

Gravidade da Lesão Angiográfica Coronariana e Polimorfismo da APOE nas Síndromes Coronarianas Agudas

Severity of Angiographic Coronary Obstruction and the Apolipoprotein E Polymorphism in Acute Coronary Syndromes

Arlisa Monteiro de Castro Dias, Amália Faria dos Reis, Claudia Guerra Murad Saud, Maria das Graças Leitão Chilingue, Rafaela Ferreira Leite, Rosemary Nunes Cardoso Abdalah, Mariana Ferreira Figueiredo, Georgina Severo Ribeiro, Carlos Augusto Cardozo de Faria

Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: Existem evidências de associação entre o polimorfismo da apolipoproteína E (APOE) e a doença coronariana, entretanto há controvérsias.

Objetivo: Avaliar a associação entre o número de vasos coronarianos acometidos por obstrução significativa definida por angiografia, o polimorfismo da APOE e as variáveis clínicas.

Métodos: Estudo transversal multicêntrico que envolveu 207 pacientes (138 homens) com síndrome coronariana aguda (SCA) em Niterói (RJ - Brasil), os quais realizaram angiografia coronariana e determinação do genótipo para o polimorfismo APOE *2*3*4, pelo método de Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP).

Resultados: A frequência dos alelos APOE *2 foi de 6,8%, *3 foi de 82,5%, e *4 foi de 10,7%. Quanto ao número de vasos lesados, 27% dos pacientes apresentavam obstrução uniarterial, 33,8%, biarterial, e 39,1%, triarterial ou de tronco da coronária esquerda. O grau de lesão multivascular não se relacionou com a presença do alelo *4 ($p = 0,78$), mas com a idade ≥ 55 anos ($p = 0,025$), o ex-tabagismo ($p = 0,004$) e a dislipidemia ($p = 0,05$) na análise multivariada e com doença arterial coronariana prévia ($p = 0,05$), diabetes ($p = 0,038$) e síndrome metabólica ($p = 0,021$) na análise univariada. A prevalência de dislipidemia, diabetes e hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi elevada em relação a estudos semelhantes, com aumento progressivo da prevalência de HAS ($p = 0,59$) e de diabetes ($p = 0,06$), de acordo com o número de vasos lesados.

Conclusão: O polimorfismo da APOE não se associou ao número de vasos coronarianos com obstrução significativa em qualquer faixa etária. Por outro lado, a idade ≥ 55 anos, o ex-tabagismo e a dislipidemia associaram-se à lesão multivascular. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3):221-230)

Palavras-chave: Apolipoproteína E2, síndrome coronariana aguda, polimorfismo genético, angiografia coronariana.

Summary

Background: There is evidence of the association between the apolipoprotein E (APOE) and coronary disease; however, there are controversies.

Objective: To evaluate the association between the number of coronary vessels with significant obstruction defined by angiography, the APOE polymorphism and clinical variables.

Methods: This was a cross-sectional, multicenter study with 207 patients (138 men), with acute coronary syndrome (ACS), in the city of Niteroi, state of Rio de Janeiro, Brazil, who underwent coronary angiography and genotype determination for the APOE *2*3*4 polymorphism by the Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) method.

Results: The frequency of the alleles was APOE *2 - 6.8%, *3 - 82.5%, *4 - 10.7%. Regarding the number of affected vessels, 27% of patients presented monoarterial obstruction, 33.8% biarterial and 39.1% triarterial and/or left coronary trunk. The degree of multivascular lesion did not correlate with the presence of the *4 allele ($p = 0.78$), but with age ≥ 55 years ($p = 0.025$), being an ex-smoker ($p = 0.004$) and dyslipidemia ($p = 0.05$) at the multivariate analysis and also with previous coronary artery disease (CAD) ($p = 0.05$), diabetes ($p = 0.038$) and metabolic syndrome ($p = 0.021$) at the univariate analysis. The prevalence of dyslipidemia, diabetes and systemic arterial hypertension (SAH) was elevated regarding similar studies, with progressive increases in the prevalence of SAH ($p = 0.59$) and diabetes ($p = 0.06$), according to the number of affected vessels.

Conclusion: The APOE polymorphism was not associated with the number of coronary vessels with significant obstruction at any age range. On the other hand, age ≥ 55 years, being an ex-smoker and dyslipidemia associated with the multivascular lesion. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3):206-215)

Key words: Apolipoprotein E2; acute coronary syndrome; polymorphism, genetic; coronary angiography.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Arlisa Monteiro de Castro Dias •

Praça da República 111, Centro, 22.220-350, Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: arlisa@predialnet.com.br

Artigo recebido em 27/04/08; revisado recebido em 10/08/08; aceito em 09/09/08.

Introdução

A apolipoproteína E (APOE), proteína plasmática que compõe a estrutura de diversas lipoproteínas (quilomicon, colesterol-VLDL, colesterol-IDL e colesterol-HDL), atua como fator de ligação com os receptores celulares. Além disso, tem um reconhecido papel no transporte do colesterol e de outros lipídios dos tecidos periféricos para o fígado, a fim de que possam ser metabolizados¹.

As isoformas mais estudadas são as três primeiramente descritas: apolipoproteínas E2, E3 e E4, codificadas pelos alelos (epsilon 2, 3 e 4). A frequência dos alelos *2, *3 e *4 está estimada em torno de 11%, 72% e 17% na população em geral, respectivamente¹. O alelo *4 tem sido encontrado com maior prevalência nas populações africanas² e tem sido associado a maiores níveis plasmáticos do colesterol total e colesterol-LDL e menores níveis séricos da APOE¹. Devido a essas influências, esse alelo tem sido estudado como possível fator de risco para a doença coronariana³.

A despeito das diferenças étnicas das populações estudadas, Wilson e cols.³ e Song e cols.⁴ encontraram, em suas meta-análises, aumento do risco de doença arterial coronariana (DAC) significativa na presença do alelo *4. Entretanto, quando determinadas populações são estudadas separadamente, como demonstrado nos estudos de Kolovou e cols.^{5,6} na Grécia e de Muros & Ferrer⁷ na Espanha, a associação entre a presença do alelo *4 e a DAC pode ser negativa. Recentemente, importante estudo publicado por Morgan e cols.⁸ avaliou 84 polimorfismos genéticos no infarto agudo do miocárdio (IAM) e não relatou associação significativa com o polimorfismo da APOE.

Dois estudos brasileiros^{9,10} não encontraram associação entre a presença do alelo *4 e a DAC, entretanto Salazar e cols.¹¹ observaram a associação do alelo *4 com a DAC em mulheres jovens. Esses estudos de caso-controle foram realizados no Estado de São Paulo. Até o início do nosso estudo, não encontramos publicações que tivessem avaliado polimorfismos genéticos e síndrome coronariana aguda (SCA) no Estado do Rio de Janeiro (RJ). Como em nosso país é grande o grau de miscigenação e há heterogeneidade entre as regiões geográficas, é importante que sejam realizados trabalhos em diferentes estados, para a comparação dos resultados.

Optamos por estudar esse tema no município de Niterói, por ter sido o único no Estado do Rio de Janeiro no qual a taxa de mortalidade por doença coronariana isquêmica foi maior do que a por doença cerebrovascular, no período de 1980 a 2000¹², bem como pelo fato de as doenças do aparelho circulatório terem sido a principal causa de morte e de internação em Niterói nos últimos dez anos¹³.

Com o objetivo de avaliar a existência de associação entre esse polimorfismo da APOE, as variáveis clínicas e o número de vasos coronarianos com obstrução significativa definida por angiografia coronariana. Foram selecionados todos os pacientes que haviam realizado angiografia coronariana durante internação por SCA no município de Niterói (RJ) e que eram provenientes de um estudo de coorte prospectivo realizado em parceria entre a Universidade Federal Fluminense (UFF) e a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)¹³. Um dos objetivos desse estudo de coorte, cuja metodologia e cujos

aspectos epidemiológicos foram publicados por Reis e cols.¹³, foi estudar a associação dos polimorfismos da apolipoproteína E, enzima conversora da angiotensina e do angiotensinogênio, com os desfechos clínicos e laboratoriais predefinidos em pacientes com SCA, dado o pequeno número de publicações brasileiras que tivessem abordado esses aspectos até então. Esse grupo de pesquisa tem-se dedicado desde 2003 ao estudo de aspectos epidemiológicos e genéticos da síndrome coronariana aguda em municípios do Estado do Rio de Janeiro, dentro das linhas de pesquisa da pós-graduação em ciências cardiovasculares da UFF. Os resultados das demais análises realizadas com essa população do estudo de coorte serão demonstrados em publicações posteriores, por não fazerem parte do objetivo do presente trabalho.

Métodos

Participaram do estudo de coorte prospectivo três hospitais públicos e dois particulares do município de Niterói, com inclusão de pacientes entre junho de 2004 e junho de 2005. Esse estudo foi aprovado em 2003 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFF e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram incluídos homens e mulheres com idade ≥ 20 anos, internados consecutivamente com o diagnóstico de SCA: infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento do segmento ST ou angina instável¹³. O presente trabalho foi um estudo transversal que selecionou os 234 pacientes do estudo prospectivo original, os quais realizaram angiografia coronariana durante a internação. Desses, 207 apresentaram, pelo menos, uma artéria coronária com obstrução significativa ($\geq 70\%$), os quais foram selecionados para a análise estatística do presente trabalho.

As amostras de sangue coletadas foram enviadas para o Laboratório de PCR e Biologia Molecular do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Universitário Antônio Pedro (UFF) para as análises laboratoriais e a identificação do polimorfismo genético da APOE.

As amostras foram coletadas em tubos, contendo EDTA para o isolamento do DNA genômico, o qual foi realizado pelo método de precipitação salina¹⁴. Após a extração, a integridade das amostras foi analisada por eletroforese submarina (sistema de eletroforese BIO RAD) em gel de agarose a 0,8% em tampão TBE 1X (Tris-HCl 90 mM, ácido bórico 90 mM e EDTA 2 mM), corado com brometo de etídio e armazenado a 4 °C para posterior análise dos polimorfismos. As amostras de DNA foram submetidas à reação de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) e avaliadas por eletroforese em gel de agarose a 2%.

A determinação dos genótipos da APOE foi realizada por meio do método de polimorfismo de tamanho de fragmento tratado com enzima de restrição (*Restriction Fragment Length Polymorphism* - RFLP)¹⁵.

O amplicon de 220 bp obtido na reação de PCR foi tratado com uma unidade de enzima de restrição *HhaI*, seguindo o protocolo do fabricante, produzindo fragmentos de DNA de diferentes tamanhos e possibilitando a identificação dos genótipos.

Artigo Original

Após a digestão, as amostras foram avaliadas em gel de poliacrilamida 10%, em sistema vertical de eletroforese *Hoefer SE 400* da *Amersham Biosciences*. Utilizou-se como indicador de tamanho um marcador de 25 pares de bases (pb), aplicado juntamente com as amostras, para auxiliar a visualização dos fragmentos de 91, 83, 72, 48, 38 e 34 pb. A identificação dos genótipos da APOE foi baseada no seguinte perfil: E2E2 – fragmentos de 91, 83 e 38 pb; E3E3 – 91, 48, 38 e 34 pb; E4E4 – 72, 48, 38 e 34 pb; E2E3 – 91, 83, 48, 38 e 34 pb; E2E4 – 91, 83, 72, 48 e 38 pb; E3E4 – 91, 72, 48, 38 e 34 pb.

Os laudos das angiografias coronarianas realizadas no estudo foram discutidos com os hemodinamicistas e cardiologistas das equipes responsáveis pelas unidades de internação, os quais desconheciam o resultado da análise genética. Como o número de pacientes que realizaram angiografia coronariana e apresentaram obstrução coronariana < que 70% ou que apresentaram exame normal foi pequeno (11,5%), e como eles não poderiam ser reunidos em um mesmo grupo, optamos por não os incluir na análise estatística.

Foi considerada lesão significativa a obstrução arterial \geq 70%, quantificada ou estimada por angiografia¹⁶, e a doença multivascular estenose \geq 70% em dois ou mais sistemas coronarianos¹⁷ ou a lesão de tronco da coronária esquerda \geq 50%.

Consideramos um vaso cada um dos sistemas¹⁸: (1) Sistema da Descendente Anterior (DA e ramos); (2) Sistema da Circunflexa (CX e ramos); e (3) Sistema da Coronária Direita (CD e ramos). Foi considerado uniarterial caso somente um dos sistemas acima fosse acometido com lesões \geq 70%; biarterial se fossem dois dos sistemas acima, e triarterial se houvesse lesões \geq 70% nos três sistemas.

Como a lesão de tronco e a lesão trivascular são fatores de risco independentes para eventos adversos intra-hospitalares¹⁶, esses dois grupos foram avaliados conjuntamente em algumas análises estatísticas.

O diagnóstico da síndrome metabólica foi definido pelos critérios da Organização Mundial de Saúde, que permite utilizar o Índice de Massa Corporal (IMC) para a avaliação da obesidade¹⁹.

Os critérios para o diagnóstico de dislipidemia foram: (a) Dislipidemia (1) colesterol \geq 200 ou LDL \geq 130 ou TG \geq 150 mg/dl ou história de dislipidemia prévia (valores acima da normalidade em perfil lipídico) associada ao uso de hipolipemiente prévio; (b) Dislipidemia (2) HDL < 40 ou TG \geq 150 ou LDL \geq 130 ou colesterol \geq 200 mg/dl ou uso de hipolipemiente prévio.

Os critérios para o diagnóstico de SCA e a definição de insuficiência ventricular esquerda tiveram como base as Diretrizes e os Consensos Europeus e Americanos (ACC/AHA), livros e textos de cardiologia e artigos científicos, tendo sido detalhados em artigo previamente publicado¹³.

Análise estatística

O critério de determinação de significância adotado foi 5%, e a análise foi processada pelo software SAS®, versão 6.

A análise da associação entre as variáveis qualitativas e o grau de vasos lesados foi realizada pelos testes χ^2 e χ^2 ajustado. O teste de comparações múltiplas de Turkey foi aplicado para identificar quais graus de lesões coronarianas diferiam entre si, no nível de 5%.

A análise da associação entre o grau de vasos lesados e a presença do alelo *4 na amostra geral e na faixa etária inferior a 65 anos foi realizada pelo teste χ^2 e pelo teste exato de Fisher. Para a análise estatística da correlação entre a obstrução coronariana e a presença de síndrome metabólica, foi realizado o teste χ^2 .

A análise de regressão logística foi realizada para identificar as variáveis independentes, incluindo o polimorfismo da APOE, as quais influenciaram, simultaneamente, o grau de vasos obstruídos segundo a angiografia coronariana. As variáveis selecionadas foram: presença do alelo *4; idade \geq 55 anos; idade \geq 60 anos; sexo masculino; IMC (kg/m²); história de DAC prévia; história de DAC em parentes de primeiro grau; tabagismo; diagnóstico de diabetes melito; tipo de SCA; diagnóstico de dislipidemia (1) e insuficiência ventricular esquerda (IVE) durante internação hospitalar. O processo de seleção dos fatores foi o *stepwise*, no nível de 5% e 10%. A respeito da idade, o modelo foi testado com idade \geq 55 anos e depois com idade \geq 60 anos, para examinar qual delas tinha melhor poder explicativo em associação com as demais variáveis.

Resultados

A prevalência das variáveis estudadas nos 207 pacientes de acordo com o sexo está na tabela 1.

A distribuição das frequências genótípicas do polimorfismo da APOE na amostra (tabela 2) estava em equilíbrio de *Hardy-Weinberg*. Para a análise estatística, os genótipos foram agrupados em três grupos: E2E2, E2E3 (alelo *2 presente), E3E3 (alelo *3 presente), E2E4, E3E4 e E4E4 (alelo *4 presente). Os não portadores do alelo *4 representam o somatório dos dois primeiros grupos.

O polimorfismo da APOE (tabela 3) não se associou estatisticamente ao grau de vasos lesados ($p = 0,80$), nem mesmo quando o alelo *4 e o alelo *2 foram avaliados separadamente ($p = 0,78$ e $p = 0,52$, respectivamente).

Foi observada a associação significativa entre a idade \geq 55 anos e o grau de vasos lesados ($p = 0,045$). A proporção de pacientes com idade \geq 55 anos no grau uniarterial (64,3%) foi significativamente menor do que nos graus biarterial (81%) e triarterial + tronco (80%).

Houve associação significativa entre o tabagismo e o grau de vasos lesados ($p = 0,023$). A proporção de pacientes ex-tabagistas nos graus triarterial + tronco (50,6%) e biarterial (45,7%) foi significativamente maior do que no grau uniarterial (28,6%).

O grupo de pacientes com grau triarterial + tronco (55,6%) apresentou proporção de IVE na internação significativamente maior do que o grau uniarterial (35,7%) com $p = 0,043$.

O diagnóstico de diabetes melito aumentou progressivamente quando correlacionado ao grau de vasos lesados, 31% no uniarterial, 43% no biarterial e 51,9% no triarterial + tronco

Tabela 1 - Descrição das variáveis qualitativas

Variáveis analisadas		Sexo masculino	Sexo feminino	Total
Idade	Total com informação	138	69	207
	< 55 anos%	39 (28,2)	10 (14,4)	49 (23,6)
	≥ 55 anos%	99 (71,7)	59 (85,5)	158 (76,3)
DAC prévia	Total com informação	135	67	202
	Presente – n (%)	60 (44,4)	21 (31,3)	81 (40,0)
HF DAC 1º grau	Total com informação	119	62	181
	Presente – n (%)	38 (31,9)	22 (35,4)	60 (33,1)
Diag. HAS	Total com informação	138	69	207
	Presente – n (%)	117 (84,7)	61 (88,4)	178 (85,9)
IVE na internação	Total com informação	138	69	207
	Presente – n (%)	57 (41,3)	36 (52,1)	93 (44,9)
Diag. colesterol alto	Total com informação	130	66	196
	Presente – n (%)	55 (42,3)	41 (62,1)	96 (48,9)
Diag. colesterol- HDL baixo	Total com informação	125	66	191
	Presente – n (%)	93 (74,4)	37 (56,0)	130 (68,0)
Diag. TG alto	Total com informação	130	66	196
	Presente – n (%)	68 (52,3)	34 (51,5)	102 (52,0)
Diag. Dislipidemia (1)	Total com informação	126	63	189
	Presente – n (%)	77 (61,1)	46 (73,0)	123 (65,0)
Diag. Dislipidemia (2)	Total com informação	127	66	193
	Presente – n (%)	116 (91,3)	55 (83,3)	171 (88,6)
Diag. DM	Total com informação	133	65	198
	Presente – n (%)	58 (43,6)	28 (43,0)	86 (43,4)
Sind. metabólica	Total com informação	129	63	192
	Presente – n (%)	57(44,2)	27(42,8)	84(43,7)
Tabagismo	Total com informação	138	69	207
	Tabagismo atual – n (%)	41 (29,7)	12 (17,4)	53 (25,6)
	Ex-tabagista – n (%)	67 (48,6)	22 (31,9)	89 (43,0)
	Nunca fumou – n (%)	30 (21,7)	35 (50,7)	65 (31,4)
Tipo de SCA	Total com informação	138	69	207
	Angina instável – n (%)	58 (42,0)	22 (31,9)	80 (38,6)
	IAM sem supra ST – n (%)	28 (20,3)	25 (36,2)	53 (25,6)
	IAM com supra ST – n (%)	52 (37,7)	22 (31,9)	74 (35,8)

SCA – Síndrome Coronariana Aguda; DM – Diabete Melito; DAC – Doença Arterial Coronariana; HF– História Familiar; Diag. – Diagnóstico; Sind. – Síndrome; HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; TG – Triglicerídeos; IVE – Insuficiência Ventricular Esquerda. Os percentuais foram calculados a partir do total de casos com informação.

Tabela 2 - Descrição dos genótipos da apolipoproteína E observados na amostra

Variável	Categoria	n	%
APOE	1(E2E2)	2	1,0
	2(E2E3)	22	10,6
	3(E2E4)	4	1,9
	4(E3E3)	145	70,0
	5(E3E4)	31	15,0
	6(E4E4)	3	1,4
E2E2/E2E3	1+2	24	11,6
E3E3	4	145	70,0
E2E4/E3E4/E4E4	3+5+6	38	18,4
*4	sim	38	18,4
	não	169	81,6

n – 207; *n* – número de pacientes.

($p = 0,06$). O diagnóstico de hipertensão arterial (HAS) seguiu padrão semelhante: 78% no uniarterial, 84,3% no biarterial e 92,6% no triarterial + tronco ($p = 0,059$).

Os diagnósticos de dislipidemia (1) e (2), aumento do colesterol total, colesterol-HDL baixo e aumento de triglicerídeos não apresentaram associação significativa com o número de vasos lesados.

A síndrome metabólica apresentou associação significativa com o grau de vasos lesados, sendo mais prevalente no grupo triarterial + tronco do que no uniarterial ($p = 0,012$).

Foi realizada nova análise com o objetivo de comparar os grupos uniarterial e multivascular (biarterial + triarterial + tronco) e verificar se eram estatisticamente diferentes sob o ponto de vista das variáveis analisadas (tabela 4).

Quando a classificação foi realizada com dois graus de severidade da obstrução coronariana (tabela 4), o grau multivascular apresentou associação significativa com as seguintes variáveis: idade ≥ 55 anos ($p = 0,025$); presença de DAC prévia ($p = 0,05$); ex-tabagistas ($p = 0,004$); diabetes melito ($p = 0,038$) e dislipidemia (1) ($p = 0,05$). Entretanto o grau de vasos lesados continuou não apresentando associação significativa com o polimorfismo da APOE.

Diferentemente do observado na análise com três graus de vasos lesados (tabela 3), nesta análise, não houve associação significativa entre os graus univascular e multivascular e a variável da síndrome metabólica ($p = 0,12$). O diagnóstico de HAS aumentou proporcionalmente ao grau de severidade da lesão angiográfica (univascular = 78,6% e multivascular = 88,7%), não atingindo, porém, significância estatística ($p = 0,061$).

Conforme mostrado na tabela 5, também quando foi analisado o subgrupo de pacientes com idade < 65 anos, não

foi observada a associação entre o grau de vasos lesados e a presença do alelo *4, tanto no caso de três graus de gravidade ($p = 0,80$) quanto no caso de dois graus ($p = 0,66$).

As tabelas 6 e 7 apresentam os parâmetros para as variáveis significativas selecionadas pelo método de regressão logística no nível de 5% e 10%, respectivamente. Os parâmetros são: coeficiente; erro padrão; *p* valor e risco relativo (RR) com seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95% para a ocorrência de lesão multivascular.

Analisando simultaneamente as variáveis, segundo a regressão logística, observou-se que o ex-tabagismo (RR 3,86) e o diagnóstico de dislipidemia (1) (RR 2,14) foram significativos para explicar o grau multivascular no nível de 5% (tabela 6). Os não fumantes também apresentaram um risco significativamente maior do que os tabagistas atuais (RR = 2,45). As demais variáveis não apresentaram contribuição independente para explicar o grau multivascular. Analisando ao nível de 10% (tabela 7), observou-se que o ex-tabagismo (RR 3,37), o diagnóstico de dislipidemia (1) (RR 2,11) e a idade ≥ 55 anos (RR 1,96) foram significativos para explicar o grau de lesão multivascular, enquanto o não-tabagismo teve valor de *p* limítrofe.

Discussão

Na população avaliada, houve predomínio do sexo masculino (66,7%); a idade média foi de 63 anos; o tipo de SCA mais frequente foi o infarto agudo do miocárdio (62%); o grau de lesão mais prevalente foi o multivascular (72,9%); e o percentual de portadores de DAC prévia foi de 40,1%. Em estudo brasileiro conduzido em São Paulo²⁰, em que se avaliaram 1.413 pacientes com angina instável submetidos à angioplastia coronariana, também foi observado predomínio do sexo masculino (62%), com idade média de 61 anos, porém a frequência de lesões multivasculares foi menor (42%). Outros autores em estudo realizado com pacientes com IAM na cidade de Niterói²¹ encontraram quase o mesmo percentual do sexo masculino (66,8%) com proporção também menor de doença multivascular (54,9% em homens e 63,3% em mulheres). No presente estudo, os percentuais do tipo de obstrução coronariana não diferiram significativamente em relação ao sexo (tabela 4).

A alta prevalência de lesão multivascular (72,9%) encontrada nos pacientes que realizaram angiogrametria neste trabalho demonstra a correta indicação do exame. Por outro lado, o baixo percentual de pacientes com lesão univascular pode ter influenciado os resultados, visto que a influência do polimorfismo da APOE pode não ter sido evidenciada pela falta de um grupo representativo de pacientes com menor extensão da doença.

No presente estudo, 43,4% dos pacientes preencheram critérios diagnósticos de diabetes melito, e 86%, de HAS. Esses achados caracterizam uma população com prevalência elevada das doenças citadas, considerando outros estudos que envolvem pacientes com DAC. Duarte e cols.²² observaram uma prevalência de HAS de 56% em pacientes com SCA que apresentaram eventos adversos durante a intervenção e de 62% em pacientes sem eventos. No estudo AFIRMAR²³, que avaliou fatores de risco na SCA em 1.279 pacientes brasileiros,

Tabela 3 - Análise das variáveis segundo três graus de vasos lesados

Variáveis	Categoria	Angiografia (lesão ≥ 70%)						p
		Uniart. (1)		Biar. (2)		Triart. + TR (3)		
		n	%	n	%	n	%	
E2E2/E2E3	1 + 2	8	14,3	9	12,9	7	8,6	0,80
E3E3	4	37	66,1	50	71,4	58	71,6	
E2E4/E3E4/E4E4	3 + 5 + 6	11	19,6	11	15,7	16	19,8	
Idade	>= 55a	36	64,3	63	81,4	73	80,3	0,045
	< 55a	20	35,7	13	18,6	16	19,8	
Sexo	masc	37	66,1	47	67,1	54	66,7	0,99
	fem	19	33,9	23	32,9	27	33,3	
DAC prévia	sim	16	29,1	31	45,6	34	43,0	0,14
	não	39	70,9	37	54,4	45	57,0	
HF DAC 1º grau	sim	18	36,0	19	30,7	23	33,3	0,83
	não	32	64,0	43	69,4	46	66,7	
Tabagismo	não	17	30,4	24	34,3	24	29,6	0,023
	atual	23	41,1	14	20,0	16	19,8	
	ex-tab	16	28,6	32	45,7	41	50,6	
Síndrome metabólica	presente	18	34,60	23	36,50	43	44,20	0,021
	ausente	34	65,40	40	63,50	30	55,80	
Diag. DM	sim	17	31,5	28	43,1	41	51,9	0,066
	não	37	68,5	37	56,9	38	48,1	
IVE na internação	sim	20	35,7	28	40,0	45	55,6	0,043
	não	36	64,3	42	60,0	36	44,4	
Diag. HAS	sim	44	78,6	59	84,3	75	92,6	0,059
	não	12	21,4	11	15,7	6	7,4	
Diag. Colesterol alto	sim	23	41,1	32	48,5	41	55,4	0,26
	não	33	58,9	34	51,5	33	44,6	
Diag. Colesterol-HDL baixo	sim	37	67,3	42	66,7	51	69,9	0,91
	não	18	32,7	21	33,3	22	30,1	
Diag. TG alto	sim	30	53,6	33	50,0	39	52,7	0,91
	não	26	46,4	33	50,0	35	47,3	
Diag. Dislipidemia (1)	sim	30	54,6	41	65,1	52	73,2	0,092
	não	25	45,5	22	34,9	19	26,8	
Diag. Dislipidemia (2)	sim	45	81,8	59	90,8	67	91,8	0,17
	não	10	18,2	6	9,2	6	8,2	
APOE *4	sim	11	19,6	11	15,7	16	19,8	0,78
	não	45	80,4	59	84,3	65	80,3	
APOE *2	1 + 2	8	14,2	9	12,8	7	8,6	0,52
	3+4 + 5 + 6	48	85,7	61	87,1	73	91,3	

Uniart – uniarterial, Biart – biarterial, Triart + TR – triarterial + tronco; DM – diabetes melito; DAC – doença arterial coronariana; HF – história familiar; Diag. – diagnóstico; HAS – hipertensão arterial sistêmica; TG – triglicérides; IVE – insuficiência ventricular esquerda. Os percentuais foram calculados a partir do total de casos com informação.

Tabela 4 - Análise das variáveis segundo dois graus de vasos lesados

Fator de risco	Categoria	Angiografia (lesão ≥ 70%)				p
		Multivascular		Univascular		
		n	%	n	%	
E2E2/E2E3	1 + 2	16	10,6	8	14,3	0,69
E3E3	4	108	71,5	37	66,1	
E2E4/E3E4/E4E4	3 + 5 + 6	27	17,9	11	19,6	
APOE *4	sim	27	17,9	11	19,6	0,77
	não	124	82,1	45	80,4	
APOE *2	sim	16	10,5	8	14,2	0,42
	não	135	89,4	48	85,7	
Idade	≥55a	122	80,8	36	64,3	0,013
	< 55a	29	19,2	20	35,7	
Sexo	masc	101	66,9	37	66,1	0,91
	fem	50	33,1	19	33,9	
DAC prévio	sim	65	44,2	16	29,1	0,050
	não	82	55,8	39	70,9	
HF DAC 1º grau	sim	42	32,1	18	36,0	0,61
	não	89	67,9	32	64,0	
Tabagismo	não	48	31,8	17	30,4	0,004
	atual	30	19,9	23	41,1	
Diag. Dislipidemia (1)	ex-tab.	73	48,3	16	28,6	0,050
	sim	93	69,4	30	54,6	
Diag. Dislipidemia (2)	não	41	30,6	25	45,5	0,061
	sim	126	91,3	45	81,8	
Diag. HAS	não	12	8,7	10	18,2	0,061
	sim	134	88,7	44	78,6	
Diag. Colesterol alto	não	17	11,3	12	21,4	0,16
	sim	73	52,1	23	41,1	
Diag. HDL baixo	não	67	47,9	33	58,9	0,88
	sim	93	68,4	37	67,3	
Diag. TG alto	não	43	31,6	18	32,7	0,78
	sim	72	51,4	30	53,6	
Diag. DM	não	68	48,6	26	46,4	0,038
	sim	69	47,9	17	31,5	
Síndrome metabólica	não	75	52,1	37	68,5	0,12
	presente	66	47,1	18	34,6	
	ausente	74	52,9	34	65,4	

DM – diabete melito; DAC – doença arterial coronariana; HF – história familiar; Diag – diagnóstico; HAS – hipertensão arterial sistêmica; TG – triglicérides. Os percentuais foram calculados a partir do total de casos com informação.

Tabela 5 - Análise da relação entre o alelo *4 e a lesão angiográfica em pacientes com idade inferior a 65 anos

Lesão angiográfica	Categoria	APOE *4				p valor
		Presente		Ausente		
		n	%	n	%	
Obstrução ≥ 70%	uniarterial	7	35,0	28	30,1	0,80
	biarterial	6	30,0	35	37,6	
	triarterial + tronco	7	35,0	30	32,3	
Obstrução ≥ 70%	multivascular	13	65,0	65	69,9	0,66
	univascular	7	35,0	28	30,1	

Tabela 6 - Resultado das variáveis significativas no nível de 5% para o grau multivascular pela regressão logística

	Variável significativa	Coefficiente	Erro padrão	p valor	RR	IC de 95%	
1)	Tabagismo atual	referência		0,004			
	Ex-tabagista	1,350	0,411	0,001	3,86	1,72	8,63
	Não fumante	0,897	0,433	0,038	2,45	1,05	5,73
2)	Diagnóstico de Dislipidemia (1)	0,763	0,351	0,03	2,14	1,08	4,26

Tabela 7 - Resultado das variáveis significativas no nível de 10% para o grau multivascular pela regressão logística

	Variável significativa	Coefficiente	Erro padrão	p valor	RR	IC de 95%	
1)	Tabagismo atual	referência		0,015			
	Ex-tabagista	1,214	0,421	0,004	3,37	1,48	7,68
	Não-fumante	0,735	0,446	0,100	2,09	0,87	5,00
2)	Diagnóstico de Dislipidemia (1)	0,744	0,354	0,036	2,11	1,05	4,22
3)	Idade ≥ 55 anos	0,670	0,386	0,083	1,96	0,92	4,17

a prevalência de HAS foi ainda menor (54,34%), assim como a de diabetes (21,6%).

O diagnóstico de dislipidemia (2) apresentou prevalência de 88,6%, bem mais elevada do que a observada por Duarte e cols.²², também em estudo brasileiro com critério semelhante (60,5%).

Em relação ao tabagismo atual, a prevalência encontrada (31,5%) foi semelhante à de 34,1% do estudo de Peixoto e cols.²¹ e inferior a de 41,5% descrita por Piegas e cols.²³.

Em 44,9% da amostra total e em 47,6% dos pacientes com idade inferior a 65 anos, foi diagnosticada a presença de síndrome metabólica. Esses resultados são pouco superiores aos encontrados em outro trabalho brasileiro relacionado à SCA, no qual 40% dos pacientes foram classificados como portadores de síndrome metabólica²⁴.

Na análise de regressão logística, observamos que as variáveis mais significativas para explicar o grau multivascular

foram: (a) ex-tabagismo e dislipidemia (1) no nível de significância de 5% e (b) ex-tabagismo, dislipidemia (1) e idade ≥ 55 anos no nível de 10%. O ex-tabagismo foi mais significativo do que o hábito atual de fumar, o que talvez possa ser explicado pelo fato de os ex-tabagistas serem mais idosos e provavelmente terem parado de fumar devido ao diagnóstico de DAC prévia ou de outras patologias que contra-indicaram o hábito de fumar e de o tabagista atual, por ser mais jovem, ainda não ter tido tempo de exposição suficiente aos fatores de risco para desenvolver lesões multivasculares.

Nessa população estudada, a prevalência do alelo *4 (10,7%) foi semelhante à prevalência do alelo em populações saudáveis, tais como a portuguesa – 9%²⁵, a italiana – 10%, a mexicana – 10,2%²⁶, a espanhola – 9%, a população idosa do Rio Grande do Sul de descendência italiana – 11%²⁷, bem como a dos pacientes portadores de DAC em São Paulo – 9%¹⁰. Por outro lado, a frequência do alelo foi inferior à observada em países do norte da Europa, tal como a Irlanda

(22%)²⁸, e à encontrada na cidade de Ouro Preto – MG (20%)²⁹, onde a contribuição africana para a formação da população foi maior.

Não foi encontrada associação entre a presença do alelo *4 e maior severidade angiográfica no presente estudo. Esses achados diferem dos encontrados por Lehtinen e cols.³⁰, Wang e cols.³¹ e Ye e cols.³², que também avaliaram o genótipo da APOE em relação ao número de vasos com lesões significativas e observaram aumento do alelo *4 nos casos com lesões multivasculares. Vale ressaltar que Wang avaliou apenas indivíduos com idade inferior a 65 anos.

Mesmo quando o subgrupo de indivíduos mais jovens (≤ 65 anos) foi analisado separadamente, a gravidade das lesões coronarianas não apresentou associação significativa com a presença do alelo *4. O estudo de Salazar e cols.¹¹ em São Paulo encontrou resultados diferentes, porém a população era mais jovem, com idade média em torno de 48 anos e composta somente por mulheres. Em nossa amostra, apenas seis (2,8%) das mulheres com idade inferior a 65 anos eram portadoras do alelo *4. Assim não foi possível estabelecer comparações.

O resultado de nosso estudo, em relação ao fato de o polimorfismo da APOE não ter sido considerado fator de risco independente para a severidade das lesões angiográficas em ambos os sexos, foi semelhante ao dos estudos caso-controle realizados no Estado de São Paulo por Mansur e cols.⁹ e por Souza e cols.¹⁰. O estudo de Mansur e cols.⁹ também comparou, dentro do grupo com doença coronariana (com ou sem IAM), lesões univasculares e multivasculares, semelhantemente ao realizado no presente trabalho. A ausência de associação observada nesse estudo poderia ser explicada, em parte, pelo fato de a frequência desse alelo ter sido baixa em nossa amostra (10,7%), como ocorrido também no estudo de Souza e cols.¹⁰ (9%). A análise dos resultados desses trabalhos brasileiros em conjunto permite concluir que mesmo associações bem estabelecidas na literatura podem não ser confirmadas devido a diferenças populacionais.

Com o envelhecimento, a exposição aos fatores de risco clássicos passa a exercer maior influência sobre a propensão individual à obstrução coronariana significativa³³. A alta prevalência de fatores de risco observada neste estudo provavelmente contribuiu para o elevado percentual de lesão multivascular encontrado e pode também ter exercido maior influência sobre o grau de lesão angiográfica do que o polimorfismo da APOE, devido ao percentual de idosos neste estudo (45% com idade ≥ 65 anos). Como as lesões multivasculares são fatores de risco independentes para eventos adversos intra-hospitalares¹⁶, os resultados do presente estudo alertam-nos para a necessidade de políticas de saúde pública mais efetivas que permitam um melhor controle dos fatores de risco coronarianos, bem como diminuição da alta morbimortalidade por SCA observada nessa população

estudada no município de Niterói (RJ), como já relatado por Reis e cols.¹³.

Pelo já exposto, na população do presente estudo, houve provavelmente pequena influência desse polimorfismo da APOE. A predisposição para DAC é determinada por múltiplos fatores genéticos e ambientais, sendo pouco provável que somente um polimorfismo genético seja capaz de ocasionar aumento significativo do risco de desenvolvê-la³³. O resultado negativo desse estudo corrobora a idéia vigente na literatura científica atual, da importância do estudo de vários polimorfismos simultaneamente, principalmente em doenças poligênicas e multifatoriais, como a doença coronariana.

Acreditamos ser importante a publicação de resultados negativos, pois alertam-nos para as variações existentes nas várias áreas geográficas do Brasil e do mundo, em relação ao perfil genético e à prevalência de fatores de risco ambientais, os quais, em associação, levarão à maior ou menor prevalência de DAC. Esses resultados diferentes também apontam para a necessidade de adequação à realidade local dos escores de risco, pois os fatores genéticos e ambientais exercerão ou não influência no risco de DAC ou no seu prognóstico, dependendo da complexa inter-relação entre eles naquela população.

A falta de grupo-controle foi considerada uma das principais limitações no presente estudo. Entretanto os dados deste trabalho foram obtidos a partir de um estudo prospectivo maior, que incluiu pacientes internados com diagnóstico de SCA, e não seria ético programar estudo hemodinâmico em pacientes cujo diagnóstico de SCA não fosse confirmado ou nos pacientes com SCA considerado de baixo risco clínico. Além disso, o estudo foi observacional, não tendo ocorrido influência da equipe de pesquisa na realização ou não de estudo hemodinâmico.

Conclusão

O polimorfismo da apolipoproteína E não se associou à maior gravidade de lesão coronariana tanto na amostra total quanto no subgrupo de pacientes com idade inferior a 65 anos.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo Instituto Biossocial de Volta Redonda.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Mestrado de Arlisa Monteiro de Castro pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Curtiss LK, Boisvert WA. Apolipoprotein E and atherosclerosis. *Curr Opin Lipid*. 2000; 11: 243-51.
2. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele? *Ann Hum Genet*. 1999; 63: 301-10.
3. Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 1250-5.
4. Song Y, Stampfer M, Liu S. Metaanalysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 137-47.
5. Kolovou G, Yiannakouris N, Hatzivassiliou M, Malakos J, Daskalova D, Hatzigeorgiou G, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with myocardial infarction in Greek patients with coronary artery disease. *Curr Med Res Opin*. 2002; 18 (3): 118-24.
6. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Mikhailidis DP, Panagiotakos DB, Pilatis ND, Cariolou MA, et al. Association of apolipoprotein E genotype with early onset of coronary heart disease in Greek men. *Angiology*. 2005; 56 (6): 663-70.
7. Muros M, Ferrer CR. Apolipoprotein E polymorphism influence on lipids, apolipoproteins and Lp(a) in a Spanish population underexpressing apo E4. *Atherosclerosis*. 1996; 121: 13-21.
8. Morgan TM, Krumholz HM, Lifton RP, Spertus JA. Nonvalidation of reported genetic risk factors for acute coronary syndrome in a large-scale replication study. *JAMA*. 2007; 297 (14): 155-6.
9. Mansur AP, Annicchino-Bizzacchi J, Favarato D, Avakian SD, Cesar LA, Ramires JA. Angiotensin-converting enzyme and apolipoproteins genes polymorphism in coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2000; 23 (5): 335-40.
10. Souza DRS, NaKachima L, Biagioni RB, NaKazone MA, Pinhel MAS, Trindade DM, et al. Relevance of apolipoprotein E4 for lipid profile of Brazilian patients with coronary artery disease. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40 (2): 189-97.
11. Salazar LA, Hirata M, Giannini SD, Forti N, Diamant J, Lima TM, et al. Seven DNA polymorphisms at the candidate genes of atherosclerosis in Brazilian women with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chim Acta*. 2000; 300: 139-49.
12. Oliveira GMN, Klein CH, Souza e Silva NA. Mortalidade por doenças isquêmicas do coração, doenças cérebros vasculares e causas mal definidas nas regiões de saúde do estado do Rio de Janeiro, no período de 1980 a 2000. *Rev SOCERJ*. 2005; 18 (1): 13-22.
13. Reis AF, Salis LHA, Macrini JLR, Dias AMC, Chilique MGL, Saud CGM, et al. Síndrome coronariana aguda: morbimortalidade e prática clínica em pacientes do município de Niterói (RJ). *Rev SOCERJ*. 2007; 20 (5): 360-71.
14. Salazar LA, Hirata MH, Cavalli SA, Machado MO, Hirata RDC. Optimized procedure for DNA isolation from fresh and cryopreserved clotted human blood useful in clinical molecular testing. *Clin Chem*. 1998; 44 (8): 1748-50.
15. Hixon JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res*. 1990; 31: 545-7.
16. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) - executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 2215-39.
17. Holmes DR, Berger PB. Complex and multivessel treatment. In: Topol EJ. *Textbook of interventional cardiology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1999. p. 188-208.
18. Popma JJ, Bittl J. Angiografia coronária e ultra-som intravascular. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Tratado de medicina cardiovascular*. 6^a ed. São Paulo: Roca; 2003. p. 389-422.
19. Picon PX, Zanatta CM, Gerchman T, Zelmanovitz T, Gross JL, Canani LH. Análise dos critérios de definição da síndrome metabólica em pacientes com Diabetes Mellito Tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(2): 264-70.
20. Peixoto DS, Tanajura LFL, Sousa AGRM, Centemero MP, Chaves AJ, Maia JP, et al. Pacientes com angina instável tratados por meio de intervenções coronarianas percutâneas no Novo Milênio: o que os caracteriza? *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88 (1): 26-30.
21. Peixoto RST, Peixoto ECS, Sena MA, Tedeschi AL, Borges IP, Rachid MBF. Influência do sexo na evolução imediata e médio prazo após a intervenção coronariana percutânea primária e análise dos fatores independentes de risco para óbito e eventos. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86 (3): 211-8.
22. Duarte RD, Pellanda LC, Portal VL. Perfil inflamatório, metabólico e lipídico na síndrome isquêmica aguda: relação com eventos intra e pós-hospitalares. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84 (2): 122-9.
23. Piegas LS, Avezum A, Pereira JRC, Rossi Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J*. 2003; 146: 331-8.
24. Avezum A, Piegas LS, Pereira JRC. Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo: uma região desenvolvida em um país em desenvolvimento. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84 (3): 206-13.
25. Haddy N, Bacquer DD, Chemaly MM, Maurice ML, Ehnholm C, Evans A, et al. The importance of plasma apolipoprotein E concentration in addition to its common polymorphism on inter-individual variation in lipid levels: results from Apo Europe. *Eur J Hum Genet*. 2002; 10: 841-50.
26. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Strehla BCL. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2002; 155 (6): 487-95.
27. Schwanke CK, Cruz IB, Leal NF, Scheibe R, Moriguchi Y, Moriguchi EH. Analysis of the association between Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular risk factors in an elderly population with longevity. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78 (6): 571-9.
28. Sheehan D, Bennett T, Cashman K. Apolipoprotein E gene polymorphisms and serum cholesterol in healthy Irish adults: a proposed genetic marker for coronary artery disease risk. *Ir J Med Sci*. 2000; 169 (1): 50-4.
29. Mendes-Lana AM, Pena GG, Freitas SN, Lima AA, Nicolato RLC, Nascimento-Neto RM, et al. Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40: 49-56.
30. Lehtinen S, Lehtimäki T, Sisto T, Salenius JP, Nikkila M, Jokela H, et al. Apolipoprotein E polymorphism, serum lipids, myocardial infarction and severity of angiographically verified coronary artery disease in men and women. *Atherosclerosis*. 1995; 114: 83-91.
31. Wang, XL, McCredie RM, Wilcken DEL. Polymorphisms of the apolipoprotein E gene and severity of coronary artery disease defined by angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15 (8): 1030-4.
32. Ye S, Dunleavy L, Bannister W, Day LB, Tapper W, Collins AR, et al. Independent effects of the 219G4T and e2/e3/e4 polymorphisms in the apolipoprotein E gene on coronary artery disease: the Southampton. *Atherosclerosis Study*. *Eur J Hum Genet*. 2003; 11: 437-43.
33. Talmud JP. Gene-environment interaction and its impact on coronary heart disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007; 17: 148-52.