

Impacto do Polimorfismo Genético da Enzima Conversora da Angiotensina no Remodelamento Cardíaco

Angiotensin-Converting Enzyme Genetic Polymorphism: Its Impact on Cardiac Remodeling

Felipe Neves de Albuquerque¹, Andréa Araujo Brandão¹, Dayse Aparecida da Silva², Ricardo Mourilhe-Rocha¹, Gustavo Salgado Duque¹, Alyne Freitas Pereira Gondar¹, Luiza Maceira de Almeida Neves¹, Marcelo Imbroinise Bittencourt¹, Roberto Pozzan¹, Denilson Campos de Albuquerque¹

Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro¹; Laboratório de Diagnósticos por DNA do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes da Universidade do Estado do Rio de Janeiro², Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: O papel dos polimorfismos genéticos da enzima de conversão da angiotensina na insuficiência cardíaca, como preditor de desfechos ecocardiográficos, ainda não está estabelecido. É necessário identificar o perfil local para observar o impacto desses genótipos na população brasileira, sendo inédito o estudo da insuficiência cardíaca de etiologia exclusivamente não isquêmica em seguimento mais longo que 5 anos.

Objetivo: Determinar a distribuição das variantes do polimorfismo genético da enzima de conversão da angiotensina e sua relação com a evolução ecocardiográfica de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica.

Métodos: Análise secundária de prontuários de 111 pacientes e identificação das variantes do polimorfismo genético da enzima de conversão da angiotensina, classificadas como DD (Deleção/Deleção), DI (Deleção/Inserção) ou II (Inserção/Inserção).

Resultados: As médias da coorte foram: seguimento de 64,9 meses, idade de 59,5 anos, 60,4% eram homens, 51,4% eram brancos, 98,2% faziam uso de betabloqueadores e 89,2% de inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou de bloqueador do receptor da angiotensina. A distribuição do polimorfismo genético da enzima de conversão da angiotensina foi: 51,4% de DD; 44,1% de DI; e 4,5% de II. Não se observou nenhuma diferença das características clínicas ou de tratamento entre os grupos. O diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo final foi a única variável ecocardiográfica isolada significativamente diferente entre os polimorfismos genéticos da enzima de conversão da angiotensina: $59,2 \pm 1,8$ para DD versus $52,3 \pm 1,9$ para DI versus $59,2 \pm 5,2$ para II ($p = 0,029$). No seguimento ecocardiográfico, todas as variáveis (diferença entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo da última e da primeira consulta; diferença entre o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo da última e da primeira consulta; e diferença entre o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo da última e da primeira consulta) diferiram entre os genótipos ($p = 0,024$; $p = 0,002$; e $p = 0,021$, respectivamente).

Conclusão: A distribuição dos polimorfismos genéticos da enzima de conversão da angiotensina foi diferente de outros estudos com baixíssimo número de II. O genótipo DD foi associado de forma independente à pior evolução ecocardiográfica e DI ao melhor perfil ecocardiográfico (aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e diminuição de diâmetros do ventrículo esquerdo). (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(1):70-79)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Polimorfismo genético; Enzima conversora de angiotensina.

Abstract

Background: The role of angiotensin-converting enzyme genetic polymorphisms as a predictor of echocardiographic outcomes on heart failure is yet to be established. The local profile should be identified so that the impact of those genotypes on the Brazilian population could be identified. This is the first study on exclusively non-ischemic heart failure over a follow-up longer than 5 years.

Objective: To determine the distribution of angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism variants and their relation with echocardiographic outcome of patients with non-ischemic heart failure.

Methods: Secondary analysis of the medical records of 111 patients and identification of the angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism variants, classified as DD (Deletion/Deletion), DI (Deletion/Insertion) or II (Insertion/Insertion).

Results: The cohort means were as follows: follow-up, 64.9 months; age, 59.5 years; male sex, 60.4%; white skin color, 51.4%; use of beta-blockers, 98.2%; and use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin receptor blocker, 89.2%. The angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism distribution was as follows: DD, 51.4%; DI, 44.1%; and II, 4.5%. No difference regarding the clinical characteristics or treatment was observed between the groups. The final left ventricular systolic diameter was the only isolated echocardiographic variable that significantly differed between the angiotensin-converting enzyme genetic polymorphisms: 59.2 ± 1.8 for DD versus 52.3 ± 1.9 for DI versus 59.2 ± 5.2 for II ($p = 0.029$). Considering the evolutionary behavior, all echocardiographic variables (difference between the left ventricular ejection fraction at the last and first consultation; difference between the left ventricular systolic diameter at the last and first consultation; and difference between the left ventricular diastolic diameter at the last and first consultation) differed between the genotypes ($p = 0.024$; $p = 0.002$; and $p = 0.021$, respectively).

Conclusion: The distribution of the angiotensin-converting enzyme genetic polymorphisms differed from that of other studies with a very small number of II. The DD genotype was independently associated with worse echocardiographic outcome, while the DI genotype, with the best echocardiographic profile (increased left ventricular ejection fraction and decreased left ventricular diameters). (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(1):70-79)

Keywords: Heart failure; Genetic polymorphism; Angiotensin-converting enzyme.

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

Correspondência: Felipe Neves de Albuquerque •

Rua Voluntários da Pátria, 445, sala 1.401, Botafogo. CEP 22270-000, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: felipealbuquerque@cardiol.br

Artigo recebido em 01/06/13; revisado em 23/07/13; aceito em 25/07/13.

Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é a segunda principal causa de internação no Brasil¹. Nos Estados Unidos, US\$ 32 bilhões deverão ser gastos em 2013² com essa síndrome. Além disso, a Qualidade de Vida dessas pacientes é gravemente comprometida. Apesar de ter havido diminuição da morbidade e da mortalidade com novas drogas, esse ganho não foi uniforme, e a evolução clínica pode ser desfavorável. Um dos mecanismos que pode justificar essas diferenças é a genética.

A influência genética, que abrange todas as etapas da síndrome³, já foi alvo de estudo nas fases de pré-instalação⁴, desenvolvimento⁵ e na fase clínica – história natural da doença⁶ e resposta terapêutica⁷. Estes resultados são controversos⁸ e foram realizados em população estrangeira, havendo, dessa forma, dúvida sobre seu impacto na população brasileira.

O principal mecanismo dessa influência genética é via modulação da atividade dos Sistemas Nervoso Simpático (SNS) e Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), que promovem o remodelamento cardíaco e a retenção hidrossalina, característicos da IC. Variações na atividade desses sistemas determinariam diferentes respostas fisiopatológicas e, assim, evolução clínica variável.

Já foram identificados alguns marcadores genéticos, os Polimorfismos Genéticos (PG), associados a processos moleculares dessa resposta neuro-humoral, como receptores beta-adrenérgicos⁷, síntese de angiotensina⁹, metabolismo do óxido nítrico¹⁰ e a Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA)^{4,11-19}. Essa última, objeto deste estudo, é o principal agente do SRAA.

Em relação ao SRAA, o principal PG foi o da ECA Deleção/Inserção (DI) de 287 pares de bases do íntron 16 (PGECA)²⁰. O PGECA, em especial o genótipo DD (Deleção/Deleção), foi associado a risco de IC²¹, mortalidade²², rejeição a transplantes cardíacos²³ e a variações no ecocardiograma²⁴. Entretanto, também há publicações em que essa relação não foi observada^{11,19,25}.

Os trabalhos publicados têm resultados controversos, pequeno tamanho amostral e foram realizados em populações diferentes da brasileira do ponto de vista geográfico, epidemiológico e étnico. Além disso, pacientes com IC de origem não isquêmica são, em geral, sub-representados em estudos do tema e apresentam diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos²⁶ e resposta terapêutica variável²⁷.

Assim, o presente estudo teve como objetivo determinar a frequência das variantes do PGECA e sua relação com a evolução clínica e ecocardiográfica de pacientes com IC de etiologia não isquêmica.

Métodos

Delineamento do estudo

Estudo longitudinal de uma coorte de pacientes. A informação médica foi coletada do prontuário médico desde o ingresso do paciente na clínica de IC de um hospital universitário, de forma retrospectiva e prospectiva, no período de dezembro de 2009 a janeiro de 2012.

Pacientes

Foram selecionados, de forma consecutiva, 111 pacientes (67 homens e 44 mulheres) com diagnóstico de IC sistólica de etiologia não isquêmica, com um mínimo de 12 meses de acompanhamento. Entre as principais características da população amostral, pode-se destacar a média de idade de $59,5 \pm 1,3$ anos (variação: 26 a 89 anos), a prevalência de homens (60,4%) e a composição étnica (51,4% brancos, 36,0% negros e 12,6% de pardos). O tempo de acompanhamento médio desses pacientes foi $64,9 \pm 3,9$ meses.

Critérios de inclusão

Pacientes com IC sintomática (pelos critérios de Framingham) de etiologia não isquêmica e disfunção ventricular sistólica com fração de ejeção $\leq 50\%$ no ecocardiograma bidimensional (pelo método de Simpson) foram considerados elegíveis para o estudo.

Critérios de exclusão

A presença de doença arterial coronariana significativa definida como lesão coronariana $\geq 75\%$ em duas ou mais artérias epicárdicas ou $\geq 75\%$ no tronco da coronária esquerda²⁸ levou à exclusão do indivíduo deste estudo.

Etiologia da insuficiência cardíaca

As etiologias foram classificadas em quatro grupos: idiopática (36,0%), hipertensiva (20,7%), alcoólica (18,9%) e outras (24,3%). O diagnóstico era feito pelo médico da clínica de IC, segundo critérios descritos previamente²⁹.

Parâmetros clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos

Os dados clínicos foram extraídos do prontuário médico. A cor da pele foi definida pelo médico assistente e classificada em branca, preta ou outras. A classe funcional foi determinada de acordo com a *New York Heart Association*, no início e no final do acompanhamento.

Os exames laboratoriais foram realizados de forma periódica e a critério do médico assistente. Foram considerados os exames disponíveis mais recentes para análise para expressar o status clínico atual do paciente.

Todos os pacientes foram submetidos a Eletrocardiograma (ECG), sendo analisados quanto a duração do QRS, presença de Bloqueio de Ramo Esquerdo (BRE) e Fibrilação Atrial (FA).

Variáveis ecocardiográficas

Os parâmetros avaliados foram: Diâmetro Sistólico de Ventrículo Esquerdo (DSVE), Diâmetro Diastólico de Ventrículo Esquerdo (DDVE) e Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo (FEVE). O ecocardiograma foi realizado por equipe médica que desconhecia o genótipo dos pacientes. Foram realizados dois exames: um no início e outro ao final do acompanhamento (o intervalo entre os exames foi, em média, de $65,5 \pm 4,3$ meses, variação entre 12,0 e 232,0 meses) de modo que o comportamento evolutivo dessas variáveis também fosse observado.

Genotipagem

A análise das variantes do PGECA foi realizada a partir de amostras de sangue coletadas. Após armazenamento sob uma temperatura de 5-15°C, as amostras foram processadas e o DNA foi extraído pelo método de Salting-out³⁰. Após a extração, o polimorfismo foi genotipado pela Reação de Polimerização em Cadeia (PCR) e classificado em DD, DI ou Inserção/Inserção (II).

Análise estatística

Todos os dados obtidos foram analisados por meio do programa estatístico *Statistical Package for the Social Science for Mac* (SPSS), versão 21. Em todos os testes utilizados, fixou-se em 0,05 ou 5% ($p < 0,05$) o nível de rejeição da hipótese de nulidade e Intervalo de Confiança (IC) de 95%. As medidas de tendência central foram expressas como média \pm desvio padrão.

Os testes utilizados foram: qui-quadrado, *t* de Student e Análise de Variância (ANOVA).

As frequências gênicas e haplotípicas foram testadas para o equilíbrio de Hardy Weinberg³¹, utilizando o *software* ARLEQUIN, versão 2000.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto em 16 de dezembro de 2009. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por todos os pacientes.

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) após aprovação do projeto Inovacor.

Resultados

Perfil genético da população estudada

Na população estudada, o alelo D ocorreu 163 vezes (73%), enquanto que o alelo I, 59 vezes (27%). Em relação aos genótipos, 57 (51,4%) foram classificados como DD, 49 (44,1%) como DI e apenas 5 (4,5%) como II. A população estudada estava em equilíbrio segundo o teorema de Hardy-Weinberg.

Características da população amostral

Houve predomínio do gênero masculino, de indivíduos brancos e elevada incidência de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e de tabagismo. No entanto, as prevalências de diabetes melito e dislipidemia foram relativamente baixas. Não houve diferenças significativas entre os genótipos para nenhuma das características clínicas ou laboratoriais avaliadas, conforme representado na Tabela 1.

A etiologia predominante foi idiopática (36,0%), seguida de hipertensiva (20,7%); entretanto não houve diferença estatisticamente significativa da distribuição das etiologias em relação ao PGECA ($p = 0,248$).

Observou-se elevado percentual de utilização das principais medicações Betabloqueadoras (BB), Inibidoras da ECA (IECA) e/ou Bloqueadoras do Receptor da Angiotensina

(BRA), com doses médias atingidas próximas às preconizadas pela atual Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca³². Não houve qualquer diferença quanto à distribuição do tipo de medicações utilizadas segundo os PGECA, como representado na Tabela 2.

Dentre os pacientes estudados, 34 (30,6%) apresentaram QRS ≥ 120 ms, 38 (34,2%) BRE e 22 (19,8%) FA no ECG. A distribuição entre os tipos de PGECA não foi estatisticamente diferente para nenhuma dessas variáveis.

Um total de 8 (7,2%) pacientes possuía dispositivos implantáveis: 3 (2,7%) tinham marca-passos, 2 (1,8%) possuíam Cardiodesfibriladores Implantáveis (CDI), 2 (1,8%) tinham Ressincronizadores Cardíacos (TRC) e 1 (0,9%) usava dispositivo combinado (CDI + TRC).

Desfechos ecocardiográficos

Aproximadamente metade da coorte (49,5%) apresentou grave disfunção sistólica do VE no início do acompanhamento, com FEVE $\leq 35\%$. Esse número aumentou para 58,5%, ao final do estudo.

A Tabela 3 apresenta os dados ecocardiográficos observados no início e ao final do estudo, além do padrão evolutivo dessas medidas. Não foi observada diferença significativa das médias dos parâmetros ecocardiográficos iniciais (FEVE, DSVE e DDVE) entre os genótipos da ECA. Na ecocardiografia final, apenas o DSVE foi diferente de forma significativa, com menor média para o PGECA DI.

Ao se analisar o comportamento evolutivo de cada variável ecocardiográfica (diferença entre a FEVE da última e da primeira consulta, dada por Δ FEVE; diferença entre o DSVE da última e da primeira consulta, dada por Δ DSVE; e diferença entre o DDVE da última e da primeira consulta, dada por Δ DDVE) notam-se padrões distintos e significativos: o DI apresentou, na média, um aumento da FEVE final em relação à inicial, enquanto os tipos DD e II apresentaram decréscimo (Figura 1). Em relação ao tamanho do VE, o tipo DI apresentou diminuição dos DSVE e DDVE ao final do seguimento, enquanto que os genótipos DD e II apresentaram aumento dos diâmetros cavitários (Figuras 2 e 3, respectivamente).

Análise qualitativa (aumento *versus* diminuição) do Δ DSVE (Figura 4) e do Δ DDVE revelou diferença entre os PGECA com significância estatística para o DSVE ($p = 0,046$), mas não para o DDVE ($p = 0,095$): o DD apresentou maior número de pacientes com aumento do DSVE, enquanto a variante DI apresentou maior número de pacientes com diminuição do DSVE ao final do estudo.

Discussão

Neste estudo, descreve-se a relação entre as variantes do PGECA e os desfechos clínicos e ecocardiográficos em 111 pacientes com IC de etiologia não isquêmica, com seguimento médio de 5,4 anos (variação entre 12,0 e 249,7 meses). Outros estudos internacionais^{11,13} e nacionais^{14,15} fizeram essa análise, entretanto o projeto atual é pioneiro em estudar IC de etiologia exclusivamente não isquêmica na população brasileira com um tempo médio de seguimento mais longo que 5 anos.

Tabela 1 - Características clínicas da população estudada de acordo com os polimorfismos genéticos da enzima de conversão da angiotensina

| Variável clínica* | Média | DD (n = 57) | DI (n = 49) | II (n = 5) | Teste estatístico | Valor de p |
|--------------------------|-------------|---------------|---------------|---------------|------------------------|------------|
| Seguimento (meses) | 64,9 ± 3,9 | 65,2 ± 6,1 | 64,7 ± 5,1 | 63,6 ± 13,6 | F = 0,004 | 0,996 |
| Tempo IC (meses) | 97,0 ± 6,9 | 89,9 ± 7,6 | 107,6 ± 12,7 | 73,4 ± 15,0 | F = 1,067 | 0,348 |
| Idade (anos) | 59,5 ± 1,3 | 61,1 ± 12,6 | 57,8 ± 14,6 | 57,2 ± 10,7 | F = 0,852 | 0,429 |
| Gênero masculino | 67 (60,4) | 35 (61,4) | 27 (56,3) | 4 (80,0) | X ² = 1,61 | 0,560 |
| Raça | | | | | | |
| Branco | 57 (51,4) | 27 (47,4) | 25 (52,1) | 4 (80,0) | X ² = 2,158 | 0,707 |
| Preto | 40 (36) | 22 (38,6) | 17 (35,4) | 1 (20,0) | | |
| Pardo | 14 (12,6) | 8 (14,0) | 6 (12,5) | 0 (0) | | |
| IMC (kg/m ²) | 26,1 ± 0,6 | 26,0 ± 0,9 | 26,1 ± 0,8 | 28,0 ± 2,2 | 0,231 | 0,794 |
| Hipertensão arterial | 78 (70,3) | 41 (71,9) | 33 (68,8) | 4 (80,0) | X ² = 0,338 | 0,845 |
| Diabetes melito | 24 (21,6) | 13 (22,8) | 9 (18,8) | 2 (40,0) | X ² = 1,267 | 0,531 |
| Anemia | 17 (15,3) | 11 (19,3) | 6 (12,5) | 0 | X ² = 1,879 | 0,391 |
| Dislipidemia | 43 (38,7) | 23 (40,4) | 17 (35,4) | 3 (60,0) | X ² = 1,228 | 0,541 |
| Fibrilação atrial | 22 (19,8) | 12 (21,1) | 8 (16,7) | 2 (40,0) | X ² = 1,751 | 0,781 |
| Tabagista atual | 7 (6,3) | 8 (14,3) | 3 (6,3) | 2 (40,0) | X ² = 7,350 | 0,775 |
| Ex-tabagista | 45 (40,5) | 24 (42,1) | 19 (39,6) | 1 (20,0) | | |
| Etilismo atual | 21 (19,1) | 8 (14,3) | 10 (20,8) | 3 (60,0) | X ² = 7,350 | 0,118 |
| Ex-etilista | 42 (38,2) | 20 (35,7) | 20 (41,7) | 1 (20,0) | | |
| NYHA inicial** I | 25 (22,5) | 13 (22,8) | 12 (25,0) | 0 (0) | X ² = 5,400 | 0,714 |
| NYHA inicial** II | 51 (45,9) | 25 (43,9) | 22 (45,8) | 4 (80,0) | | |
| NYHA inicial** III | 23 (20,7) | 14 (24,6) | 8 (16,7) | 1 (20,0) | | |
| NYHA inicial** IV | 3 (9,9) | 5 (8,8) | 6 (12,5) | 0 (0) | | |
| NYHA inicial média | 2,18 ± 0,09 | 2,19 ± 0,12 | 2,17 ± 0,14 | 2,20 ± 0,20 | F = 0,012 | 0,988 |
| NYHA final I | 41 (36,9) | 19 (33,3) | 19 (39,6) | 3 (60,0) | X ² = 7,664 | 0,264 |
| NYHA final II | 53 (47,7) | 26 (45,6) | 25 (52,1) | 2 (40,0) | | |
| NYHA final III | 14 (12,6) | 11 (19,3) | 3 (6,1) | 0 (0) | | |
| NYHA final IV | 3 (2,7) | 1 (1,8) | 2 (4,2) | 0 (0) | | |
| NYHA final média | 1,81 ± 0,07 | 1,89 ± 0,10 | 1,76 ± 0,11 | 1,40 ± 0,25 | F = 1,224 | 0,298 |
| Hemoglobina (g/dL) | 14,2 ± 1,3 | 12,57 ± 1,94 | 16,02 ± 20,28 | 14,2 ± 1,30 | F = 0,834 | 0,437 |
| Creatinina (mg/dL) | 1,03 ± 0,18 | 1,03 ± 0,31 | 1,12 ± 0,18 | 0,40 ± 0,24 | F = 0,336 | 0,715 |
| Ácido úrico (mg/dL) | 6,5 ± 0,2 | 6,51 ± 2,20 | 6,52 ± 2,01 | 5,2 ± 1,48 | F = 0,92 | 0,402 |
| Sódio (mEq/L) | 138,9 ± 0,3 | 138,43 ± 3,60 | 139,40 ± 2,83 | 139,40 ± 2,41 | F = 1,213 | 0,302 |
| Potássio (mEq/L) | 4,1 ± 0,1 | 4,18 ± 0,66 | 4,02 ± 0,64 | 4,00 ± 0,71 | F = 0,817 | 0,445 |
| Colesterol total (mg/dL) | 184,4 ± 4,6 | 187,4 ± 5,8 | 182,8 ± 7,7 | 165,8 ± 12,2 | F = 0,511 | 0,602 |
| TFGE (mL/min) | 74,6 ± 3,8 | 74,9 ± 5,5 | 72,9 ± 5,3 | 101,5 ± 34,1 | F = 0,707 | 0,497 |

* Variáveis numéricas estão expressas em média ± desvio padrão; variáveis categóricas, em n (%); **não havia disponibilidade de dados relativos à classe NYHA inicial para um paciente do Grupo DI.

DD: genótipo deleção/deleção; DI: genótipo deleção/inserção; II: genótipo inserção/inserção; Seguimento: tempo de seguimento (em meses); F: frequência; tempo IC: tempo de evolução da doença desde a data do diagnóstico; IMC: índice de massa corporal; NYHA: New York Heart Association; TFGE: taxa de filtração glomerular estimada.

Dois achados do presente estudo mereceram destaque. Primeiro, o perfil genotípico da ECA da população estudada foi diferente do da maioria das publicações anteriores, demonstrando uma proporção baixíssima com o PGECA

tipo II (apenas 4,5% dos pacientes). Além disso, a evolução ecocardiográfica representada pelas variáveis Δ FEVE, Δ DSVE e Δ DDVE foram diferentes entre os PGECA, com piora evolutiva desses parâmetros no genótipo DD.

Tabela 2 - Tratamento medicamentoso da população estudada de acordo com os polimorfismos genéticos da enzima de conversão da angiotensina*

| Droga | Média | DD (n = 57) | DI (n = 49) | II (n = 5) | Teste estatístico | Valor de p |
|-------------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------------------|------------|
| Betabloqueador | 108 (98,2) | 55 (98,2) | 47 (97,9) | 5 (100,0) | X ² = 0,111 | 0,946 |
| Carvedilol | 76 (71,0) | 34 (61,8) | 36 (78,3) | 5 (100,0) | | |
| Metoprolol | 16 (15,0) | 10 (18,2) | 4 (8,7) | 0 (0) | X ² = 7,471 | 0,279 |
| Bisoprolol | 14 (13,1) | 11 (20,0) | 5 (10,9) | 0 (0) | | |
| Dose alvo | 84,9 ± 3,7 | 84,3 ± 4,3 | 84,6 ± 5,8 | 91,2 ± 32,3 | F = 0,78 | 0,925 |
| IECA | 60 (54,1) | 30 (52,6) | 26 (54,2) | 4 (80,0) | X ² = 1,394 | 0,498 |
| Captopril | 6 (10,0) | 3 (10,0) | 3 (11,5) | 0 (0) | | |
| Enalapril | 54 (90,0) | 27 (90,0) | 23 (88,5) | 4 (100,0) | X ² = 0,513 | 0,774 |
| Dose alvo | 66,7 ± 3,3 | 60,4 ± 5,9 | 71,6 ± 6,4 | 81,3 ± 1,9 | F = 1,233 | 0,299 |
| BRA: losartana | 39 (35,1) | 22 (38,6) | 14 (29,2) | 2 (40,0) | X ² = 2,158 | 0,707 |
| Dose alvo | 73,1 ± 4,3 | 80,7 ± 10,3 | 63,3 ± 8,4 | 62,5 ± 3,8 | F = 0,574 | 0,569 |
| Espironolactona | 74 (66,7) | 39 (68,4) | 33 (68,8) | 2 (40,0) | X ² = 1,771 | 0,413 |
| Furosemida | 79 (71,2) | 43 (75,4) | 32 (66,7) | 3 (60,0) | X ² = 1,274 | 0,529 |
| Dose média (mg) | 75,4 ± 5,7 | 80,5 ± 8,0 | 71,5 ± 8,7 | 46,7 ± 17,6 | F = 0,791 | 0,457 |
| Hidroclorotiazida | 26 (23,4) | 14 (24,6) | 12 (25,0) | - | X ² = 1,624 | 0,444 |
| Digital | 40 (36,0) | 25 (43,9) | 13 (27,1) | 1 (20,0) | X ² = 3,751 | 0,153 |
| Amiodarona | 13 (11,7) | 6 (10,5) | 6 (12,5) | 0 | X ² = 0,746 | 0,689 |
| Estatinas | 50 (45,0) | 29 (50,9) | 17 (35,4) | 4 (80,0) | X ² = 5,033 | 0,081 |
| Alopurinol | 18 (16,2) | 9 (15,8) | 7 (14,6) | 1 (20,0) | X ² = 0,112 | 0,946 |

*Variáveis numéricas estão expressas em média ± desvio padrão; variáveis categóricas, em n (%). DD: genótipo deleção/deleção; DI: genótipo deleção/inserção; II: genótipo inserção/inserção; F: frequência; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina.

Tabela 3 - Parâmetros ecocardiográficos da população estudada de acordo com os polimorfismos genéticos da enzima de conversão da angiotensina

| Variável* | Média total | DD (n = 57) | DI (n = 49) | II (n = 5) | Teste estatístico | Valor de p |
|--------------------------------|-------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|------------|
| FEVE inicial (%) | 34,0 ± 1,0 | 35,6 ± 1,5 | 32,1 ± 1,5 | 34,6 ± 3,4 | F = 1,469 | 0,235 |
| DSVE inicial (mm) | 54,9 ± 1,0 | 54,1 ± 1,4 | 55,7 ± 1,4 | 55,4 ± 3,0 | F = 0,472 | 0,625 |
| DDVE inicial (mm) | 65,9 ± 0,9 | 65,6 ± 1,2 | 66,1 ± 1,3 | 66,6 ± 3,1 | F = 0,112 | 0,894 |
| FEVE final (%) | 34,3 ± 1,2 | 32,8 ± 1,6 | 36,4 ± 1,8 | 29,4 ± 4,2 | F = 1,634 | 0,200 |
| DSVE final (mm) | 56,1 ± 1,3 | 59,2 ± 1,8 | 52,3 ± 1,9 | 59,2 ± 5,2 | F = 3,677 | 0,029 |
| DDVE final (mm) | 67,0 ± 1,2 | 69,4 ± 1,8 | 64,0 ± 1,8 | 69,0 ± 4,6 | F = 2,197 | 0,116 |
| ΔFEVE (%) | 0,36 ± 1,37 | -2,57 ± 14,86 | 4,62 ± 12,92 | -5,20 ± 13,48 | F = 3,857 | 0,024 |
| ΔDSVE (mm) | 0,94 ± 1,17 | 4,60 ± 12,04 | -3,73 ± 11,28 | 3,80 ± 8,70 | F = 6,783 | 0,002 |
| ΔDDVE (mm) | 0,82 ± 1,04 | 3,38 ± 9,90 | -2,49 ± 11,47 | 2,40 ± 5,41 | F = 4,026 | 0,021 |
| Intervalo entre exames (meses) | 65,5 ± 4,3 | 63,2 ± 6,3 | 68,0 ± 6,4 | 65,4 ± 12,4 | F = 0,142 | 0,868 |

*Variáveis numéricas estão expressas em média ± desvio padrão. DD: genótipo deleção/deleção; DI: genótipo deleção/inserção; II: genótipo inserção/inserção; F: frequência; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. ΔFEVE: diferença entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo da última e primeira consulta; ΔDSVE: diferença entre o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo da última e primeira consulta; ΔDDVE: diferença entre o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo da última e primeira consulta.

A baixa prevalência do genótipo II observada no presente estudo pode estar relacionada às características da população estudada, em especial à etnia desses pacientes.

Na meta-análise de Bai e cols.⁴, com 2.453 casos de IC de múltiplas etiologias, foram incluídos apenas 6,4% de pretos e 23,4% de origem asiática, enquanto que a população deste

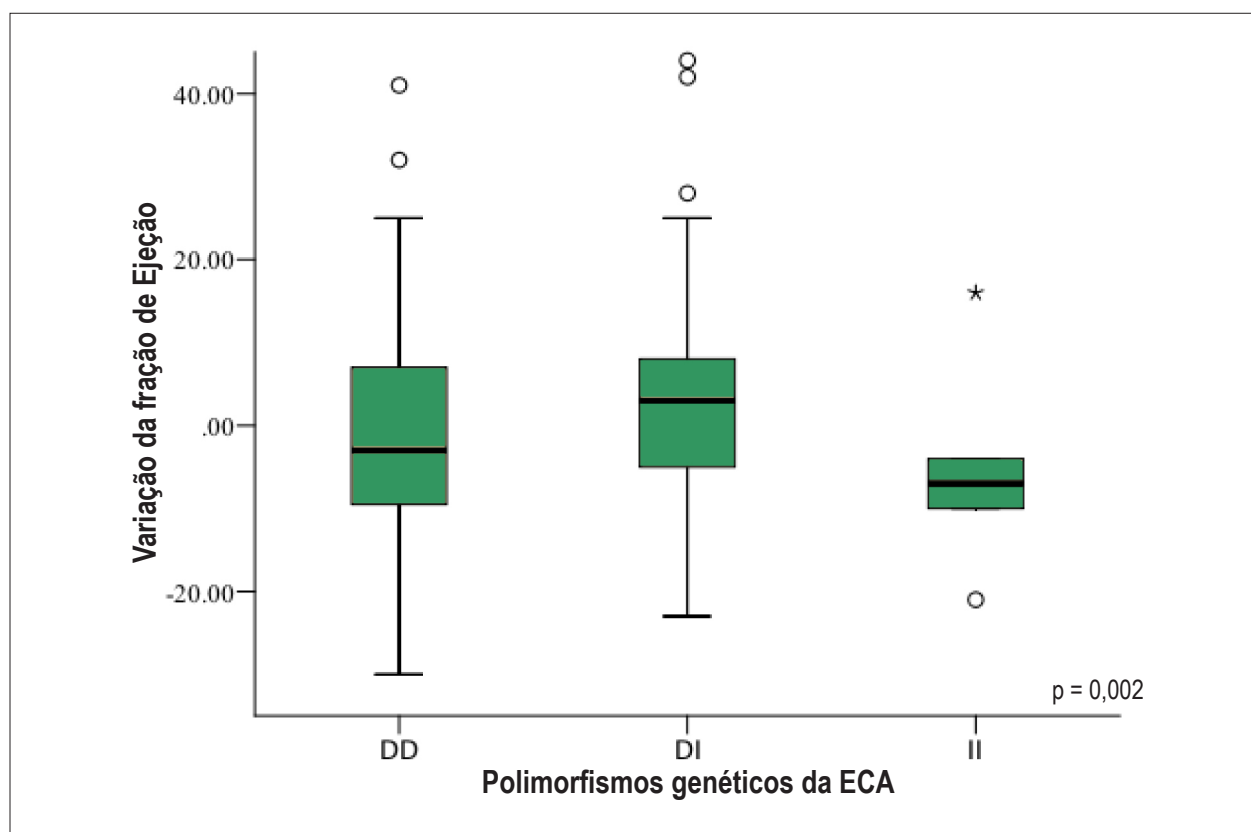


Figura 1 - Variação da fração de ejeção entre final e início do acompanhamento da população estudada de acordo com os polimorfismos genéticos da enzima de conversão da angiotensina (ECA). DD: genótipo deleção/deleção; DI: genótipo deleção/inserção; II: genótipo inserção/inserção.

estudo contou com 51% de brancos, 36% de pretos, 13% de pardos e nenhum asiático. As diferenças entre as prevalências dos genótipos da ECA observadas entre este trabalho e o de Bai e cols. foram, respectivamente: 51,4% versus 31% para DD; 44,1% versus 46% para DI; 4,5% versus 23% para II.

No trabalho de Tiago e cols.³³ realizado na África do Sul com 157 pretos portadores de IC de etiologia idiopática, foi observada uma distribuição dos PGECA mais próxima da observada neste estudo: 45,2% de DD; 38,2% de DI; e 6,5% de II. A presença apenas de indivíduos afrodescendentes aproximou os achados aos aqui observados. Velloso e cols.¹⁰ descreveram associação semelhante com outros PG e a cor da pele do indivíduo no contexto da IC: as prevalências dos PG da óxido nítrico-sintetase foram diferentes entre brancos e afro-americanos.

As diferentes etiologias de IC não isquêmica não se relacionaram ao perfil genético, e a ausência de pacientes de etiologia isquêmica provavelmente não determinou maior ou menor incidência de qualquer um dos genótipos. Amir e cols.³⁴ já haviam demonstrado, em seu trabalho com 195 casos de IC (124 isquêmicos e 71 não isquêmicos), que não havia variação significativa dos genótipos em relação à etiologia.

A análise das variáveis do ecocardiograma demonstrou diferença significativa entre as médias do DSVE final pelos genótipos da ECA. O PGECA DD apresentou médias maiores

que o DI: 59,2 mm versus 52,3 mm, respectivamente. O baixo número de pacientes com genótipo II limitou a análise para esse grupo. Os parâmetros evolutivos Δ FEVE, Δ DSVE e Δ DDVE apresentaram diferenças significativas entre os PGECA, com melhora da FE e dos diâmetros do VE (remodelamento reverso) no genótipo DI. Os genótipos DD e II tiveram comportamento inverso, com piora da FE e dos diâmetros ventriculares (dilatação cardíaca).

Esse padrão evolutivo mais grave relacionado ao PGECA DD está em concordância com outros autores^{16,24}. A dilatação cardíaca mais acentuada nesses pacientes está relacionada a maior ativação neuro-humoral, principalmente do SRAA. Os PGECA são responsáveis por cerca de 50% da variação dos níveis da ECA e o tipo DD foi associado com os maiores níveis dessa enzima³⁵. Níveis elevados da ECA são acompanhados de síntese aumentada de angiotensina e maior ativação desse sistema³⁶.

No entanto, esses resultados não são uniformes. de Groote e cols.¹¹ não observaram diferenças nos parâmetros do ECO em 199 pacientes com IC, que ainda não haviam iniciado o uso de BB. O curto intervalo entre os exames (apenas 3 meses após a otimização da dose do BB versus 65,5 meses deste trabalho) pode ter sido insuficiente para a observação do remodelamento cardíaco reverso naquele estudo. Mahjoub e cols.¹⁷ também não detectaram diferenças entre os PGECA ao ECO, mas os autores optaram por uma análise categórica, com a divisão da amostra em dois grupos segundo o DDVE

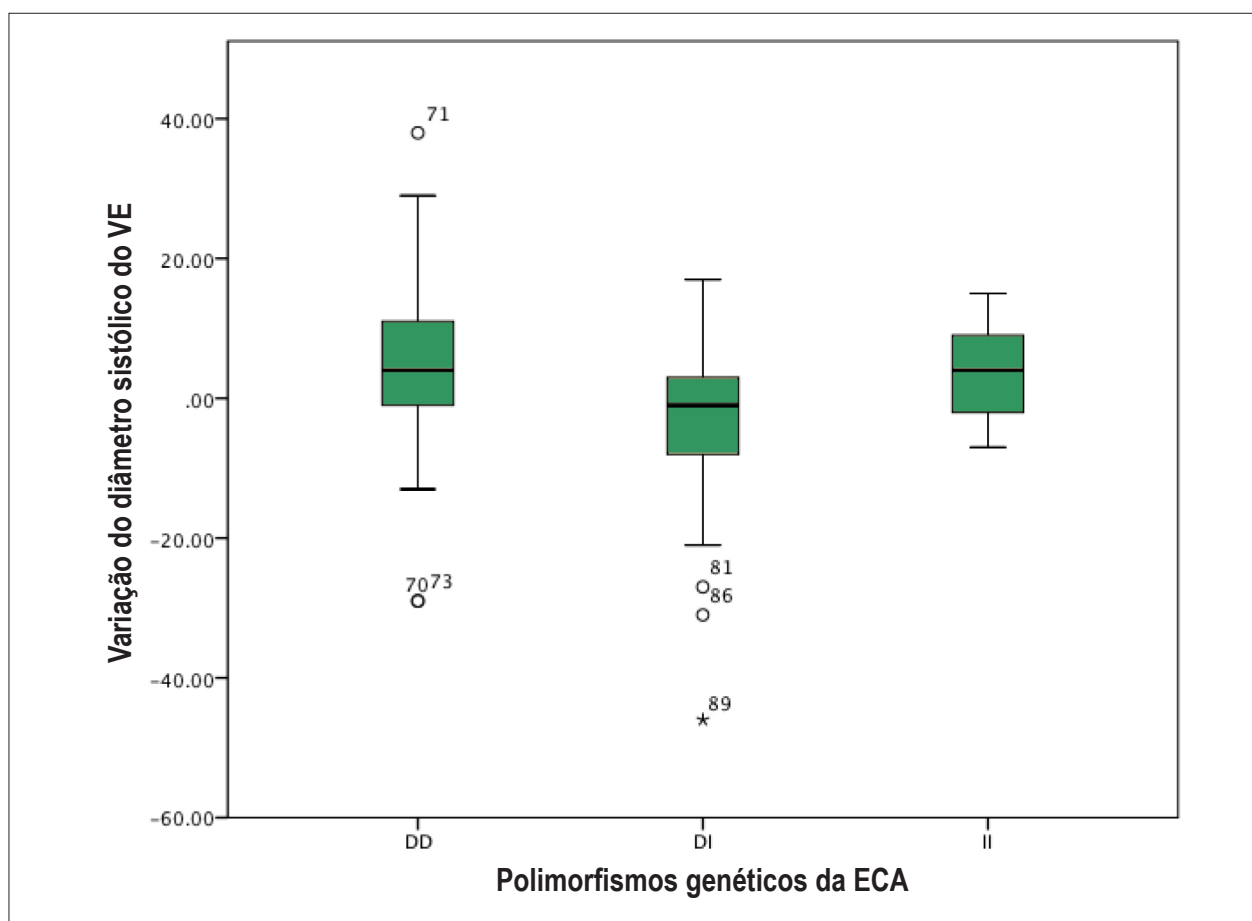


Figura 2 - Variação do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (VE) entre final e início do acompanhamento da população estudada de acordo com os polimorfismos genéticos da enzima de conversão da angiotensina (ECA). DD: genótipo deleção/deleção; DI: genótipo deleção/inserção; II: genótipo inserção/inserção.

(≥ 69 mm versus < 69 mm), que corresponderiam a maior e menor gravidade, respectivamente. A análise estatística do presente trabalho utilizou os valores numéricos dos parâmetros ecocardiográficos, como variáveis contínuas e, portanto, com maior poder discriminador.

O perfil clínico de cada coorte é altamente variável entre os trabalhos. Além da relação da etnia e da prevalência dos PGECA já discutidas, outros fatores parecem influenciar a participação do gene da ECA sobre a história natural e a fisiopatologia da IC. Um dos principais é o tratamento medicamentoso.

O percentual de uso de BB foi 98,2%, com dose-alvo de 84,3% da preconizada, mais elevada que a maioria dos outros ensaios clínicos^{14,18,20}. O uso de IECA e/ou BRA foi 91,2% e espirolactona de 68,4%. Entretanto, a excelência desse tratamento pode interferir na evolução clínica dos pacientes, não permitindo a observação de diferenças pelos PGECA.

McNamara e cols.^{12,13} avaliaram a interação farmacogenética, observando o uso da terapia com BB¹² e IECA¹³ e os PGECA. O genótipo DD foi associado à pior evolução clínica-ecocardiográfica, mas o impacto desse PG era atenuado pelo tratamento com BB e IECA, isto é, provavelmente, para esse grupo de pacientes, o bloqueio neuro-humoral conseguia

neutralizar o excesso de atividade do SRAA secundário ao PGECA DD. Assim, os três genótipos, DD, DI e II, quando em uso de terapia otimizada, passavam a se comportar de maneira semelhante, em relação à evolução clínica.

Em outro estudo, apenas a combinação de duas variantes genéticas PGECA + PG do Receptor da ATII se mostrou independentemente associada a desfechos clínicos³⁷.

Assim, o caráter poligênico descrito para outras características físicas, como altura³⁸ ou perfil lipídico³⁹, também parece provável na fisiopatologia da IC e na atuação do SRAA. O estudo simultâneo de múltiplos PG em uma mesma população identificou que apenas combinações de genótipos foram associadas a desfechos clínicos e/ou ecocardiográficos^{19,20}. É provável que um painel de marcadores genéticos seja mais eficiente em detectar indivíduos de maior gravidade do que PG isolados.

O presente estudo apresenta algumas limitações: primeiro, o número relativamente pequeno de indivíduos estudado, em especial o número reduzido de indivíduos com o genótipo II, impediu uma análise mais conclusiva dos dados. Além disso, a coleta de dados em prontuários representa, por definição, uma limitação. Entretanto, destaca-se que essa limitação foi provavelmente atenuada pela alta qualificação do serviço

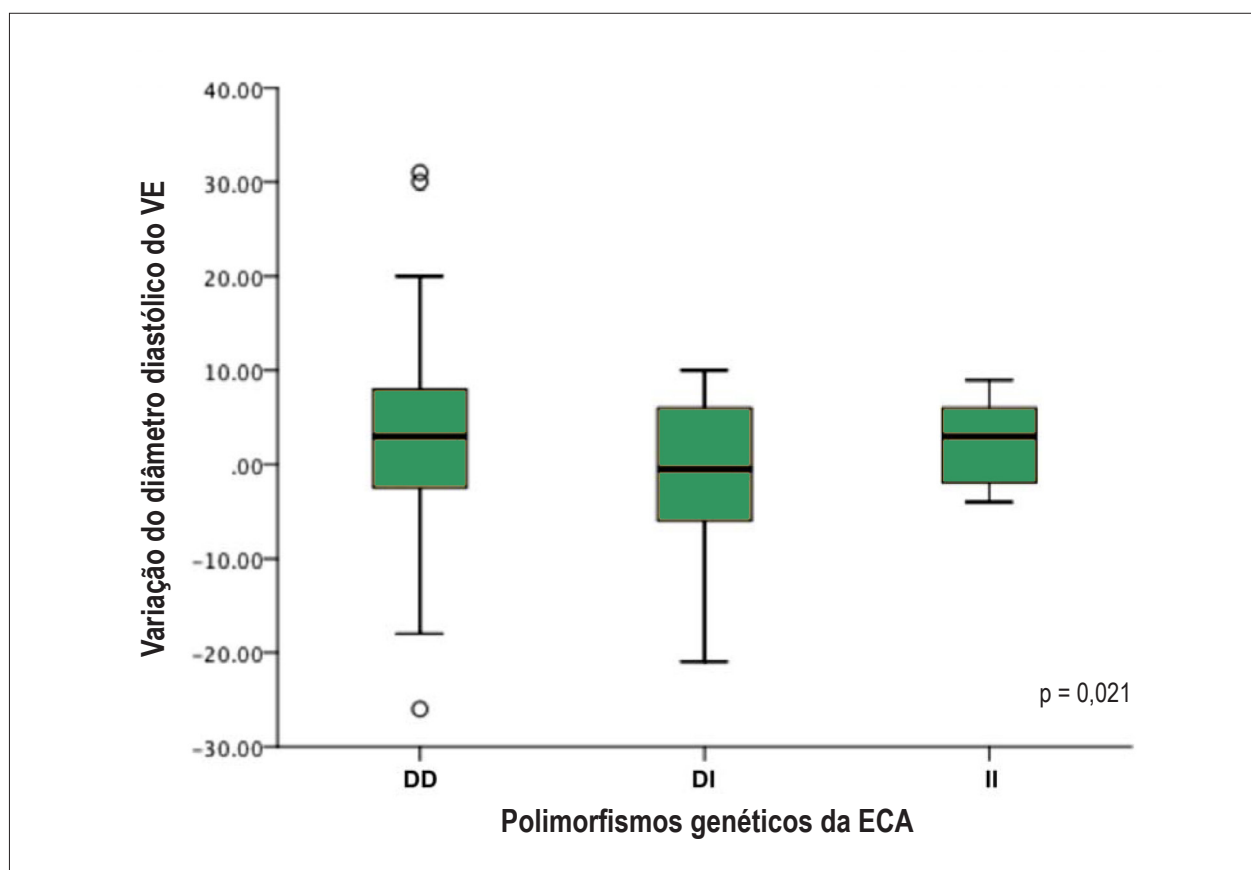


Figura 3 - Variação do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE) entre final e início do acompanhamento da população estudada de acordo com os polimorfismos genéticos da enzima de conversão da angiotensina (ECA). DD: genótipo deleção/deleção; DI: genótipo deleção/inservação; II: genótipo inserção/inservação.

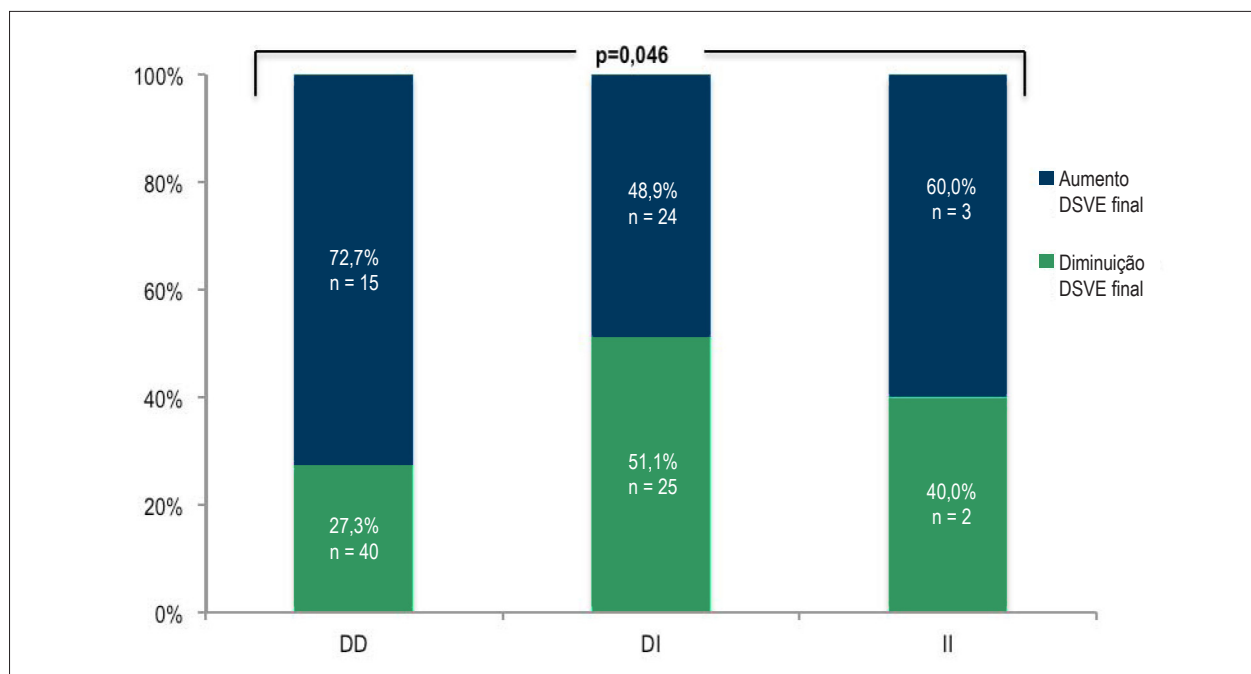


Figura 4 - Evolução do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo da população estudada de acordo com os polimorfismos genéticos da enzima de conversão da angiotensina. DD: genótipo deleção/deleção; DI: genótipo deleção/inservação; II: genótipo inserção/inservação; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo.

oferecido em clínica de IC bem estruturada, com protocolos de atendimento definidos, treinamento dos profissionais e auditorias regulares. Por último, por se tratar de um estudo também retrospectivo, pode ter havido um viés de seleção com inclusão em menor número de pacientes mais graves. Porém, o genótipo II, que teoricamente seria mais prevalente em pacientes menos graves, foi o de menor prevalência, o que se contrapõe ao viés de seleção apontado.

A aplicação da genética no contexto da IC torna-se potencialmente uma interessante e atrativa ferramenta para estratificação de risco e gravidade, assim como um marcador de resposta terapêutica. A complexa arquitetura genética, representada pelas já conhecidas heranças poligênicas de outras características, ilustra a dificuldade do estudo sobre o tema. Entretanto, o estudo dessa área poderá ter grande impacto futuro na prática médica, em especial na cardiologia. Assim, as dificuldades até aqui observadas não devem ser encaradas como resultados negativos, mas como incentivo para a realização de mais estudos que preencham lacunas e desenvolvam o conhecimento nessa importante área.

Conclusão

A frequência alélica e das variantes do polimorfismo genético da enzima de conversão da angiotensina foi diferente da maioria dos estudos internacionais e também nacionais, no contexto da IC, com destaque para a pequena parcela de indivíduos com a variante II.

Os parâmetros ecocardiográficos apresentaram diferenças significativas entre as variantes do polimorfismo genético da

enzima de conversão da angiotensina. O genótipo DD se relacionou a uma pior evolução ecocardiográfica ao longo de 5,4 anos de acompanhamento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Albuquerque FN, Brandão AA, Silva DA, Mourilhe-Rocha RM, Duque GS, Albuquerque DC; Obtenção de dados: Albuquerque FN, Silva DA, Mourilhe-Rocha RM, Duque GS, Gondar AFP, Neves LMA, Bittencourt MI; Análise e interpretação dos dados: Albuquerque FN, Brandão AA, Silva DA, Pozzan R, Albuquerque DC; Análise estatística: Albuquerque FN, Pozzan R; Obtenção de financiamento: de Albuquerque FN, de Albuquerque DC; Redação do manuscrito: Albuquerque FN, Brandão AA, Pozzan R, Albuquerque DC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Albuquerque FN, Brandão AA, Albuquerque DC.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPERJ.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Felipe Neves de Albuquerque pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Referências

1. Godoy HL, Silveira JA, Segalla E, Almeida DR. Hospitalização e mortalidade por insuficiência cardíaca em hospitais públicos no município de São Paulo. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(5):402-7.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):e6-e245. Erratum in: *Circulation.* 2013;127(1):e841.
3. Lopes LR, Elliott PM. Genetics of heart failure. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Jan 6. [Epub ahead of print].
4. Bai Y, Wang L, Hu S, Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol Cell Biochem.* 2012;361(1-2):297-304.
5. McNamara DM. Genomic variation and neurohormonal intervention in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6(1):35-43.
6. Pereira SB, Velloso MW, Chermont S, Quintão MM, Nunes Abdhala R, Giro C, et al. β -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity. *Mol Med Rep.* 2012 Oct 9. [Epub ahead of print].
7. Liu WN, Fu KL, Gao HY, Shang YY, Wang ZH, Jiang GH, et al. β 1 adrenergic receptor polymorphisms and heart failure: a meta-analysis on susceptibility, response to β -blocker therapy and prognosis. *PLoS One.* 2012;7(7):e37659.
8. Talameh JA, McLeod HL, Adams KF Jr, Patterson JH. Genetic tailoring of pharmacotherapy in heart failure: optimize the old, while we wait for something new. *J Card Fail.* 2012;18(4):338-49.
9. Chang SN, Lin JW, Juang JM, Tsai CT, Hwang JJ, Chiang FT. Association between genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system and systolic heart failure revised by a propensity score-based analysis. *Cardiology.* 2010;116(4):279-85.
10. Velloso MW, Pereira SB, Gouveia L, Chermont S, Tardin OM, Gonçalves R, et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism in a multi-ethnic population with heart failure and controls. *Nitric Oxide.* 2010;22(3):220-5.
11. de Groote P, Helbecque N, Lamblin N, Hermant X, Amouyel P, Bauters C, et al. Beta-adrenergic receptor blockade and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(1):17-21.
12. McNamara DM, Holubkov R, Janosko K, Palmer A, Wang JJ, MacGowan GA, et al. Pharmacogenetic interactions between-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 2001;103(12):1644-8.
13. McNamara DM, Holubkov R, Postava L, Janosko K, MacGowan GA, Mathier M, et al. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(10):2019-26.

14. Cuoco MA, Pereira AC, Mota Gde F, Krieger JE, Mansur AJ. Polimorfismo genético, terapia farmacológica e função cardíaca seqüencial em pacientes com insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(4):252-6.
15. Cuoco MA, Pereira AC, de Freitas HF, de Fátima Alves da Mota G, Fukushima JT, Krieger JE, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism modulation of onset of symptoms and survival rate of patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2005;99(1):97-103.
16. Huang W, Xie C, Zhou H, Yang T, Sun M. Association of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with chronic heart failure in Chinese Han patients. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(1):23-7.
17. Mahjoub S, Mehri S, Bousaada R, Ouarda F, Zaroui A, Zouari B, et al. Association of ACE I/D polymorphism in Tunisian patients with dilated cardiomyopathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2010;11(3):187-91.
18. Sanderson JE, Yu CM, Young RP, Shum IO, Wei S, Arumanayagam M, et al. Influence of gene polymorphisms of the renin-angiotensin system on clinical outcome in heart failure among the Chinese. *Am Heart J.* 1999;137(4 Pt 1):653-7.
19. Montgomery HE, Keeling PJ, Goldman JH, Humphries SE, Talmud PJ, McKenna WJ. Lack of association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(7):1627-31.
20. Zakrzewski-Jakubiak M, de Denus S, Dubé MP, Bélanger F, White M, Turgeon J. Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in maximally treated Canadian Caucasian patients with heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(5):742-51.
21. Fernández-Solà J, Nicolás JM, Oriola J, Sacanella E, Estruch R, Rubin E, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 2002;137(5 Part 1):321-6.
22. Andersson B, Sylvé C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(1):162-7.
23. Gimita DM, Ohmann EL, Brooks MM, Webber SA, Burckart GJ, Ferrell RE, et al. Gene polymorphisms impact the risk of rejection with hemodynamic compromise: a multicenter study. *Transplantation.* 2011;91(12):1326-32.
24. Candy GP, Skudicky D, Mueller UK, Woodiwiss AJ, Sliwa K, Luker F, et al. Association of left ventricular systolic performance and cavity size with angiotensin-converting enzyme genotype in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1999;83(5):740-4.
25. Sanderson JE, Young RP, Yu CM, Chan S, Critchley JA, Woo KS. Lack of association between insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and end-stage heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy in the Chinese. *Am J Cardiol.* 1996;77(11):1008-10.
26. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342(15):1077-84.
27. Follath F, Cleland JG, Klein W, Murphy R. Etiology and response to drug treatment in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(5):1167-72.
28. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):210-8.
29. Mangini S, Silveira FS, Silva CP, Grativol PS, Seguro LF, Ferreira SM, et al. Decompensated heart failure in the emergency department of a cardiology hospital. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(6):400-6.
30. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215.
31. Salanti G, Amountza G, Ntzani EE, Ioannidis JP, Hardy-Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power. *Eur J Hum Genet.* 2005;13(7):840-8.
32. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 supl. 1):1-33.
33. Tiago AD, Badenhorst D, Skudicky D, Woodiwiss AJ, Candy GP, Brooksbank R, et al. An aldosterone synthase gene variant is associated with improvement in left ventricular ejection fraction in dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2002;54(3):584-9.
34. Amir RE, Amir O, Paz H, Sagiv M, Mor R, Sagiv M, et al. Genotype-phenotype associations between chymase and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in chronic systolic heart failure patients. *Genet Med.* 2008;10(8):593-8.
35. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990;86(4):1343-6.
36. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med.* 2003;348(20):2007-18.
37. Andersson B, Blange I, Sylvé C. Angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism and long-term survival in patients with idiopathic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 1999;1(4):363-9.
38. Lango Allen H, Estrada K, Lettre G, Berndt SI, Weedon MN, Rivadeneira F, et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature.* 2010;467(7317):832-8.
39. Shuldiner AR, Pollin TI. Genomics: variations in blood lipids. *Nature.* 2010;466(7307):703-4.