

O polimorfismo A1166C do Receptor tipo 1 da Angiotensina II no Infarto Agudo do Miocárdio

Messias Antônio de Araújo, Bruno Soares Menezes, Clauber Lourenço, Elisângela Rosa Cordeiro, Renata Rispoli Gatti, Luiz Ricardo Goulart
Uberlândia, MG

Objetivo

Avaliar a associação do polimorfismo A1166C do gene do receptor AT1 da angiotensina II (AT1R) com o infarto agudo do miocárdio e a severidade da doença arterial coronariana.

Métodos

Estudo prospectivo, transversal de 110 pacientes com infarto agudo do miocárdio submetidos à angiografia coronariana com lesão significativa (> 50%) avaliada por três critérios de severidade: número de vasos lesados, morfologia da placa aterosclerótica e escore de risco coronariano. Sem lesões coronarianas 104 indivíduos controles. O polimorfismo A1166C do gene do AT1R foi determinado pela reação em cadeia da polimerase no DNA dos leucócitos do sangue periférico. Os fatores de risco coronariano clássicos foram analisados em todos os indivíduos.

Resultados

Na estratificação dos genótipos em relação aos fatores de risco apenas o tabagismo teve predominância nos heterozigotos AC ($p = 0,02$). A frequência dos genótipos nos pacientes infartados foi de AA = 54,5%; AC = 35,5% e CC = 10%, sendo similar e não significativa em relação aos controles ($p = 0,83$). Não houve aumento do risco de infarto agudo do miocárdio nas comparações dos genótipos CC vs AA (OR = 1,35; IC-95% = 0,50 – 3,59), AC vs AA (OR = 1,03; IC-95% = 0,58 – 1,84 e AA+AC vs AA (OR = 1,33; IC-95% = 0,51 – 3,45). Nenhum dos critérios de severidade teve associação significativa com os genótipos.

Conclusão

Os nossos resultados indicam não haver associação do polimorfismo A1166C do AT1R com o infarto agudo do miocárdio e nem com a severidade da doença arterial coronariana segundo nossos resultados.

Palavras-chave

polimorfismo A1166C, angiotensina II, infarto agudo do miocárdio, doença arterial coronariana.

Universidade Federal de Uberlândia e Instituto do Coração do Triângulo Mineiro
Endereço para correspondência: Dr. Messias Antônio de Araújo
R: Olavo Bilac, 394 - Uberlândia - MG - Cep 38401-047
E-mail: maraujo@cardiol.br
Recebido para publicação em 13/8/03
Aceito em 11/2/04

O sistema renina-angiotensina compreende uma cascata de reações enzimáticas, resultando na formação da angiotensina II, a partir do substrato angiotensinogênio. Os efeitos fisiológicos da angiotensina II são mediados por uma via final comum, ligando-se a receptores específicos localizados na membrana celular^{1,2}. Duas isoformas de receptores endoteliais para a angiotensina II são conhecidas até o momento: AT1 e AT2. A maioria dos seus efeitos fisiológicos é mediada pela ativação de receptores do subtipo AT1. Os receptores pertencem à super família de receptores acoplados a proteínas G e, no caso dos receptores AT1 (AT1R), o acoplamento ocorre via proteínas Gq. Conseqüentemente, a estimulação de receptores AT1 ativa a fosfolipase C, aumenta os níveis de diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP3), eleva a concentração de Ca^{+2} intracelular e promove ativação de várias quinases modulando as funções celulares^{3,4}. A angiotensina II atua como mitógeno em células de músculo liso vascular através da ativação de várias vias de sinalização, incluindo fosfolipase C, fosfolipase A₂ e fosfolipase D, bem como pela ativação de um grande número de quinases: tirosinaquinases, proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), quinase c-src, Janus e receptores com atividade de tirosina quinase. Ela também estimula fatores de transcrição como a proteína ativadora-1, ativadores de transdução de sinal e transcrição (STATs) e o fator nuclear kappa B (NFkB)^{5,6}. Vários estudos demonstram que os efeitos proliferativos da angiotensina II são mediados pela ativação de receptores AT1⁷. Mais recentemente, foi relatado um estudo em pacientes com infarto do miocárdio, onde níveis circulantes de angiotensina II estavam aumentados e a administração dos antagonistas do AT1R apresentava importante implicação farmaco-terapêutica⁸.

Com a clonagem do cDNA do receptor AT1 foi identificado um polimorfismo na região 3', não traduzida (A1166C) e correspondente a uma transversoão A→C (substituição da adenina por citosina) na posição do nucleotídeo 1166 da seqüência do mRNA, resultando em dois genótipos homozigotos (CC e AA) e o heterozigoto AC⁹. Os homozigotos CC parecem estar associados com uma maior incidência de infarto do miocárdio¹⁰.

Evidências crescentes mostram a importância da participação do sistema renina-angiotensina no processo de proliferação endotelial e aterosclerose coronariana. A ação do receptor AT1 sugere a sua participação na gênese da aterosclerose coronariana e do infarto do miocárdio. O presente estudo tem por objetivo avaliar a associação do polimorfismo A1166C do gene do AT1R com o infarto agudo do miocárdio e com a severidade da doença arterial coronariana.



Métodos

Estudo prospectivo de delineamento transversal com processo de amostragem consecutiva de 110 pacientes elegíveis (66,6% do sexo masculino e 36,4% do feminino, média de idade 61,82 ± 10,81 anos) foram incluídos no estudo com o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio com base em dados clínicos, eletrocardiográficos e enzimáticos¹¹, comprovados pela angiografia coronariana. Os controles corresponderam a 104 indivíduos, 57,7% do sexo feminino e 42,3% masculino, com média de idade 56,69 ± 11,52 anos, portadores de doença cardíaca valvular, dor torácica atípica e doadores para transplante renal que não apresentaram lesões nas artérias coronárias e no músculo cardíaco na cineangiocardiografia. Todos os indivíduos foram submetidos a avaliação dos fatores de risco coronariano clássicos como antecedente familiar em primeiro grau de coronariopatia, níveis de colesterol (HDL < 35 mg/dL, LDL > 159 mg/dL) e triglicérides > 200 mg/dL, antecedentes de tabagismo (fumante ativo ou que tenha deixado de fumar nos últimos 12 meses), hipertensão arterial sistêmica (pressão arterial sistólica > 140 mmHg e diastólica > 90 mmHg), diabetes mellitus (indivíduos em tratamento com insulina ou hipoglicemiantes orais ou nível de glicose em jejum = 140 mg/dL), sedentarismo (prática de atividade física aeróbica em uma frequência inferior a 3 vezes por semana), sobrepeso e obesidade (índice de massa corpórea – IMC > 25 kg/m²). A cineangiocardiografia foi utilizada para comprovação e avaliação da extensão da doença arterial coronariana elegendo-se para o estudo pacientes com lesão obstrutiva maior que 50%.

A severidade da doença arterial coronariana foi avaliada pelos critérios: número de vasos acometidos (uniarterial ou multiarterial)¹²; característica morfológica da placa aterosclerótica (A: lesão concêntrica proximal < 10 mm; B1: lesão excêntrica entre 10 e 20 mm, com tortuosidade moderada, proximal; B2: lesão excêntrica entre 10 e 20mm, com tortuosidade moderada, distal, ostial ou em bifurcações; C: lesão > 20mm ou oclusão total) segundo Ellis e cols.¹³; escore de risco coronariano que é um método simples para estimar a quantidade de músculo cardíaco em risco baseado na localização proximal, média, distal e grau de estenose da lesão obstrutiva, sendo que os escores mais elevados estão associados com uma baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo propiciando uma maior informação prognóstica, segundo Califf e cols.¹⁴.

Foram excluídos os pacientes com doença maligna sistêmica, enfermidade crônica terminal, antecedentes de infarto do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização miocárdica e angioplastia coronariana.

O protocolo de pesquisa foi avaliado e liberado pelo conselho de ética. Todos os pacientes foram informados dos riscos e benefícios potenciais da pesquisa e assinaram o termo de consentimento.

A análise do polimorfismo do gene do AT1R foi realizada pela técnica da reação em cadeia da polimerase (*polimerase chain reaction* - PCR). As extrações de DNA foram feitas segundo o método de isolamento de DNA de Sambrook e cols.¹⁵. A coleta de sangue periférico foi feita em tubo vacutainer de 5 mL com EDTA, armazenado a 4 °C, centrifugado para separação da camada de leucócitos. Uma alíquota de 500 µL da camada de leucócitos foi transferida para um eppendorf de 1,5 mL e acrescentou-se 1,0 mL de tampão de lise de hemácias (TLH) [NH₄Cl 155 mM, KHCO₃ 10 mM e EDTA 1mM] em cada amostra, misturando por inversão durante 30s. Esta mistura foi centrifugada a 2.500 rpm durante 5min. para

peletizar os núcleos. Descartou-se o sobrenadante, repetindo-se o passo por 2 a 3 vezes, até que o pelete adquirisse uma coloração creme claro. Foram adicionados 150 µL do tampão de lise do núcleo (TLN) [Tris - HCl 10 mM (pH 8,0), EDTA 2 mM, NaCl 400 mM] e ressuspendeu-se o pelete. Adicionaram-se, então, 5 µL de SDS (dodecil sulfato de sódio) a 10% gelado e 2,5 µL de proteinase K (20 mg/mL) à solução e as amostras foram incubadas por 6h a 60 °C e, após isso, 100 µL de NaCl saturado foram adicionados às amostras, colocadas em gelo por 10min.

As amostras foram centrifugadas a 2.500 rpm por 15min., recolheu-se o sobrenadante e adicionaram-se 800 µL de etanol absoluto gelado, misturando-se por inversão até que ocorresse a precipitação. Girou-se o tubo em seu eixo no sentido horizontal, para prender o DNA à parede do tubo, descartando-se o sobrenadante. O pelete foi lavado em 1,0 mL de etanol 70%. Descartou-se o álcool e os peletes foram ressuspensos em volume variável de TE [TRIS - HCl 10 mM, EDTA 1 mM (pH 7,4)] de acordo com o seu tamanho. A seguir foi feito o cálculo da concentração de DNA por espectrofotômetro a 260 nm. Cada reação consistiu 100 ng de DNA genômico, 25 pmol de primer, 1,5 mmol/L de MgCl₂, 0,5 mmol/L de cada dNTP, 1 U de Taq DNA polimerase e tampão da Taq DNA polimerase 1X em um volume de reação de 30 mL. A PCR utilizou o programa: 30 ciclos a 93 °C por 1,5 min, 58 °C por 2 min e 72 °C por 2 min. Um fragmento do gene do AT1R contendo 856 pb, localizado na região 3' não traduzida, foi amplificado pelo par de primers: 5'-AAT GCT TGT AGC CAA AGT CAC CT-3'; 5'-GGC TTT GCT TTG TCT TGT TG-3'. Esta região abriga a variante 1166, caracterizada pela transversoão Adenina→Citosina (A→C) no nucleotídeo que ocupa essa posição.

Cada reação de PCR foi feita com: 100 ng de DNA genômico, tampão da Taq-DNA polimerase, 10 pmoles de cada primer, 200 mM de cada dNTP, 2,5 mM de MgCl₂ e 1,5 U da enzima Taq-DNA polimerase. O programa utilizado para amplificação do fragmento consistiu de uma desnaturação inicial de 5min. a 95 °C, seguida por 34 ciclos compostos por desnaturação a 94 °C por 30s, anelamento a 58 °C por um minuto e extensão a 72 °C por 35s. O produto amplificado foi visibilizado em gel de agarose 1,5% corado com brometo de etídeo. Dez microlitros do produto amplificado foram digeridos com três unidades da enzima de restrição Dde I durante 5h a 37 °C de acordo com as instruções do fabricante (*Life Technologies*). Esta enzima reconhece o seguinte sítio de restrição: 5'- C ↓ TNAG -3'; 3'- GANT ↑ C -5'.

No fragmento em estudo do gene AT1R ocorre um sítio de restrição no alelo mutante, pois a substituição de um A por C, cria outro sítio de reconhecimento da enzima Dde I. Assim, o alelo A do gene do AT1R possui um sítio de restrição para a enzima gerando dois fragmentos de 600 e 256 pb e o alelo C, mutante, possui dois sítios produzindo três fragmentos de 600, 146 e 110 pb cada. O produto de restrição foi visibilizado em gel de agarose 2% corado com brometo de etídeo após eletroforese. Indivíduos homocigotos para o alelo A apresentam duas bandas de 600 e 256 pb, os homocigotos para o alelo C apresentam três bandas de 600, 146 e 110 pb e os heterocigotos A/C possuem quatro bandas de 600, 256, 146 e 110 pb¹⁰.

O programa Statistica 5.5 Statsoft, Inc.¹⁶ foi utilizado para fazer as análises. Para indicar o nível de significância estatística foi considerado o erro $\alpha < 5\%$ ($p < 0,05$). O teste do qui-quadrado de Pearson foi utilizado para analisar variáveis dicotômicas. As variáveis foram transformadas em numéricas atribuindo-se o valor zero 0 para

a ausência e 1 para a presença. As variáveis contínuas foram expressas como média-desvio padrão e as diferenças entre os grupos foram comparadas usando o teste t de Student. O risco relativo foi avaliado pelo cálculo da razão de chances (odds ratio – OR) e seus intervalos de confiança (IC). As diferenças entre as freqüências de pacientes, quanto aos fatores de risco convencionais, em relação às classes genotípicas foram avaliadas por regressão logística¹⁷.

Resultados

A prevalência do tabagismo, do antecedente familiar de coronariopatia, da hipertensão arterial sistêmica, do diabetes mellitus, dos níveis elevados de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides foi significativamente alta nos pacientes com infarto agudo do miocárdio em relação aos controles. Apenas a obesidade (avaliada pelo IMC), o sedentarismo e o colesterol HDL não apresentaram significância estatística entre os grupos (tab. I).

A análise da genotipagem dos pacientes e controles para o polimorfismo A1166C do gene do AT1R, por restrição enzimática com a enzima Dde I resultou em um padrão de bandas diferenciado para os genótipos AA, AC e CC, ocorrido devido à modificação no fragmento amplificado de 856 pb, quando se verifica a substituição de um A (adenina) por um C (citosina) que cria um novo sítio de restrição para essa enzima. Portanto, foi verificado em gel de agarose, corado com brometo de etídeo, o seguinte padrão de bandas: homocigoto AA: bandas de 600 e 256 pb, heterocigoto AC: bandas de 600, 256, 146 e 110 pb e o homocigoto mutante CC: bandas de 600, 146 e 110 pb (fig. 1).

Variáveis	Infarto N = 110 (%)	Controles n = 104 (%)	p
História familiar de DAC	51 (46,4%)	33 (31,7%)	0,028
Hipertensão arterial	92 (83,6%)	70 (67,3%)	0,005
Fumantes	52 (47,3%)	26 (25,0%)	0,001
Diabetes mellitus	27 (24,5%)	13 (12,5%)	0,024
IMC > 25kg/m ²	53 (48,2%)	57 (54,8%)	0,332
Sedentarismo	71 (64,5%)	60 (57,7%)	0,304
Colesterol (mg/dl)			
Total > 200	78 (70,9%)	41 (39,4%)	0,0001
HDL < 35	17 (15,5%)	15 (14,4%)	0,833
LDL > 159	93 (84,5%)	62 (59,6%)	0,0001
Triglicérides > 200 mg/dl	28 (25,5%)	15 (14,4%)	0,044

DAC = doença arterial coronariana.

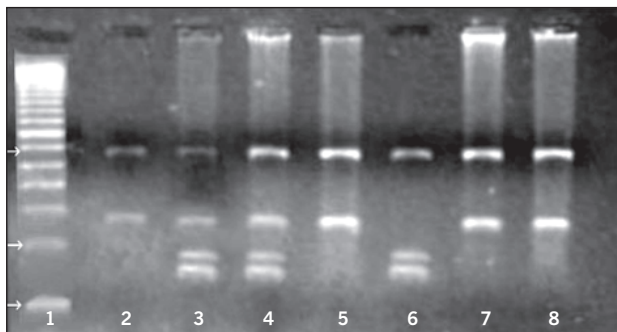


Fig. 1 - Produtos de restrição enzimática do fragmento do gene AT1R com a enzima Dde I; coluna 1: marcador de peso molecular de 100 pb; colunas 2, 5, 7 e 8: fragmentos de 600 e 256 pb representando o genótipo de indivíduos AA; colunas 3 e 4: fragmentos de 600, 256, 146 e 110 pb representando o genótipo AC; coluna 6: fragmentos de 600, 146 e 110 pb representando o genótipo CC.

Quando a população dos pacientes infartados e dos indivíduos controles foi estratificada pelos genótipos do AT1R observou-se que não houve predominância de sexo entre os genótipos no grupo controle (p = 0,212) e nem nos pacientes (p = 0,739); a média de idade foi semelhante nos dois grupos (56,3 ± 12,9 anos). Quando foram analisados os fatores de risco coronariano clássicos nos indivíduos controles estratificados pelos genótipos do AT1R constatou-se não haver diferença estatística significativa em nenhum deles (tab. II). Esta mesma análise nos pacientes com infarto agudo do miocárdio identificou que apenas o tabagismo mostrou prevalência diferente entre eles, sendo maior nos genótipos AC e AA. (tab. III).

A tabela IV mostra a distribuição dos genótipos do polimorfismo A1166C do AT1R nos pacientes com infarto agudo do miocárdio e nos controles. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos ($\chi^2 = 0,367$; p = 0,832), inclusive quando se avaliou a presença do alelo A (AA+AC) observou-se que a sua freqüência não foi estatisticamente diferente entre os grupos. O risco relativo de apresentar infarto agudo do miocárdio foi analisado pelas comparações dos genótipos e teve os seguintes resultados: CC vs AA (OR = 1,35; IC-95% = 0,5079 - 3,5992), AC vs AA (OR = 1,03; IC-95% = 0,5828 - 1,8433) e AC+AA vs CC (OR = 0,90; IC-95% = 0,3640 - 2,2255) (fig. 2).

A severidade da doença arterial coronariana foi avaliada pelos critérios: número de vasos acometidos (uniarterial ou multiarterial), característica morfológica da placa aterosclerótica (A, B1, B2, C) e o escore de risco coronariano e não foi observada diferença estatística entre os genótipos do AT1R. Os dados observados na tabela V demonstram que nas comparações dos genótipos CC vs

Variáveis	CC n = 08 (%)	AC n = 37 (%)	AA n = 59 (%)	p
História familiar DAC	03 (37,5)	12 (32,4)	18 (30,5)	0,918
Hipertensão arterial	06 (75,0)	24 (64,9)	40 (67,8)	0,851
Fumantes	02 (25,0)	07 (18,9)	17 (28,8)	0,552
Diabetes mellitus	01 (12,5)	04 (10,8)	08 (13,6)	0,924
IMC > 25 kg/m ²	04 (50,0)	21 (56,8)	32 (54,2)	0,933
Sedentarismo	08 (100,0)	20 (54,1)	32 (54,2)	0,052
Colesterol (mg/dL)				
Total > 200	05 (62,5)	16 (43,2)	20 (33,9)	0,251
HDL < 35	02 (25,0)	05 (13,5)	08 (13,6)	0,675
LDL > 159	06 (75,0)	24 (64,9)	32 (54,2)	0,383
Triglicérides > 200mg/dL	01 (12,5)	06 (16,2)	08 (13,6)	0,925

Variáveis	CC n = 11 (%)	AC n = 39 (%)	AA n = 60 (%)	p
História familiar de DAC	6 (54,5%)	16 (41%)	29 (48,3%)	0,658
Hipertensão arterial	7 (63,6%)	34 (87,2%)	51 (85,0%)	0,161
Fumantes	3 (27,3%)	25 (64,1%)	24 (40,0%)	0,024
Diabetes mellitus	1 (9,1%)	13 (33,3%)	13 (21,7%)	0,191
IMC > 25 kg/m ²	7 (63,6%)	16 (41,0%)	30 (50,0%)	0,381
Sedentarismo	8 (72,7%)	24 (61,5%)	39 (65,0%)	0,786
Colesterol (mg/dl)				
Total > 200	7 (63,6%)	29 (74,4%)	42 (70,0%)	0,767
HDL < 35	3 (27,3%)	9 (23,1%)	5 (8,3%)	0,073
LDL > 159	8 (72,7%)	32 (82,1%)	53 (88,3%)	0,364
Triglicérides > 200mg/dl	5 (45,5%)	7 (17,9%)	16 (26,7%)	0,172

Tabela IV - Distribuição e análise estatística da associação dos genótipos do receptor AT1 da angiotensina II entre os pacientes com infarto agudo do miocárdio e os controles

Genótipo	Infarto n = 110 (%)	Controles n = 104 (%)	χ^2	p	Odds ratio	IC (95%)
CC	11 (10,0)	08 (07,7)	-	-	1,3521	0,5079 - 3,5992
AC	39 (35,5)	37 (35,6)	-	-	1,0365	0,5828 - 1,8433
AA	60 (54,5)	59 (56,7)	0,367	0,832	-	-
AA+AC	99 (90,0)	96 (92,3)	-	-	1,3333	0,5141 - 3,4581

Odds ratio: medida do risco relativo de doença arterial coronariana entre os portadores dos genótipos CC em relação ao AA, AC com AA e do alelo A (genótipos AA+AC) em relação aos indivíduos com genótipos AA.

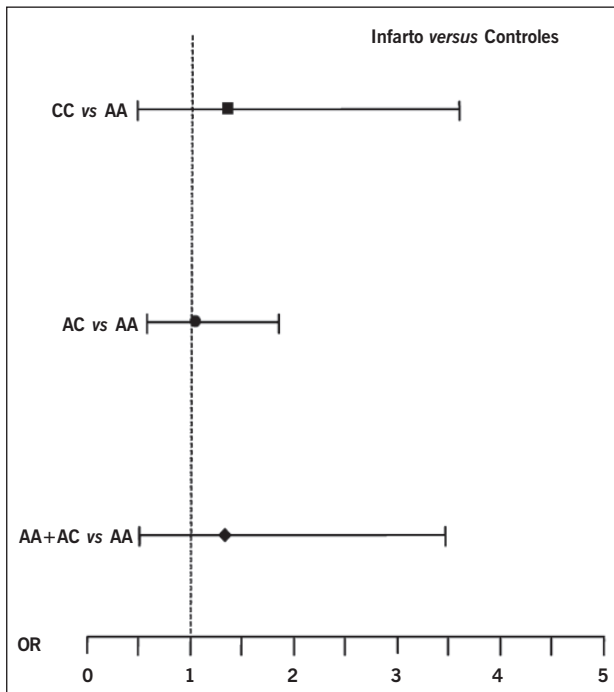


Fig. 2 - Estimativa do risco de apresentar infarto agudo do miocárdio associado ao polimorfismo A1166C do gene do AT1R. Odds Ratio de acordo com as comparações dos genótipos CC vs AA, AC vs AA e AA+AC vs AA.

AC vs AA não houve diferença entre os grupos ($p < 0,05$), fato também observado nas comparações CC vs AC e CC vs AA.

Discussão

A aterosclerose, processo básico da doença arterial coronariana e a sua manifestação maior, o infarto do miocárdio, tornou-se a principal causa de óbitos no mundo ocidental. É geralmente desencadeado por instabilização da placa aterosclerótica e obstrução abrupta da artéria coronária pela formação de um trombo local¹⁸. A participação do componente genético herdado, representado pelo histórico familiar de coronariopatia, já descrito na literatura¹⁹, ficou comprovada neste estudo pela maior prevalência no grupo de infartados ($p = 0,028$). O tabagismo, a hipertensão arterial sistêmica e a hipercolesterolemia (total e LDL) são os principais fatores de risco e contribuem em graus aproximadamente iguais para a doença isquêmica do coração^{20,21}, fatos confirmados nesta pesquisa com elevada significância estatística ($p=0,001$; $p=0,005$ e $p=0,0001$, respectivamente). A hipertrigliceridemia é a alteração lipídica mais comumente associada ao diabetes mellitus^{22,23}, relação constatada neste estudo onde a proporção

Tabela V - Análise estatística da severidade da doença arterial coronariana em relação aos genótipos do receptor AT1 da angiotensina II

Variáveis*	CC n = 11 (%)	AC n = 39 (%)	AA n = 60 (%)
Número de vasos lesados			
Uniarterial	2 (18,2)	11 (28,2)	13 (21,7)
Multiarterial	9 (81,8)	28 (71,8)	47 (78,3)
Morfologia da placa			
A	0	1 (2,7)	1 (1,7)
B1	1 (10,0)	7 (18,9)	19 (32,8)
B2	2 (20,0)	7 (18,9)	11 (19,0)
C	7 (70,0)	22 (59,5)	27 (46,6)
Escore de risco			
2	2 (18,2)	9 (23,1)	12 (20,0)
4	2 (18,2)	10 (25,6)	14 (23,3)
6	4 (36,4)	14 (35,9)	26 (43,3)
8	3 (27,3)	6 (15,4)	5 (8,3)
10	0	0	3 (5,0)

* Critérios de severidade sem diferença estatística entre os genótipos do polimorfismo A1166C do AT1R.

de diabéticos nos pacientes correspondeu a quase o dobro dos controles. A obesidade e o sedentarismo, diferentemente do descrito na literatura^{24,25}, não foram fatores de risco importantes nessa população.

Os estudos de associação entre o infarto do miocárdio e variações polimórficas de genes candidatos ou de marcadores (seqüência de DNA não codificantes) são empregados para demonstrar o papel de fatores genéticos na etiologia desta doença multifatorial. Como a angiotensina II é o agente fundamental na seqüência de reações que culminam nas suas ações fisiológicas e patológicas, o seu principal receptor, o AT1R, torna-se elemento importante nos estudos que avaliam o papel do SRA no infarto agudo do miocárdio.

Este estudo mostrou não existir predominância de nenhum dos fatores de risco coronariano clássicos entre os genótipos do AT1R nos controles, exceto para o sedentarismo ($p = 0,05$). No grupo de infartados apenas o tabagismo teve diferença estatística significativa, sendo maior no genótipo AC, indicando a possibilidade da interação com um fator ambiental de alta prevalência com o genótipo²⁶. Como os demais fatores de risco coronariano tiveram distribuição similar entre os genótipos nos controles e infartados é provável que os genótipos do AT1R não estejam associados a esses fatores, no sentido de desenvolver infarto do miocárdio.

Neste estudo a homozigose para o alelo A do polimorfismo A1166C no loco do receptor AT1 foi mais freqüente, tanto nos controles quanto nos infartados. No grupo controle, foi encontrada a distribuição: AA = 56,7%; AC = 35,6%; CC = 7,7% e, na combinação dos genótipos AA/AC de 92,3%. Nos infartados foi AA = 54,5%; AC = 35,5%, CC = 10,0% e na combinação dos

genótipos AA/AC de 90,0%. Os resultados indicaram não haver significância estatística entre os grupos ($p = 0,83$) e que não aumentava a chance de desenvolver infarto agudo do miocárdio, observado nas comparações dos genótipos CC vs AA (OR = 1,35; IC-95% = 0,50 – 3,59), AC vs AA (OR = 1,03; IC-95% = 0,58 – 1,84) e AA+AC vs AA (OR = 1,33; IC-95% = 0,51 – 3,45). Numa pesquisa entre a associação de infarto do miocárdio e o AT1R, Berge e cols.²⁷ encontraram as seguintes freqüências dos genótipos nos controles: AA = 52,1%; AC = 42,7%; CC = 5,2% e na combinação dos genótipos AA+AC = 94,8%. Neste estudo, nos pacientes infartados o genótipo AA correspondeu a 49,3%, o AC a 41,3% e o CC a 9,4% e na combinação dos genótipos AA+AC a 90%. Desta forma, o presente trabalho corroborou estes resultados e demonstrou, também, não haver associação deste polimorfismo com o infarto agudo do miocárdio. Entretanto, Canavy e cols.²⁸, entre outros, demonstraram uma associação positiva do polimorfismo AA1166C com uma prevalência alta do alelo C em pacientes com infarto do miocárdio^{10,29}. Duncan e cols.³⁰, numa recente revisão da literatura de estudos de associação do gene do

AT1 centralizados em metas clínicas, descreveram as controvérsias relacionadas a este gene com o infarto do miocárdio.

No presente estudo foi demonstrado não haver associação do polimorfismo A1166C do gene do AT1R com a severidade do acometimento das lesões coronarianas quando foram comparados os genótipos CC vs AC vs AA, CC vs AC e AC vs AA; resultados semelhantes permitiram a outros autores chegarem à mesma conclusão³¹.

Ao se analisar o polimorfismo A1166C do gene do AT1R à luz dos resultados deste estudo, conclui-se que não há associação dele com o infarto agudo do miocárdio e nem com a severidade da doença arterial coronariana. Os desfechos das principais publicações sobre estes fatos ainda não estão absolutamente determinados, provavelmente, devido à maneira como as análises são realizadas ou às limitações do conjunto de dados obtidos e ao viés de publicação predominante de trabalhos com resultados positivos. Vários outros polimorfismos genéticos, particularmente os relacionados ao sistema renina-angiotensina, estão em andamento e poderão estabelecer, definitivamente, o papel causal destes genes.

Referências

- de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Ther* 2000; 52: 415-72.
- Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 205-51.
- Chiu AT, Herblin WF, McCall DE et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165: 196-203.
- Paxton WC, Rugliss, Horulst C, Cohen C, Alexander RW, Bernstein KE. Immunohistochemical localization of rat angiotensin II at 1 receptor. *Am J Physiol* 1993; 264: 989-95.
- Krieger EM, Santos RAS. Angiotensinas: Aspectos fisiológicos. *Hipertensão* 1998; 1: 7-10.
- Wood AJJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *Drug Therapy* 1996; 334: 1649-54.
- Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SF, Metzger R, Unger T. The angiotensin AT₂ receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 1995; 95: 651-7.
- Zhu YZ, Zhu YC, Li J et al. Effects of losartan on hemodynamic parameters and angiotensin receptor mRNA levels of heart alter myocardial infarction. *JRAAS* 2000; 1: 257-62.
- Bonnardeaux A, Daves E, Jeunemaitre X et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in human essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 63-9.
- Tiret L, Bonnardeaux A, Poirier O et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type receptor gene polymorphism on risk of myocardial infarction. *Lancet* 1994; 344: 910-4.
- WHO (report of the joint international society and federation of cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature). Nomenclature and criteria for diagnosis of ischaemic heart disease. *Circulation* 1979; 59: 607-9.
- Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979; 60: 1259-69.
- Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection. *Circulation* 1990; 82: 1193-202.
- Califf RM, Phillips HR, Hindman MC et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1055-63.
- Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular cloning*. 2nd ed. Cold Spring, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, U.S.A., 1989: 237p.
- Statística 5.5 Statsoft, INC (1999). *Statística for Windows*.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York, John Wiley & Sons, 1989, 307p.
- Anderson VH, King III SB. Modern approaches to the diagnosis of coronary artery disease. *Am Heart Journal* 1992; 123: 1312-22.
- Marmot MG, Syme SL, Kagan A et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors. *Am J Epidemiol* 1975; 102: 514.
- Sherman CB. Health effects of cigarette smoking. *Clin Chest Med*, 1991; 4: 643-58.
- Mc Bride PE. The health consequences of smoking: cardiovascular diseases. *Med Clin North Am*, 1992; 76: 333-54.
- Laker MF, Winocour PF. Plasma lipids and lipoproteins in diabetes mellitus. *Diabetes Annu* 1991; 6: 431-56.
- Steiner G. The dyslipoproteinemias of diabetes. *Atherosclerosis* 1994; 110 (Suppl): 527-33.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PT, Castell WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
- Paffenbarger RS, Hade RT, Wing AL et al. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538-45.
- Milei J & Grana DR. Mortality and morbidity from smoking-induced cardiovascular diseases: the necessity of the cardiologist's involvement and commitment. *Int J Cardiol*, 1998, 67: 95-109.
- Berge KE, Bakken A, Bohn M, Erikssen J, Berg K. A DNA polymorphism at the angiotensin II type 1 receptor (AT1R) locus and myocardial infarction. *Clin Genet* 1997; 52: 77-82.
- Canavy I, Henry M, Morange PE et al. Genetic polymorphism and coronary artery disease in the south of France. *Thromb Haemost* 2000; 2: 212-6.
- Anvari A, Turel Z, Schmidt A et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphism in coronary disease and malignant ventricular arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 879-83.
- Duncan JA, Scholey JW, Miller JA. Angiotensin II type 1-receptor gene polymorphisms in humans: physiology and pathophysiology of the genotypes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 111-6.
- Jeunemaitre X, Ledru F, Battaglia S et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and angiographic extent and severity of coronary artery disease: the CORGENE study. *Hum Genet* 1997; 99: 66-73.