

Estudo de polimorfismos genéticos em pacientes com insuficiência cardíaca

Silene Jacinto da SILVA<sup>1</sup>; Salvador RASSI<sup>1</sup>; Cláudio Carlos da SILVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, UFG

<sup>2</sup> Departamento de Biologia, PUCGO

silene-jacinto@hotmail.com

Palavras chave: insuficiência cardíaca, gene ECA, polimorfismo D/I

## Introdução

A insuficiência Cardíaca (IC) no Brasil é uma epidemia cardiovascular emergente, constituindo o terceiro maior motivo entre as causas e a primeira causa entre as doenças cardiovasculares de internação pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em pacientes acima de 65 anos, elevando os custos com hospitalização e os gastos com medicamentos (Moutinho *et al.*, 2008).

A IC é caracterizada por atividade neurohormonal exacerbada, baixa tolerância ao exercício, baixa sobrevida e qualidade de vida deteriorada, incapacidade do coração de oferecer adequada oferta de oxigênio aos tecidos ou para alcançar esse objetivo, necessita de elevadas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo. Representa o estágio final de um processo contínuo comum a várias doenças cardiovasculares (Tardin *et al.*, 2009).

O processo natural de envelhecimento está associado com as modificações cardiovasculares que podem interferir na fisiopatologia da IC, dificultando o diagnóstico clínico e complicando o tratamento. A mortalidade, as hospitalizações e o risco combinado de ambos são substancialmente maiores em pacientes idosos com IC (Neto *et al.*, 2009). Nos próximos anos será observado um aumento da prevalência de IC, principalmente entre mulheres portadoras de comorbidades (Mesquita & Jorge, 2010).

Do ponto de vista clínico, a IC progride por um infinito número de trajetórias, diferentes fenótipos, dependendo de uma complexidade de interações com fatores modificadores da síndrome que são inerentes a cada indivíduo ( Moutinho *et al.*, 2008). A abordagem genômica, identifica um grande

número de genes e vias de sinalização alterada em suas diversas fases evolutivas, oferece uma alternativa mais que permite a compreensão dos processos envolvidos no seu desenvolvimento (González *et al.*, 2009).

Na população em geral, encontram-se frequentemente mutações nos genes capazes de causar um desarranjo de grande relevância por ter um impacto do ponto de vista funcional (Atala *et al.*, 2007). Os polimorfismos genéticos são modificações genéticas não-letais presentes em  $\geq 1\%$  da população e que podem estar relacionados ao prognóstico à resposta terapêutica entre pacientes com a mesma enfermidade e que utilizam as mesmas medicações (Tardin *et al.*, 2009).

O estudo dos polimorfismos genéticos pode ser utilizado, na prática clínica para diagnóstico e tratamento mais precoce, específico e eficiente, proporcionando melhor resposta clínica e menor probabilidade de complicações decorrentes (Rola *et al.*, 2008).

## Material de Métodos

### Aspectos éticos

O projeto foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos e Animais do Hospital das Clínicas - HC/UFG N° 081/2010.

### Delineamento do Estudo

Para este estudo, considerando uma probabilidade de exposição nos controles de 20 % e uma Odds ratio com um poder de 80% foi necessário 2 controles para cada caso pareando por sexo, idade e raça.

Este estudo caracteriza-se como uma pesquisa observacional, caso-controle composta por 86 pacientes estratificados em grupo-controle e grupo-caso. Os pacientes admitidos realizaram uma avaliação clínica, exames de rotina e análise genético-molecular para o gene ECA. O grupo-caso foi acompanhado por um período mínimo de 6 meses após a inclusão na pesquisa ao desfecho de internação hospitalar e morte por IC.

O grupo-caso foi composto por 29 pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de IC seguindo os critérios de inclusão: idade  $\geq 18$  anos, pacientes com história e exame físico compatíveis com IC, FE  $\leq 40\%$  e critérios de exclusão: idade  $< 18$  anos, eleitos para intervenção cirúrgica nos dias seguintes à admissão, IAM recente (3 meses). Todos atendidos no Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Hospital das Clínicas - HC/UFG.

Para o grupo-controle foram admitidos 58 pacientes atendidos no Ambulatório Geral de Cardiologia do Hospital das Clínicas - HC/UFG combinando idade, sexo e raça. Esta amostra permitiu avaliar a frequência dos polimorfismos genéticos na população.

#### Análise genética

O DNA genômico foi extraído segundo protocolo estabelecido pelo fabricante do kit *illustra blood genomicPrep Mini Spin Kit* (GE Healthcare). O estudo dos polimorfismos no gene ECA foi realizado pela técnica da PCR, seguindo a análise do produto em gel de agarose a 1,5% e corado por brometo de etídio, posteriormente as bandas foram visualizadas com luz ultravioleta.

#### Resultados

Os dados clínicos observados no grupo-caso foram: a média de idade em 57,6 anos, variando de 30 a 87 anos, sendo 65,5% do sexo masculino. A etiologia mais frequente foi a cardiomiopatia chagásica (48,3%), seguido por cardiomiopatia dilatada idiopática e outras (24,2%), cardiomiopatia hipertensiva (17,3%) e cardiomiopatia isquêmica (10,2%). Segundo os critérios da *New York Heart Association* 62% apresentaram classe funcional I-II e 38% apresentaram classe funcional III-IV. Os fatores de risco mais frequentes associados à insuficiência cardíaca foram hipertensão arterial sistêmica (58,6%), anemia (41,4%), fibrilação atrial (24,2%), diabetes mellitus (17,3%), dislipidemia (10,4%) e nefropatia crônica (10,4%).

Foi realizada a genotipagem para os polimorfismos D/I no gene ECA em todos os pacientes incluídos na pesquisa. A frequência encontrada no grupo-

caso/grupo-controle foi 00 (38% / 19%), II (7% / 20,5%), DI (10% / 29,5%), DD (45% / 31%) respectivamente.

Dos 29 pacientes com IC, 17,3% evoluíram para óbito, 7% tiveram uma melhora significativa na capacidade funcional e 75,7% mantiveram estáveis o quadro hemodinâmico no seguimento de 6 meses.

## Discussão

O presente estudo investiga uma associação entre os polimorfismos D/I envolvidos no desenvolvimento da IC. Foi utilizada uma população com características semelhantes para eliminar resultados falso-positivos.

Em relação à genética, para um considerável número de doenças cardiovasculares foi proposto que tanto a susceptibilidade à doença, quanto a variabilidade individual em relação ao tratamento se relacionam em parte aos polimorfismos genéticos. O papel central do sistema nervoso simpático e de seus receptores na IC torna os polimorfismos genéticos fortes candidatos a fatores de risco e preditores de resposta ao tratamento da IC.

## Conclusões

Os resultados desta pesquisa não permitem afirmar que os polimorfismos genéticos D/I podem modular a progressão da IC, o número de pacientes analisados foi relativamente pequeno diante da heterogeneidade desta patologia e aos fatores ambientais que podem modular a expressão de vários genes. Porém, aponta para o fato de que esses polimorfismos associados a outros fatores genéticos e ambientais possam contribuir para um pior prognóstico. Foram estudados apenas os polimorfismos D/I no gene ECA, o que representa pouco em relação ao delineamento de um perfil genético, entretanto pelo número reduzido de publicações nacionais, esses resultados poderão contribuir para ampliar o conhecimento referente à relevância desses polimorfismos no prognóstico da IC na população brasileira.

Apoio Financeiro

NPR-Prope / PUCGO

## Referências bibliográficas

- 1- Moutinho MAE, Colucci FA, Alcoforado V, Tavares LR, Rachid MB, Rosa MLG, et al. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e com Disfunção Sistólica na Comunidade. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90(2) : 145-150.
- 2- Tardim OM, Velozo M, Bernardes S, Balieiro H, Cavalieri BC, Schermont S, et al. Estudo de Polimorfismos Genéticos na Insuficiência Cardíaca (GenetIC): delineamento do estudo e metodologia. *Rev SOCERJ*. 2009;22(1):36-42.
- 3- Neto FS, Magalhães HM, Batlouni M, Piegas LS. Inibidor da ECA e Concentrações do Peptídeo Natriurético do Tipo B, em Idosos com Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(5):349-356.
- 4- Mesquita ET, Jorge AJL. Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(3) : 414-426.
- 5- González A, López B, Beaumont J, Ravassa S, Arias T, Hermida N, et al. Genómica y la proteómica en la investigación de la insuficiencia cardiaca. Puesta al día: Medicina cardiovascular traslacional. *Rev Española de Cardiología* Volumen 62, Número 03, Marzo 2009.
- 6- Atala MM, Colombo FMC. Influência dos polimorfismos dos genes dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos na regulação cardiovascular e no desenvolvimento das doenças cardiovasculares. *Rev Bras Hipertens* vol.14(4): 258-264, 2007.
- 7- Rola MG, Ferreira LB. Polimorfismos genéticos associados à hipertensão arterial sistêmica. *Univ. Ci. Saúde*, Brasília, v. 6, n. 1, p. 57-68, jan./jun. 2008.