

## O Polimorfismo AGT\* M235T na Disfunção Cardíaca de Etiologia Isquêmica Aguda - Projeto Gisca

*AGT\* M235T Polymorphism in Acute Ischemic Cardiac Dysfunction - the Gisca Project*

*Claudia Guerra Murad Saud, Amália Faria dos Reis, Arlisa Monteiro de Castro Dias, Rosemery Nunes Cardoso, Ana Cristina Klem Vargas Carneiro, Leandro Pereira de Souza, Ana Beatriz Monteiro Fonseca, Georgina Severo Ribeiro, Carlos Augusto Cardozo de Faria*

*Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, RJ - Brasil*

### Resumo

**Fundamento:** O polimorfismo AGT\* M235T tem sido associado a elevados níveis séricos de angiotensinogênio (AGT), hipertensão arterial sistêmica e disfunção cardíaca (DC).

**Objetivo:** Testar a hipótese de haver associação entre polimorfismo AGT\* M235T e o risco de desenvolver disfunção cardíaca (insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica ventricular esquerda assintomática) pós-síndrome coronariana aguda (SCA), durante o período de internação hospitalar.

**Métodos:** Foram estudados 363 pacientes (idade média  $62 \pm 12$  anos), sendo 233 (64%) homens e 130 (36%) mulheres, todos da mesma coorte, internados por SCA. Compararam-se dados clínicos e genéticos dos 117 (32,2%) que evoluíram com disfunção cardíaca (grupo caso) com os dos 246 (67,8%), que não desenvolveram tal condição (grupo controle). O polimorfismo AGT\* M235T foi determinado por análise de sequenciamento e estava em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

**Resultados:** Houve diferença significativa na distribuição dos genótipos nas mulheres, com predomínio do genótipo \*235MM no grupo controle ( $p = 0,001$ ) e do alelo \*235T no grupo caso. Em ambos os sexos, nos modelos de regressão logística, o diagnóstico de infarto de parede anterior na admissão foi fator de incremento no risco de DC, enquanto angina instável na admissão, ausência do alelo \*235T, glicemia  $< 100$  mg/dl, uso de betabloqueador, creatinina sérica  $< 1,5$  mg/dl, faixa de frequência cardíaca  $\geq 60$  e  $< 90$  bpm e tabagismo atual foram fatores de redução do risco de DC.

**Conclusão:** Este estudo sugere que a ausência do alelo \*235T do AGT contribui para a redução do risco de disfunção cardíaca pós-síndrome coronariana aguda. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(2) : 144-152)

**Palavras-chave:** Angiotensinogênio, polimorfismo genético, insuficiência cardíaca, hipertensão, disfunção ventricular esquerda, síndrome coronariana aguda.

### Abstract

**Background:** AGT\* M235T polymorphism has been associated with high serum angiotensinogen (AGT) levels, systemic hypertension and cardiac dysfunction (CD).

**Objective:** To test the hypothesis of AGT\* M235T polymorphism being associated with the risk of developing cardiac dysfunction (heart failure or asymptomatic left ventricular systolic dysfunction) after acute coronary syndrome (ACS) during hospitalization.

**Methods:** A total of 363 patients (mean age of  $62 \pm 12$  years), of whom 233 (64%) were men and 130 (36%) were women, all from the same cohort and hospitalized for ACS, were studied. Clinical and genetic data from the 117 (32.2%) patients who developed cardiac dysfunction (case group) were compared to those of the 246 (67.8%) who did not develop this condition (control group). The AGT\* M235T polymorphism was determined by sequence analysis and was in Hardy-Weinberg equilibrium.

**Results:** There was a significant difference in the distribution of genotypes among women, with a predominance of the \*235MM genotype in the control group ( $p = 0.001$ ) and of the \*235T allele in the case group. In the logistic regression models, the diagnosis of anterior wall myocardial infarction at admission was related to an increased risk of CD in both genders, whereas unstable angina at admission; absence of the \*235T allele; blood glucose  $< 100$  mg/dl; use of betablocker; serum creatinine level  $< 1.5$  mg/dl; heart rate range  $\geq 60$  and  $< 90$  bpm; and current cigarette smoking were related to a lower risk of CD.

**Conclusion:** This study suggests that the absence of the AGT \*235T allele contributes to a reduced risk of cardiac dysfunction after acute coronary syndrome. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(2) : 144-152)

**Key words:** Angiotensinogen; polymorphism, genetic; heart failure; hypertension; ventricular dysfunction, left; acute coronary syndrome.

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

**Correspondência:** Claudia Guerra Murad Saud •

Estrada Caetano Monteiro, 1833 - Casa 40 - Badu - 24320-570 - Niterói, RJ - Brasil

E-mail: cgsaud@cardiol.br, cmsaud@yahoo.com.br

Artigo recebido em 24/03/09; revisado recebido em 29/08/09; aceito em 18/12/09.

## Introdução

As doenças do aparelho circulatório - doenças isquêmicas do coração e cerebrovasculares - são a principal causa de morte no Brasil, representando 28% dos óbitos em 2004<sup>1</sup>. Para 2025, a estimativa é de que o Brasil possua a sexta maior população mundial de idosos, equivalente a 15% da população total do país, e que a insuficiência cardíaca (IC) seja a primeira causa de morte por doença cardiovascular no mundo<sup>2</sup>.

Embora importantes avanços tenham ocorrido nas últimas décadas na terapêutica do infarto agudo do miocárdio (IAM), os pacientes que evoluem com disfunção cardíaca estão sob elevado risco de morte, que, de acordo com o estudo Valiant<sup>3</sup>, pode ser reduzido em 20% com a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

O SRAA exerce função central na fisiopatologia do sistema cardiovascular, tendo como substrato o angiotensinogênio (AGT); a produção de angiotensina II no coração é regulada pela sobrecarga mecânica, exercendo modificações na estrutura dos miócitos e matriz extracelular<sup>4</sup>. Níveis elevados de angiotensina II se associam a pior prognóstico nos pacientes com insuficiência cardíaca<sup>4,5</sup>. Considerando tais fatores, variações nos genes desse sistema são candidatos lógicos nas pesquisas de insuficiência cardíaca<sup>6-9</sup>. O polimorfismo AGT\*M235T apresenta três genótipos possíveis: MM, MT e TT. Indivíduos com genótipo \*235TT têm maiores níveis plasmáticos de angiotensinogênio e angiotensina II<sup>10-12</sup>. Até o momento, poucos trabalhos publicados estudaram a associação do polimorfismo AGT\*M235T com disfunção cardíaca (insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica ventricular), com resultados controversos<sup>6,7,13</sup>.

Em razão da falta de artigos brasileiros que tenham estudado o polimorfismo AGT\*M235T e sua associação com disfunção cardíaca isquêmica, o presente estudo teve como objetivo principal avaliar essa associação em pacientes internados com SCA na cidade de Niterói-RJ. O objetivo secundário foi avaliar a interação sexo e polimorfismo AGT\*M235T nesse contexto.

## Metodologia

### Delineamento do estudo

Estudo observacional, caso-controle aninhado a uma coorte prospectiva inicial<sup>14</sup> obtida pelo projeto Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ<sup>15</sup>.

- **Critérios de inclusão da coorte** - homens e mulheres com idade  $\geq 20$  anos, admitidos consecutivamente no serviço de emergência ou internados nos hospitais em até 72 horas após início dos sintomas, com diagnóstico de SCA.

- **Critérios de exclusão da coorte** - pacientes com doença neoplásica em fase terminal, politraumatismos e demência. Os pacientes foram acompanhados durante o período de internação hospitalar. O tempo para a inclusão no estudo foi prefixado em 12 meses consecutivos (de julho de 2004 a junho de 2005), sendo este o determinante do tamanho amostral.

No setor público, foram selecionados hospitais com atendimento de emergência 24 horas e que dispusessem de

leitos para internação de pacientes cardiologistas. No setor privado, selecionaram-se os hospitais com atendimento de emergência 24 horas, equipe de cardiologistas e leitos de unidade coronariana ou CTI. Foram excluídos hospitais com menos de 50 leitos, a menos que fossem especializados em cardiologia. Somente quatro hospitais privados e três públicos preencheram esses critérios.

### Definições das variáveis

- **Angina instável (AI)** - presença de alterações eletrocardiográficas compatíveis com injúria subendocárdica ou isquemia miocárdica em duas ou mais derivações contíguas<sup>16</sup> associadas a *angina pectoris* típica<sup>17</sup> em repouso ou de início recente ou com padrão em crescendo<sup>17</sup>. Foram considerados também pacientes com *angina pectoris* típica associada a história prévia confirmada de infarto do miocárdio, angioplastia e/ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRM); ou portadores de características de alta probabilidade de doença coronariana<sup>18</sup> cujos exames intra-hospitalares evidenciaram isquemia miocárdica induzida ou lesão  $\geq 50\%$  na angiografia coronariana.

- **IAM sem supradesnível do ST (IAMSSST)** - presença de aumento ( $>$  duas vezes o valor de referência local), seguido de gradual diminuição, de CK-MB e CK total, dentro de 48 horas do início do quadro agudo; ou  $>$  três vezes o valor de referência dentro de 48 horas após angioplastia<sup>18</sup> associado a *angina pectoris* típica<sup>17</sup> e/ou alterações eletrocardiográficas compatíveis com injúria

- **IAM com supradesnível do ST (IAMCSST)** - alteração dos marcadores de necrose miocárdica anteriormente descrita<sup>19</sup> associada a injúria subepicárdica aguda ou BRE de 3º grau agudo no eletrocardiograma (ECG)<sup>15,20</sup>.

- **Disfunção cardíaca (DC)** - manifestações clínicas de insuficiência cardíaca (classes de Killip II a IV) e/ou presença de disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE) em exame complementar durante a internação hospitalar<sup>21,22</sup>: ecocardiograma nas primeiras 72 horas de admissão hospitalar, evidenciando disfunção sistólica global moderada ou grave associada a fração de ejeção  $\leq 40\%$  pelo método de Teichholz<sup>23</sup> ou fração de ejeção  $\leq 40\%$  pelo método de Simpson ou ventriculografia contrastada invasiva durante angiografia coronariana, evidenciando disfunção sistólica moderada ou grave<sup>24</sup>.

- **Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (Icfer)** - classes Killip II a IV na presença dos critérios anteriormente descritos de DSVE. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (Icfn): classe Killip II a IV associada a fração de ejeção  $> 40\%$  e alteração da função diastólica pelo Doppler. A classificação de Killip foi adaptada para o diagnóstico de insuficiência cardíaca nos pacientes com angina instável.

### Análise genética

Amostras de sangue foram coletadas em tubos contendo Edta, na admissão hospitalar ou em dias subsequentes, para o isolamento do DNA genômico. A equipe que realizou as avaliações genotípicas não teve acesso às informações clínicas dos pacientes.

## Artigo Original

Após a extração do DNA genômico, a integridade das amostras foi analisada por eletroforese submarina (sistema de eletroforese BIO RAD) em gel de agarose a 0,8%, e as bandas de DNA foram observadas em um transiluminador sob luz ultravioleta. As amostras, então, foram armazenadas a 4° C para posterior sequenciamento.

O polimorfismo AGT\*M235T foi avaliado por reação de polimerase em cadeia (PCR) e análise de sequência de um fragmento de 157 pares de base amplificado do gene AGT com os oligonucleotídios:

- *sense*: 5' - ACTGGATGTTGCTGCTGAGAAGA-3'
- *antisense*: 5' - GCCAGAGCCAGCAGAGAGGTTT-3'<sup>25</sup>

Os fragmentos amplificados foram submetidos à análise de sequência no Analizador MegaBace da Amersham Biosciences, utilizando-se o reagente Dye Terminator cycle sequencing, e, ao término da corrida, o cromatograma foi avaliado no Sequence Analyser (fig. 1).

### Análise estatística

Utilizou-se o programa SPSS versão 12.0, adotando-se um nível de significância de 5% para todos os testes estatísticos. O teste de qui-quadrado de Pearson foi aplicado para verificar

associação entre variáveis categóricas. As variáveis contínuas foram resumidas por meio de suas médias e desvios padrão. Por não ter sido observada aderência da distribuição empírica dos dados à distribuição normal dentro dos vários grupos testados, foi utilizado o teste de Mann-Whitney como padrão na comparação das diferenças entre os grupos. Para avaliar a relação entre o desfecho (disfunção cardíaca) e o conjunto de variáveis explicativas (preditoras), utilizou-se regressão logística pelo método Forward Stepwise (Conditional), cuja qualidade foi aferida pelo coeficiente de determinação R<sup>2</sup>. Foram realizadas regressões com todos os pacientes e, posteriormente, separadas por gênero. Apenas os pacientes que possuíam todas as informações para as variáveis escolhidas fizeram parte do modelo.

### Aspectos bioéticos

Os pacientes incluídos assinaram, após leitura, o Termo de Consentimento Informado, Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF) (CEP CMM/HUAP nº 59/03 de 18 de junho 2003) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), de Brasília (DF), em 3 de outubro de 2003.

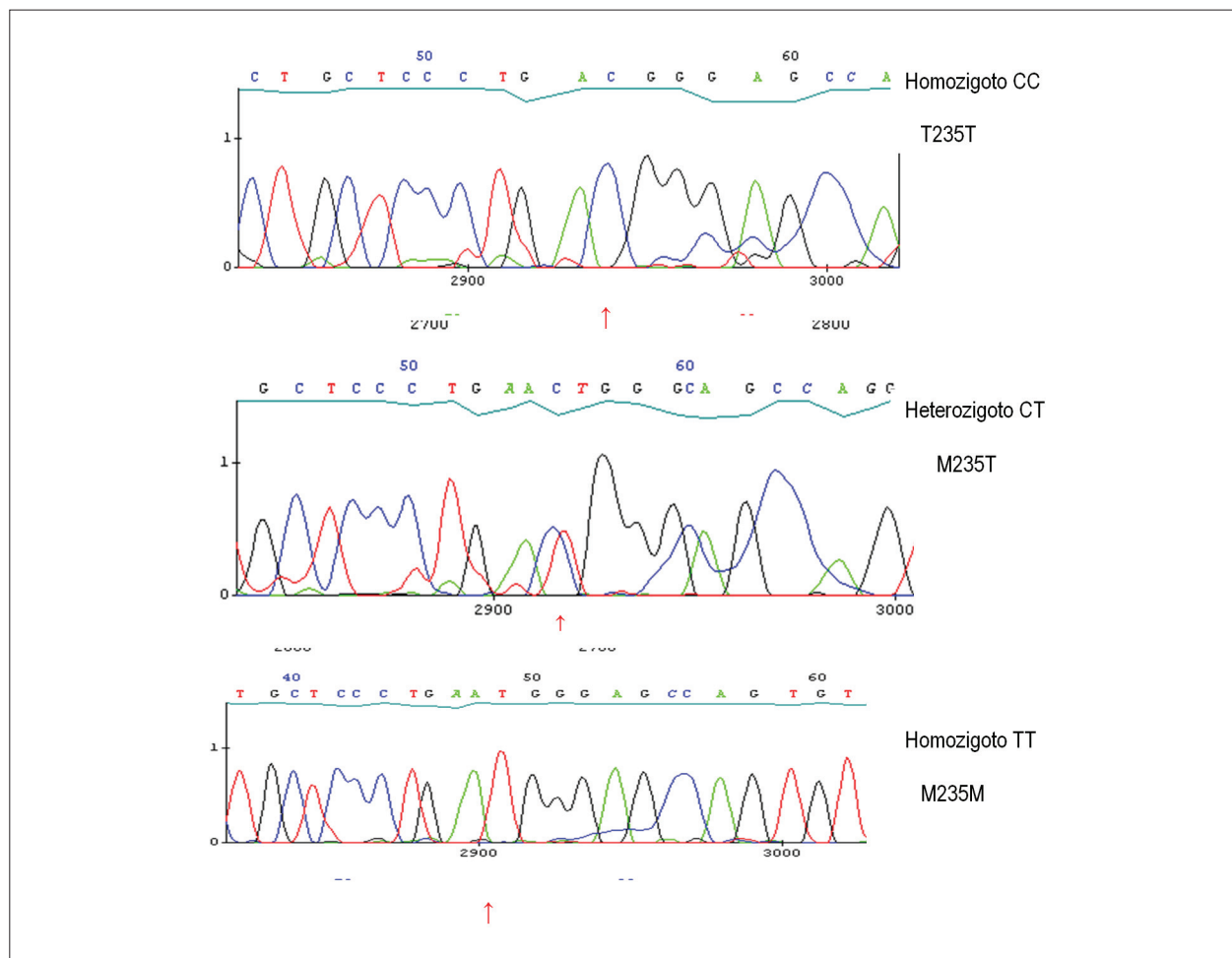


Fig. 1 - Cromatograma do sequenciamento do polimorfismo AGT\*M235T.

Não houve interferência dos pesquisadores sobre o tipo de tratamento estabelecido para cada paciente, o qual foi determinado pelo corpo clínico de cada instituição.

## Resultados

Foram incluídos 436 pacientes nos cinco hospitais (dois da rede privada e três públicos) que completaram 12 meses de inclusão. Foi possível a identificação do polimorfismo do angiotensinogênio em 410 pacientes. Destes, excluímos todos os que referiram história prévia de insuficiência cardíaca, restando 363 deles analisados neste artigo.

Os dados clínicos e genéticos dos 117 pacientes (32,2%) com disfunção cardíaca (insuficiência cardíaca clínica ou DSVE), denominados *casos*, foram comparados com os 246 pacientes (67,8%) que não desenvolveram disfunção cardíaca, denominados *controles*. Casos e controles foram retirados da mesma coorte.

Dos 363 pacientes avaliados (fig. 2), 291 pacientes (80%) não apresentaram clínica de insuficiência cardíaca, enquanto 72 (20%) evoluíram com tal condição. Desses 72 pacientes com IC, 35 (49%) evoluíram com *Icfer*, 24 (33%) com *Icfn*, e os 13 restantes (18%) não tiveram sua fração de ejeção avaliada durante a internação. Dos 363 pacientes, 225 (62%) não tinham DSVE, 80 (22%) apresentaram tal condição e 58 (16%) não tiveram sua função sistólica ventricular esquerda aferida (fig. 2).

Na tabela 1, descrevemos as características gerais da amostra, e, nas tabelas 2 e 3, apresentamos as características clínicas e os fatores de risco nos casos e controles.

A faixa etária > 65 anos predominou nos casos ( $p = 0,008$ ), demonstrando que os pacientes mais idosos tiveram maior probabilidade de evoluir com disfunção cardíaca (OR: 1,298 - IC 95%: 1,061-1,587). Houve predomínio do diagnóstico de angina instável nos pacientes controles ( $p < 0,001$ ) e do diagnóstico de IAMCSST e do infarto de parede anterior entre os casos ( $p = 0,002$ ).

Foram admitidos com frequência cardíaca > 90 bpm 40% dos pacientes do grupo caso e 25% do grupo controle ( $p = 0,024$ ). Pressão arterial sistólica < 90 mmHg foi significativamente maior no grupo caso ( $p = 0,048$ ), por causa dos pacientes em choque cardiogênico. O IMC ( $p = 0,028$ ) e o uso de betabloqueadores ( $p = 0,002$ ) foram menores no grupo caso.

O risco de os pacientes casos evoluírem para óbito foi 1,24 vez maior em relação aos controle ( $p < 0,001$ ).

As frequências genótípicas do polimorfismo AGT\*M235T estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg e não diferiram estatisticamente entre os grupos casos e controles.

Considerando a distribuição dos genótipos de acordo com o sexo (tab. 4), verificaram-se uma frequência reduzida do genótipo \*235MM ( $p = 0,013$ ) e um predomínio do alelo \*235T entre as mulheres casos ( $p = 0,016$ ). Nos pacientes do sexo masculino, as frequências dos genótipos e alelos foram similares nos casos e controles.

Foi observada diferença significativa na distribuição dos genótipos em relação à idade apenas nas mulheres (tab. 5), tanto nos casos ( $p = 0,001$ ) quanto nos controles ( $p = 0,029$ ), havendo predomínio do genótipo\*235TT na faixa etária  $\leq 65$  anos. As demais características analisadas em relação aos genótipos não diferiram entre os sexos.

Nas regressões logísticas em que as variáveis de entrada do modelo foram faixa etária, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, tabagismo, tipo de SCA, genótipos e alelos, sexo, revascularização miocárdica prévia, infarto do miocárdio prévio, história de HAS, intervenção, creatinina e glicemia, o modelo com melhor poder preditivo ( $R^2 = 0,312$ ) para a ocorrência de disfunção cardíaca selecionou as seguintes variáveis: angina instável (OR: 0,416,  $p = 0,004$ ), não ter alelo T (OR: 0,448,  $p = 0,044$ ) e creatinina < 1,5 mg/dl (OR: 0,597,  $p = 0,012$ ), as quais representaram fatores de proteção em relação ao desfecho. Quando se realizaram modelos separados por sexo, a variável intervenção (trombolítico, angioplastia percutânea ou cirurgia de revascularização

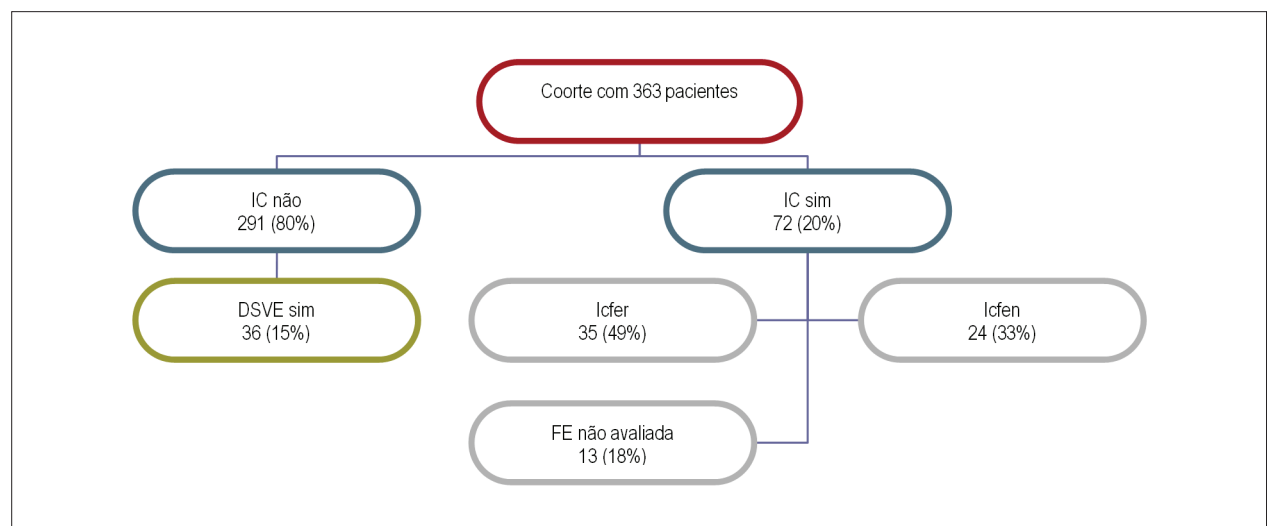


Fig. 2 - Organograma da distribuição da insuficiência cardíaca no estudo. IC - insuficiência cardíaca; Icfer - insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; Icfn - insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal; DSVE - disfunção sistólica ventricular esquerda; FE - fração de ejeção.

## Artigo Original

**Tabela 1 - Características clínicas e genéticas da amostra estudada (n = 363)**

Idade (média em anos ± DP)	62 ±12
Sexo masculino	64%
Diagnóstico	
Angina instável	40%
IAMSSST	22%
IAMCSS	38%
Infarto de parede anterior	21%
História de HAS	75%
Diagnóstico de dislipidemia	89%
Diagnóstico de DM	26%
História familiar de DAC	34%
História de infarto prévio	27%
História pessoal de revascularização miocárdica	20%
História de insuficiência renal (em diálise)	3%
Tabagismo	
Atual	33%
Ex-tabagista	37%
Nunca fumou	30%
Sedentarismo	86%
Medicação durante internação	
IECA/BRA II	90%
Betabloqueadores	84%
Intervenção de reperfusão precoce	
Trombolítico	13%
ATPC	20%
CRM	8%
Genótipos AGT*M235T	
MM	20%
MT	47%
TT	33%

*IAMSSST - infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST; IAMCSST - infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST; HAS - hipertensão arterial sistêmica; DM - diabetes melito; DAC - doença arterial coronariana; leca - inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA II - bloqueador do receptor da angiotensina II; ATPC - angioplastia transluminal coronariana; CRM - cirurgia de revascularização miocárdica; MM - genótipo 235 metionina-metionina; MT - genótipo 235 metionina-treonina; TT - genótipo 235 treonina-treonina.*

miocárdica durante a internação) foi fator de incremento no risco de disfunção cardíaca apenas nas mulheres (OR: 2,239,  $p = 0,027$ ).

Quando se incluíram também as variáveis infarto de parede anterior e o uso de betabloqueador e IECA/BRA II durante a internação, o modelo com melhor poder explicativo de disfunção cardíaca ( $R^2 0,350$ ) selecionou como fator de risco o infarto de parede anterior (OR: 3,244;  $p = 0,001$ ) e como fatores de proteção: uso de betabloqueador

**Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes segundo a evolução com ou sem disfunção cardíaca**

Variáveis	Controles (n = 246)	Casos (n = 117)	p
Sexo			
Masculino	162 (65,9%)	71 (60,7%)	0,351
Feminino	84 (34,1%)	46 (39,3%)	
Faixa etária			
≤ 65 anos	161 (65,4%)	59 (50,4%)	0,008
> 65 anos	85 (34,6%)	58 (49,6%)	
Diagnóstico			
Angina instável	115 (46,7%)	30 (25,6%)	<0,001
IAMSSST	56(22,8%)	24(20,5%)	
IAMCSST	75 (30,5%)	63 (53,8%)	
Infarto de parede anterior	33 (44%)	44 (71%)	0,002
IMC kg/m <sup>2</sup> (± DP)	26,5 (± 4,7)	25,2 (± 3,9)	0,028
FC (bpm)			
< 60	15 (6,7%)	6 (5,9%)	0,024
≥ 60 < 90	160 (71,7%)	56 (54,9%)	
≥ 90 < 120	37 (16,6%)	30 (29,4%)	
≥ 120 < 150	10 (4,5%)	9 (8,8%)	
≥ 150	1 (0,4%)	1 (1,0%)	
PAS (mmHg)			
< 90	4 (1,7%)	6 (5,4%)	0,048
≥ 90 < 110	8 (3,3%)	10 (8,9%)	
≥ 110 < 130	35 (14,5%)	16 (14,3%)	
≥ 130 < 150	55 (22,7%)	20 (17,9%)	
≥ 150	140 (57,9%)	60 (53,6%)	
Glicemia (mg/dl)			
< 100	82 (34,9%)	26 (23,2%)	0,128
≥ 100 e < 110	32 (13,6%)	14 (12,5%)	
≥ 110 e < 126	45 (19,1%)	28 (25%)	
≥ 126	76 (32,3%)	44 (39,3%)	
Creatinina (mg/dl)			
< 1,5	216 (89,3%)	91 (80,5%)	0,182
≥ 1,5 < 2,5	15 (6,2%)	15 (13,3%)	
≥ 2,5 < 3,5	3 (1,2%)	1 (0,9%)	
≥ 3,5 < 4,5	2 (0,8%)	2 (1,8%)	
≥ 4,5	6 (2,5%)	4 (3,5%)	
Genótipo			
MM	55 (22,4%)	17 (14,5%)	0,165
MT	110 (44,7%)	62 (53%)	
TT	81 (32,9%)	38 (32,5%)	
Intervenção	90 (36,6%)	52 (44,4%)	0,168
leca/BRA II	221 (89,8%)	107 (91,5%)	0,706
Betabloqueador	217 (88,2%)	88 (75,2%)	0,002
Óbitos	6 (2,4%)	25 (21,4%)	<0,001

*Os cálculos estatísticos foram realizados apenas com os dados válidos para cada variável. DC - disfunção cardíaca; IAMSSST - infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST; IAMCSST - infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST; IMC - índice de massa corporal; FC - frequência cardíaca; PAS - pressão arterial sistêmica; leca - inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA II - bloqueador do receptor de angiotensina II.*

**Tabela 3 - História prévia e hábitos de vida dos pacientes segundo a evolução com ou sem disfunção cardíaca**

Variáveis	Controles (n = 246)	Casos (n = 117)	P
História de infarto prévio	67 (28,2%)	28 (25%)	0,607
História de revascularização prévia	57 (23,3%)	16 (13,8%)	0,036
Diagnóstico de dislipidemia	210 (89%)	98 (88,3%)	0,857
História de DM	64 (26%)	32 (27,4%)	0,800
História de IRC	8 (3,3%)	3 (2,6%)	1,000
História familiar de DAC	75 (34,6%)	32 (33,7%)	0,898
História de HAS	176 (75,5%)	84 (75%)	1,000
Sedentarismo	211 (85,8%)	101 (86%)	1,000
Tabagismo			
Atual	89 (36,2%)	30 (26%)	
Ex-tabagista	82 (33,3%)	51 (44%)	0,084
Nunca fumou	75 (30,5%)	36 (30%)	

Os cálculos estatísticos foram realizados apenas com os dados válidos para cada variável. DM - diabetes melito; IRC - insuficiência renal crônica em diálise; DAC - doença arterial coronária; HAS - hipertensão arterial sistêmica.

na internação (OR: 0,490; p = 0,030), frequência cardíaca  $\geq 60$  e  $< 90$  bpm (OR: 0,475; p = 0,002) e tabagismo atual (OR: 0,449; p = 0,012).

Quando se realizou regressão logística separadamente por sexo, o modelo com melhor poder explicativo no sexo masculino ( $R^2$  0,397) selecionou: infarto de parede anterior como fator de incremento de 5,579 vezes no risco de disfunção cardíaca (p < 0,001) e uso de betabloqueador, tabagismo atual e glicemia < 100 mg/dl como variáveis associadas a melhor prognóstico. No sexo feminino, o modelo com melhor poder preditor ( $R^2$  0,346) selecionou diagnóstico de angina instável e genótipo \*235MM como fatores de redução do risco de disfunção cardíaca (tab. 6). Com a inclusão dessas novas variáveis, a intervenção não foi mais selecionada no modelo final nas mulheres.

## Discussão

O desenvolvimento de insuficiência cardíaca e/ou disfunção sistólica ventricular esquerda no contexto da SCA, seja na admissão, seja em qualquer momento da internação, resulta em significativo aumento no risco de morte intrahospitalar, morte em 30 dias e em longo prazo<sup>21</sup>. Dessa forma, utilizamos este desfecho composto - disfunção cardíaca - para todas as análises. O percentual de pacientes com IC (com fração de ejeção normal ou reduzida) e disfunção sistólica

**Tabela 4 - Genótipos e alelos nos casos e controles segundo o gênero**

AGT*M235T	Homens			Mulheres		
	Casos (n = 71)	Controles (n = 162)	p	Casos (n = 46)	Controles (n = 84)	p
MM	14 (19,7%)	35 (21,6%)		3 (6,5%)	20 (23,8%)	
MT	32 (45,1%)	75 (46,3%)	0,885	30 (65,2%)	35 (41,7%)	0,013
TT	25 (35,2%)	52 (32,1%)		13 (28,3%)	29 (34,5%)	
Alelo M	46 (64,8%)	110 (67,9%)	0,652	33 (71,7%)	55 (65,5%)	0,558
Alelo T	57 (80,3%)	127 (78,4%)	0,862	43 (93,5%)	64 (76,2%)	0,016

AGT\*M235T - polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio; MM - genótipo metionina-metionina; MT - genótipo metionina-treonina; TT - genótipo treonina-treonina.

**Tabela 5 - Faixa etária por genótipos nos casos e controles segundo o gênero**

Faixa etária (anos)	Mulheres (n = 130)							
	Casos (n = 46)				Controles (n = 84)			
	MM	MT	TT	p	MM	MT	TT	p
$\leq 65$ anos	-	33,3%	69,2%	0,029	35%	45,7%	82,8%	0,001
$> 65$ anos	100%	67,7%	30,8%		65%	54,3%	17,2%	
Faixa etária (anos)	Homens (n = 233)							
	Casos (n = 71)				Controles (n = 162)			
	MM	MT	TT	p	MM	MT	TT	p
$\leq 65$ anos	35,7%	62,5%	60%	0,218	68,6%	66,7%	76,9%	0,445
$> 65$ anos	64,3%	37,5%	40%		31,4%	33,3%	23,1%	

## Artigo Original

**Tabela 6 - Modelo de regressão logística por sexo com genótipos nas variáveis**

Variáveis - sexo masculino	p	OR	95% IC
Infarto de parede anterior	< 0,001	5,579	2,553 a 12,192
Betabloqueador	< 0,001	0,395	0,240 a 0,651
Tabagismo atual	0,010	0,364	0,168 a 0,787
Glicemia < 100 mg/dl	0,023	0,386	0,170 a 0,877
Variáveis - sexo feminino	p	OR	95% IC
Angina instável	< 0,001	0,180	0,0680 a 0,476
*235MM	0,055	0,222	0,048 a 1,033

ventricular esquerda assintomática foi relatado nos resultados apenas no intuito de melhor descrever a amostra estudada, sem o objetivo de realizar análises separadas em cada um desses subgrupos.

Apenas 79% dos 363 pacientes tiveram cálculo da fração de ejeção ao ecocardiograma, e, em apenas 41%, avaliou-se a função sistólica por ventriculografia na angiografia coronariana, de forma semelhante ao observado no estudo Grace<sup>26</sup>, em que 69% dos pacientes admitidos em Killip I e 71,3% dos pacientes que apresentavam sinais de insuficiência cardíaca na admissão hospitalar tiveram avaliada a fração de ejeção. Segundo Weir e cols.<sup>21</sup>, estudos epidemiológicos não dispõem, em geral, da aferição sistemática da função ventricular em todos os pacientes, não excluindo, porém, a importância da análise dos dados provenientes desses estudos.

No presente estudo, 20% de todos os pacientes da coorte foram submetidos à angioplastia coronariana, 8% à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) e 35% dos pacientes com IAMCSST foram submetidos à trombólise química, percentuais de realização de intervenções um pouco maiores dos que os de Escosteguy e cols.<sup>27</sup> no Rio de Janeiro: 2,1% de angioplastias, 1% de CRM e 19,5% de trombólise química.

Nas análises bivariadas, não foi observada associação significativa entre a realização de intervenções de reperfusão miocárdica durante a internação e disfunção cardíaca na amostra global. Apenas nas regressões logísticas separadas por gênero, a variável intervenção demonstrou aumento no risco de DC no sexo feminino. Esse resultado pode ter sido decorrente do delta T prolongado observado na realização de angioplastia primária nesses hospitais (75% com delta T > 90 minutos)<sup>15</sup>, o que reduz o benefício esperado para essa intervenção. Tal resultado também pode estar relacionado ao fato de as mulheres, nessa amostra, serem mais idosas, o que influencia negativamente o prognóstico da SCA.

Semelhante ao observado nos estudos Grace<sup>26</sup> e Valiant<sup>28</sup>, as variáveis clínicas - idade avançada, diagnóstico de infarto na admissão, infarto de parede anterior, frequência cardíaca elevada e pressão arterial sistólica reduzida - associaram-se com disfunção cardíaca isquêmica neste estudo.

Nos modelos de regressão logística, o tabagista atual

conferiu menor risco de disfunção cardíaca do que ex-tabagista e não tabagista. Nesta amostra, os tabagistas eram mais jovens e, portanto, com menos comorbidades, o que provavelmente contribuiu para um melhor prognóstico pós-SCA, conforme também observado por Luciano e cols.<sup>29</sup>.

As frequências dos genótipos e alelos do polimorfismo AGT\*M235T variam, nos diversos trabalhos publicados<sup>6,8,30</sup>, de acordo com as populações estudadas. A seleção natural dos genótipos mais favoráveis à adaptação às características ambientais locais e os diferentes graus de miscigenação nas diferentes regiões geográficas são algumas das possíveis explicações para essas diferenças.

No presente trabalho, as frequências do genótipo \*235TT foram semelhantes às encontradas em outros estudos brasileiros que pesquisaram HAS<sup>31</sup> e fatores de risco cardiovascular<sup>32</sup>, e ao estudo de Batalla e cols.<sup>33</sup>, na Espanha, que avaliou associação do AGT\*M235T com infarto do miocárdio em jovens. Outros, entretanto, encontraram prevalências diferentes como o estudo caso-controle de Minas Gerais<sup>30</sup> que avaliou pacientes 201 coronariopatas (com e sem IAM); o estudo de Pilbrow e cols.<sup>8</sup> sobre mortalidade na insuficiência cardíaca na Nova Zelândia; e o de Bauters e cols.<sup>6</sup>, na França, referente a remodelamento ventricular 3 e 12 meses após infarto de parede anterior.

Diferentemente de Bauters e cols.<sup>6</sup>, que estudaram 266 pacientes, e Ohminichi e cols.<sup>13</sup>, que analisaram 103 pacientes pós-infarto do miocárdio (nos primeiros 7 dias do evento e após 3 meses) e não encontraram associação do polimorfismo AGT\*M235T com remodelamento ventricular no seguimento pós-infarto, no presente trabalho o alelo \*235T ausente apareceu como fator redutor do risco de disfunção cardíaca quando foram analisados os 363 pacientes (OR: 0,205; p = 0,044).

Na metanálise publicada em 2007 sobre polimorfismos e insuficiência cardíaca isquêmica<sup>9</sup>, apenas Goldbergova e cols.<sup>7</sup> fizeram referência ao polimorfismo AGT\*M235T nesse contexto. Esses autores, ao estudarem os polimorfismos G(-6) A e M235T do AGT em 158 pacientes com insuficiência cardíaca crônica (26,6% com *angina pectoris* e 53,2% com pós-infarto do miocárdio) e 200 controles, observaram, nos portadores do AGT\*GGMT, incremento de 2,63 vezes no risco de desenvolver IC em relação aos controles ( $p_{corr} = 0,01$ ). Nas mulheres, essa associação foi 15 vezes maior (OR = 15,5,  $p_{corr} = 0,008$ ).

Nas análises bivariadas do presente trabalho, o \*235MM teve uma prevalência significativamente menor (p = 0,013) apenas nas mulheres, sugerindo um efeito protetor. Nas regressões logísticas separadas por gênero, a presença do genótipo \*235MM foi novamente um fator redutor do risco de disfunção cardíaca apenas nas mulheres (OR: 0,222), porém com valor limítrofe (p = 0,055). Esses achados sugerem uma interação sexo-genótipo, provavelmente resultante do efeito dos hormônios esteroides que afetam a expressão do gene do angiotensinogênio em vários tecidos<sup>7,34</sup>.

Os resultados deste trabalho não permitem afirmar que a ausência do alelo \*235T diminui o risco de disfunção ventricular pós-evento coronariano agudo, porque a doença coronariana é poligênica e multifatorial, e os

fatores ambientais podem modular a expressão de vários genes<sup>35</sup>. Porém, este estudo aponta para o fato de que esse polimorfismo talvez seja um dos muitos que, associados a outros fatores genéticos e ambientais, possam contribuir para um pior prognóstico.

Neste trabalho, foi estudado apenas o AGT\*M235T, o que representa muito pouco em relação ao delineamento de um perfil genético, entretanto, pela carência de publicações nacionais, esses resultados poderão contribuir para ampliar o conhecimento referente à relevância do polimorfismo AGT\*M235T no prognóstico da doença isquêmica na população brasileira.

### Limitações do estudo

Não foi possível padronizar, em todos os hospitais, a aferição da função sistólica ventricular esquerda pela diferença de disponibilidade de recursos entre os hospitais. Para melhorar a sensibilidade e especificidade do estudo da função sistólica ao ecocardiograma, foi associada a análise qualitativa à medida da fração de ejeção, com base nos resultados do estudo de Choy e cols.<sup>23</sup>.

Pelo fato de nem todos os hospitais disporem de dosagem da troponina, método ideal para o diagnóstico de IAM, utilizamos a dosagem da CK-MB que é considerada uma alternativa nesses casos<sup>36</sup>. Como os kits de dosagens enzimáticas variaram entre os laboratórios locais, os valores

máximos atingidos não foram utilizados para estimar o tamanho do infarto.

### Conclusão

Este estudo sugere que a ausência do alelo \*235T contribui para a redução do risco de disfunção cardíaca de etiologia isquêmica aguda durante a internação hospitalar.

Houve interação sexo-genótipo nas análises bivariadas, com efeito protetor significativo do genótipo \*235MM apenas nas mulheres, porém, nas regressões logísticas realizadas separadamente por gênero, esse resultado foi limitrofe.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da UFF, Pró-reitoria em Pesquisa e Pós-graduação da UFF e Instituto Biossocial de Volta Redonda.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Claudia Guerra Murad Saud pela Universidade Federal Fluminense.

### Referências

1. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. Sistema de informações de mortalidade. [Acesso em 2007 ago 27]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
2. Tavares LR, Victor H, Linhares JM, Barros CM, Oliveira MV, Pacheco LC, et al. Epidemiologia da insuficiência cardíaca descompensada em Niterói – Projeto EPICA- Niterói. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 82 (2): 121-4.
3. Pfeffer MA, McMurray J, Leizorovicz A, Maggioni AP, Rouleau JL, Werf EV, et al. for the VALIANT Investigators\*. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J*. 2000; 140 (5): 727-34.
4. Feldman AM. The emerging role of pharmacogenomics in the treatment of patients with heart failure. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76 (6): S2246-53.
5. Biolo A, Rhode LE. O impacto dos polimorfismos genéticos e da farmacogenética na avaliação e manejo da insuficiência cardíaca. *Rev Soc Cardiol RS*. 2004; 3: 1-5.
6. Bauters C, Lamblin N, Ennezat PV, Mycinski C, Tricot O, Nogue O, et al. On behalf of the REVE Investigators Lille, Béthune, Dunkerque, Boulogne, St Omer, Arras, and Valenciennes, France. A prospective evaluation of left ventricular remodeling after inaugural anterior myocardial infarction as a function of gene polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone, adrenergic, and metalloproteinase systems. *Am Heart J*. 2007; 153 (4): 641-8.
7. Goldbergova M, Spinarova L, Spinar J, Toman J, Vaska A, Vacha J. Association of two angiotensinogen gene polymorphisms, M235T and G(-6)A, with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2003; 89 (2-3): 267-72.
8. Pilbrow AP, Palmer BR, Frampton CM, Yandle TG, Troughton RW, Campbell E, et al. Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure. *Hypertension*. 2007; 49 (2): 322-7.
9. Kitsios G, Zintzaras E. Genetic variation associated with ischemic heart failure: a huge review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2007; 166 (6): 619-33.
10. WinKelmann BR, Russ AP, Nauck M, Klein B, Böhm BO, Maier V, et al. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1999; 137 (4 Pt 1): 698-705.
11. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*. 1992; 71 (1): 169-80.
12. Sernerri GG, Boddì M, Cecioni I, Vanni S, Coppo M, Papa ML, et al.. Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship with left ventricular function. *Circ Res*. 2001; 88 (9): 961-8.
13. Ohminichi N, Iwai N, Maeda K, Shimoike H, Nakamura Y, Izumi M, et al. Genetic basis of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 1996; 53 (3): 265-72.
14. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hebert N, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. 2ª. ed. Porto Alegre: Artmed; 2003. p. 113-23.
15. Reis AF, Salis LHA, Macrini LR, Dias AMC, Chilique MGL, Saud CGM, e cols. Síndrome coronariana aguda: morbimortalidade e prática clínica em pacientes do município de Niterói (RJ). *Rev SOCERJ*. 2007; 20 (5): 360-71.
16. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitain MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (7): 1366-84.
17. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds). *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 1232-71.
18. Waters DD. Diagnosis and management of patients with unstable angina. In:



## Artigo Original

- Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). Hurst's the heart. 10th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 1237-74.
19. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36 (3): 959-69.
  20. van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox A, et al.. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003; 24 (1): 28-66.
  21. Weir RAP, McMurray JJV, Velazquez EJ. Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: prevalence, clinical characteristics, and prognostic importance. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (Suppl): 13F-25F.
  22. Ramadan MM, Okura Y, Ohno Y, Suzuki K, Taneda K, Hoyano M, et al. Comparative analysis of systolic and isolated diastolic dysfunction: Sado heart failure study. *Inter Heart J.* 2008; 49 (4): 459-69.
  23. Choy AM, Darbar D, Lang CC, Pringle TH, McNeill GP, Kennedy NSJ, et al. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic, and neurohormonal methods. *Br Heart J.* 1994; 72 (1): 16-22.
  24. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kleber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003; 349 (20): 1893-906.
  25. Bettinaglio P, Galbusera A, Capriolo J, Orisio S, Perna A, Arnoldi F, et al. Single strand conformation polymorphism (SSCP) as a quick and reliable method to genotype M235T polymorphism of angiotensinogen gene. *Clin Biochem.* 2002; 35 (5): 363-8.
  26. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al for the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the global registry of acute coronary events. *Circulation.* 2004; 109 (4): 494-9.
  27. Escosteguy CC, Portela MC, Medronho RA, Vasconcellos MTL. Infarto agudo do miocárdio: perfil clínico-epidemiológico e fatores associados ao óbito hospitalar no município do Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 80 (6): 593-9.
  28. Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW, Aylward PE, Diaz R, O'Connor CM, et al, for the VALIANT registry. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. *Eur Heart J.* 2004; 25 (21): 1911-9.
  29. Luciano KS, Pereira MR, Cosentino MB, Erdmann TR. Paradoxo dos fumantes com infarto agudo do miocárdio. *Arquivos Catarinenses de Medicina.* 2007; 36 (2): 34-40.
  30. Araújo MA, Menezes BS, Lourenço C, Cordeiro ET, Gatti RR, Goulart LR. O gene do angiotensinogênio (M235T) e o infarto agudo do miocárdio. *Rev Assoc Med Bras.* 2005; 51: 164-9.
  31. Freitas SRS. Epidemiologia genética da hipertensão arterial primária em populações brasileiras: estudo de polimorfismos em genes do sistema renina-angiotensina- aldosterona e fatores clínicos/antropométricos, [Tese]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz; 2004.
  32. Pereira AC, Mota GFA, Cunha RS, Herberhoff FL, Mill JG, Krieger JE. Angiotensinogen 235 allele "dosage" is associated with blood pressure phenotypes. *Hypertension.* 2003; 41 (1): 25-30.
  33. Batalla A, Alvares R, Reguero JR, Hevia S, Iglesias-Cubero G, Alvares V, et al. Synergistic effect between apolipoprotein E and angiotensinogen gene polymorphisms in the risk for early myocardial infarction. *Clinical Chemistry.* 2000; 46 (12): 1910-5.
  34. Pratt JH, Ambrosius WT, Tewksbury DA, Wagner MA, Zhou L, Hanna MP. Serum angiotensinogen concentration in relation to gonadal hormone, body size, and genotype in growing young people. *Hypertension.* 1998; 32 (5): 875-9.
  35. Talmud PJ. Gene-environment interaction and its impact on coronary heart disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17 (2): 148-52.
  36. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007; 116 (22): 2634-53.