

# Influência do Polimorfismo Genético da Enzima Conversora de Angiotensina em Dados Ecocardiográficos de Pacientes com Insuficiência Cardíaca Isquêmica

*Influence of Angiotensin-Converting-Enzyme Gene Polymorphism on Echocardiographic Data of Patients with Ischemic Heart Failure*

Gustavo Salgado Duque,<sup>1</sup> Dayse Aparecida da Silva,<sup>2</sup> Felipe Neves de Albuquerque,<sup>1</sup> Roberta Siuffo Schneider,<sup>1</sup> Alinne Gimenez,<sup>1</sup> Roberto Pozzan,<sup>1</sup> Ricardo Mourilhe Rocha,<sup>1</sup> Denilson Campos de Albuquerque<sup>1</sup>

Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ);<sup>1</sup> Laboratório de Diagnósticos por DNA do Instituto de Biologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro;<sup>2</sup> RJ – Brasil

## Resumo

**Fundamentos:** Associação entre polimorfismos genéticos da enzima conversora da angiotensina (ECA) e diferentes evoluções clínicas e ecocardiográficas foi descrita em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e coronariopatia. O estudo do perfil genético da população local com as duas doenças torna-se necessário para verificar a ocorrência dessa associação.

**Objetivos:** Avaliar a frequência dos polimorfismos genéticos da ECA em pacientes com IC de etiologia isquêmica de uma população do Rio de Janeiro e sua associação com achados ecocardiográficos.

**Métodos:** Avaliação genética do polimorfismo I/D da ECA associada a análise de dados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos de 99 pacientes.

**Resultados:** Foram encontrados 53 alelos I, 145 alelos D, quanto aos genótipos da ECA: 49,5% DD, 47,48% DI, 3,02% II. O tratamento medicamentoso foi otimizado com 98% usando betabloqueadores e 84,8%, IECA ou bloqueador do receptor de angiotensina. Achados ecocardiográficos: diferença entre os diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo ( $\Delta$ VED):  $2,98 \pm 8,94$  (DD) vs.  $0,68 \pm 8,12$  (DI) vs.  $-11,0 \pm 7,00$  (II),  $p=0,018$ ; piora evolutiva do diâmetro sistólico do VE (VES): 65,3 % DD vs. 19,0 % DI vs. 0,0 % II,  $p=0,01$ ; do diâmetro diastólico do VE (VED): 65,3 % DD vs. 46,8 % DI vs. 0,0 % II,  $p=0,03$ ; e da fração de ejeção do VE (FEVE): 67,3 % DD vs. 40,4 % DI vs. 33,3 % II,  $p=0,024$ . Correlação com alelo D:  $\Delta$ FEVE,  $\Delta$ VES,  $\Delta$ VED.

**Conclusões:** Foram identificados mais pacientes com piora evolutiva da FEVE e dos diâmetros cavitários do VE no genótipo DD, seguido do DI, sendo o II o de melhor evolução. O mesmo padrão foi observado na  $\Delta$ VED. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):446-454)

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca; Polimorfismo Genético; Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; Ecocardiografia / métodos.

## Abstract

**Background:** Association between angiotensin-converting-enzyme (ACE) gene polymorphisms and different clinical and echocardiographic outcomes has been described in patients with heart failure (HF) and coronary artery disease. Studying the genetic profile of the local population with both diseases is necessary to assess the occurrence of that association.

**Objectives:** To assess the frequency of ACE gene polymorphisms in patients with ischemic HF in a Rio de Janeiro population, as well as its association with echocardiographic findings.

**Methods:** Genetic assessment of I/D ACE polymorphism in association with clinical, laboratory and echocardiographic analysis of 99 patients.

**Results:** The allele frequency was: 53 I alleles, and 145 D alleles. Genotype frequencies were: 49.5% DD; 47.48% DI; 3.02% II. Drug treatment was optimized: 98% on beta-blockers, and 84.8% on ACE inhibitors or angiotensin-receptor blocker. Echocardiographic findings: difference between left ventricular diastolic diameters ( $\Delta$ LVDD) during follow-up:  $2.98 \pm 8.94$  (DD) vs.  $0.68 \pm 8.12$  (DI) vs.  $-11.0 \pm 7.00$  (II),  $p=0.018$ ; worsening during follow-up of the LV systolic diameter (LVSD): 65.3% DD vs. 19.0% DI vs. 0.0% II,  $p=0.01$ ; of the LV diastolic diameter (LVDD): 65.3% DD vs. 46.8% DI vs. 0.0% II,  $p=0.03$ ; and of the LV ejection fraction (LVEF): 67.3% DD vs. 40.4% DI vs. 33.3% II,  $p=0.024$ . Correlated with D allele:  $\Delta$ LVEF,  $\Delta$ LVSD,  $\Delta$ LVDD.

**Conclusions:** More DD genotype patients had worsening of the LVEF, LVSD and LVDD, followed by DI genotype patients, while II genotype patients had the best outcome. The same pattern was observed for  $\Delta$ LVDD. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):446-454)

**Keywords:** Heart Failure; Polymorphism, Genetic; Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; Echocardiography / methods.

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

Correspondência: Gustavo Salgado Duque •

Rua Bambina, 56, sala 202. CEP 22251-050, Botafogo, RJ – Brasil

E-mail: [gustavosduque@gmail.com](mailto:gustavosduque@gmail.com)

Artigo recebido em 18/02/2016; revisado em 01/06/16; aceito em 27/06/2016.

DOI: 10.5935/abc.20160145

## Introdução

A insuficiência cardíaca é uma síndrome complexa e há fortes evidências de que os polimorfismos genéticos desempenham um papel importante na fisiopatologia e na progressão da doença.<sup>1,2</sup> Ativação neuro-hormonal também é importante na progressão da insuficiência cardíaca. A enzima conversora de angiotensina (ECA), uma enzima chave no sistema renina-angiotensina-aldosterona, é essencial na regulação da função cardíaca.<sup>3,4</sup>

Polimorfismos genéticos da ECA (PGECA) têm sido associados com o prognóstico na insuficiência cardíaca, e vários estudos têm demonstrado associação da presença do alelo D e do genótipo DD com piores resultados ecocardiográficos em pacientes com disfunção sistólica.<sup>5,6</sup>

Genótipo DD está ligado a uma maior frequência de infarto agudo do miocárdio em várias populações e também está relacionado a defeitos isquêmicos maiores após a oclusão de uma artéria coronária.<sup>7,8</sup>

A doença arterial coronariana (DAC) é causa comum de insuficiência cardíaca,<sup>9</sup> e como a presença do alelo D e do genótipo DD está associada tanto com DAC e insuficiência cardíaca de forma independente,<sup>5,10</sup> decidimos estudar em uma população de pacientes com DAC e insuficiência cardíaca a frequência de PGECA, avaliando os resultados ecocardiográficos desses pacientes, comparando com os diferentes grupos de genótipos.

## Métodos

Coorte observacional, retrospectivo, por 3 anos e 4 meses, com dados coletados a partir da análise de prontuários médicos de pacientes de hospital universitário e análise genética na mesma universidade.

Foram avaliados 101 pacientes, dos quais 99 completaram o processo de genotipagem para os alelos do gene da ECA, constituindo a amostra deste estudo. Os alelos foram determinados no momento da inclusão do paciente no estudo e a partir daí foi avaliada de forma retrospectiva o seu acompanhamento clínico.

Os pacientes foram avaliados por equipe multidisciplinar, com orientações e tratamento seguindo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Os dados foram coletados durante as consultas pelos médicos dos ambulatórios participantes do estudo, e revisados pelo autor principal deste estudo.

Foram considerados critérios de inclusão: idade maior que 18 anos; diagnóstico de insuficiência cardíaca pelos critérios de Framingham; fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <50% ao ecocardiograma, avaliado pelo método de Simpson em qualquer momento do seguimento clínico; DAC demonstrada por coronariografia com evidência de doença obstrutiva significativa ( $\geq 75\%$ )<sup>11</sup> ou infarto agudo do miocárdio prévio ou realização prévia de angioplastia coronária percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica. Critérios de exclusão incluíram registros médicos indisponíveis ou inadequados, etiologia da insuficiência cardíaca não isquêmica e perda de seguimento ao final do estudo.

O trabalho passou pela aprovação do Comitê de Ética da Universidade e inclusão no sistema nacional de ética

em pesquisa. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo e essa pesquisa foi realizada de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki.

Os procedimentos referentes ao estudo, como análise e obtenção de dados do prontuário médico, foram realizados de forma cega para os investigadores. A informação do genótipo só foi conhecida ao final da revisão de prontuários; portanto, nenhum dos médicos tinha conhecimento dessa informação durante as consultas realizadas.

A cor da pele foi observada pelo próprio médico e os indivíduos classificados em branco, negro, pardo ou outros (amarelo/asiático).

## Variáveis ecocardiográficas

Todos os pacientes possuíam, no mínimo, duas avaliações ecocardiográficas em momentos distintos e realizavam novos exames conforme a decisão clínica da equipe médica. Foram coletados dados relacionados ao exame mais antigo e ao final do acompanhamento, em dois modelos de aparelhos, *GE Vivid 3* e *Philips* modelo HD7, utilizando transdutor de 2,75 MHz, realizados por médicos que não conheciam o genótipo dos pacientes.

Foram avaliados dados pertinentes ao exame ecocardiográfico, a saber: FEVE (pelo método de Simpson); diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo (VES e VED). A metodologia de obtenção das medidas ecocardiográficas correspondentes aos diâmetros cavitários e espessuras musculares obedeceram às normas da Sociedade Americana de Ecocardiografia.

A avaliação da evolução ecocardiográfica foi realizada com a criação de algumas variáveis. As diferenças entre os valores final e inicial dos parâmetros anotados (FEVE, VES e VED) criaram a variação da fração de ejeção ( $\Delta$ FEVE), a variação do VES ( $\Delta$ VES) e a variação do VED ( $\Delta$ VED). Anotou-se também se houve objetivamente melhora ou piora evolutiva desses parâmetros durante o seguimento, com a criação das variáveis  $\Delta$ FEVE, com resultado de melhora ou piora da FEVE evolutivamente, frente ao resultado da  $\Delta$ FEVE;  $\Delta$ VES e  $\Delta$ VED, com o mesmo conceito: melhora ou piora evolutiva desses parâmetros, entre os exames inicial e final.

## Análise genética

Análise genética foi feita com amostras de sangue coletadas e armazenadas em temperatura de 5-15°C, com extração de DNA pelo método de *Salting-out* e posterior genotipagem pela reação de polimerização em cadeia e classificação em DD, DI ou II.

## Análise estatística

Todos os dados obtidos foram analisados por computador *IBM PC*, através do programa estatístico *SPSS for Windows*, versão 17.0, de 2008. Foram utilizados o teste de Tukey, qui-quadrado ( $\chi^2$ ), análise de variância (F) e teste de correlação de Pearson. O nível de significância estatística adotado foi de 5%. As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos e seus respectivos percentuais.

Para as variáveis contínuas, foram apresentadas medidas expressas como média  $\pm$  desvio-padrão. Para a análise da distribuição das variáveis estudadas, foi utilizado o Teste de Análise de Skewness. As frequências gênicas e haplotípicas foram testadas para o equilíbrio de Hardy-Weinberg, utilizando o *software* ARLEQUIN, versão 2000.

### Peso do alelo D

Além de analisar categoricamente os genótipos da ECA em três grupos (DD, DI e II) e sua relação com as demais variáveis, também foi elaborado um modelo de análise para testar o impacto isolado de cada alelo D nos achados ecocardiográficos. Com esse intuito, foi produzido um modelo matemático para simular o comportamento de codominância apresentado pelo gene da ECA. Nesse modelo, cada cópia do alelo D teve peso 1 na análise, de forma que os genótipos tivessem os pesos 0 (genótipo II), 1 (genótipo DI) e 2 (genótipo DD), dependendo da quantidade de alelos D. Dessa maneira, uma variável categórica do PGECA foi transformada em uma variável numérica (0, 1, 2) para simular o peso de cada cópia do alelo nos achados ecocardiográficos.

## Resultados

### Perfil genético da amostra

Quanto à frequência alélica, alelos I ocorreram 53 vezes, enquanto os alelos D, 145 vezes. A frequência genotípica foi de 3,02% II, 47,48% DI e 49,5% DD. O perfil genotípico foi testado e está em equilíbrio segundo o teorema de Hardy-Weinberg.

### Características da população

A média de idade foi de  $65,4 \pm 11,4$  anos, com variação ampla (36 anos - 94 anos). A distribuição da cor da pele foi: branca, 69,7%; parda, 16,2%; negra, 14,1%. Não houve asiáticos. Havia mais homens (73 homens e 26 mulheres) na população e nos grupos com alelo D, mas não no grupo II. Houve maior presença de brancos em todos os grupos, com menor evidência no grupo DD, sem diferença estatística significativa (Tabela 1). O tratamento medicamentoso também foi avaliado, com a maioria dos pacientes usando inibidores da ECA e betabloqueadores. Não ocorreram variações estatisticamente significativas entre os grupos genéticos avaliados (Tabela 1).

### Resultados ecocardiográficos

A Figura 1 apresenta os achados nos exames inicial e final, quanto à FEVE.

Conforme se pode observar, inicialmente a maior parte dos pacientes (37,38%) está na faixa de FEVE de 35-45%, seguida por aqueles com FEVE de 46-55% (24,24%). No último exame, há uma mudança nesse padrão, com a maioria dos pacientes (33,34%) na faixa de FEVE de 26-35% (uma "faixa" de FEVE abaixo da maioria no primeiro ecocardiograma), seguida por aqueles com FEVE de 36-45% (21,21%) (uma "faixa" de FEVE abaixo da segunda maior porcentagem de pacientes no primeiro exame).

A Tabela 2 apresenta as médias dos valores de FEVE, VES e VED nos dois ecocardiogramas analisados, mas sem diferença estatística entre os valores encontrados.

A Figura 2 mostra as mudanças evolutivas nas médias de FEVE entre os exames na amostra e nos grupos genotípicos.

Para avaliar as mudanças evolutivas dos pacientes em relação aos parâmetros ecocardiográficos, foram utilizadas análises objetivas quanto à melhora ou piora dos parâmetros e quantificadas as diferenças.

A Tabela 2 apresenta as diferenças entre os valores de VES, VED e FEVE avaliados nos dois exames ecocardiográficos.

A  $\Delta$ VED apresentou valores positivos na amostra e nos indivíduos com genótipos DD e DI, demonstrando um aumento evolutivo. Por outro lado, pacientes com genótipo II apresentaram  $\Delta$ VED negativo (média de -11), evidenciando redução evolutiva dos diâmetros cavitários diastólicos. Essa avaliação do  $\Delta$ VED apresentou significância estatística na análise entre os grupos ( $p=0,018$ ).

A  $\Delta$ VES apresentou a mesma tendência entre os grupos genotípicos e na amostra (aumento dos diâmetros na amostra e nos genótipos DD e DI, com redução dos mesmos no II), porém sem significância estatística.

A  $\Delta$ FEVE evidenciou valores negativos na amostra e no genótipo DD, ou seja, queda evolutiva da FEVE, e valores positivos nos genótipos DI e II, ou seja, aumento da FEVE; porém, ao contrário da  $\Delta$ VED, não houve significância estatística.

Para se analisar de maneira objetiva se evolutivamente houve melhora ou piora dos parâmetros analisados (FEVE, VED e VES), obteve-se o  $\Delta$ FEVE,  $\Delta$ VES e  $\Delta$ VED.

A Figura 3 evidencia, com significância estatística ( $X^2=7,497$ ,  $p=0,024$ ), a melhora ou piora evolutiva da FEVE ( $\Delta$ FEVE) conforme os genótipos do PGECA, com cada cilindro representando 100,0% dos grupos genotípicos, e as cores verde e azul representando os percentuais de pacientes com melhora e piora evolutiva da FEVE, respectivamente.

Conforme se observa, a maioria dos pacientes (67,3%) no genótipo DD apresentou piora, enquanto que 40,4% do grupo DI e apenas 33,3% dos II apresentaram piora.

Quanto à  $\Delta$ VES, com significância estatística ( $p=0,010$ ), houve piora na maioria dos pacientes (65,4%) com genótipo DD, em 40,4% dos pacientes com genótipo DI, e em nenhum do grupo II (100,0% com melhora) (Tabela 3).

A mesma análise foi realizada em relação à  $\Delta$ VED, observando-se piora, ou seja, dilatação, em 32 (65,3%) pacientes com genótipo DD, 22 (46,8%) pacientes do grupo DI e em nenhum do grupo II, com significância estatística ( $X^2=7,023$ ;  $p=0,030$ ) (Figura 4).

Na Tabela 4, com a correlação de Pearson ( $r$ ), estão representadas as correlações entre as variáveis ecocardiográficas e a variável peso alelo D. Houve correlação significativa entre  $\Delta$ FEVE,  $\Delta$ VES,  $\Delta$ VED.

## Discussão

A frequência alélica encontrada neste estudo difere daquela da maioria dos estudos nacionais e internacionais,

Tabela 1 - Características clínicas, exames e tratamento farmacológico da população

Variável	Total (n=99)	DD (n=49)	DI (n=47)	II (n=3)	Teste estatístico	p
Idade	65,40±11,42	65,38±12,41	65,34±10,27	66,64±16,28	F= 0,018	0,982
Sexo masculino	73 (73,7%)	37 (75,5%)	35 (74,5%)	1 (33,3%)	X <sup>2</sup> = 2,621	0,270
Sexo feminino	26 (26,3%)	12 (24,5%)	12 (25,5%)	2 (66,7%)		
Cor branca	69 (69,7%)	28 (57,1%)	38 (80,9%)	3 (100%)	X <sup>2</sup> = 8,525	0,074
Não branca / não negra	16 (16,2%)	10 (20,4%)	6 (12,8%)	0 (0%)		
Cor negra	14 (14,1%)	11 (22,4%)	3 (6,4%)	0 (0%)		
T. diagn (meses)	108,10±86,50	107,84±90,76	102,07±79,23	206,81±95,28	F= 2,115	0,126
T. acomp (meses)	54,95±43,57	56,43±45,74	53,43±41,62	54,70±53,53	F= 0,056	0,946
Peso (Kg)	74,437±15,23	72,62 ±17,94	76,16±12,14	77,13±10,33	F= 0,694	0,502
Altura (m)	1,64±0,87	1,63±0,93	1,65 ±0,80	1,60±0,93	F= 0,795	0,455
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,66±4,83	27,06±5,11	28,13 ±4,52	30,09±4,9	F= 0,976	0,381
CA (cm)	96,14±11,71	94,48±12,52	97,39±10,87	102,5±9,99	F= 1,190	0,309
HAS	79 (79,8%)	37 (75,5%)	39 (83,0%)	3 (100%)	X <sup>2</sup> = 1,613	0,446
DM	32 (32,3%)	15 (30,6%)	15 (31,9%)	2 (66,7%)	X <sup>2</sup> = 1,687	0,430
Tabagismo atual	9 (9,1%)	6 (12,2%)	2 (4,3%)	1 (33,3%)	X <sup>2</sup> = 5,132	0,274
Ex-tabagista	54 (54,5%)	26 (53,1%)	26 (53,3%)	2 (66,7%)		
Nunca fumou	36 (36,4%)	17 (34,7%)	19 (40,4%)	0 (0%)		
Etilismo atual	12 (12,1%)	6 (12,2%)	6 (12,8%)	0 (0%)	X <sup>2</sup> = 5,931	0,204
Ex-etilista	17 (17,2%)	9 (18,4%)	6 (12,8%)	2 (66,7%)		
Dislipidemia	75 (75,8%)	38 (77,6%)	34 (72,3%)	3 (100%)	X <sup>2</sup> = 1,345	0,511
HF IC	8 (8,1%)	3 (6,1%)	5 (10,6%)	0 (0%)	X <sup>2</sup> = 0,931	0,628
HF DAC	46 (46,5%)	23 (46,9%)	23 (48,9%)	0 (0%)	X <sup>2</sup> = 2,724	0,256
PAS1 (mmHg)	126,27 ± 20,52	127,35 ± 20,22	124,64±20,86	134,33±25,03	F= 0,443	0,644
PAD1 (mmHg)	75,46±12,93	75,98±12,23	74,60±13,47	80,67±19,01	F= 0,383	0,683
FC1 (bpm)	73,06±14,85	72,86±14,42	72,02±14,73	92,67±14,01	F= 2,839	0,063
PAS2 (mmHg)	116,02±16,49	117,31±15,76	113,68±15,15	131,67±39,31	F= 2,014	0,139
PAD2 (mmHg)	71,79±10,68	72,76±10,49	70,21±10,49	80,67±14,74	F= 1,776	0,175
FC2 (bpm)	70,27±11,80	71,57±11,52	69,04±12,32	69,33±8,51	F= 0,529	0,591
ΔPAS (mmHg)	-10,25±20,45	-10,04±21,11	-10,96±19,75	-2,67±27,03	F= 0,233	0,792
ΔPAD (mmHg)	-3,68±14,30	-3,22±13,75	-4,38±14,39	0±26	F= 0,178	0,837
ΔFC (bpm)	-2,79±15,67	-1,35±14,58	-2,98±15,80	-23,33±22,50	F= 2,897	0,06
Hb (g/dL)	13,72 ± 1,71	13,32 ± 1,90	14,12±1,39	14,00±2,17	F= 2,790	0,066
AU (mg/dL)	6,42±2,28	6,72±2,02	6,01±2,52	7,83±0,681	F= 1,797	0,171
CT (mg/dL)	178,19±52,12	176,27±56,81	183,64±46,22	124,33±37,54	F= 1,927	0,151
Na (mEq/L)	138,66±3,79	138,37±3,94	139,02±3,47	137,67±7,10	F= 0,457	0,635
Cr (mg/dL)	1,28±0,99	1,45±1,31	1,10±0,48	1,38±0,45	F= 1,592	0,209
ClCr(ml/min)	70,30±31,29	66,68±36,19	75,17±25,20	53,25±24,42	F= 1,352	0,264
QRS>120ms	14 (14,1%)	6 (12,2%)	7 (14,9%)	6 (12,2%)	X <sup>2</sup> = 1,077	0,584
BRE	21 (21,2%)	10 (20,4%)	10 (20,4%)	1 (33,3%)	X <sup>2</sup> = 0,283	0,868
BB	97 (98,0%)	49 (100%)	45 (95,7%)	3 (100%)	X <sup>2</sup> =2,258	0,323
Alvo BB	65,49%±3,9%	60,59%±5,3%	70,63%±5,8%	66,67%±16,7%	F= 0,825	0,441
IECA	47 (47,5%)	20 (40,8%)	24 (51,1%)	3 (100%)	X <sup>2</sup> =4,433	0,109
Alvo IECA	46,35%±4,5%	46,35%±7,4%	42,06%±5,4%	75%±25%	F= 1,551	0,223

Continuação

BRA	37 (37,4%)	20 (40,8%)	17 (36,2%)	0 (0%)	X <sup>2</sup> =2,068	0,356
Espiro	37 (37,4%)	18 (36,7%)	19 (40,4%)	0 (0%)	X <sup>2</sup> =1,986	0,370
Digital	19 (19,2%)	12 (24,5%)	6 (12,8%)	1 (33,3%)	X <sup>2</sup> =2,525	0,283
Furos	49 (49,5%)	25 (51,0%)	21 (44,7%)	3 (100%)	X <sup>2</sup> =3,543	0,170
Dose furos	70,98±56,3	80±70	57,27±36,2	93,3±23	X <sup>2</sup> =1,232	0,301
HCTZ	12 (12,1%)	4 (8,2%)	8 (17,0%)	0 (0%)	X <sup>2</sup> =2,194	0,334
Estat	92 (92,9%)	44 (89,8%)	45 (95,7%)	3 (100%)	X <sup>2</sup> =1,527	0,466
Alop	13 (13,1%)	8 (16,3%)	4 (8,5%)	1 (33,3%)	X <sup>2</sup> =2,392	0,302

Variáveis contínuas: média ± desvio-padrão, variáveis categóricas: n (%). DD: genótipo deleção/deleção; DI: genótipo deleção/inserção; II: genótipo inserção/inserção; T. diagn: tempo de diagnóstico da doença; T. acomp: tempo de acompanhamento médico no serviço da UERJ; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; HF IC: história familiar de insuficiência cardíaca; HF DAC: história familiar de coronariopatia; PAS1 e PAS2: pressão arterial sistólica na primeira e segunda consulta, respectivamente; PAD1 e PAD2: pressão arterial diastólica na primeira e segunda consulta, respectivamente; FC1 e FC2: frequência cardíaca na primeira e segunda consulta, respectivamente; ΔPAS: diferença entre a pressão sistólica na segunda e na primeira consulta; ΔPAD: diferença entre a pressão diastólica na segunda e na primeira consultas; ΔFC: diferença entre a frequência cardíaca na segunda e na primeira consultas; Hb: hemoglobina; AU: ácido úrico; CT: colesterol total; Na: sódio; Cr: creatinina; ClCr: clearance de creatinina estimado; QRS: complexo QRS no eletrocardiograma; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BB: betabloqueador; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; Espiro: espironolactona; Furos: furosemida; HCTZ: hidroclorotiazida; Estat: estatina; Alop: alopurinol; Alvo BB: dose alvo de betabloqueador; Alvo IECA: dose alvo de inibidor da enzima conversora de angiotensina; Dose furos: dose média de furosemida utilizada na última consulta.

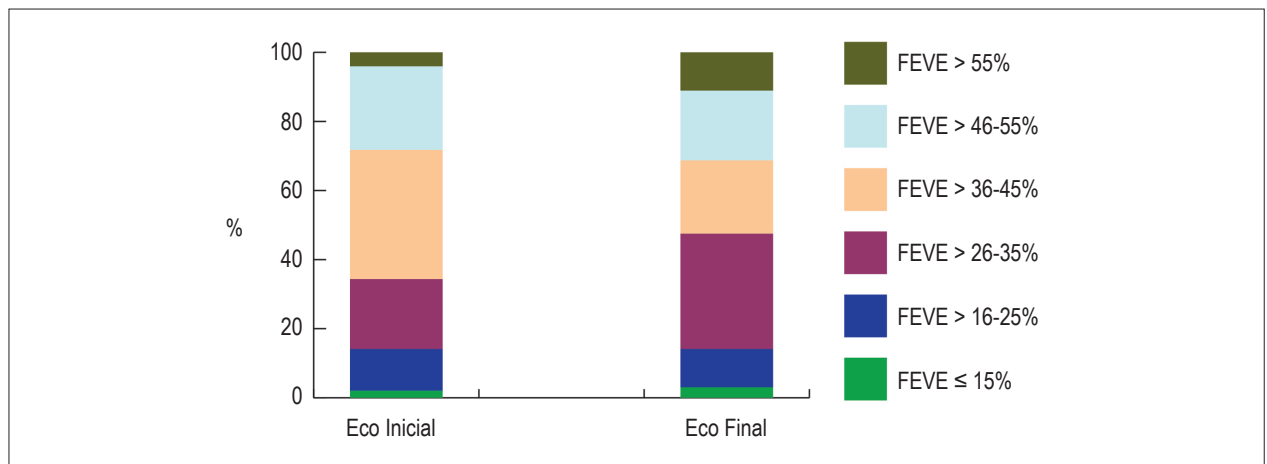


Figura 1 - Achados ecocardiográficos nos exames inicial e final quanto à fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) na amostra

pois encontramos um número menor de pacientes com genótipo II, apenas 3% da população. Em relatos de pacientes portadores de DAC ou insuficiência cardíaca, a frequência do alelo D é mais prevalente do que na população geral, porém o genótipo DI é o mais encontrado, diferentemente deste estudo, onde o genótipo mais prevalente foi o DD.

O desenvolvimento de remodelamento após infarto agudo do miocárdio é preditor de insuficiência cardíaca e mortalidade, assim como o aumento dos diâmetros cavitários evolutivamente em pacientes com insuficiência cardíaca está associado à piora clínica. Sabe-se que o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a ECA contribuem para esses processos, razão pela qual estudos nessas populações de pacientes que avaliaram PGECA muitas vezes avaliam também parâmetros ecocardiográficos, como o presente estudo. A presença de níveis séricos mais elevados de ECA e angiotensina II em pacientes com genótipos DD e DI pode estar relacionada à evolução pior nesses pacientes.

Existem estudos com diferentes evoluções ecocardiográficas em pacientes com insuficiência cardíaca e coronariopatia, dependendo do PGECA.<sup>12</sup> Nagashima et al.<sup>13</sup> demonstraram que, em pacientes com infarto anteroseptal antigo, genótipos DD e DI têm maior influência no remodelamento ventricular esquerdo do que a encontrada em pacientes com genótipo II. He et al.<sup>14</sup> também descrevem que o polimorfismo I/D da ECA pode ter papel importante no remodelamento ventricular tardio após infarto agudo do miocárdio. Ohmichi et al.<sup>9</sup> evidenciaram que a presença do alelo D pode ser fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca com disfunção ventricular esquerda após infarto agudo do miocárdio.

O presente estudo encontrou na amostra uma mudança evolutiva nas faixas de FEVE, com uma piora evolutiva nessa avaliação, com a maioria dos pacientes em faixas de fração de ejeção menores que no exame inicial, apesar do tratamento



Tabela 2 – Parâmetros ecocardiográficos na população e evolução dos mesmos de acordo com os polimorfismos genéticos da ECA (PGECA).

Variável	Total PGECA (n=99)	DD (n=49)	DI (n=47)	II (n=3)	F	p
FEVE1 (%)	38,84±11,11	39,51±9,39	38,50±12,36	33,33±18,90	0,475	0,623
VES1 (mm)	48,85±15,09	49,96±17,48	46,98±12,14	60±11,53	1,321	0,272
VED1 (mm)	62,21±15,71	63,31±20,37	60,57±8,99	70±9,64	0,739	0,480
FEVE2 (%)	38,45±13,71	36,07±14,29	40,83±12,87	40±14,80	1,487	0,231
VES2 (mm)	50,24±12,15	52,16±11,84	48,26±12,58	50±7	1,248	0,292
VED2 (mm)	62,39±10,03	63,71±10,29	61,23±9,98	59±2,65	0,909	0,407
ΔFEVE (%)	- 0,39 ±15,02	- 3,44±14,70	2,34±15,26	6,67±6,66	2,165	0,120
ΔVES (mm)	2,41±10,51	4,06±10,47	1,49±10,31	- 10 ± 4,60	2,991	0,055
ΔVED (mm)	1,46±8,79	2,98±8,94	0,68±8,12	- 11 ± 7,00	4,184	0,018

Variáveis expressas em média ± desvio-padrão. PGECA: polimorfismos da enzima conversora de angiotensina; DD: genótipo deleção/deleção; DI: genótipo deleção/ inserção; II: genótipo inserção/inserção; FEVE1: fração de ejeção do ventrículo esquerdo no primeiro ecocardiograma; VES1: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo no primeiro ecocardiograma; VED1: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no primeiro ecocardiograma; FEVE2: fração de ejeção do ventrículo esquerdo no último ecocardiograma; VES2: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo no último ecocardiograma; VED2: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no último ecocardiograma; ΔFEVE: diferença entre as frações de ejeção do ventrículo esquerdo no último e no primeiro ecocardiograma; ΔVES: diferença entre os diâmetros sistólicos do ventrículo esquerdo no último e no primeiro ecocardiograma; ΔVED: diferença entre os diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo no último e no primeiro ecocardiograma; DD: genótipo deleção/deleção; DI: genótipo deleção/inserção; II: genótipo inserção/inserção.

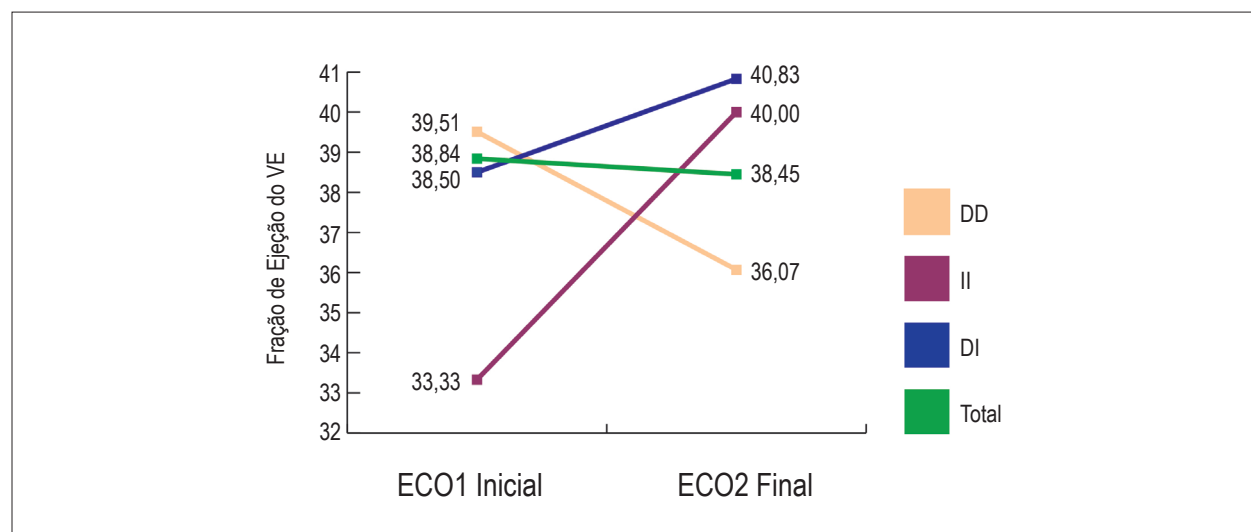


Figura 2 – Evolução ecocardiográfica das médias da fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre os exames inicial e final.

medicamentoso. Quando são analisadas as médias dos valores de fração de ejeção e dos diâmetros cavitários sistólicos, observa-se uma tendência à pior evolução desses parâmetros em indivíduos com genótipo DD, porém sem relevância estatística entre os polimorfismos da ECA.

Por outro lado, encontrou-se, com relevância estatística na análise entre os grupos do PGECA, pior evolução ecocardiográfica quanto às médias de volume diastólico do ventrículo esquerdo entre pacientes com genótipo DD, com ΔVED demonstrando um aumento evolutivo. Além disso, de maneira mais evidente, ao se analisar com critérios objetivos de melhora ou piora evolutiva dos parâmetros

ecocardiográficos, em todos eles houve, com significância estatística, mais pacientes com piora evolutiva no grupo DD, seguido pelo DI, apresentando o grupo II, em sua maioria, melhora dos parâmetros. Isso sugere um padrão no qual a presença do alelo D estaria associada à pior evolução ecocardiográfica, mais evidente no DD que no DI.

Ao se verificar a importância do alelo D nos resultados, houve correlação significativa entre a variável peso alelo D e as variáveis ecocardiográficas ΔFEVE, ΔVES e ΔVED, evidenciando que, nessa população, o PGECA esteve associado a diferentes evoluções ecocardiográficas, de acordo com a presença do alelo D e dos genótipos desse

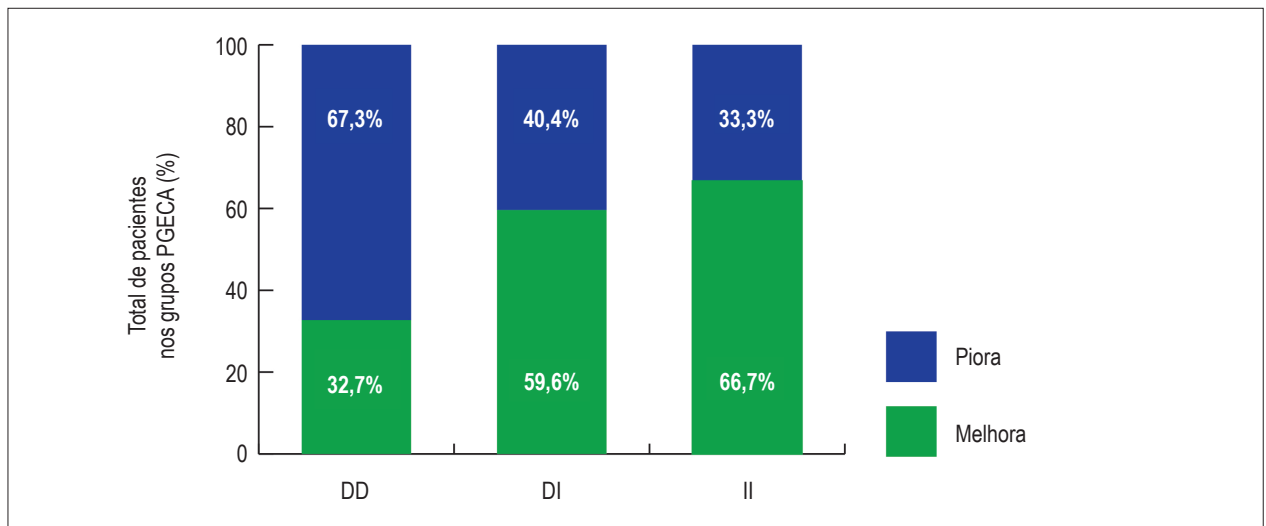


Figura 3 – Evolução da fração de ejeção, de acordo com os grupos genotípicos.

Tabela 3 – Análise evolutiva da variação do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (FAVES) nos grupos genotípicos estudados

FAVES	DD	DI	II	$\chi^2$	p
Melhora	17 (34,7)	28 (59,6)	3 (100,0)	9,233	0,010
Piora	32 (65,3)	19 (40,4)	0 (0,0)		
Total	49 (100,0)	47 (100,0)	3 (100,0)		

FAVES: variação do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DD: genótipo deleção/deleção; DI: genótipo deleção/inservação; II: genótipo inserção/inservação;  $\chi^2$ : qui-quadrado.

polimorfismo. Esses resultados são compatíveis com a descrição na literatura de maior gravidade desses pacientes e com relatos de pior evolução ecocardiográfica.<sup>5,12</sup>

Estudo nacional realizado em 2005<sup>15</sup> com população de pacientes com insuficiência cardíaca de todas as causas, dos quais 63 pacientes portadores de etiologia isquêmica, demonstrou tendência de maiores diâmetros cavitários do ventrículo esquerdo, notadamente o VES em pacientes com genótipo DD, ou seja, pior evolução no genótipo DD, mas não obteve o mesmo impacto estatístico da presente análise. Em outro relato,<sup>16</sup> a presença de disfunção ventricular esquerda em pacientes com infarto agudo do miocárdio também esteve associada à presença do alelo D, porém com análise em fase mais aguda do infarto, diferentemente do proposto no presente trabalho.

Em estudo<sup>17</sup> com 142 pacientes com infarto agudo do miocárdio, a avaliação ecocardiográfica que incluiu as medidas da FEVE e volumes diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo também não mostrou diferenças estatísticas entre as médias dos exames realizados em cada grupo genotípico, demonstrando por outro lado, diferentemente dos resultados aqui encontrados, melhora evolutiva nos valores de fração de ejeção e de ambos os diâmetros cavitários em pacientes com genótipos DD e melhora na fração de ejeção evolutiva no genótipo DI, sem essas melhoras no genótipo II.

Outros estudos reforçam a tese de que o tratamento medicamentoso com inibidores da ECA<sup>18</sup> ou com betabloqueadores<sup>12</sup> influencia mais positivamente os parâmetros ecocardiográficos dos pacientes com genótipo DD, como relatado na Rússia<sup>18</sup> com pacientes portadores de insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica que melhoraram mais a fração de ejeção e os diâmetros sistólico e diastólico nos pacientes DD que iniciaram tratamento com perindopril. Nesses estudos, os pacientes apresentavam taxas de uso de inibidores da ECA superiores às encontradas na população aqui estudada, o que, frente aos relatos do maior benefício do uso dessas drogas em pacientes com alelo D, poderia explicar em parte a diferença entre os resultados; essa justificativa, porém, não se aplica se for analisado o uso substituído de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA).<sup>17</sup> O uso de betabloqueador entre os genótipos foi muito elevado e quase sem diferenças (100% DD, 95,7% DI e 100% II) e quando avaliamos o uso de inibidores da ECA ou BRA as taxas também são elevadas e próximas e, o mais pertinente, não houve diferença estatisticamente significativa na análise do tratamento entre os genótipos. O mesmo ocorre com relação à dose-alvo de inibidor da ECA e betabloqueador, uma vez que embora doses maiores pudessem levar a um desfecho diferente, não houve diferença estatisticamente significativa com relação à análise da dose-alvo entre os grupos estudados.

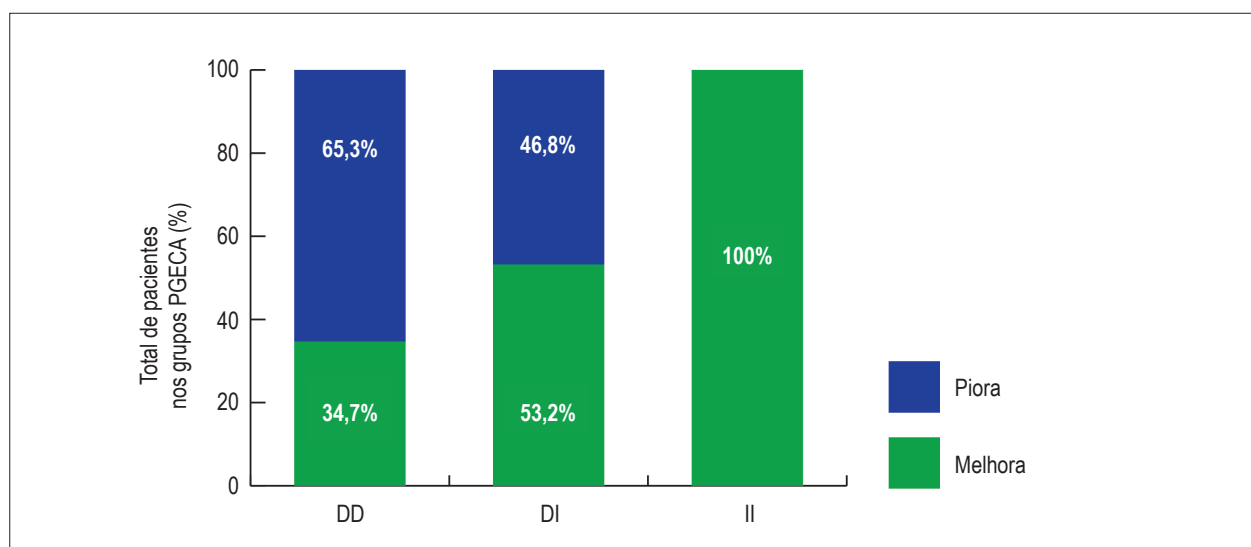


Figura 4 - Variação do diâmetro diastólico do VE (FΔVED) de acordo com os grupos genotípicos.

Tabela 4 – Tabela de correlações com o peso do alelo

Variável	r	p
FEVE1	0,081	0,426
VES1	0,025	0,803
VED1	0,035	0,730
FEVE2	0,162	0,110
VES2	0,142	0,159
VED2	0,136	0,179
ΔFEVE	- 0,207	0,040
ΔVES	0,205	0,042
ΔVED	0,232	0,021

FEVE1: fração de ejeção do ventrículo esquerdo no primeiro ecocardiograma; VES1: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo no primeiro ecocardiograma; VED1: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no primeiro ecocardiograma; FEVE2: fração de ejeção do ventrículo esquerdo no último ecocardiograma; VES2: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo no último ecocardiograma; VED2: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no último ecocardiograma; ΔFEVE: diferença entre as frações de ejeção no último e primeiro ecocardiograma; ΔVES: diferença entre os diâmetros sistólicos do ventrículo esquerdo no último e no primeiro ecocardiograma; ΔVED: diferença entre os diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo no último e no primeiro ecocardiograma.

Possíveis limitações desse trabalho referem-se ao número de pacientes, principalmente no grupo II; porém, enquanto vários estudos apresentam números maiores,<sup>19</sup> estudos genéticos com números de pacientes menores são descritos.<sup>20</sup> Além disso, foram obtidos vários resultados pertinentes com evidente significância estatística. Talvez o número pequeno de pacientes com genótipo II esteja de alguma forma relacionado à gravidade da população estudada, com a maioria de genótipos DD e DI, descritos na literatura como relacionados à pior evolução. A análise de subgrupos genotípicos na literatura

se dá sempre com os 3 subgrupos, não agrupando nenhum deles. Nosso estudo inclusive evidenciou a correlação da presença de alelo D (nenhum no II, um no DI e dois no DD) com a evolução ecocardiográfica, o que reforça a importância da análise de cada genótipo separadamente, mesmo com a diferença do número de pacientes encontrada nessa população. Outra limitação possível se refere à coleta de dados em prontuários, que pode gerar erros, mas reduzida pelo fato de se tratar de população atendida em centro universitário de ensino e pesquisa, com profissionais experientes.

## Conclusões

Concluimos que, em uma população de 99 portadores de insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica:

As frequências alélicas e genotípicas relacionadas ao PGECA encontradas diferem daquelas da literatura nacional e internacional. Apenas 3% da população apresentou genótipo II.

Houve associação do PGECA estudado com a evolução ecocardiográfica: mais pacientes com piora evolutiva da fração de ejeção e dos diâmetros cavitários do ventrículo esquerdo no genótipo DD, seguido do DI e o II com a melhor evolução. O mesmo padrão foi observado na análise da diferença entre os diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo entre os ecocardiogramas.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Duque GS, Silva DA, Albuquerque FN, Albuquerque DC; Obtenção de dados: Duque GS, Albuquerque FN, Schneider RS, Gimenez A, Rocha RM; Análise e interpretação dos dados: Duque GS, Silva DA, Albuquerque FN, Schneider RS, Pozzan R, Albuquerque DC; Análise estatística: Duque GS, Albuquerque FN, Pozzan R; Obtenção de financiamento: Albuquerque DC; Redação do manuscrito: Duque GS; Revisão crítica do manuscrito



quanto ao conteúdo intelectual importante: Duque GS, Silva DA, Albuquerque FN, Schneider RS, Pozzan R, Rocha RM, Albuquerque DC.

#### Potencial conflito de interesse

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 Gustavo Salgado Duque pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

## Referências

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):e391-479. Erratum in: *Circulation*. 2010;121(12):e258.
- Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Brazilian guidelines on chronic heart failure]. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 Suppl.1):3-70.
- Metzger IF, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE. Pharmacogenetic: principles, applications and perspectives. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2006;39(4):515-21.
- Balieiro HM, Brito SR, Brandão R, Bernardes S, Mesquita ET. Advances of gene polymorphism in heart failure. *Rev SOCERJ*. 2008;21(4):247-53.
- McNamara DM. Emerging role of pharmacogenomics in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(3):261-8.
- de Boer RA, van der Harst P, van Veldhuisen DJ, van den Berg MP. Pharmacogenetics in heart failure: promises and challenges. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(11):1713-25.
- Mendonça I, Freitas IA, Sousa CA, Gomes S, Faria P, Drumond A, et al. Polymorphism of the ACE gene is associated with extent and severity of coronary disease. *Rev Port Cardiol*. 2004;23(12):1605-11.
- Dakik HA, Mahmarian JJ, Verani MS, Farmer JA, Zhao G, Marian AJ. Association of angiotensin i-converting enzyme gene polymorphism with myocardial ischemia and patency of infarct-related artery in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(7):1468-73.
- Ohmichi 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.
- Zhou L, Xi B, Wei Y, Shen W, Li Y. Meta-analysis of the association between the insertion/deletion polymorphism in ACE gene and coronary heart disease among the Chinese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012;13(2):296-304.
- 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.
- Cuoco MA, Pereira AC, Mota Gde F, Krieger JE, Mansur AJ. Genetic polymorphism, medical therapy and sequential cardiac function in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):252-6.
- Nagashima J, Musha H, So T, Kunishima T, Nobuoka S, Murayama M. Effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on left ventricular remodeling after antero-septal infarction. *Clin Cardiol*. 1990;22(9):587-90.
- He Y, Tomita Y, Kusama Y, Munakata K, Kishida H, Takano T. A role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in left ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Nippon Med Sch*. 2000;67(2):96-104.
- 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.
- Parenica J, Goldbergova MP, Kala P, Jarkovsky J, Poloczek M, Manousek J, et al. ACE gene insertion/deletion polymorphism has a mild influence on the acute development of left ventricular dysfunction in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary PCI. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:60.
- Ulgen MS, Ozturk O, Alan S, Kayrak M, Turan Y, Tekes S, et al. The relationship between angiotensin-converting enzyme (insertion/deletion) gene polymorphism and left ventricular remodeling in acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2007;18(3):153-7.
- Tereshchenko SN, Demidova IV, Kobalava ZhD, Moiseev VS. [Polymorphism of the ACE gene, structural-functional state of the left ventricle in patients with post-infarction cardiac failure and effects of the ACE-inhibitor Perindopril]. *Ter Arkh*. 2002;74(4):56-8.
- Dhar S, Ray S, Dutta A, Sengupta D, Chakrabarti S. Polymorphism of ACE gene as the genetic predisposition of coronary artery disease in Eastern India. *Indian Heart J*. 2012;64(6):576-81.
- Dayi SU, Tartan Z, Terzi S, Kasikcioglu H, Uyarel H, Orhan G, et al. Influence of angiotensin converting enzyme and insertion/deletion polymorphism on long term total graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum*. 2005;8(5):E373-7.