

## Polimorfismo da óxido nítrico sintetase aumenta a atividade simpática e a recorrência de eventos cardiovasculares depois do infarto do miocárdio

Elayne Kelen de Oliveira<sup>1</sup>, Daniel B. Munhoz<sup>2</sup>, Luiz Sérgio F. de Carvalho<sup>2</sup>, Filipe A. Moura<sup>2</sup>, Wilcelly Machado-Silva<sup>3</sup>, Valéria N. Figueiredo<sup>2</sup>, Otávio R. Coelho<sup>5</sup>, Otávio de T. Nóbrega<sup>4</sup>, Andrei Carvalho Sposito<sup>5</sup>.

1. Estudante de IC da Fac. de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); \*[elaynekelen@gmail.com](mailto:elaynekelen@gmail.com)

2. Pós-graduando(a) da FCM da UNICAMP;

3. Pós-graduanda da Universidade de Brasília;

4. Docente da Universidade de Brasília;

5. Docente da FCM da UNICAMP.

Palavras Chave: *Infarto do Miocárdio; Óxido Nítrico Sintase; Modulação Autônômica.*

### Introdução

A atividade da óxido nítrico sintetase (nNOS) no sistema nervoso central e periférico atenua a resposta simpática e promove outros efeitos cardioprotetores em modelos animais<sup>1</sup>. Em humanos seu efeito ainda é incerto. Recentemente, foi observado o rs41279104 G/A, polimorfismo (SNP) da região promotora do gene da nNOS, associado a uma expressão reduzida de nNOS<sup>2</sup>. Hipoteticamente, esse SNP pode influenciar a resposta simpática e, com isso, a evolução clínica após infarto do miocárdio com supradesnivelamento de ST (IMcSST). Nesse contexto, investigamos o impacto do alelo mutado A da rs41279104 na ativação simpática, na função endotelial e na incidência de eventos cardiovasculares após IMcSST em humanos.

### Resultados e Discussão

Pacientes consecutivos foram admitidos nas primeiras 24 horas (D1) do IMcSST. Amostras de sangue foram coletadas em D1 e ao 5º dia (D5). Medimos os níveis plasmáticos de hemoglobina glicada, glicose, insulina, peptídeo C e perfil lipídico. Após genotipagem, os pacientes foram agrupados de acordo com a presença ou não do alelo mutado A (GA+AA vs. GG).

Ao avaliar as características clínicas dos 353 pacientes [n(GG)=207 versus n(GA+AA)=146 pacientes], não foram observadas diferenças significantes, exceto o menor uso de sinvastatina na fase aguda (62,4% vs. 76,5%, p=0,005) e uma maior glicemia em D5 [mediana 116 (98-45) vs. 104 (94-127) mg/dL; p=0,005] entre os portadores do alelo A. Esses dois fatores foram considerados nos ajustes para análise do efeito da presença do rs41279104 sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e dilatação fluxo-mediada (DFM), por meio da análise covariância ajustada para idade, sexo, valores de admissão e características clínicas com diferenças significantes.

A função autonômica foi avaliada pela VFC após análise espectral nas variáveis baixa (LF) e alta frequência (HF) e LF/HF a partir do eletrocardiograma de D1 e D5 em 109 pacientes. Foi observada uma disfunção autonômica com predomínio simpático em D1 [LF/HF D1 2,292 (0,803 – 4,531) vs. 1,551 (0,682 – 3,080); p=0,026], que persistiu entre D1 e D5 [DeltaLF/HF -0,074 (-2,061 – 1,517) vs. -0,830 (-1,018 – 1,559); p<0,001] e uma maior queda do tônus parassimpático nesse período [DeltaHF -11,540 (-71,686 – 27,986) vs. 8,302 (-85,703 – 35,622); p<0,001]

A função endotelial foi avaliada por DFM por ultrassonografia após 30 dias do evento em 134 pacientes. Foi observado uma diminuição significativa da DFM nos portadores [FMD 6,13 (3,20-10,52) vs. 7,29 (3,79-10,46) mm; p=0,02].

O acompanhamento clínico foi realizado durante 700 (270-904) dias após o IMcSST nos 353 pacientes. Foram

considerados como eventos cardiovasculares: IM fatal, IM não fatal, angina instável com hospitalização e morte cardíaca súbita. Foi observada maior proporcionalidade de eventos em indivíduos portadores do alelo A na análise Log Rank (9,7%, 19 de 195 vs. 19,1%, 26 de 136; p=0,013) em um período de acompanhamento. Em análise de regressão de Cox (sendo o modelo sexo, idade, uso de sinvastatina na fase aguda, uso de beta bloqueador, presença do alelo A) foi observado que a presença do alelo A foi preditor independente com o valor do risco relativo de 1,95 (IC 95%: 1,07-3,75; p=0,030) (Figura 1).

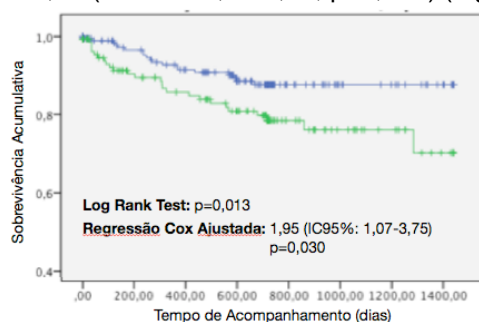


Figura 1. Função de Sobrevivência Acumulativa

Os resultados encontrados foram consoantes com estudos em modelos animais, em que a expressão reduzida ou inibida da nNOS se relacionou com maior atividade simpática<sup>3</sup>, pior função endotelial<sup>4</sup> e aumento de mortalidade após o IM<sup>1</sup>. Estudos sugerem que a óxido nítrico proveniente da nNOS atue pela via  $\beta_3$ -adrenérgica em uma função contrarregulatória do tônus simpático e assim promova tais efeitos cardioprotetores<sup>5</sup>.

Este protocolo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal sob o parecer nº 083-06.

### Conclusões

A presença do polimorfismo rs41279104 da nNOS é associado a uma pior função endotelial, à disfunção autonômica com aumento do tônus simpático na fase aguda do IMcSST e a maior recorrência de eventos cardiovasculares. Esses resultados sugerem um importante papel cardioprotetor da nNOS em indivíduos que manifestam IMcSST.

### Agradecimentos

A.C.O. é bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq, O.T.N. é bolsista de Pós-doutorado Sênior do CNPq e E.K.O. é bolsista de Iniciação Científica do CNPq/UNICAMP.

1. Circulation. 2005 Nov 29; 112(22):3415-22.

2. Schizophr Res. 2010 Aug;121(1-3):172-8.

3. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2003 42(Suppl. 1):S111-S115.

4. Eur J Pharmacol. 2010 Sep 25;643(2-3):260-6.

5. PLoS One. 2014 Jun 9;9(6):e98713.