura 7.** Ações do radical a nível renal.

Fonte: o autor, utilizando imagens livres obtidas na internet (Google Imagens).

### 3.4.6 Estresse oxidativo e alterações na parede vascular

A hipertensão aumenta a produção de espécies reativas em todas as camadas da parede vascular, sendo as principais fontes a NADPH oxidase e a óxido nítrico desacoplada, o radical é o ânion superóxido que promove uma vasoconstrição já mencionada acima (Harrison et al., 2019). Uma consequência das espécies reativas

a nível vascular, é a hipertrofia do musculo liso, e esse efeito tem sido atribuído ao radical peróxido de hidrogênio (Zafari et al., 1998).

### **3.5 Defesas antioxidantes**

O estresse oxidativo é caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas e a atividade de defesa antioxidante, e seu estado aumentado tem sido associado a muitas das doenças crônicas, como câncer, diabetes, doenças neurodegenerativas e cardiovasculares (McCord., 2000).

A ativação de sistemas antioxidantes ocorre quando as células tentam neutralizar os efeitos oxidantes e restaurar o equilíbrio redox (reações de oxidação-redução). Existem dois tipos de sistema antioxidante, o enzimático e não enzimático, os quais tem origem de fontes endógenos e exógenas , mesmo que em baixas concentrações conseguem atrasar ou prevenir a oxidação de biomoléculas. O sistema antioxidante enzimático conta com as enzimas: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) e tioredoxina redutase (TRXP) entre outras(Paravicini et al., 2008).

Antioxidantes não enzimáticos interrompem as reações em cadeias dos radicais livres, já os enzimáticos funcionam quebrando ou removendo as espécies reativas (Nimse .,2015). Há vários estudos relatando que há uma maior efetividade no tratamento de algumas doenças quando sabe-se o mecanismo de ação do radical, onde ele vai agir para desenvolver a patogênese, e além disso, há relatos de que é mais eficaz desenvolver moléculas que imitem a atividade de enzimas anitioxidantes, do que administração de alguma outra o molécula exógena com função antioxidante, pois o alvo seria a inibição na formação de espécies reativas e não controle das mesmas ([NCT01921426](#), [NCT02603081](#), [NCT01335971](#)).

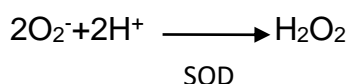
Os antioxidantes exógenos, em sua maioria, são absorvidos através da alimentação. Os principais são: Vitaminas lipossolúveis, como, vitamina A, vitamina E, e beta-caroteno, vitaminas hidrossolúveis: Vitamina C e vitaminas do complexo B, e os oligoelementos : Zinco, cobre, selênio, magnésio, e os fitoquímicos, onde os mais estudados são os compostos fenólicos e os carotenoides (Ferreira, 2007). Produtos naturais estão sendo bastante estudados quanto aos seus potenciais antioxidantes, pois o mesmo contem grandes quantidades de hidroxilas em sua



fórmula molecular, o que está sendo proposto na literatura é que a atividade antioxidante é proporcional ao número de grupos hidroxila presentes nos anéis aromáticos (White et al., 2014).

### 3.6 Superóxido Dismutase e Polimorfismo genético MnSOD Val16Al

A enzima SOD, contém três isoformas, SOD1 encontra-se no citosol com Cu(II)+Zn(II) no sitio ativo (Cu/ZnSOD), SOD2 na matriz mitocondrial (MnSOD), e SOD3 no liquido extracelular (FeSOD). A SOD2 é primeira enzima de defesa contra as espécies reativas, ela catalisa a formação de peróxido de hidrogênio, a partir de radicais superóxido, consumindo-os livrando as células de um processo oxidativo, e também inibindo a produção de peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), o qual inibe a produção NO, o qual é um potente vasodilatador (Moncada et al.,1991).



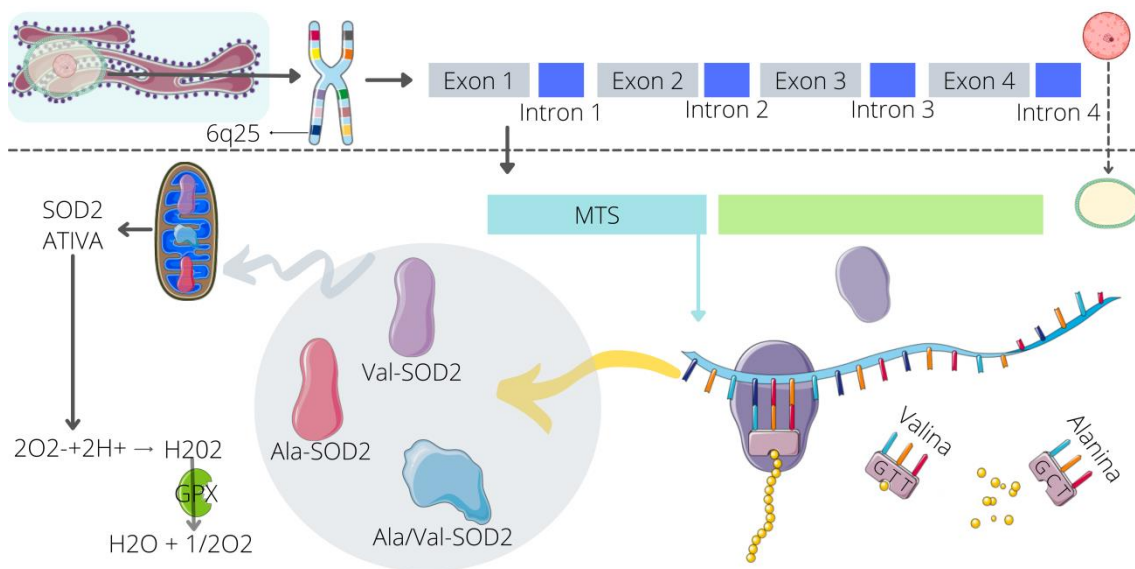
Dentro das células, a eliminação do superóxido por pequenas moléculas torna-se insignificantes quando comparado a enzima SOD, onde a efetividade da enzima é milhões de vezes mais eficaz. O produto gerado pela enzima SOD2, o peróxido de hidrogênio, sua eliminação é catalisada pela enzima antioxidante catalase e glutathione peroxidase transformando-o em água e oxigênio (Forman et al., 2021).

Apesar de haver inúmeros fatores que possam desencadear a hipertensão, como exposto acima, pode-se perceber o quanto o estresse oxidativo pode ajudar no desenvolvimento da hipertensão e até mesmo no controle da mesma.

A SOD2 é a enzima mais relevante por atuar dentro da mitocôndria, é uma molécula homotetramétrica composta por tetrâmeros de aproximadamente 21 kDa por subunidade. É codificada pelo gene SOD2 nuclear, localizado no cromossomo 6 região q25.3. Como sua síntese é a partir de um gene nuclear, inicialmente esta enzima é inativa e a mesma se liga a um íon de manganês por subunidade. A SOD2 inativa é sintetizada no reticulo endoplasmático rugoso, posteriormente é enviada para o interior da mitocôndria, esse caminho se dá pela presença de uma pequena sequencia peptídica denominada sequencia mitocondrial alvo (do inglês: mitochondrial target sequence, MTS). Ao passar pelos poros da membrana mitocondrial interna, o MTS é clivado por lisossomos, e a proteína torna-se na sua forma ativa tornando-se funcional (Zelko et al., 2002; Sutton et al., 2005).

O polimorfismo Val16Ala é um polimorfismo de nucleotídeo único (do inglês: single nucleotide polymorphism) o qual envolve a troca de um único nucleotídeo. Nesse caso ocorre a troca de uma timina (T) por uma citocina (C) no exon 2, nucleotídeo 47. Essa substituição afeta o códon 16, o qual codifica o aminoácido 9, resultando na substituição do aminoácido valina (GTT) pela alanina (GCT) (Zelko et al., 2002).

A existência de dois alelos, A (Alanina) e V (Valina) dão origem a três genótipos: AA, AV e VV. A variante Ala-SOD2 possui uma estrutura  $\alpha$ -hélice a qual facilita a passagem para o interior da mitocôndria, já a variante Val-SOD2, possui uma estrutura  $\beta$ -lamina, o que dificulta a passagem nos poros da membrana mitocondrial. A variante Ala/Val-SOD2 apresenta uma estrutura helicoidal (Sutton et al., 2003; Bag e Bag, 2008).



**Figura 8.** Polimorfismo MnSOD Val16Ala. Envolve a troca do nucleotídeo Timina por uma Citocina e tal substituição afeta a formação do aminoácido Valina códon GTT, formando então o aminoácido Alanina códon GCT. Em termos fenotípicos, a variante Ala-SOD2 possui estrutura  $\alpha$ -hélice, Val-SOD2  $\beta$ -lamina e a variante Val/AlaSOD2 apresenta uma estrutura helicoidal.

Fonte: o autor, utilizando imagens livres obtidas na internet (Google Imagens).



## Parte II

*Este é um manuscrito original de um artigo publicado por Taylor & Francis em [Free Radical Research] em [15/04/2022], disponível em: <http://www.tandfonline.com/> <https://doi.org/10.1080/10715762.2022.2060827>].*

### **The Val16Ala MnSOD gene polymorphism is associated with hypertension in self-declared black individuals**

*Lyana Feijó Berro<sup>a</sup>, Patrícia Maurer<sup>a</sup>, Débora Alejandra Vasquez Rubio<sup>b</sup>, Vanessa Rosa Retamoso<sup>a</sup>, Lauren Alícia Flores Viera dos Santos<sup>c</sup>, Vanusa Manfredini<sup>a</sup>, Jacqueline da Costa Escobar Piccoli<sup>a,b,c</sup>*

#### **Affiliation:**

<sup>a</sup> Postgraduate Program in Biochemistry, Federal University of Pampa, BR 472 - Km 592 – P.O. BOX 118, Zip Code 97508-000, Uruguaiiana, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>b</sup> Faculty of Pharmacy. Federal University of Pampa, BR 472 - Km 592 – P.O. BOX 118, Zip Code 97508-000, Uruguaiiana, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>c</sup> Faculty of physiotherapy. Federal University of Pampa, BR 472 - Km 592 – P.O. BOX 118, Zip Code 97508-000, Uruguaiiana, Rio Grande do Sul, Brazil

#### **Abstract**

Hypertension is the leading contributor to cardiovascular disease worldwide; the prevalence of hypertension is higher among black adults than other racial/ethnic groups. One of the cellular defense mechanisms against reactive oxygen species are the antioxidants, such as the enzyme superoxide dismutase (SOD). Therefore, this study aimed to analyze the influence of the SNP Val16Ala of the SOD2 gene on oxidative stress and hypertension in a community population of self-declared black individuals in southern Brazil. The 158 participants declared themselves black (black/brown) regarding their skin color, being 89 (56.3%) self-declared black and 69 (43.7%) brown. A real-time polymerase chain reaction determined the MnSOD Ala16Val polymorphism, and oxidative stress marker levels were significant, in

addition to differences in the hypertensive group regarding the levels of carbonyl ( $p = 0.016$ ), thiobarbituric acid reactive substances ( $p=0.040$ ), ischemia-modified albumin ( $p=0.046$ ), total antioxidant capacity ( $p=0.011$ ), and Nitric oxide metabolites ( $p=0.029$ ). The SOD Val/Val genotype was considered a risk factor regardless of the other variables for hypertension ( $p = 0.034$ ). The Val16Ala polymorphism of the MnSOD gene presented an association with hypertension

**Keywords:** Oxidative stress; hypertension; genetic polymorphism; SOD2.

## 1. Introduction

Hypertension is the leading contributor to cardiovascular disease worldwide; the prevalence of hypertension is higher among black adults than other racial/ethnic groups [1]. According to the World Health Organization (WHO), hypertension affects roughly one billion individuals [2]. Despite the plethora of data on managing and treating hypertension, its control remains a challenge [3].

Hypertension has a multifactorial origin, and there may be several changes in genetic and molecular levels in its pathophysiology, including reactive oxygen species (ROS), which are produced through cell metabolism and are important signaling molecules that mediate transcription factor activation in vascular tone, endothelial function, and vascular remodeling [4], thereby affecting cellular functioning. Antioxidants are one of the cellular defense mechanisms against ROS that neutralize these reactive species and can have exogenous or endogenous origins (e.g., the enzyme superoxide dismutase; SOD). Superoxide dismutase is present in three types of isoforms in the cell; SOD2 (i.e., manganese-dependent SOD; MnSOD) is found in mitochondria and catalyzes the dismutation of superoxide radicals to  $H_2O_2$  and oxygen in mitochondria, being a first-line defense against ROS [5,6].

The SOD2 enzyme is coded by a single gene containing five exons interspersed with four introns and the promoter, which controls SOD2 expression at 6q25 [7]. Given its relevant antioxidant role, it is postulated that SOD2 gene polymorphisms affect the maintenance of ROS levels in cells [6,8]. The single nucleotide polymorphism (SNP) Val16Ala (47C>T or rs4880) has been identified in exon 2 of the human SOD2 gene. It is known to cause conformational changes, affecting the mitochondrial direction sequence, which appears to modify the peptide structure and disturb protein translocation and maturation in the mitochondrial matrix

[9]. Moreover, this polymorphism has been associated with the aging process and different diseases such as cancer, diabetes, among others [10,11,12].

Excess ROS, especially the superoxide anion ( $O_2^{\bullet-}$ ), play important roles in the pathogenesis of many cardiovascular diseases, including hypertension and atherosclerosis. In this scenario, the different SOD isoforms play a critical part in inhibiting the oxidative inactivation of nitric oxide, thus preventing peroxynitrite formation and endothelial and mitochondrial dysfunction. Research has also shown an influence of oxidative stress in racial groups and that people of African descent are more susceptible to damage by reactive species than white individuals [13]. However, given the increased risk for hypertension and its consequences and greater susceptibility to oxidative stress in black individuals, the role of candidate genetic polymorphisms in antioxidant defenses may be a critical factor in understanding the higher risk of hypertension in black populations. Therefore, the SNP Val16Ala of the SOD2 gene could influence blood pressure control in these individuals through unregulated oxidative stress.

Given the above, this study sought to analyze the influence of the SNP Val16Ala of the SOD2 gene on oxidative stress and hypertension in a community population of self-declared black individuals in southern Brazil.

## **2. Methodology**

### **2.1 Participants**

Participants were invited and recruited from Uruguaiana, Rio Grande do Sul State, Brazil. The inclusion criteria were: self-declared black (black or brown) and being over 18 years of age; the exclusion criteria were not accepting to participate in any stage of the study and having previous diseases such as hemoglobinopathies, cancer, and autoimmune diseases. One hundred fifty-eight (158) subjects voluntarily participated, being 31 men and 127 women with a mean age of  $37.16 \pm 13.62$  years; the participants were divided into two groups: hypertensive ( $n = 100$ ) and non-hypertensive ( $n = 58$ ). After explaining the study and signing the informed consent form, a structured interview questionnaire was carried out with each participant, followed by anthropometric and blood pressure measurements and venipuncture blood collection after a 12-h fast using tubes with and without anticoagulants.

## 2.2 Anthropometric and blood pressure assessment

Each participant's body weight (expressed in kilograms) was measured using a portable digital scale while being barefoot in an upright position. The height (expressed in meters) was determined using a portable stadiometer with the individual in an upright position, arms by the body, heels together, and the occipital and gluteal regions touching the vertical plane of the stadiometer. The body mass index (BMI) was calculated by the formula weight in kg divided by height in meters squared. According to the criteria of the WHO, the subjects were classified as: underweight ( $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ ), normal weight ( $18.5 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 24.9 \text{ kg/m}^2$ ), overweight ( $25 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 29.9 \text{ kg/m}^2$ ), and obese ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Systolic and diastolic blood pressure were measured using a digital sphygmomanometer calibrated and suitable for checking blood pressure and expressed as millimeters of mercury (mmHg). Lastly, the Brazilian Hypertension Guideline was used for pressure classification [14].

## 2.3 Biochemical parameters

Peripheral blood samples were collected after 12 h of fasting. The samples were centrifuged for 15 min at 3000 rpm and aliquots of serum and plasma were stored at 20 °C for further analysis.

### 2.3.1 Lipid profile and blood glucose

Blood glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), triglycerides, gamma-glutamyl transferase, and transaminases were determined with a commercial kit from the LABTEST company in automated ChemWell Labtest equipment, according to the manufacturer's instructions and following all quality control criteria. Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels were measured using the equation of Friedewald [15].

### 2.3.2 Nitric oxide metabolites

Nitric oxide (NO) was indirectly determined by plasma nitric oxide metabolite (Nox) measurements based on the Griess reaction using the automated Cobas Mira analyzer. Before the analysis, the sample was deproteinized with 20  $\mu\text{L}$  of  $\text{ZnSO}_4$

30%, 400  $\mu\text{L}$  of serum 27, and subsequently centrifuged at 2000 rpm for 15 min. Then, 50  $\mu\text{L}$  of the sample and 50  $\mu\text{L}$  of 8 mg/mL vanadium chloride were pipetted to reduce the nitrate to nitrite. After adding 50  $\mu\text{L}$  of Griess reagent and incubating at 37  $^{\circ}\text{C}$  for 20 min, the reading was performed at 550 nm. The results are expressed in  $\mu\text{mol/L}$  [16] .

### 2.3.3 Ischemia-modified albumin

The ischemia-modified albumin (IMA) was measured on a Cobas Mira analyzer through a colorimetric assay based on the biochemical properties of albumin binding to cobalt metal [17] .

### 2.4 Oxidative stress markers

Lipid peroxidation was evaluated by the presence of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) [18]. Oxidative damage to proteins was evaluated by determining carbonyl groups; this test is based on reacting proteins with the reagent 2,4-dinitrophenyl-hydrazine [19] . Catalase assay was performed by the hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) decomposition rate at 240 nm [20]. The SOD and GPx measurements were performed with commercial kits (Ransod and Ransel, respectively; Randox Laboratory Ltd., UK) according to the manufacturer's instructions. Both tests were performed with the collected erythrocytes [21] . The plasma iron reduction ability (FRAP), according to Benzie, on the CobasMIRA<sup>®</sup> analyzer (Roche Diagnostics,Basel, Switzerland) [22]. Advanced protein oxidation products (AOPP), the test was performed on the Cobas MIRA<sup>®</sup> analyzer (Roche Diagnostics,Basel, Switzerland), according to Hanasand [23]. The total oxidizing state (TOS) and total antioxidant capacity (TAC) were determined in a Cobas MIRA<sup>®</sup> analyzer (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) analyzer at 600 nm [24,25].

### 2.5 Genetic analyses

The DNA was extracted from total peripheral blood leukocytes using the QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) following the manufacturer's recommendations. The Val16Ala polymorphism of the SOD2 gene (rs 4880) was genotyped on the StepOne RT-PCR instrument (Thermofisher Scientific, USA) using the TaqMan SNP genotyping assay (Applied Biosystems, California, USA).



## 2.6 Statistical analyses

The Hardy-Weinberg equilibrium test was performed with the Arlequin software (Geneva, Switzerland). Quantitative variables were analyzed by means  $\pm$  standard deviation, and the differences between the means between the hypertensive and non-hypertensive groups were assessed using the Student's t test. The samples were tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test ( $p > 0.05$  for considered normal distribution) and homogeneity using Levene's test ( $p > 0.05$  considered homogeneous). In order to compare the means and medians of the markers according to the genotype, the Student's t and Mann-Whitney U tests were applied according to the distribution of variables and whether they were parametric or non-parametric, respectively. For differences between genotypes in groups, analysis of variance (ANOVA) with *post hoc* Bonferroni test and Kruskal-Wallis test were applied according to the distribution of the variables and if they were parametric or non-parametric, respectively. Qualitative variables were analyzed by frequency analysis (%) followed by the chi-square test. To test the interfering factors and independence of the risk genotype variable and the others, logistic regression analysis (Backward Wald method) was used through relative risk estimates and a 95% confidence interval (CI). Statistical analyses were performed using the SPSS Statistical Package software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), and values were considered statistically significant when  $p \leq 0.05$ .

## 3. Results

The 158 participants declared themselves as black (black/brown) regarding their skin color, being 89 (56.3%) self-declared black and 69 (43.7%) brown (Table 1). As expected, the hypertension group showed differences in age, BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, glucose, total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase. Significant differences were also observed in the oxidative stress profile of hypertensive patients who obtained significantly higher levels of AOPP, carbonyl, TBARS, and lower SOD and GPx levels. The analysis of the Val16Ala polymorphism of the MnSOD gene yielded three types of genotype variants: CC(Ala/Ala), TC(Val/Ala), and TT(Val/Val). The genotypic and allelic frequencies are in Hardy-Weinberg equilibrium ( $\chi^2 = 0.102$ ) are listed in Table 2.

The difference between genotypes within groups was performed. There was a statistically significant difference between total cholesterol levels of the Ala/Ala and Val/Ala genotypes compared to the Val/Val genotype, with Val/Val showing higher levels in the non-hypertensive group (Table 3). Oxidative stress and antioxidant defense markers were also analyzed between genotypes between hypertensive and non-hypertensive groups (Figures 1 and 2). There was a significant difference after *post hoc* Bonferroni's analysis in TAC, IMA, and TBARS. The Kruskal-Wallis revealed a considerable difference in carbonyl and NOx in hypertensive individuals (Figure 1).

The TAC presented a significant difference in the Val/Ala and Val/Val genotypes, in which Val/Ala showed higher TAC; IMA had a significant difference in the Val/Ala and Ala/Ala genotypes, in which Val/Ala genotype had increased levels; there was a notable difference in TBARS of the Val/Ala and Ala/Ala genotypes, in which Val/Ala had higher levels; carbonyl showed a significant difference for Val/Val and Ala/Ala, where the Val/Val genotype had higher levels; and Nox showed a significant difference for the Ala/Ala and Val/Val genotypes, as the Val/Val genotype had lower levels. For the non-hypertensive group, regarding oxidative stress markers, no statistically significant differences were obtained (Figure 2). The SOD Val/Val genotype was considered a risk factor regardless of the other variables for hypertension ( $p = 0.034$ ; Odds Ratio (OR) 3.2; 95% CI; 1.1-9.3; Table 4).

#### **4. Discussion**

Oxidative stress and genetic variations are believed to play important roles in endothelial dysfunction and arterial damage, which are risk factors for vascular diseases and arterial stiffness. Together with early vascular compromise, these factors are more pronounced in black populations [26]. Hypertension is not easily controlled, although several drugs are available to control blood pressure [27]; these products do not contain all the factors that contribute to developing this pathology. According to Montezano [28] and McMaster [29], oxidative stress is related to hypertension and target organ damage. Dikalova [30] reported that MnSOD inactivation contributes to the pathogenesis of hypertension since enzymatic antioxidant defenses may be intertwined with it. Our data showed that the Val16Ala polymorphism affected the levels of carbonyl, TAC, IMA, TBARS, and Nox in the hypertensive group. In addition, the SOD genotype (Val/Val) was considered an

independent risk factor for hypertension and, as there is no previous research on the effects of the SNP Val16Ala on markers of oxidative stress and systemic arterial hypertension, we consider the results reported herein as crucial in elucidating the role of these factors in controlling hypertension in the black population.

The highest concentrations of lipid and protein damage markers found in the Val/Ala and Val/Val genotypes in the hypertensive group demonstrates that the C allele allows MnSOD to be efficiently transferred into the mitochondrial matrix, in contrast to the variant T allele, which seems to cause a partial arrest of the precursor within the inner membrane and decreased formation of the active form of the enzyme [31]. Verma [32] compared lipid damage in hypertensive and normotensive individuals and observed that damage was more pronounced in hypertensive patients and that FRAP was lower in the same group. Gbadamosi [33] observed higher protein damage in hypertensive rats, and when administered an antioxidant, these values improved the oxidative state. Both authors reported the involvement of oxidative stress in hypertension, a pathology whose etiology is still not well understood but known to be an essential risk factor for cardiovascular disease.

Considering the oxidative stress generated by hypertension and added to the transfer of the enzyme into the mitochondrial matrix, which is dependent on the alleles that form the genotype, our logistic regression data can thus be understood, indicating the Val/Val genotype as an independent risk factor for hypertension.

Nitric oxide is a free radical with various physiological and pathological conditions and plays an important role as a vasodilator, vasoprotector, bronchodilator, and inflammatory mediator [34,35]. Furthermore, nitric oxide metabolites are nitrite/nitrate (NO<sub>x</sub>), representing an alternative for monitoring the health status of patients with cardiovascular diseases and even being considered a good predictor of cardiometabolic risk in black individuals [36]. The Ala/Ala genotype showed higher NO<sub>x</sub> levels than the Val/Val genotype in this study. As the C allele can enter the mitochondrial matrix more easily and make the antioxidant enzyme active, there are consequently lower concentrations of free radicals that would not damage the endothelium and not causing lower NO levels. Regarding the Val/Val genotype, there would be lower SOD2 activity, which would increase the concentrations of free

radicals and promote endothelial damage in response to decreased nitric oxide levels, which is responsible for the contraction and relaxation of the arterial wall [37] .

Serum IMA is used as a serum biomarker for cardiac ischemia; when the N-terminus of albumin is altered in response to the low oxygen environment, it forms IMA, which is also a possible marker of oxidative stress [38]. Ischemia-modified albumin was found in more significant amounts in the genotype Val/Ala than the genotype Ala/Ala, and studies have shown that IMA is higher in vascular endothelial dysfunction and oxidative stress-related diseases [39] . Considering that damage to the vascular endothelium cell membranes and that the same genotype showing higher IMA levels is the same one with higher TBARS levels, it is plausible that endothelial dysfunction occurs in individuals with the Val/Ala genotype.

Therefore, individuals with genetic variants for lower SOD activity would have difficulties controlling reactive species generated by hypertension, allowing them to reach target organs. Considering that SOD2 is the first enzyme in the antioxidant defense line, changes in its composition jeopardize the entire defense system against reactive species since other enzymes act through their substrates [40] .

The TAC is useful for analyzing the cumulative effects of antioxidants [41] ; the Val/Ala genotype had higher TAC levels than Val/Val. Abbasi [42] reported that the presence of the C allele is related to higher TAC levels when comparing the Ala/Ala+Val/Ala genotypes; the presence of just one allele of the most efficient form of the enzyme can provide a good prognosis for total antioxidant capacity since oxidative stress is present in several pathologies. Notably, one exciting finding of our study was in the non-hypertensive group, in which the Val/Val genotype had higher total cholesterol levels compared to the other genotypes. Duarte [43] reported that the Val/Val genotype was associated with the risk of having hypercholesterolemia, and the same individuals have inadequate responses to medications to control cholesterol; these authors attribute these findings as a consequence of low SOD2 activity. Deficient enzyme activity plus high cholesterol levels may lead to an unfavorable prognosis as reactive species is closely linked with atherosclerotic processes due to inducing the expression of scavenger receptors (e.g., CD-36, SRA, and LOX-1) into muscle cells and transforming them into foam cells, which, when present, indicate an early process of atherosclerosis [44] .

Despite the promising findings demonstrated herein, a limitation of this study is the difference between ages observed between both groups. Given the nature of this study (i.e., community sample), the fact that older people are diagnosed with hypertension is inherent to the diagnosis. Hence, the hypertensive group was expected to be older, which was not our goal, although it would be interesting to analyze the age cohorts using SOD2 Val16Ala genotypes and oxidative stress markers between hypertensive and non-hypertensive groups. Nevertheless, our study provides unprecedented and important data as it elucidates genetic factors in hypertension development in self-reported blacks. In conclusion, our data suggest that the Val16Ala polymorphism of the MnSOD gene was associated with hypertension, being the Val/Val genotype considered a risk for developing hypertension in black individuals and that alterations in the studied markers indicated that polymorphism affects the oxidative stress of this population.

Acknowledgment: Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel

## References

- [1] Benjamin, E.J., Blaha, M.J., Chiuve, S.E., Cushman, M., Das, S.R., Deo, R., De Ferranti, S.D., Floyd, J., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C.R., Jim'nez, M.C., Jordan, L.C., Judd, S.E., Lackland, D., Lichtman, J.H., Lisabeth, L., Liu, S., Longenecker, C.T., MacKey, R.H., Matsushita, K., Mozaffarian, D., Mussolino, M.E., Nasir, K., Neumar, R.W., Palaniappan, L., Pandey, D.K., Thiagarajan, R.R., Reeves, M.J., Ritchey, M., Rodriguez, C.J., Roth, G.A., Rosamond, W.D., Sasson, C., Towfghi, A., Tsao, C.W., Turner, M.B., Virani, S.S., Voeks, J.H., Willey, J.Z., Wilkins, J.T., Wu, J.H.Y., Alger, H.M., Wong, S.S., Muntner, P., 2017. Heart Disease and Stroke Statistics'2017 Update: A Report from the American Heart Association, *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
- [2] Banegas, J.R., Gijón-Conde, T., 2017. Epidemiology of hypertension. *Hipertens. y Riesgo Vasc.* 34, 2–4. [https://doi.org/10.1016/S1889-1837\(18\)30066-7](https://doi.org/10.1016/S1889-1837(18)30066-7)
- [3] Rivera, S.L., Martin, J., Landry, J., 2019. Acute and Chronic Hypertension: What Clinicians Need to Know for Diagnosis and Management. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 31, 97–108. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.11.008>
- [4] Barrows, I.R., Ramezani, A., Raj, D.S., 2019. Inflammation, Immunity, and Oxidative Stress in Hypertension—Partners in Crime? *Adv. Chronic Kidney Dis.* 26, 122–130. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.03.001>
- [5] Zelko, I.N., Mariani, T.J., Folz, R.J., 2002. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med.* 2002 Aug 1;33(3):337-49. doi: 10.1016/s0891-5849(02)00905-x. PMID: 12126755
- [6] Bag, A., Bag, N., 2008. Target sequence polymorphism of human manganese superoxide dismutase gene and its association with cancer risk: A review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17, 3298–3305. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0235>
- [7] Wan, X., Steven., Devalaraja., Madhav, N.S.T., Clair., Daret, K., 1994. Molecular structure and organization of the human manganese superoxide dismutase gene. **DNA and cell biology**, v.

13, n. 11, p. 1127-1136, 1994.

- [8] Tamimi, R.M., Hankinson, S.E., Spiegelman, D., Colditz, G.A., Hunter, D.J., 2004. Manganese superoxide dismutase polymorphism, plasma antioxidants, cigarette smoking, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 13, 989–996.
- [9] Sutton, A., Khoury, H., Prip-Buus, C., Capanec, C., Pessayre, D., Degoul, F., 2003. The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria. *Pharmacogenetics.* 2003 Mar;13(3):145-57. doi: 10.1097/01.fpc.0000054067.64000.8f.
- [10] Taufer, M., Peres, A., Moraes De Andrade, V., De Oliveira, G., Sá, G., Pazzato Do Canto, M.E., Ritter Dos Santos, A., Bauer, M.E., Mânica Da Cruz, I.B., 2005. Is the Va116A1a manganese superoxide dismutase polymorphism associated with the aging process? *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 60, 432–438. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.4.432>
- [11] Mitrunen, K., Sillanpää, P., Kataja, V., Eskelinen, M., Kosma, V.M., Benhamou, S., Uusitupa, M., Hirvonen, A., 2001. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 22, 827–829. <https://doi.org/10.1093/carcin/22.5.827>
- [12] Lee, S.J., Choi, M.G., Kim, D.S., Kim, T.W., 2006. Manganese superoxide dismutase gene polymorphism (V16A) is associated with stages of albuminuria in Korean type 2 diabetic patients. *Metabolism.* 2006 Jan;55(1):1-7. doi: 10.1016/j.metabol.2005.04.030. PMID: 16324912.
- [13] Myburgh, C., Huisman, H.W., Mels, C.M.C., 2019. Cardiovascular reactivity and oxidative stress in young and older adults: the African-PREDICT and SABPA studies. *Blood Press.* 28, 229–238. <https://doi.org/10.1080/08037051.2019.1609348>
- [14] Malachias, M.V.B., Souza, W.K.S.B., Plavnik, F.L., Rodrigues, C.I.S., Brandão, A.A., Neves, M.F.T., Bortolotto, L.A., Franco, R.J.S., Poli-de-Figueiredo, C.E., Jardim, P.C.B.V., Amodeo, C., Barbosa, E.C.D., Koch, V., Gomes, M.A.M., Paula, R.B., Póvoa, R.M.S., Colombo, F.C., Ferreira Filho, S., Miranda, R.D., Machado, C.A., Nobre, F., Nogueira, A.R., Mion Júnior, D., Kaiser, S., Forjaz, C.L.M., Almeida, F.A., Martim, J.F.V., Sass, N., Drager, L.F., Muxfeldt, E., Bodanese, L.C., Feitosa, A.D., Malta, D., Fuchs, S., Magalhães, M.E., Oigman, W., Moreira Filho, O., Pierin, A.M.G., Feitosa, G.S., Bortolotto, M.R.F.L., Magalhães, L.B.N.C., Silva, A.C.S., Ribeiro, J.M., Borelli, F.A.O., Gus, M., Passarelli Júnior, O., Toledo, J.Y., Salles, G.F., Martins, L.C., Jardim, T.S.V., Guimarães, I.C.B., Antonello, I.C., Lima Júnior, E., Matsudo, V., Silva, G.V., Costa, L.S., Alessi, A., Scala, L.C.N., Coelho, E.B., Souza, D., Lopes, H.F., Gowdak, M.M.G., Cordeiro Júnior, A.C., Torloni, M.R., Klein, M.R.S.T., Nogueira, P.K., Lotaif, L.A.D., Rosito, G.B.A., Moreno Júnior, H. Brazilian Guideline and Arterial Hypertension. ISSN-0066-782X.Vol107, Nº3, Supl.3, september 2016 McMaster, W.G., Kirabo, A., Madhur, M.S., Harrison, D.G., 2015. Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage. *Circ. Res.* 116, 1022–1033. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303697>
- [15] Friedewald, W.T., Levy, R.I., Fredrickson, D.S., 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972 Jun;18(6):499-502. PMID: 4337382.
- [16] Tatsch, E., Bochi, G.V., Pereira, R. da S., Kober, H., Agertt, V.A., Anraku de Campos, M.M., Gomes, P., Duarte, M.M.M.F., Moresco, R.N., 2011. A simple and inexpensive automated technique for measurement of serum nitrite/nitrate. *Clin. Biochem.* 44, 348–350. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.12.011>
- [17] Kaefer, M., Piva, S.J., De Carvalho, J.A.M., Da Silva, D.B., Becker, A.M., Coelho, A.C., Duarte, M.M.M.F., Moresco, R.N., 2010. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin. Biochem.* 43, 450–454. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.11.018>
- [18] Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric

- acid reaction. *Anal. Biochem.* 95, 351–358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
- [19] Levine, R.L., 2002. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radic. Biol. Med.* 32, 790–796. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00765-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00765-7)
- [20] Aebi, H., 1984. [13] Catalase in Vitro. *Methods Enzymol.* 105, 121–126. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3) Anwaruddin, S., Januzzi, J.L., Jr, Baggish, A.L., Lewandrowski, E.L., Lewandrowski, K.B., 2005. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *Am J Clin Pathol.* 2005 Jan;123(1):140-5. doi: 10.1309/4bctg5ucymqfwblr. PMID: 15762290.
- [21] Barbosa, K.B.F., Costa, N.M.B., De Cássia Gonçalves Alfenas, R., De Paula, S.O., Minim, V.P.R., Bressan, J., 2010. Estresse oxidativo: Conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev. Nutr.* 23, 629–643. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>
- [22] Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem.* 1996 Jul 15;239(1):70-6. doi: 10.1006/abio.1996.0292. PMID: 8660627.
- [23] Hanasand, M., Omdal, R., Norheim, K.B., Gøransson, L.G., Brede, C., Jonsson, G., 2012. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clin. Chim. Acta* 413, 901–906. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.01.038>
- [24] Erel, O., 2005. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin. Biochem.* 38, 1103–1111. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008>
- [25] Erel, O., 2004. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin. Biochem.* 37, 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2003.10.014>
- [26] Kandala, N.B., Tigbe, W., Manda, S.O., Stranges, S., 2013. Geographic variation of hypertension in sub-Saharan Africa: A case study of South Africa. *Am. J. Hypertens.* 26, 382–391. <https://doi.org/10.1093/ajh/hps063>
- [27] Byrd, J.B., Zeng, C., Tavel, H.M., Magid, D.J., O'Connor, P.J., Margolis, K.L., Selby, J. V., Ho, P.M., 2011. Combination therapy as initial treatment for newly diagnosed hypertension. *Am. Heart J.* 162, 340–346. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.05.010>
- [28] Montezano, A.C., Dulak-Lis, M., Tsiropoulou, S., Harvey, A., Briones, A.M., Touyz, R.M., 2015. Oxidative stress and human hypertension: Vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can. J. Cardiol.* 31, 631–641. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.02.008>
- [29] McMaster, W.G., Kirabo, A., Madhur, M.S., Harrison, D.G., 2015. Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage. *Circ. Res.* 116, 1022–1033. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303697>
- [30] Dikalova, A.E., Itani, H.A., Nazarewicz, R.R., McMaster, W.G., Flynn, C.R., Uzhachenko, R., Fessel, J.P., Gamboa, J.L., Harrison, D.G., Dikalov, S.I., 2017. Sirt3 impairment and SOD2 hyperacetylation in vascular oxidative stress and hypertension. *Circ. Res.* 121, 564–574. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310933>
- [31] Sutton, A., Imbert, A., Igoudjil, A., Descatoire, V., Cazanave, S., Pessayre, D., Degoul, F., 2005. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability. *Pharmacogenet. Genomics* 15, 311–319. <https://doi.org/10.1097/01213011-200505000-00006>
- [32] Verma, M.K., Jaiswal, A., Sharma, P., Kumar, P., Singh, A.N., 2019. Oxidative stress and biomarker of TNF- $\alpha$ , MDA and FRAP in hypertension. *J. Med. Life* 12, 253–259.

<https://doi.org/10.25122/jml-2019-0031>

- [33] Gbadamosi, I.T., Opatola, D.G., Oyagbemi, A., Ajibade, T.O., Bolaji-Alabi, F.B., Omobowale, T.O., Saba, A.B., Adedapo, A.A., Yakubu, M.A., Oguntibeju, O.O., 2020. Methanol extract of *Caesalpinia benthiana* normalizes blood pressure and attenuates oxidative stress in uninephrectomized hypertensive rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2020 Sep 14;32(2):109-119. doi: 10.1515/jbcpp-2020-0065. PMID: 32920540
- [34] Mian, A.I., Aranke, M., Bryan, N.S., 2013. Nitric Oxide and its Metabolites in the Critical Phase of Illness: Rapid Biomarkers in the Making. *Open Biochem. J.* 7, 24–32. <https://doi.org/10.2174/1874091x01307010024>
- [35] Zhang, X., Lynch, A.I., Davis, B.R., Ford, C.E., Boerwinkle, E., Eckfeldt, J.H., Leiendecker-Foster, C., Arnett, D.K., 2012. Pharmacogenetic association of nos3 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension: The genhat study. *PLoS One* 7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034217>
- [36] Piccoli J. 2015. Association between nitrite/nitrate and metabolic risk in blacks. *Arch Med.* 8:1
- [37] Incalza, M.A., D’Oria, R., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L., Giorgino, F., 2018. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul. Pharmacol.* 100, 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
- [38] Anwaruddin S, Januzzi JL, Jr, Baggish, Lewandrowski EL, Lewandrowski KB. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *Am J Clin Pathol.* 2005;123:140–5.
- [39] Savci, U., Senel, E., Oztekin, A., Sungur, M., Erel, O., Neselioglu, S., 2020. Ischemia-modified albumin as a possible marker of oxidative stress in patients with telogen effluvium. *An. Bras. Dermatol.* 95, 447–451. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.01.005>
- [40] Carter, J.D., Madamanchi, N.R., Stouffer, G.A., Runge, M.S., Cascio, W.E., Tong, H., 2018. Ultrafine particulate matter exposure impairs vasorelaxant response in superoxide dismutase 2-deficient murine aortic rings. *J. Toxicol. Environ. Heal. - Part A Curr. Issues* 81, 106–115. <https://doi.org/10.1080/15287394.2017.1420504>
- [41] Daneshzad, E., Tehrani, H., Bellissimo, N., Azadbakht, L., 2020. Dietary Total Antioxidant Capacity and Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5471316>
- [42] Abbasi, M., Daneshpour, M.S., Hedayati, M., Mottaghi, A., Pourvali, K., Azizi, F., 2019. Dietary Total Antioxidant Capacity and the Risk of Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Nested Case-Control Study in the Tehran Lipid Glucose Study. *J. Ren. Nutr.* 29, 394–398. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.11.008>
- [43] Duarte, T., Da Cruz, I.B.M., Barbisan, F., Capelleto, D., Moresco, R.N., Duarte, M.M.M.F., 2016. The effects of rosuvastatin on lipid-lowering, inflammatory, antioxidant and fibrinolytics blood biomarkers are influenced by Val16Ala superoxide dismutase manganese-dependent gene polymorphism. *Pharmacogenomics J.* 16, 501–506. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.91>
- [44] Kattoor, A.J., Pothineni, N.V.K., Palagiri, D., Mehta, J.L., 2017. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 19. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>



**Table1** Baseline characteristics of studied populations.

Parameter	Hypertensives (n=100)	Non Hypertensives (n=58)	p
Age	51.16 ± 19.91	37.16 ± 13.62	<0.001 <sup>a</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.24 ± 6.17	28.93 ± 4.80	0.002 <sup>b</sup>
SPB (mmHg)	142.41 ± 27.47	125.60 ± 20.51	<0.001 <sup>b</sup>
DPB (mmHg)	91.53 ± 18.03	82.26 ± 14.46	0.001 <sup>b</sup>
Glucose (mg/dL)	138.44 ± 45.24	115.80 ± 18.44	0.002 <sup>b</sup>
Total cholesterol (mg/dL)	192.47 ± 45.94	174.08 ± 34.99	0.004 <sup>b</sup>
Triglycerides (mg/dL)	156.13 ± 70.21	124.80 ± 82.14	0.007 <sup>b</sup>
HDL- cholesterol (mg/dL)	45.40 ± 10.01	51.60 ± 10.05	0.031 <sup>b</sup>
LDL-cholesterol (mg/dL)	117.63 ± 43.30	97.52 ± 31.11	<0.001 <sup>b</sup>
Ast (U/L)	29.88 ± 11.66	26.46 ± 9.73	0.013 <sup>b</sup>
Alt (U/L)	12.31 ± 5.67	11.10 ± 7.72	0.036 <sup>b</sup>
Ggt (U/L)	28.16 ± 17.93	26.10 ± 13.52	0.486 <sup>b</sup>
Tac (mmol Trolox Equivalent/L)	0.27 ± 0.14	0.26 ± 0.13	0.602 <sup>a</sup>
Tos (mmol Trolox Equivalent/L)	84.53 ± 47.79	53.20 ± 43.80	0.053 <sup>b</sup>
Nox (µmol/L)	133.89 ± 54.73	159.24 ± 87.38	0.074 <sup>b</sup>
Ima (ABSU)	0.51 ± 0.17	0.58 ± 0.31	0.057 <sup>a</sup>
Aopp (µmol/L)	77.74 ± 40.58	63.86 ± 37.98	0.036 <sup>a</sup>
Frap (µmol/L)	736.2 ± 76.53	908.60 ± 554.65	0.806 <sup>b</sup>
Carbonyl (nmol/mg.prot)	6.37 ± 2.71	4.42 ± 1.58	0.002 <sup>b</sup>
Tbars (nmol/mg.prot)	28.61 ± 11.06	24.53 ± 9.13	0.045 <sup>a</sup>
Catalase (U/mg prot)	55.54 ± 13.17	56.96 ± 14.35	0.529 <sup>a</sup>
Sod(U/gHb)	0.17 ± 0.04	0.20 ± 0.04	<0.001 <sup>a</sup>
GPX(U/mg.prot)	1716.69 ± 180.17	1840.64 ± 119.73	0.031 <sup>b</sup>

a: Student's t-test; b: Mann – Whitney. Data are presented as mean ± standard deviation (a). median and interquartile range (b) BMI, body mass index; SPB, systolic blood pressure; DPB, diastolic blood pressure; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase; GGT, g-glutamyl transferase; TAC, total antioxidant capacity; TOS, total oxidative state; NOx, Nitric Oxide Metabolites; IMA, Ischemia-modified Albumin; AOPP, Advanced Oxidation Protein Products; FRAP, Ferric Reducing Ability of Plasma

**Table 2** Genotype and allele frequencies os the MnSOD Ala16Val polymorphism compared between hypertensives and non hypertensives subjects.

	Hypertensive (n=100)	Non hypertensive (n=58)	p
<b>GENOTYPE</b>			
Ala/Ala	24 (24.0%)	15 (25.9%)	0.84
Val/Ala	53 (53.0%)	28 (48.3%)	
Val/Val	23 (23.0%)	15 (25.9%)	
<b>ALLELE FREQUENCY</b>			
T	101 (50.5%)	58 (50%)	
C	99 (49.5%)	58 (50%)	

Results are given as n (%). X<sup>2</sup> analysis p-value

**Table 3** Anthropometric characteristics, age and blood pressure in the MnSOD Ala16Val genotypes in hypertensive and non hypertensive groups

Variables	Genotypes hipertensives (N=100)			P	Genotype Non Hipertensive (N=58)			P
	Ala/Ala	Val/Ala	Val/Val		Ala/Ala	Val/Ala	Val/Val	
Age	48.58 ± 14.34	52.08 ± 12.15	51.74 ± 13.31	0.535 <sup>a</sup>	32.73 ± 11.23	38.75 ± 15.06	38.60 ± 12.77	0.350 <sup>a</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.90 ± 5.69	32.40 ± 6.11	31.40 ± 6.92	0.486 <sup>b</sup>	28.77 ± 5.67	29.37 ± 4.76	28.18 ± 4.33	0.486 <sup>b</sup>
SPB (mmHg)	132.05 ± 15.84	149.98 ± 30.61	137.90 ± 25.37	0.111 <sup>b</sup>	117.27 ± 16.34	127.58 ± 20.82	128.69 ± 22.57	0.111 <sup>b</sup>
DPB (mmHg)	85.74 ± 16.79	93.20 ± 18.23	94.15 ± 18.69	0.342 <sup>b</sup>	76.91 ± 12.27	85.81 ± 15.25	79.69 ± 13.53	0.342 <sup>b</sup>
Glucose (mg/dL)	152.21 ± 69.51	139.95 ± 53.53	130.85 ± 34.61	0.921 <sup>b</sup>	106.82 ± 11.74	116.65 ± 19.20	110.85 ± 12.63	0.921 <sup>b</sup>
Total cholesterol (mg/dL)	186.95 ± 59.74	189.91 ± 39.48	187.50 ± 42.74	0.347 <sup>b</sup>	167.00 ± 43.78	165.86 ± 29.99	194.91 ± 25.90	0.045 <sup>b</sup>
Triglycerides (mg/dL)	127.68 ± 48.01	146.39 ± 48.56	151.35 ± 49.15	0.239 <sup>b</sup>	96.42 ± 28.25	116.38 ± 42.24	132.08 ± 57.52	0.066 <sup>b</sup>
HDL- cholesterol (mg/dL)	47.05 ± 10.91	46.39 ± 10.74	46.90 ± 9.55	0.491 <sup>b</sup>	52.45 ± 13.18	47.69 ± 8.58	58.85 ± 12.46	0.491 <sup>b</sup>
LDL-cholesterol (mg/dL)	117.53 ± 60.86	112.93 ± 35.23	113.35 ± 29.20	0.467 <sup>b</sup>	93.73 ± 34.26	90.73 ± 21.98	107.92 ± 28.06	0.467 <sup>b</sup>
Ast (U/L)	25.89 ± 8.12	31.05 ± 13.60	31.35 ± 9.64	0.207 <sup>b</sup>	24.27 ± 6.80	26.42 ± 8.97	28.38 ± 10.15	0.207 <sup>b</sup>
Alt (U/L)	10.47 ± 4.34	13.00 ± 6.43	12.00 ± 3.42	0.363 <sup>b</sup>	11.10 ± 5.46	10.18 ± 3.44	10.09 ± 4.18	0.918 <sup>b</sup>
Ggt (U/L)	33.84 ± 19.84	28.96 ± 15.73	26.70 ± 20.08	0.328 <sup>b</sup>	21.67 ± 11.93	26.31 ± 10.99	30.23 ± 12.22	0.154 <sup>b</sup>

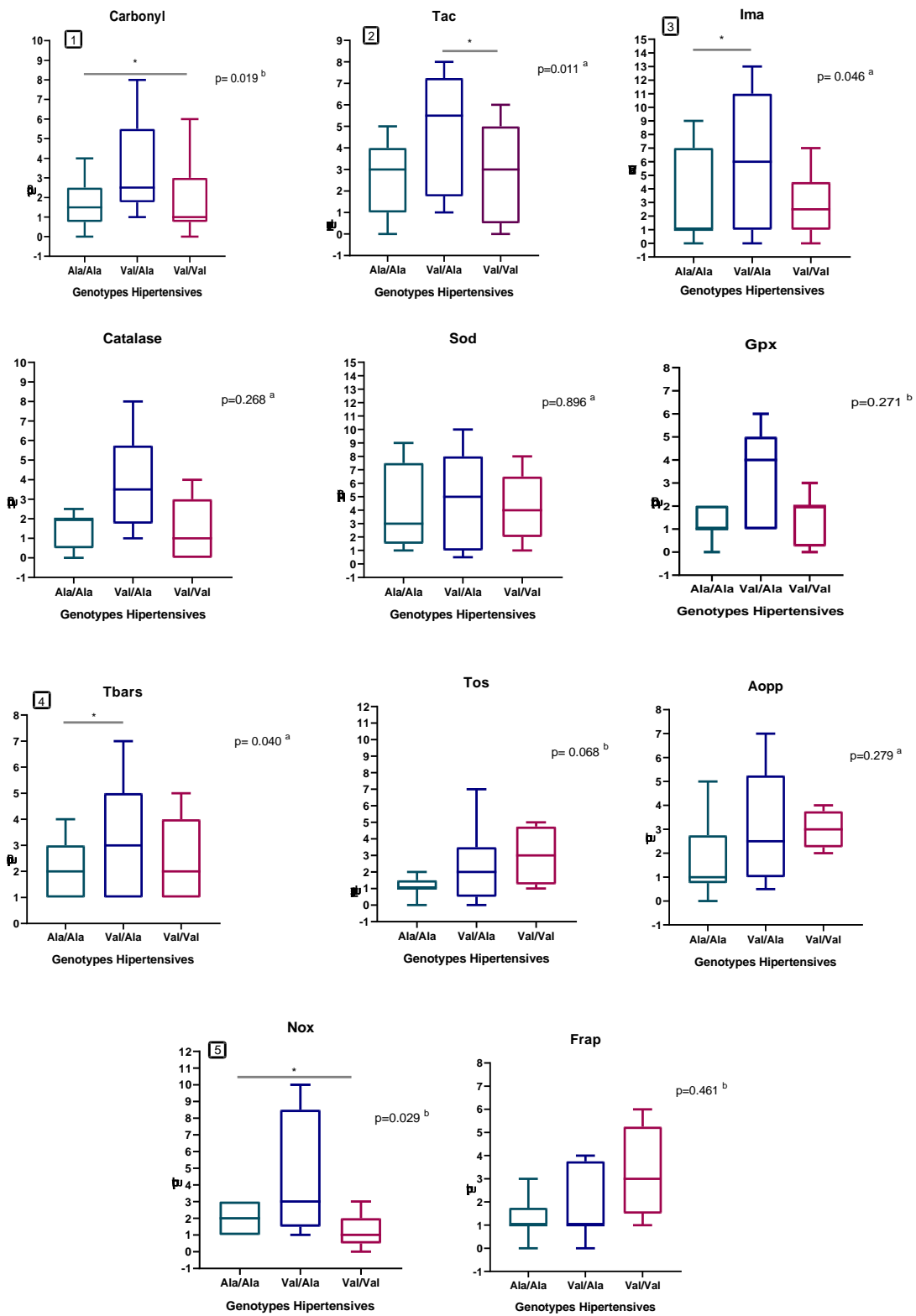
a: ANOVA; b: Kruskal-Wallis Test. Data are presented as mean ± standard deviation, median and interquartile range. BMI, body mass index; SPB, systolic blood pressure; DPB, diastolic blood pressure. ; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase; GGT, g-glutamyl transferase

**Table 4** Logistic regression and proportional hazards analyses.

End point	Model variables	Multivariate analysis		
		OR	95%CI	P-value
Risk of hipertension	Tac: Ima: Carbonyl: Tbars SOD2 genotype: Val/Val vs Val/Ala vs Ala/Ala	3.2	1.1-9.3	0.034

NOTE: Odds ratios (OR) or hazard ratio > 1 or < 1 indicate an increased or decreased risk, respectively.

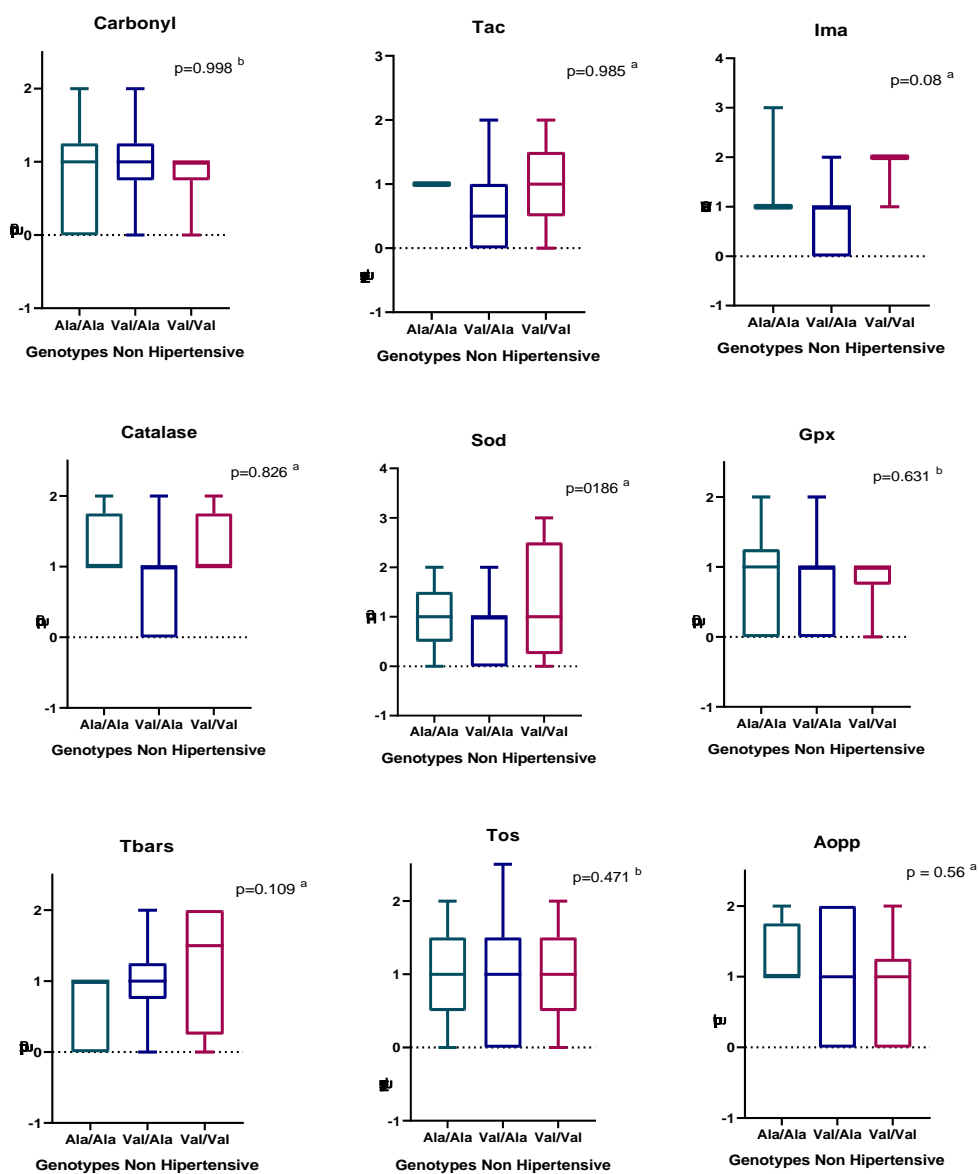
**Figure 1 . Antioxidant defense markers and Oxidative damage markers in hypertensive.**

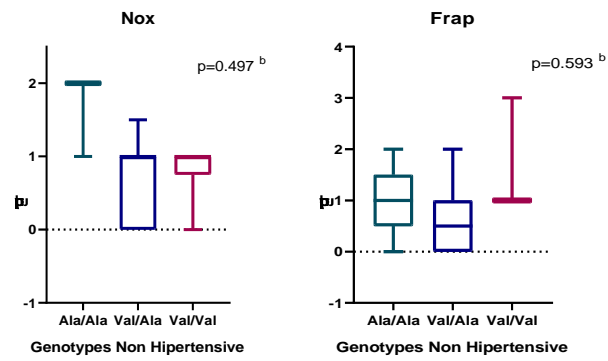


a: ANOVA; b: Kruskal-Wallis Test. Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation, followed by Bonferroni's post-hoc median and interquartile range. Values with different letters are significantly different ( $p < 0.05$ ). TAC, total antioxidant capacity and total oxidative state; IMA, Ischemia-modified Albumin; TOS, total oxidative state; AOPP, Advanced Oxidation Protein Products; NOx, Nitric Oxide Metabolites; FRAP, Ferric Reducing Ability of Plasma.

- 1- Significant difference from Val/Val genotype and Ala/Ala genotype;
- 2- Significant difference from Val/Ala genotype and Val/Val genotype by post hoc Bonferroni's;
- 3- Significant difference from Val/Ala genotype and Ala/Ala genotype by post hoc Bonferroni's;
- 4- Significant difference from Val/Ala genotype and Ala/Ala genotype by post hoc Bonferroni's;
- 5- Significant difference from Ala/Ala genotype and Val/Val genotype.

**Figure 2 .** Antioxidant defense markers and Oxidative damage markers in non hypertensive.





a: ANOVA; b: Kruskal-Wallis Test. Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation, followed by Bonferroni's post-hoc median and interquartile range. Values with different letters are significantly different ( $p < 0.05$ ). TAC, total antioxidant capacity and total oxidative state; IMA, Ischemia-modified Albumin; TOS, total oxidative state; AOPP, Advanced Oxidation Protein Products; NOx, Nitric Oxide Metabolites; FRAP, Ferric Reducing Ability of Plasma.

## Parte III

### Discussão geral:

A hipertensão é um problema de saúde pública, pela sua alta prevalência e é uma patologia de difícil controle, causando morbidade e mortalidade cardiovascular. É uma doença crônica com condições clínicas desenvolvida por vários fatores de risco modificáveis (Dikalova et al., 2017).

A hipertensão em negros é mais difícil de ser controlada, complicações renais e cardiovasculares ocorrem com maior frequência nessa população quando comparado com caucasianos. Há estudos relatando a ineficácia de alguns medicamentos na população negra, como, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina. Essa ineficácia possivelmente se deve a diferenças étnicas no metabolismo e no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Variantes genéticas na família de enzimas do citocromo P450 que são responsáveis pela biotransformação dos medicamentos também podem estar envolvidas (Helmer et al., 2018).

O presente estudo demonstrou que indivíduos com o genótipo SOD2 Val/Val tem maiores concentrações de carbonilação de proteínas, uma baixa capacidade antioxidante total e menores níveis de óxido nítrico demonstrando sua possível relação com marcadores no sangue de estresse oxidativo na população estudada. Além disso observamos que, SOD2 Val/Val foi fator de risco independente para hipertensão em negros, ou seja um novo marcador para hipertensão esta população. Através desses achados pode-se observar uma nova via que pode favorecer o descontrole da pressão arterial na população negra, sendo a presença da variante ValSOD2 um fator de risco extra no controle provavelmente, associado a outros fatores ainda não estudados.

Em mulheres diabéticas já foi observado que o mesmo genótipo foi associado a um maior risco de doença cardíaca coronariana e menores defesas antioxidantes (Jones et al., 2010). O alelo Ala, favorece a locomoção da SOD2 para o interior da mitocôndria, tornando-a mais eficiente quando comparado ao alelo Val (Sutton et al., 2003).

O estresse oxidativo está envolvido na hipertensão de uma forma geral, contudo, não existem terapias antioxidantes para auxiliar no controle da pressão arterial. Sabe-se que compostos que atuam mimetizando as enzimas antioxidantes possuem um prognóstico favorável em relação a hipertensão, reduzindo efetivamente os níveis pressóricos (Tao et al., 2014).

A enzima SOD2 torna-se inativa quando acetilada. Sabe-se que na mitocôndria existe a presença de uma sirtuína (Sirt3) de classe 1 que tem atividade desacetilase. Portanto existem estudos demonstrando que com o passar dos anos a expressão de Sirt3 diminui, com isso maiores concentrações de SOD2 inativa, por esse motivo 70% da população depois dos 70 anos desenvolvem hipertensão e uma curiosidade é que a expressão de SOD2 não seja alterada com o passar dos anos (Chaundhry et al.,2012). A depleção de Sirt3 resulta em uma SOD2 acetilada, o que aumenta os níveis de  $O_2^-$  mitocondrial, diminuindo a produção de óxido nítrico, e desencadeando uma hipertensão. He e colaboradores (2019), relataram que a hipertensão interfere nos níveis de Sirt3, promovendo um aumento de espécies reativas mitocondriais (mtROS), o que leva a uma baixa capacidade de regeneração endotelial em células progenitoras endoteliais.

Bresciani e colaboradores (2013) relataram uma menor eficiência da SOD2 com o genótipo Val/Val, o que pode levar ao aumento do ânion radical superóxido o qual rapidamente reage com óxido nítrico formando peroxinitrito, este que por sua vez tem que tem afinidade com lipídeos o que promove danos nas membranas celulares, dificultando a regeneração celular, principalmente das células endoteliais.

A presença do Alelo Val foi associado a alto risco de desenvolver doenças metabólicas como a hipercolesterolemia a qual é um fator de risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A hipercolesterolemia é controlada por alguns medicamentos, sendo a rosuvastatina o medicamento mais utilizado, sua efetividade foi estudada em pacientes com o polimorfismo Val16Ala e observou-se que pacientes com o genótipo Val/Val apresentaram uma resposta atenuada ao medicamento quando comparado com demais genótipos (Duarte et al., 2016). O genótipo Val/Val tem sido associado a doenças cardiometabólicas, justamente por formar uma SOD2 menos eficiente aumentando as concentrações de espécies reativas as quais reagirão com lipídeos presentes nas membranas das organelas e

também na membrana plasmática ocorrendo então o processo denominado lipoperoxidação, causando danos celulares (Costa et al., 2018).

Entretanto, salienta-se que muitos estudos envolvendo o polimorfismo MnSOD Va16Ala demonstram resultados controversos quanto aos genótipos e o desenvolvimento ou progressão de doenças. Estudos epidemiológicos descrevem a associação do genótipo Ala/Ala ao câncer de próstata, Linfoma não-Hodkin, câncer de mama (Taufe et al., 2005; Wang et al., 2006; Bica et al., 2009). Liu e colaboradores (2009) relatou que o alelo Ala quando presente é um fator protetor contra o desenvolvimento de nefropatia diabética.

O polimorfismo pode estar associado ao processo de envelhecimento, visto que o mesmo pode provocar um desequilíbrio no sistema redox, um estudo analisou a relação do polimorfismo com o processo de envelhecimento e não obteve nenhum dado significativo em relação ao envelhecimento, mas mostrou que o genótipo Ala/Ala foi associado a um perfil de imunossenescência e também a danos no DNA (Taufe et al., 2005).

Não há dados na literatura envolvendo o polimorfismo com a hipertensão em negros, sendo, desta forma, os resultados aqui apresentados, inéditos. Uma limitação no nosso estudo é que o grupo hipertenso tem uma faixa etária maior, o que pode favorecer o aumento de radicais livres neste grupo, como é um estudo realizado na comunidade, e a hipertensão tende a ser mais prevalente em pessoas com mais idade, seria interessante avaliar coortes de idade usando os 3 genótipos. Contudo, apesar dos fatores limitantes considera-se os resultados aqui obtidos promissores para elucidação dos efeitos da variante Val/Val da SOD-2 como fator de risco independente para hipertensão em negros e que medidas de controle e prevenção da hipertensão devem ser priorizadas nesse grupo.



## **CONCLUSÃO**

Os dados apresentados mostram que o polimorfismo Val16Ala do gene MnSOD está associado à hipertensão, sendo o genótipo Val/Val considerado fator de risco independente de outras variáveis para hipertensão nesta população estudada e alterações nos marcadores estudados indicaram que o polimorfismo afeta o estresse oxidativo nesta população.

## **PERSPECTIVAS**

Os resultados obtidos nesta pesquisa trazem informações importantes, porém estudos adicionais deste gene poderiam auxiliar como a avaliação da expressão do gene da SOD2 nesses indivíduos e também avaliar outros polimorfismos genéticos como do óxido nítrico sintase endotelial que é muito relevante nesta abordagem do estudo da hipertensão, devido ao controle que o endotélio desempenha nesta função. Outra importante abordagem estaria relacionada a polimorfismos em enzimas que biotransformam medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão na população negra.

## REFERÊNCIAS

- AL GHORANI, H., KULENTHIRAN, S., LAUDER, L., BÖHM, M., MAHFOUD, F., 2021. **Hypertension trials update.** *J. Hum. Hypertens.* 35, 398–409. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00477-1>
- AMBROSONE, C. B. et al. **Manganese superoxide dismutase (MnSOD) genetic polymorphism, dietary antioxidants, and risk of breast cancer.** *Cancer Res*, v. 59, n. 3, p. 602-606, 1999.
- ARMALY, Z., ASSADY, S., ABASSI, Z., 2013. **Corin: A new player in the regulation of salt-water balance and blood pressure.** *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 22, 713–722. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000435609.35789.32>
- AYUB, S.G., AYUB, T., KHAN, S.N., DAR, R., ANDRABI, K.I., 2011. **Reduced nitrate level in individuals with hypertension and diabetes.** *J. Cardiovasc. Dis. Res.* 2, 172–176. <https://doi.org/10.4103/0975-3583.85264>
- BAG, A., BAG, N., 2008. **Target sequence polymorphism of human manganese superoxide dismutase gene and its association with cancer risk: A review.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17, 3298–3305. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0235>
- BAKALOVA, R. et al. **Tissue redox activity as a hallmark of carcinogenesis: from early to terminal stages of cancer.** *Clin Cancer Res*, v. 19, n.9, p. 2503-2517, 2013
- BANDAY, A.A., FAZILI, F.R., LOKHANDWALA, M.F., 2007. **Oxidative stress causes renal dopamine D1 receptor dysfunction and hypertension via mechanisms that involve nuclear factor- $\kappa$ B and protein kinase C.** *J. Am. Soc. Nephrol.* 18, 1446–1457. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006121373>
- BARBOSA, K.B.F., COSTA, N.M.B., DE CÁSSIA GONÇALVES ALFENAS, R., DE PAULA, S.O., MINIM, V.P.R., BRESSAN, J., 2010. **Estresse oxidativo: Conceito, implicações e fatores modulatórios.** *Rev. Nutr.* 23, 629–643. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>
- BARROSO, W.K.S., RODRIGUES, C.I.S., BORTOLOTO, L.A., MOTA-GOMES, M.A., BRANDÃO, A.A., DE MAGALHÃES FEITOSA, A.D., MACHADO, C.A., POLI-DE-FIGUEIREDO, C.E., AMODEO, C., MION JÚNIOR, D., BARBOSA, E.C.D., NOBRE, F., GUIMARÃES, I.C.B., VILELA-MARTIN, J.F., YUGAR-TOLEDO, J.C., MAGALHÃES, M.E.C., NEVES, M.F.T., JARDIM, P.C.B.V., MIRANDA, R.D., DOS SANTOS PÓVOA, R.M., FUCHS, S.C., ALESSI, A., DE LUCENA, A.J.G., AVEZUM, A., SOUSA, A.L.L., PIO-ABREU, A., SPOSITO, A.C., PIERIN, A.M.G., DE PAIVA, A.M.G., DE SOUZA SPINELLI, A.C., DA ROCHA NOGUEIRA, A., DINAMARCO, N., EIBEL, B., DE MORAES FORJAZ, C.L., DE OLIVEIRA ZANINI, C.R., DE SOUZA, C.B., MORAES DE SOUZA, D. DO S., NILSON, E.A.F., DE ASSIS COSTA, E.F., DE FREITAS, E.V., DA ROSA DUARTE, E., MUXFELDT, E.S., LIMA JÚNIOR, E., CAMPANA, E.M.G., CESARINO, E.J., MARQUES, F., ARGENTA, F., CONSOLIM-COLOMBO, F.M., BAPTISTA, F.S., DE ALMEIDA, F.A., DE OLIVEIRA BORELLI, F.A., FUCHS, F.D., PLAVNIK, F.L., SALLES, G.F., FEITOSA, G.S., DA SILVA, G.V., GUERRA, G.M., MORENO JÚNIOR, H., FINIMUNDI, H.C., DE CARLOS BACK, I.,

DE OLIVEIRA FILHO, J.B., GEMELLI, J.R., MILL, J.G., RIBEIRO, J.M., DAUD LOTAIF, L.A., DA COSTA, L.S., MAGALHÃES, L.B.N.C., DRAGER, L.F., MARTIN, L.C., SCALA, L.C.N., ALMEIDA, M.Q., GOWDAK, M.M.G., KLEIN, M.R.S.T., MALACHIAS, M.V.B., KUSCHNIR, M.C.C., PINHEIRO, M.E., DE BORBA, M.H.E., FILHO, O.M., PASSARELLI JÚNIOR, O., COELHO, O.R., DE OLIVEIRA VITORINO, P.V., RIBEIRO JUNIOR, R.M., ESPORCATTE, R., FRANCO, R., PEDROSA, R., MULINARI, R.A., DE PAULA, R.B., OKAWA, R.T.P., ROSA, R.F., DO AMARAL, S.L., FERREIRA-FILHO, S.R., KAISER, S.E., DE SOUZA VEIGA JARDIM, T., GUIMARÃES, V., KOCH, V.H., OIGMAN, W., NADRUZ, W., 2021. **Brazilian guidelines of hypertension - 2020**. Arq. Bras. Cardiol. 116, 516–658. <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>

BENJAMIN, E.J., VIRANI, S.S., CALLAWAY, C.W., CHAMBERLAIN, A.M., CHANG, A.R., CHENG, S., CHIUVE, S.E., CUSHMAN, M., DELLING, F.N., DEO, R., DE FERRANTI, S.D., FERGUSON, J.F., FORNAGE, M., GILLESPIE, C., ISASI, C.R., JIMÉNEZ, M.C., JORDAN, L.C., JUDD, S.E., LACKLAND, D., LICHTMAN, J.H., LISABETH, L., LIU, S., LONGENECKER, C.T., LUTSEY, P.L., MACKAY, J.S., MATCHAR, D.B., MATSUSHITA, K., MUSSOLINO, M.E., NASIR, K., O'FLAHERTY, M., PALANIAPPAN, L.P., PANDEY, A., PANDEY, D.K., REEVES, M.J., RITCHEY, M.D., RODRIGUEZ, C.J., ROTH, G.A., ROSAMOND, W.D., SAMPSON, U.K.A., SATOU, G.M., SHAH, S.H., SPARTANO, N.L., TIRSCHWELL, D.L., TSAO, C.W., VOEKS, J.H., WILLEY, J.Z., WILKINS, J.T., WU, J.H.Y., ALGER, H.M., WONG, S.S., MUNTNER, P., 2018. **Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association, Circulation**. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>

BICA, C.G. et al. **MnSOD Gene Polymorphism Association with Steroid-Dependent Cancer**. Pathol Oncol Res.v.15, p.19-24, 2009.

BIESALSKI, H. K. **Free radical theory of aging**. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, v. 5, n. 1, p. 5-10, 2002.

Brasil. **Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Departamento de Apoio à Gestão Participativa e ao Controle Social. Política Nacional de Saúde Integral da População Negra : uma política para o SUS / Ministério da Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa, Departamento de Apoio à Gestão Participativa e ao Controle Social. – 3. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2017.**

BRESCIANI, G., CRUZ, I.B.M., DE PAZ, J.A., CUEVAS, M.J., GONZÁLEZ-GALLEGO, J., 2013. **The MnSOD Ala16Val SNP: Relevance to human diseases and interaction with environmental factors**. Free Radic. Res. 47, 781–792. <https://doi.org/10.3109/10715762.2013.836275>

CERIELLO, A., 2008. **Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension**. Diabetes Care 31 Suppl 2. <https://doi.org/10.2337/dc08-s245>

CHAUDHRY KN, CHAVEZ P, GASOWSKI J, GRODZICKI T, MESSERLI FH. **Hipertensão no idoso: Algumas considerações práticas.** Cleve Clin J Med. 2012; 79 :694-704.

CLARK 3rd, D.; COLONTONIO, LD.; MIN, Y.; HALL, ME.;ZHAO, H. , MENTZ, R et al. **Population-Attributable Risk for Cardiovascular Disease Associated With Hypertension in Black Adults.** JAMA Cardiol, v. 4, n.12, p. 1194-1202, 2019.

COSTA, F., BARBISAN, F., ASSMANN, C.E., SEEHABER, A.D., DUARTE, M.H.M.T., DUARTE, M.M.M.F., CRUZ, I.B.M. DA, 2018. **Influence of Val16Ala-SOD2 polymorphism on sperm quality parameters.** Hum. Fertil. 21, 212–219. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1339916>

CROWLEY, S.D., GURLEY, S.B., HERRERA, M.J., RUIZ, P., GRIFFITHS, R., KUMAR, A.P., KIM, H.S., SMITHIES, O., LE, T.H., COFFMAN, T.M., 2006. **Angiotensin II causes hypertension and cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney.** Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 103, 17985–17990. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605545103>

DEDOUSSIS, G. V. et al. **Age-dependent dichotomous effect of superoxide dismutase Ala16Val polymorphism on oxidized LDL levels.** Exp Mol Med, v. 40, n. 1, p. 27-34, 2008.

DE LEEUW, P.W., BISOGNANO, J.D., BAKRIS, G.L., NADIM, M.K., HALLER, H., KROON, A.A., 2017. **Sustained Reduction of Blood Pressure with Baroreceptor Activation Therapy: Results of the 6-Year Open Follow-Up.** Hypertension 69, 836–843. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09086>

DIKALOVA, A.E., ITANI, H.A., NAZAREWICZ, R.R., MCMASTER, W.G., FLYNN, C.R., UZHACHENKO, R., FESSEL, J.P., GAMBOA, J.L., HARRISON, D.G., DIKALOV, S.I., 2017. **Sirt3 impairment and SOD2 hyperacetylation in vascular oxidative stress and hypertension.** Circ. Res. 121, 564–574. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310933>

DUARTE, T., DA CRUZ, I.B.M., BARBISAN, F., CAPELLETO, D., MORESCO, R.N., DUARTE, M.M.M.F., 2016. **The effects of rosuvastatin on lipid-lowering, inflammatory, antioxidant and fibrinolytics blood biomarkers are influenced by Val16Ala superoxide dismutase manganese-dependent gene polymorphism.** Pharmacogenomics J. 16, 501–506. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.91>

FARIAS I.C.C. et al. **Association of the SOD2 polymorphism (Val16Ala) and SOD activity with vaso-occlusive crisis and acute splenic sequestration in children with sickle cell anemia.** Mediterr J Hematol Infect Dis 2018, 10(1): e2018012

FERREIRA, Isabel CFR; ABREU, Rui. **Stress oxidativo, antioxidantes e fitoquímicos.** Bioanálise, p. 32-39, 2007.

FORMAN, H.J., ZHANG, H., 2021. **Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy.** Nat. Rev. Drug Discov. 20, 689–709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>

FRYAR, C., OSTCHEGA, Y., HALES, C., ZHANG, G.E KRUSZON-MORAN, D. (2017) Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA - Centro de Controle e Prevenção de Doenças. Dentro, na imprensa.

FUJITA, T., 2014. **Mechanism of salt-sensitive hypertension: Focus on adrenal and sympathetic nervous systems.** J. Am. Soc. Nephrol. 25, 1148–1155. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013121258>

FUKAI, T.; USHIO-FUKAI, M. **Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases.** Antioxid. Redox Signal. v. 15, n. 6, p. 1583-1606, 2011.

GENOVA M.L., PICH M.M., BERNACCHIA A., ET AL. **The mitochondrial production of reactive oxygen species in relation to aging and pathology.** Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004;1011:86–100

HARRISON, D.G., GONGORA, M.C., 2009. **Oxidative Stress and Hypertension.** Med. Clin. North Am. 93, 621–635. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2009.02.015>

HALL, M. E. & HALL, J. E. in **Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease 3rd edn** (eds Bakris, G. L. & Sorrentino, M.) 33–51, 2018.

HALLIWELL, B. **Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life.** Plant Physiol, v. 141, n. 2, p. 312-322, 2006.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine. 4Th ed. Oxford/UK: Clarendon Press/Oxford Science Publications, 2007.**

HARRISON DG, GONGORA MC. **Oxidative stress and hypertension.** Med Clin North Am 2009;93:621-35

HE, J., LIU, X., SU, C., WU, F., SUN, J., ZHANG, J., YANG, X., ZHANG, C., ZHOU, Z., ZHANG, X., LIN, X., TAO, J., 2019. **Inhibition of Mitochondrial Oxidative Damage Improves Reendothelialization Capacity of Endothelial Progenitor Cells via SIRT3 (Sirtuin 3)-Enhanced SOD2 (Superoxide Dismutase 2) Deacetylation in Hypertension.** Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 39, 1682–1698. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312613>

HOWARD, G., CUSHMAN, M., MOY, C.S., OPARIL, S., MUNTNER, P., LACKLAND, D.T., MANLY, J.J., FLAHERTY, M.L., JUDD, S.E., WADLEY, V.G., LONG, D.L., HOWARD, V.J., 2018. **Association of Clinical and Social Factors with Excess Hypertension Risk in Black Compared with White US Adults.** JAMA - J. Am. Med. Assoc. 320, 1338–1348. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13467>

Indicadores de Vigilância em Saúde, **analisados segundo a variável raça/cor.** Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, v. 46, n. 10, 2015.

**INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo demográfico 2010. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.**

JONES, D.A., PRIOR, S.L., TANG, T.S., BAIN, S.C., HUREL, S.J., HUMPHRIES, S.E., STEPHENS, J.W., 2010. **Association between the rs4880 superoxide dismutase 2 (C>T) gene variant and coronary heart disease in diabetes mellitus.** *Diabetes Res. Clin. Pract.* 90, 196–201.  
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.07.009>

JOSUÉ, Laguardia. Raça, genética & hipertensão: nova genética ou velha eugenia?. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, v. 12, p. 371-393, 2005.

J VASC SURG. . PATEL R, CARDNEAU JD, COLLES SM, GRAHAM LM. **Fe de célula de músculo liso sintético.** 2006; 43 :364-371

KHAN, S., MULUKUTLA, S., THOMA, F., BHONSALE, A., KANCHARLA, K., ESTES, N.A.M., JAIN, S.K., SABA, S., 2021. **Outcomes of Blacks Versus Whites with Cardiomyopathy.** *Am. J. Cardiol.* 148, 151–156.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.02.039>

KOHAN, D.E., BARTON, M., 2014. **Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease.** *Kidney Int.* 86, 896–904.  
<https://doi.org/10.1038/ki.2014.143>

KRYLATOV AV, MASLOV LN, VORONKOV NS, BOSHCHENKO AA, POPOV SV, GOMEZ L, WANG H, JAGGI AS, DOWNEY JM. **Reactive Oxygen Species as Intracellular Signaling Molecules in the Cardiovascular System.** *Curr Cardiol Rev.* 2018;14(4):290-300. doi: 10.2174/1573403X14666180702152436. PMID: 29962348; PMCID: PMC6300799.

LIJNEN P, PAPPARELLA I, PETROV V, SEMPLICINI A, FAGARD R. **A produção de colágeno estimulada pela angiotensina II em fibroblastos cardíacos é mediada por espécies reativas de oxigênio.** *J Hipertensos.* 2006; 24 :757-766.

LIMA, J.M. DE, SERAFIM, P.V.P., SILVA, I.D.C.G. DA, FORONES, N.M., 2006. **Estudo do polimorfismo genético no gene p53 (códon 72) em câncer colorretal.** *Arq. Gastroenterol.* 43, 8–13. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032006000100005>

LIU, L., ZHENG, T., WANG, N., WANG, F., LI, M., JIANG, J., ZHAO, R., LI, L., ZHAO, W., ZHU, Q., JIA, W., 2009. **The manganese superoxide dismutase Val16Ala polymorphism is associated with decreased risk of diabetic nephropathy in Chinese patients with type 2 diabetes.** *Mol. Cell. Biochem.* 322, 87–91. <https://doi.org/10.1007/s11010-008-9943-x>

LOPERENA, R., HARRISON, D.G., 2017. **Oxidative Stress and Hypertensive Diseases.** *Med. Clin. North Am.* 101, 169–193.  
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.004>

MABHIDA, S.E., MASHATOLA, L., KAUR, M., SHARMA, J.R., APALATA, T., MUHAMED, B., BENJEDDOU, M., JOHNSON, R., 2021. **Hypertension in african populations: Review and computational insights.** *Genes (Basel).* 12, 1–23.

<https://doi.org/10.3390/genes12040532>

MAGDER, S.A., 2014. **The highs and lows of blood pressure: Toward meaningful clinical targets in patients with shock.** Crit. Care Med. 42, 1241–1251. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000324>

MANCIA, G., GRASSI, G., 2014. **The autonomic nervous system and hypertension.** Circ. Res. 114, 1804–1814. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302524>

MARTINDALE, J.L.; HOLBROOK, N.J. **Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival.** J Cell Physiol, v. 192, n. 1, p. 1-15, 2002

MATTSON, D.L., LUND, H., GUO, C., RUDEMILLER, N., GEURTS, A.M., JACOB, H., 2013. **Genetic mutation of recombination activating gene 1 in Dahl salt-sensitive rats attenuates hypertension and renal damage.** Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol. 304, 407–414. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00304.2012>

MCCURLEY, A., JAFFE, I.Z., 2012. **Mineralocorticoid receptors in vascular function and disease.** Mol. Cell. Endocrinol. 350, 256–265. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.06.014>

MEEKS, K.A.C., BENTLEY, A.R., ADEYEMO, A.A., ROTIMI, C.N., 2021. **Evolutionary forces in diabetes and hypertension pathogenesis in Africans.** Hum. Mol. Genet. 30, R110–R118. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa238>

MONCADA S, PALMER RMJ, HIGGS EA. **Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology.** Pharmacol. Rev. 1991;43:109–142.

MU, S.Y., SHIMOSAWA, T., OGURA, S., WANG, H., UETAKE, Y., KAWAKAMI-MORI, F., MARUMO, T., YATOMI, Y., GELLER, D.S., TANAKA, H., FUJITA, T., 2011. **Epigenetic modulation of the renal  $\beta$ -adrenergicg-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension.** Nat. Med. 17, 573–580. <https://doi.org/10.1038/nm.2337>

NIMSE, S.B., PAL, D., 2015. **Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms,** RSC Advances. <https://doi.org/10.1039/c4ra13315c>

OPARIL, S., ACELAJADO, M.C., BAKRIS, G.L., BERLOWITZ, D.R., CÍFKOVÁ, R., DOMINICZAK, A.F., GRASSI, G., JORDAN, J., POULTER, N.R., RODGERS, A., WHELTON, P.K., 2018. **Hypertension.** Nat. Rev. Dis. Prim. 4. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>

PADMANABHAN, S., CAULFIELD, M., DOMINICZAK, A.F., 2015. **Genetic and Molecular Aspects of Hypertension.** Circ. Res. 116, 937–959. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303647>



PALERMO, Mario; QUINKLER, Marcus; STEWART, Paul M. **Apparent mineralocorticoid excess syndrome: an overview.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 48, p. 687-696, 2004.

PANZA, J.A., CASINO, P.R., BADAR, D.M., QUYYUMI, A.A., 1993. **Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension.** Circulation 87, 1475–1481.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.87.5.1475>

PARAVICINI TM, TOUYZ RM. **NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities.** Diabetes Care 2008;31 Suppl 2:S170-80.

QI, J. HONG, DONG, F. XU, 2021. **The relevant targets of anti-oxidative stress: a review.** J. Drug Target. 29, 677–686.

RAHAL, A., KUMAR, A., SINGH, V., YADAV, B., TIWARI, R., CHAKRABORTY, S., DHAMA, K., 2014. **Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: The interplay.** Biomed Res. Int. 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/761264>

ROSSI, G.P., CEOLOTTO, G., CAROCCIA, B., LENZINI, L., 2017. **Genetic screening in arterial hypertension.** Nat. Rev. Endocrinol. 13, 289–298.  
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.196>

SCHNEIDER, C. D.; DE OLIVEIRA, A. R. **Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico.** Rev Bras Med Esporte. 10(4), 2004

SHIMODA-MATSUBAYASHI, S. et al. **Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human manganese superoxide dismutase gene. A predictive evidence for conformation change to influence mitochondrial transport and a study os allelic association in Parkinson's disease.** Biochem Biophys Res Commun, v. 226, n. 2, p. 561-565, 1996

SINGH, SURINA ET AL. **Systematic Review of Genomic Associations with Blood Pressure and Hypertension in Populations with African-Ancestry.** Frontiers in genetics, v. 12, 2021.

SINGH, A. & WILLIAMS, G. H. **Textbook of NephroEndocrinology 2nd edn** (Academic Press, 2017)

SPIEKER, L. E., FLAMMER, A. J. & LÜSCHER, T. F. **in The Vascular Endothelium II** (Moncada, S. & Higgs, A.) 249–283 (Springer, Berlin, Heidelberg, 2006).

SUTTON, A., IMBERT, A., IGOUDJIL, A., DESCATOIRE, V., CAZANAVE, S., PESSAYRE, D., DEGOUL, F., 2005. **The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA**

**stability. Pharmacogenet. Genomics** 15, 311–319.

TAO, RANDA ET AL. **A regulação da atividade enzimática da MnSOD pela Sirt3 conecta as redes de sinalização do acetiloma mitocondrial ao envelhecimento e carcinogênese. Antioxidantes & sinalização redox** , v. 20, n. 10, pág. 1646-1654, 2014.

TAUFER, M., PERES, A., MORAES DE ANDRADE, V., DE OLIVEIRA, G., SÁ, G., PAZZATO DO CANTO, M.E., RITTER DOS SANTOS, A., BAUER, M.E., MÂNICA DA CRUZ, I.B., 2005. **Is the Va116A1a manganese superoxide dismutase polymorphism associated with the aging process?** *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 60, 432–438. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.4.432>

VALKO, M. et al. **Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease.** *Int J Biochem Cell Biol*, v. 39, n. 1, p. 44-84, 2007.

VARAGIC, J., AHMAD, S., NAGATA, S., FERRARIO, C.M., 2014. **ACE2: Angiotensin II/angiotensin-(1-7) balance in cardiac and renal injury.** *Curr. Hypertens. Rep.* 16, 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0420-5>

VAZIRI, N.D., RODRÍGUEZ-ITURBE, B., 2006. **Mechanisms of disease: Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension.** *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2, 582–593. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0283>

VOET D, VOET JG & PRATT CW. **Fundamentos de Bioquímica.** São Paulo: Artmed,2000.

WHITE, P.A.S., OLIVEIRA, R.C.M., OLIVEIRA, A.P., SERAFINI, M.R., ARAÚJO, A.A.S., GELAIN, D.P., MOREIRA, J.C.F., ALMEIDA, J.R.G.S., QUINTANS, J.S.S., QUINTANS-JUNIOR, L.J., SANTOS, M.R.V., 2014. **Antioxidant activity and mechanisms of action of natural compounds isolated from lichens: A systematic review.** *Molecules* 19, 14496–14527.

WILCK, N., MATUS, M.G., KEARNEY, S.M., OLESEN, S.W., FORSLUND, K., BARTOLOMAEUS, H., HAASE, S., MAHLER, A., BALOGH, A., MARKO, L., VVEDENSKAYA, O., KLEINER, F.H., TSVETKOV, D., KLUG, L., COSTEA, P.I., SUNAGAWA, S., MAIER, L., RAKOVA, N., SCHATZ, V., NEUBERT, P., FRATZER, C., KRANNICH, A., GOLLASCH, M., GROHME, D.A., CORTE-REAL, B.F., GERLACH, R.G., BASIC, M., TYPAS, A., WU, C., TITZE, J.M., JANTSCH, J., BOSCHMANN, M., DECHEND, R., KLEINewietfeld, M., KEMPA, S., BORK, P., LINKER, R.A., ALM, E.J., MULLER, D.N., 2017. **Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease.** *Nature* 551, 585–589. <https://doi.org/10.1038/nature24628>

WISPE, J. R. et al. **Synthesis and processing of the precursor for human mangano-superoxide dismutase.** *Biochem Biophys Acta*, v. 994, n. 1, p. 30-36, 1989

WOODARD, G.E., ROSADO, J.A., 2008. **Chapter 3 Natriuretic Peptides in Vascular Physiology and Pathology.** *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 268, 59–93. [https://doi.org/10.1016/S1937-6448\(08\)00803-4](https://doi.org/10.1016/S1937-6448(08)00803-4)

XIAO, LIANG; HARRISON, DAVID G. **Inflammation in hypertension**. Canadian Journal of Cardiology, v. 36, n. 5, p. 635-647, 2020.

YAKO, Y.Y., BALTI, E. V., MATSHA, T.E., DZUDIE, A., KRUGER, D., SOBNGWI, E., AGYEMANG, C., KENGNE, A.P., 2018. **Genetic factors contributing to hypertension in African-based populations: A systematic review and meta-analysis**. J. Clin. Hypertens. 20, 485–495. <https://doi.org/10.1111/jch.13225>

ZAFARI, A.M., USHIO-FUKAI, M., AKERS, M., YIN, Q., SHAH, A., HARRISON, D.G., TAYLOR, W.R., GRIENGLING, K.K., 1998. **Angiotensin II – Induced Vascular Hypertrophy**. Hypertension 32, 488–495.

ZELKO, I.N., MARIANI, T.J., FOLZ, R.J., 2002. **Superoxide dismutase multigene family: A comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression**. Free Radic. Biol. Med. 33, 337–349. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00905-X](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00905-X)

ZOROV, D. B.; JUHASZOVA, M.; SOLLOTT, S. J. **Mitochondrial ROS-induced ROS release: an update and review**. Biochim. Biophys. Acta. v. 1757, n. 5-6, p. 509-17, 2006.