



ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO AGT*M235T COM DISFUNÇÃO
CARDÍACA DE ETIOLOGIA ISQUÊMICA AGUDA, NA CIDADE DE
NITERÓI - RJ.

(PROJETO GISCA)

Claudia Guerra Murad Saud

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

Orientadores: Prof. Dr. Carlos Augusto Cardozo de Farias

Prof.^a. Dr.^a. Georgina Severo Ribeiro

Coordenadora: Dra. Amália Faria dos Reis

Niterói

Março 2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO AGT*M235T COM
DISFUNÇÃO CARDÍACA DE ETIOLOGIA ISQUÊMICA AGUDA,
NA CIDADE DE NITERÓI - RJ.

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

Prof. Dr. Salvador Manuel Serra

Prof. Dr. Luiz José Martins Romeo Filho

Prof. Dr. Luis Otávio Cardoso Mocarzel

Orientadores: Prof. Carlos Augusto Cardozo de Faria

Prof^ª. Georgina Severo Ribeiro

Coordenadora: Dr^ª. Amália Faria dos Reis

Niterói

Março 2009

(a) S 2 5 5	<p style="text-align: center;">SAUD, Claudia Guerra Murad</p> <p>Associação do polimorfismo AGT*M235T com disfunção cardíaca de etiologia isquêmica aguda, na cidade de Niterói-RJ (Projeto GISCA) / Claudia Guerra Murad Saud. – Niterói: (s.n.), 2009.</p> <p>162 f.:Il., 30 cm.</p> <p>(ii) Dissertação (Mestrado em Ciências Cardiovasculares) – Universidade Federal Fluminense, 2009.</p> <p>(iii)</p> <p>1. Insuficiência cardíaca. 2. Angiotensinogênio. 3. Polimorfismo genético. 4. Síndrome coronariana aguda. I. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 616.12</p>
--	--

Aos meus amores Maurício, Beatriz e
Debora, luz dos meus olhos, razão de
viver.

Agradecimentos

Aos meus pais Eldes e Mirson que sempre me incentivaram ousar dar um passo além, superando os próprios limites a cada dia.

Ao meu irmão Eduardo que muitas vezes me instigou a trilhar o caminho da Academia, e tanto me auxiliou a vencer as agruras da informática.

À querida amiga Arlisa Monteiro de Castro Dias, mente brilhante, pessoa digna, amiga afetuosa, por me ajudar a subir os primeiros degraus desta jornada.

Ao meu orientador, professor Carlos Augusto Cardozo de Faria, que me possibilitou desenvolver esta pesquisa, foi uma honra trabalhar em sua equipe, com ele aprendi a valorizar cada detalhe, seu aguçado senso crítico e dinamismo foram o motor desta trajetória.

À professora Georgina Severo Ribeiro, co-orientadora deste projeto, profissional extraordinária, ser humano admirável, que acolheu a todos nós seus alunos como filhos. Foi um privilégio ter a oportunidade de trabalharmos juntas.

À Dra. Amália Faria dos Reis, coordenadora do projeto, minha sincera gratidão por me receber no grupo de pesquisadores, com sua firmeza de caráter, perseverança, dedicação e inabalável determinação de vencer obstáculos, foi essencial para o êxito de todos nós.

À professora Ana Beatriz Monteiro Fonseca do Departamento de Estatística da UFF, que gentilmente me aceitou como aluna e pacientemente me auxiliou a desvendar os mistérios da estatística, decifrando com maestria o volume de dados desta pesquisa.

Aos colegas do Laboratório de Biologia Molecular da UFF e do Laboratório de Metabolismo Macromolecular do Instituto de Biofísica da UFRJ, que com toda

paciência me auxiliaram no treinamento da extração do DNA genômico e realização do sequenciamento do gene do angiotensinogênio e foram fundamentais para a realização deste projeto.

A Karina Báez, pela inestimável colaboração na revisão e formatação desta dissertação e, principalmente pela solidariedade e apoio em todos os momentos.

Aos colegas pesquisadores do Grupo de Investigação em Síndrome Coronariana Aguda (GISCA), sem os quais não seria possível a realização de um projeto deste porte.

Aos meus companheiros de trabalho na Unidade Coronariana, no Centro de Terapia Intensiva e no Laboratório do Hospital Santa Cruz – Beneficência Portuguesa de Niterói, pela colaboração para a realização desta pesquisa.

RESUMO

O polimorfismo AGT*M235T individualmente ou em associação com os polimorfismos AGT*T174M ou AGT*G(-6)A, tem sido associado a elevados níveis séricos de angiotensinogênio, hipertensão arterial sistêmica e disfunção sistólica ventricular esquerda. Este estudo investigou a associação do polimorfismo AGT*M235T com o risco do paciente evoluir com disfunção cardíaca (insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica ventricular esquerda assintomática) pós síndrome coronariana aguda (SCA). Foram incluídos 363 pacientes (idade média 62 ± 12 anos), 233 (64%) dos quais eram homens, internados por SCA em 5 hospitais de Niterói (RJ) e comparamos dados clínicos e genéticos dos 117 (32,2%) que evoluíram com disfunção cardíaca (caso), com os 246 (67,8%) que não desenvolveram tal condição (controle). O polimorfismo AGT*M235T foi determinado por análise de sequenciamento e estava em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Não houve diferença significativa na distribuição dos genótipos entre os grupos de pacientes casos e controles. Houve predomínio do genótipo *235MM no grupo controle ($p= 0,001$) e do alelo *235T no grupo caso, entre as mulheres. As variáveis com maior poder preditor de disfunção cardíaca foram: angina instável na admissão, ausência do alelo *235T, creatinina sérica $< 1,5$ mg/dl, uso de betabloqueador e de IECA/BRAII, glicemia < 100 mg/dl, todos fatores redutores de risco. As variáveis que se associaram ao maior risco de DC foram: faixa etária acima de 65 anos, frequência cardíaca >120 bpm, o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio na admissão, infarto de parede anterior, creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl e intervenção de reperfusão precoce. Este estudo sugere que a variante *235T do AGT, confere incremento no risco de desenvolver disfunção cardíaca pós-síndrome coronariana aguda.

ABSTRACT

The AGT*M235T polymorphism alone or in combination with the polymorphisms AGT*T174M or AGT*G(-6)A, has been associated with high serum levels of angiotensinogen, hypertension and left ventricular systolic dysfunction. This study investigated the association of AGT*M235T polymorphism with the risk of patients developing cardiac dysfunction (heart failure with normal or reduced ejection fraction or isolated left ventricular systolic dysfunction) after acute coronary syndrome (ACS). We studied 363 patients (medium age 62 ± 12 years), 233 (64%) male, with ACS in 5 hospitals in Niterói, Rio de Janeiro. We compared clinical and genetic variables of the 117 (32,2%) patients who developed cardiac dysfunction (cases) with the 246 (67,8%) that showed no such condition (controls). The M235T polymorphism of the angiotensinogen gene was determined by sequence analysis and was in Hardy-Weinberg equilibrium. There was no significant difference in the distribution of genotypes between groups of cases and controls patients. In the female group, the *235MM genotype predominated in the control group ($p = 0,001$) and the *235T allele in the case group. The variables with greater predictor power of the outcome were: admission diagnosis of unstable angina, admission serum creatinine of $<1,5$ mg / dl, betablockers and ACEI/ARA II, serum glucose <100 mg/dl and absence of *235T allele, all of them reduced the risk of the outcome with cardiac dysfunction. The variables that were associated with the worse outcome were: age >65 years, pulse rate >120 bpm, anterior myocardial infarction, serum creatinine $>1,5$ mg/dl and reperfusion procedures. This study suggests that the presence of the variant *235T of the angiotensinogen gene, confers an increase in the risk of developing cardiac dysfunction post-acute coronary syndrome.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	v
RESUMO.....	vii
ABSTRACT	viii
SUMÁRIO.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	xii
LISTA DE QUADROS.....	xiii
TABELAS.....	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xvi
1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1. Considerações iniciais.....	19
1.2. Objetivos.....	21
2. FUNDAMENTOS	22
2.1. Epidemiologia da insuficiência cardíaca no pós Infarto Agudo do Miocárdio	22
2.2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e insuficiência cardíaca	25
2.3. Polimorfismo AGT*M235T.....	29
2.3.1. Conceituação genética geral.....	29
2.3.2. Características do polimorfismo AGT*M235T.....	31
2.3.3. Polimorfismo AGT* M235T e disfunção cardíaca.....	34
3. MÉTODOS.....	39
3.1. Desenho do estudo	39
3.2. Material e métodos.....	40
3.2.1. Aspectos bioéticos	43
3.2.2. Conflito de interesses.....	44
3.3. Variáveis analisadas.....	44
3.3.1. Dados antropométricos	44
3.3.2. História clínica prévia e hábitos de vida	44
3.3.3. Dados clínicos e laboratoriais durante a internação hospitalar	45
3.3.4. Variável de desfecho.....	45
3.3.5. Polimorfismo genético	45
3.4. Critérios de definição das variáveis analisadas	45

3.4.1.	Índice de massa corporal (IMC).....	45
3.4.2.	Frequência cardíaca (FC) na admissão.....	46
3.4.3.	Pressão arterial sistêmica sistólica (PAS) de admissão	46
3.4.4.	Creatinina de admissão	47
3.4.5.	Glicemia de admissão	47
3.4.6.	Classificação de Killip na admissão (Killip/Kimball, 1967)	47
3.4.7.	História pessoal de infarto prévio	48
3.4.8.	História pessoal de DAC.....	49
3.4.9.	História de HAS.....	49
3.4.10.	Diagnóstico de dislipidemia.....	49
3.4.11.	História de diabetes melito (DM).....	49
3.4.12.	História de insuficiência renal.....	50
3.4.13.	Tabagismo	50
3.4.14.	Atividade física.....	50
3.4.15.	História familiar de DAC.....	51
3.4.16.	Tipo de síndrome coronariana aguda	51
3.4.17.	Medicamentos durante a internação.....	52
3.4.18.	Intervenção	53
3.4.19.	Insuficiência Cardíaca.....	53
3.5.	Análise genética.....	54
3.5.1.	Extração do DNA das amostras de sangue total.....	54
3.5.2.	Avaliação da integridade do DNA em gel de agarose	55
3.6.	Análise estatística	58
4.	RESULTADOS	59
4.1.	Descrição geral da amostra estudada.....	59
4.1.1.	Dados clínicos na admissão hospitalar e história pregressa.....	59
4.2.	Análise dos pacientes de acordo com a evolução com Disfunção Cardíaca (DC).....	62
4.2.1.	Características clínicas e história pregressa dos casos e controles	62
4.2.2.	Características gerais dos pacientes com Insuficiência Cardíaca	66
4.2.3.	Avaliação genética.....	69
4.2.3.a.	Equilíbrio de Hardy-Weinberg.....	69
4.2.3.b	Frequências genotípicas e alélicas	70

4.2.3.c. Frequências dos genótipos e alelos na Insuficiência Cardíaca	70
4.2.3.d. Frequências dos genótipos e alelos entre casos e controles.....	71
4.2.4. . Frequência genotípica e alélica segundo Killip de admissão.....	73
4.2.5. Comparação dos pacientes por gênero segundo distribuição genotípica e alélica.....	74
4.2.5.a. Genótipos	74
4.2.5.b. Alelos	77
4.3. Regressão Logística.....	80
5. DISCUSSÃO.....	94
6. CONCLUSÃO.....	107
7. REFERÊNCIAS:.....	108
8. APÊNDICES	117
APÊNDICE 1	117
APÊNDICE 1.1	119
APÊNDICE 1.2	147
APÊNDICE 1.3	157
APÊNDICE 1.4	162
APÊNDICE 2	164
APÊNDICE 3	176

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1: Algoritmo da insuficiência cardíaca pós infarto agudo do miocárdio.....	25
Fig. 2: Seqüência completa de bases do gene do angiotensinogênio.....	32
Fig. 3: Organograma do desenho do estudo.....	41
Fig. 4: Organograma da distribuição da insuficiência cardíaca no estudo.....	42
Fig. 5: Gel ilustrativo da reação de PCR para amplificação da região contendo o polimorfismo M235T do gene AGT.	55
Fig.6: Cromatograma do sequenciamento do polimorfismo AGT*M235T.	57
Fig. 7: Distribuição do diagnóstico de SCA na amostra de 363 pacientes	59
Fig.8: Distribuição dos genótipos do polimorfismo AGT*M235T.	70
Fig. 9: Frequência do alelo *235T segundo Killip de admissão.....	73

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Estudos de associação do polimorfismo AGT*M235T com doença arterial coronariana.	33
Quadro 2: Estudos que investigaram a associação do polimorfismo AGT*M235T com disfunção cardíaca.	38
Quadro 3: Distribuição da amostra por hospital.	43

TABELAS

Tab. 1: Características clínicas e genéticas da amostra estudada (n=363).....	60
Tab. 2a: Características clínicas gerais dos pacientes com ou sem disfunção cardíaca (DC).....	63
Tab. 2b: História pregressa e hábitos de vida dos pacientes casos e controles	64
Tab 3a: Características clínicas gerais dos pacientes com insuficiência cardíaca (n=59).....	67
Tab. 3b: História pregressa e hábitos de vida dos pacientes com IC (n= 72).....	68
Tab. 4: Frequência dos genótipos do polimorfismo AGT*M235T pelo pressuposto de Hardy-Weinberg.....	69
Tab. 5: Distribuição dos genótipos nos pacientes com insuficiência cardíaca.....	70
Tab. 6: Distribuição dos genótipos nos pacientes com insuficiência cardíaca, por gênero	71
Tab. 7: Frequências genótípicas e alélicas do polimorfismo AGT*M235T nos casos e controles.....	71
Tab.8: Frequência genotípica e alélica por gênero, nos casos e controles.	72
Tab.9: Genótipos e alelos nos casos e controles segundo o gênero.	72
Tab. 10: Características clínicas, história prévia e medicação intra-hospitalar nas mulheres (n=130)	74
Tab. 11: Características clínicas, história pregressa e medicação intra-hospitalar nos homens (n=233).....	76
Tab. 12: Características clínicas de admissão, história prévia e medicação intra-hospitalar nos grupos segundo alelos no sexo feminino.	78
Tab 13: Características clínicas de admissão, história prévia e medicação hospitalar segundo alelos no sexo masculino.	79
Tab 14: Modelo de regressão logística com 345 pacientes com todas as variáveis (R ² 0,274)	81
Tab 15: Modelo de regressão logística com 345 pacientes com todas as variáveis R ² 0,282.....	81

Tab 16: Modelo de regressão logística com 345 pacientes com todas as variáveis R^2 0,292 ...	82
Tab 17: Modelo de regressão logística com 345 pacientes, R^2 0,312 com 71,5% acertos totais.....	82
Tab 18: Modelo de regressão logística nos homens, R^2 0,368, com 74,7% acertos totais.....	83
Tab 19: Modelo de regressão logística nas mulheres. R^2 0,284, com 68,5% acertos totais.....	83
Tab 20: Modelo com 345 pacientes, com genótipo e sem tabagismo na entrada.....	84
Tab 21: Modelo de regressão logística em ambos os sexos, com 293 pacientes.	85
Tab 22: Modelo de regressão logística em ambos os sexos, com 293 pacientes.	86
Tab 23: Modelo de regressão logística em ambos os sexos, com 293 pacientes, R^2 0,350.....	87
Tab 24: Modelo de regressão logística para DC no sexo feminino com 100 pacientes.....	87
Tab 25: Modelo de regressão logística para DC no sexo feminino com 100 pacientes., R^2 0,243 ..	88
Tab 26: Modelo de regressão logística para DC no sexo masculino com 193 pacientes. R^2 0,382	88
Tab 27: Modelo de regressão logística para DC no sexo masculino com 193 pacientes. R^2 0,397	89
Tab 28: Modelo de regressão logística para IC geral com 293 pacientes R^2 0,580.....	90
Tab 29: Modelo de regressão logística para IC geral com 293 pacientes.....	90
Tab 30: Modelo de regressão logística para IC no sexo feminino com 100 pacientes R^2 0,582,	91
Tab 31: Modelo de regressão logística para IC no sexo feminino com 100 pacientes R^2 0,613,	91
Tab 32: Modelo de regressão logística para IC no sexo masculino com 193 pacientes R^2 0,644	92
Tab 33: Modelo de regressão logística para IC no sexo masculino com 193 pacientes R^2 0,655	93

LISTA DE ABREVIATURAS

A	Adenina (base nitrogenada)
AGT	Angiotensinogênio
AI	Angina instável
Ang II	Angiotensina II
AT ₁	Receptor de angiotensina II tipo 1
AT ₂	Receptor de angiotensina II tipo 2
ATPC	Angioplastia transluminal percutânea coronariana
AVE	Acidente vascular encefálico
cDNA	Ácido desoxirribonucleico codificante
C	Citosina (base nitrogenada)
CEP/ HUAP	Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Antônio Pedro
CONEP	Comissão nacional de Ética em Pesquisa
Col. HDL	Colesterol HDL
Col. LDL	Colesterol LDL
CRM	Cirurgia de revascularização miocárdica
DAC	Doença arterial coronariana
DC	Disfunção cardíaca
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes melito

DNA	Ácido desoxiribonucléico
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DSVE	Disfunção sistólica ventricular esquerda
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ERE	Elemento responsivo do estrogênio
FC	Frequência cardíaca
G	Guanina (base nitrogenada)
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAMCSST	Infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST
IAMSSST	Infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST
IC	Insuficiência cardíaca
ICFEN	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal
ICFER	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
MM	genótipo metionina-metionina
MT	genótipo metionina-treonina
NCEP-ATPIII	<i>National Education Program</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAS	Pressão arterial sistólica

RNA	Ácido ribonucléico
RNAm	Ácido ribonucléico mensageiro
SCA	Síndrome coronariana aguda
SNP	Polimorfismos de nucleotídio único
SRAA	Sistema renina– angiotensina- aldosterona
TG	Triglicerídeos
TT	Genótipo treonina-treonina
VE	Ventrículo esquerdo

1. INTRODUÇÃO

“A Natureza é generosa conosco: complicada o suficiente para ser sempre um desafio, mas simples o suficiente para nos deixar decifrar ao menos alguns de seus mistérios”

Marcelo Gleiser

1.1. Considerações iniciais

A doença cardiovascular foi responsável por aproximadamente um terço de todas as mortes no mundo em 2002 (Nordlie et al, 2005). Dentre as doenças cardiovasculares a insuficiência cardíaca é uma doença de proporções epidêmicas afetando mais de cinco milhões de pessoas nos Estados Unidos (Feldman, 2003).

As doenças isquêmicas do coração foram responsáveis, em 2004, por uma taxa de mortalidade de 3.970 óbitos por 100.000 habitantes na faixa etária maior ou igual a 60 anos, de um total de 32.885 óbitos com causas definidas por 100.000 habitantes, na região metropolitana do Rio de Janeiro (Ministério da Saúde-2007). Em 2004, Niterói foi o quarto município com o maior número de óbitos por doenças isquêmicas do coração no Estado do Rio de Janeiro (Ministério da Saúde-2006).

Embora importantes avanços tenham ocorrido nas últimas décadas no diagnóstico e terapêutica do infarto do miocárdio, os pacientes que sobrevivem ao infarto agudo do miocárdio (IAM) complicado por insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica ventricular esquerda, estão sob elevado risco de morte. O estudo VALIANT demonstrou uma redução deste risco em aproximadamente 20% com a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Pfeffer et al, 2000). Considerando o papel

fundamental dos fatores neurohumorais na fisiopatologia e progressão da disfunção cardíaca, variações nos genes envolvidos neste sistema são candidatos lógicos nas pesquisas de insuficiência cardíaca.

No campo da genética, o estudo de polimorfismos do SRAA e, em particular do angiotensinogênio, vem merecendo uma avaliação mais criteriosa, já que os resultados de diversas pesquisas têm sido díspares em apontar uma associação clara entre o risco de doença arterial coronariana, infarto do miocárdio (Fatini et al, 2000; Sethi et al, 2003; Araújo et al, 2005; Araújo et al, 2005 b), e insuficiência cardíaca (Ohmichi et al, 1996; Goldbergova et al, 2003; Bleumink et al, 2004; Kitsios et al, 2007; Bauters et al, 2007) com a presença destes polimorfismos.

A literatura tem mostrado que o estudo de polimorfismos genéticos na predição do risco em doenças complexas, multifatoriais pode ser um grande desafio (Fonseca et al, 2004). Os resultados encontrados em um grupo étnico não podem ser extrapolados para outro grupo étnico, pois as frequências dos alelos e dos riscos encontrados diferem entre eles (Berlo et al, 2003). Na realidade, a população brasileira pela característica étnica multirracial, seria a ideal para estudos genéticos. (Mansur et al, 2000).

Disfunção cardíaca (DC) é um termo amplo usado para descrever o desarranjo mecânico da função sistólica e diastólica cardíaca, conseqüentemente, disfunção sistólica e diastólica, englobando a apresentação assintomática bem como a apresentação clínica com insuficiência cardíaca (Ramadan et al., 2008).

A presente pesquisa visa traçar um perfil de risco da população internada com síndrome coronariana aguda (SCA) em hospitais públicos e privados da cidade de

Niterói, Rio de Janeiro, a fim de identificar os pacientes de alto risco para desenvolver disfunção cardíaca pós síndrome coronariana aguda.

Para tanto, procurou-se avaliar os fatores de risco já conhecidos na literatura e sua interação com o polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio, na busca de associações ainda não bem definidas na população brasileira. O conhecimento destas associações permite um melhor delineamento do perfil dos pacientes que apresentam maior risco de evoluir com pior prognóstico pós evento coronariano agudo.

Uma vez que a associação de fatores de risco ambientais e genéticos para o desenvolvimento da disfunção cardíaca isquêmica permanece não definitivamente estabelecida, surge a necessidade de que tais fatores sejam identificados e validados para as populações brasileiras.

1.2. Objetivos

Foi estabelecido como objetivo primário do presente estudo identificar a associação do polimorfismo AGT*M235T com a ocorrência de disfunção cardíaca no período de internação hospitalar, em pacientes internados por Síndrome Coronariana Aguda (SCA).

Os objetivos secundários foram:

- a) Avaliar a interação sexo e o polimorfismo AGT*M235T no desenvolvimento de disfunção cardíaca na SCA durante o período de internação hospitalar.
- b) Identificar as variáveis clínicas ou laboratoriais que contribuíram de modo significativo na ocorrência de disfunção cardíaca neste contexto.

2. FUNDAMENTOS

2.1. Epidemiologia da insuficiência cardíaca no pós Infarto Agudo do Miocárdio

A doença arterial coronária, incluindo as síndromes coronarianas agudas (SCA): angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (IAMSSST) e infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST), é a causa mais comum de insuficiência cardíaca. Por outro lado, a insuficiência cardíaca é a complicação mais freqüente das SCA, e piora de forma considerável, o prognóstico dos pacientes com doença isquêmica do coração (Steg et al, 2004).

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e no Estado do Rio de Janeiro, onde foram responsáveis por cerca de 30% do total de óbitos. No Estado do Rio de Janeiro, as doenças isquêmicas do coração são a segunda causa de morte por doença cardiovascular, somente suplantadas pelas doenças cerebrovasculares (Oliveira, 2006).

A mortalidade por insuficiência cardíaca no Estado do Rio de Janeiro foi maior do que no Rio Grande do Sul (RS) e em São Paulo (SP), tanto entre os homens quanto entre as mulheres até a quinta década de vida nos anos 1999 a 2004. Essa ocorrência pode estar relacionada com os achados de predomínio da ocorrência de doença isquêmica cardíaca nas populações dessas gerações mais jovens do RJ (Gauí et al, 2008).

Estima-se que em 2025 o Brasil possua a sexta maior população mundial de idosos, com aproximadamente 30.000.000 de pessoas, ou 15% da população total do país, e que a insuficiência cardíaca será a primeira causa de morte por doença cardiovascular no mundo. No ano de 2000, 60% dos pacientes internados por insuficiência cardíaca no município de Niterói, apresentavam a etiologia isquêmica (Tavares et al, 2004).

Nas últimas décadas ocorreram importantes avanços no diagnóstico e terapêutica do infarto agudo do miocárdio (IAM). O emprego corrente de estratégias de reperfusão, bem como o uso de agentes antiplaquetários, beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina, tem se associado à redução da mortalidade intra-hospitalar, porém, os pacientes sobreviventes apresentam danos miocárdicos que, em geral, resultam em disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE) e potencialmente em insuficiência cardíaca (IC) (Velazquez et al, 2004; Weir et al, 2006).

Entre 20% e 40% dos pacientes admitidos nas unidades hospitalares por IAM desenvolvem insuficiência cardíaca em algum momento de sua admissão hospitalar, conforme dados do *National Registry of Myocardial Infarction* (Spencer et al, 2002), do *Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial* (VALIANT) Registry (Velazquez et al, 2004) e do Olmsted County Study (Hellermann et al, 2005).

A prevalência de insuficiência cardíaca como complicação de angina instável é menos freqüente variando de 19% no *Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes* (Hasdai et al, 2002) a 8,2% dos pacientes no *GRACE study* (Steg et al, 2004).

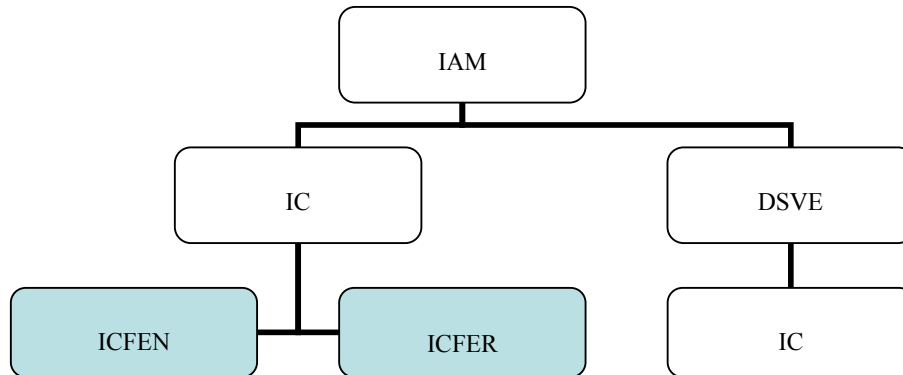
Dados epidemiológicos apontam que a insuficiência cardíaca é mais freqüente no pós-IAM em pacientes: acima de 65 anos, mulheres, com diabetes melito (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência renal e naqueles com doença arterial coronária (DAC) e acidente vascular encefálico (AVE) preexistentes. Em pacientes internados por infarto agudo do miocárdio a apresentação com insuficiência cardíaca é um dos fatores que predizem a mortalidade intra-hospitalar de forma mais robusta, suplantando outros fatores clássicos de mau-prognóstico (Weir et al, 2006). Insuficiência cardíaca na admissão foi associada a um incremento de 4 vezes o risco de

morte intra-hospitalar (12,0% versus 2,9%; OR: 4,6; 95% IC: 3,85 a 5,40) no estudo *GRACE*. (Steg et al, 2004).

Insuficiência cardíaca e disfunção sistólica ventricular esquerda não necessariamente ocorrem de modo simultâneo no mesmo paciente. Alguns pacientes sofrem importantes danos em sua função sistólica ventricular esquerda e ainda assim permanecem assintomáticos. Por outro lado, entre 30-50% dos pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca o fazem com função sistólica ventricular esquerda preservada (Moller et al, 2003; Hellermann et al, 2004).

Concluindo, as evidências disponíveis apontam que após o IAM, aproximadamente 20% à 40% dos pacientes irão desenvolver insuficiência cardíaca, aproximadamente 25% à 60% terão DSVE (dependendo da exata definição dada quanto à fração de ejeção) e $\geq 50\%$ dos pacientes com DSVE precoce após o IAM também terão insuficiência cardíaca (figura 1). A presença de disfunção sistólica ventricular esquerda, após o infarto agudo do miocárdio, influencia negativamente de forma considerável o prognóstico, independente da presença de insuficiência cardíaca. (Velazquez et al, 2004; Cleland et al, 2005).

Fig. 1: Algoritmo da insuficiência cardíaca pós infarto agudo do miocárdio.



IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; DSVE: disfunção sistólica ventricular esquerda; ICFEN: IC com função sistólica normal; ICFER: IC com função sistólica reduzida.

2.2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e insuficiência cardíaca

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um sistema multienzimático com múltiplos locais de ação, o qual inicia-se com a produção de renina pelo aparelho justaglomerular renal, estimulado pela redução da pressão arterial detectada nas artérias aferentes. O angiotensinogênio produzido pelo fígado, é o substrato único da renina, protease que o converte no decapeptídeo angiotensina I, enquanto a enzima de conversão da angiotensina (ECA) transforma a angiotensina I em angiotensina II na circulação sistêmica e no endotélio vascular pulmonar (Jeunemaitre et al, 1992).

A angiotensina II (Ang II) é a molécula efetora final do SRAA, e pode atuar tanto como um hormônio sistêmico (ação endócrina) quanto como um fator de ação gerado localmente (ação autócrina) (Faria, 2002).

Independente da via pela qual é formada a angiotensina II, ela exerce seus efeitos fisiológicos finais se ligando especificamente a receptores na membrana celular. Nos seres humanos há sete tipos de receptores de angiotensina II sendo os mais estudados o tipo 1 (AT₁) e o tipo 2 (AT₂), que se distribuem de forma heterogênea nos tecidos periféricos e cerebrais. A estimulação do receptor AT₁ está ligada ao crescimento celular e proliferação das células musculares lisas vasculares, cardiomiócitos e células endoteliais coronarianas. Os receptores AT₂ parecem estar envolvidos com a diferenciação celular, regeneração tissular e apoptose (Unger et al, 2002).

A angiotensina II e a aldosterona estão primariamente envolvidas na regulação do remodelamento da matriz colágena do interstício miocárdico, estimulando a síntese colágena pelos fibroblastos cardíacos, enquanto a angiotensina II também inibe a ativação da metaloproteinase I, que é a enzima chave no processo de degradação do colágeno intersticial miocárdico. O tecido colágeno é um importante modulador tanto da função cardíaca diastólica quanto da função sistólica, este remodelamento do interstício cardíaco representa um importante determinante fisiopatológico no processo de enrijecimento miocárdico , levando à disfunção diastólica (Wilke et al., 1996).

O trânsito de cálcio pelo retículo sarcoplasmático é um processo ativo, complexo, que envolve a participação de vários componentes. Por exemplo, sistemas de membrana e intracelulares de cálcio (canais tipo-L, rianodina, calsequestrina) regulam a quantidade de cálcio ofertado às proteínas contráteis durante o processo de contração. Da mesma forma, a ativação da calmodulina quinase e a fosforilação da fosfolambam estimulam enzimas (SR-Ca⁺⁺-ATPase ou SERCA-2) responsáveis pela maior captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, promovendo melhora do relaxamento (Zornoff et al, 2009).

Em situações de remodelação e disfunção ventricular, existem evidências de diversas alterações no trânsito de cálcio, como modificações dos canais-L, receptores da rianodina, diminuição da atividade da calsequestrina e calmodulina quinase, redução na fosforilação da fosfolambam e redução na atividade da SERCA-2 (Hasenfuus et al, 1997).

O mecanismo molecular da disfunção diastólica envolve a redução na atividade e expressão da enzima SERCA 2a , reduzindo a retirada do cálcio do citosol, o que reduz o relaxamento diastólico das proteínas contráteis. A angiotensina II reduz significativamente a expressão das proteínas cardíacas de transporte do cálcio, sendo por isso atribuída à ela a indução de disfunção diastólica por sobrecarga de cálcio nos miócitos ventriculares (Wu et al, 2008).

O SRAA exerce função central na fisiologia e na fisiopatologia do sistema cardiovascular, na regulação da pressão sanguínea, na homeostase eletrolítica e na função cardíaca, os excessos de renina e de angiotensina II causam vasoconstrição sistêmica, com conseqüente aumento da pressão arterial. Portanto, variações na codificação genética das proteínas do SRAA podem estar relacionadas à origem ou desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Faria, op.cit.).

A produção de angiotensina II no coração é regulada pela sobrecarga mecânica. Ela exerce modificações na estrutura dos miócitos e da matriz extracelular (Feldman et al, 2003). O processo envolvendo a progressão do IAM até a disfunção cardíaca e a síndrome de insuficiência cardíaca inclui: o desenvolvimento do miocárdio atordado, hibernação, remodelamento e ativação neuro-endócrina mantida (Darguie et al, 2005). Níveis elevados de angiotensina II (Ang II) se associam a pior prognóstico nos pacientes com insuficiência cardíaca. (Biolo & Rohde, 2004).

Na fase aguda do infarto do miocárdio, observa-se aumento da produção de renina secundário à redução do débito cardíaco. Na maioria dos pacientes a ativação da alça endócrina do SRAA é transitória, uma vez que a atividade da renina plasmática e a concentração de Ang II retornam aos valores basais em alguns dias após o evento isquêmico, exceto nos casos de evolução rápida para um estado de insuficiência cardíaca. A ativação persistente do SRAA constitui evidência de evolução desfavorável do paciente infartado, pois indica falência de bomba cardíaca e manutenção de níveis elevados de atividade simpática. (Tibiriçá et al. 2001).

Observa-se um significativo aumento na formação de angiotensina I e II pelos tecidos cardíacos em pacientes com insuficiência cardíaca classes I e II (NYHA) comparados com controles e um aumento adicional e progressivo em pacientes classes III e IV. Os níveis de mRNA do angiotensinogênio (AGT) e da enzima conversora de angiotensina (ECA) foram maiores nos corações com disfunção ventricular em relação aos controles, não havendo diferença entre a etiologia isquêmica e a não isquêmica. (Néri Sernerri et al. 2001).

A ativação do SRAA exerce importante papel no processo de remodelamento ventricular. A administração de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina II ou bloqueadores da aldosterona, podem interferir no processo de remodelamento e têm sido associados à redução de eventos cardiovasculares pós infarto agudo do miocárdio (Bauters et al., 2007).

2.3. Polimorfismo AGT*M235T

2.3.1. Conceituação genética geral

Hipócrates foi o primeiro a descrever que as características de uma criança estão relacionadas a ambos os seus pais, ele também mencionou que “as crianças terão as mesmas doenças de seus pais”. Mendel descreveu as leis da hereditariedade em 1866, entretanto a moderna genética iniciou em 1953 quando James D. Watson e Francis HC Crick definiram a estrutura do ácido desoxirribonucleico – DNA (Stakos & Boudoulas, 2002).

O DNA está localizado no núcleo da célula, é composto por duas fitas de polinucleotídeos que formam uma dupla hélice em torno de um eixo central. Cada hélice é formada por uma seqüência de nucleotídeos, os quais são compostos por uma base nitrogenada, uma desoxirribose e um diester fosfato (Watson et al, 1953).

Existem quatro bases nitrogenadas no DNA: adenina (A), guanina (G), citosina (C) e timina (T); no RNA a timina é substituída pela uracila (U). As bases nitrogenadas são classificadas em dois grupos: as purinas (A e G) e as pirimidinas (C, T e U) que se situam na face interna de cada hélice. A interação entre purinas e pirimidinas se dá através de duas pontes de hidrogênio, ligando adenina à timina e três pontes ligando a citosina à guanina. Apenas pares compostos por uma purina e uma pirimidina são mantidos juntos, logo é possível determinar a seqüência de bases de uma hélice conhecendo-se a seqüência da outra hélice.

A seqüência específica do DNA que codifica uma proteína é chamada *gene*. Gene é a unidade biológica da hereditariedade. A localização do gene no cromossoma é denominada *locus*. Um trio de bases numa hélice do DNA, que codifica um aminoácido, é chamado *codon*. A correspondência específica entre *codons* e aminoácidos é

conhecida como código genético. Dois genes localizados próximos um ao outro em um mesmo cromossomo tendem a ser transmitidos juntos e são ditos *linked genes*.

O conjunto de todos os genes humanos compõe o genoma humano. Dentro de uma mesma espécie os genes são quase idênticos. Mutações são definidas como modificações transmissíveis na sequência do DNA, sua frequência é menor que 1%, pois a sobrevivência destes indivíduos é reduzida devido à doença desencadeada neste processo, por exemplo: neurofibromatose, distrofia muscular e outros (Stakos & Boudoulas, 2002).

Polimorfismos são variações genéticas que podem contribuir para a ocorrência de doenças não letais, encontrados em pelo menos 1% da população. Os polimorfismos ocorrem por diversos mecanismos: inserção, deleção ou substituição de uma única base no gene e VNTR - número variável de repetições em tandem ou minissatélites (Monçores et al, 2008). Tais variações podem resultar na modificação da sequência de aminoácidos, levando a um defeito estrutural ou funcional na proteína codificada. Estas modificações podem ocorrer sem causar nenhuma implicação na proteína codificada, sendo tal polimorfismo chamado silencioso (Stakos & Boudoulas, 2002).

Polimorfismos decorrentes da substituição de uma única base nitrogenada são chamados *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP). Estima-se que existam aproximadamente três milhões de SNPs e que ocorram numa taxa de um SNP a cada 1000 pares de bases (Stakos & Boudoulas, op.cit.). Os SNPs podem contribuir diretamente para a predisposição a uma doença modificando a função de um gene sob determinada condição ambiental (polimorfismo funcional) ou podem ser usados como marcadores de mutações causadoras de doenças por ter forte associação ou *linkage* com a mesma. O risco de desenvolver doença cresce quando há a combinação de mais de um SNP funcional no genoma (Stephan & Gleuck, 2002).

Considerando que o fenótipo de um organismo ou de uma célula resulta da interação do genótipo com o meio ambiente, pode haver mudança de efeito na expressão do genótipo por ação do meio e nem sempre se observa uma contribuição igual ou equivalente dos fatores genéticos e ambientais para a formação do fenótipo. (Doevendans et al, 2001)

Interação gene-ambiental implica na compreensão de que o produto da combinação do genótipo com fatores ambientais, difere do efeito meramente multiplicativo de ambos os fatores. Quando ocorre interação, o efeito do insulto provocado pelo fator ambiental modifica a função molecular do produto do gene sob investigação. Portanto, a ocorrência de doenças cardiovasculares resulta da interação entre fatores de risco ambientais e genéticos (Talmud et al, 2007).

2.3.2. Características do polimorfismo AGT*M235T.

O gene que codifica o angiotensinogênio situa-se no locus q42-q43 do cromossoma 1 e é traduzido em 452 aminoácidos. No gene AGT foram descritos oito polimorfismos do tipo missense (substituição de um nucleotídeo no gene resultando na modificação de um aminoácido na proteína codificada, gerando um efeito deletério na estrutura protéica) e quatro polimorfismos envolvendo regiões regulatórias sendo os mais estudados: M235T, T174M e A(-6)G.

No polimorfismo M235T, a substituição da timina por citosina na posição 704 do DNA codificante (cDNA), causa a substituição da metionina por treonina no códon 235 da proteína traduzida (figura 2). Desta forma há três genótipos possíveis: metionina – metionina (MM), metionina – treonina (MT) e treonina – treonina (TT). Indivíduos

com o genótipo TT têm maiores níveis plasmáticos de angiotensinogênio e angiotensina II (Jeunemaitre et al, 1992; Winkelmann et al, 1999).

Fig. 2: Sequência completa de bases do gene do angiotensinogênio.

-33	ATG CGG AAG CGA GCA CCC CAG TCT GAG ATG GCT CCT GCC GGT GTG -19
-18	AGC CTG AGG GCC ACC ATC CTC TGC CTC CTG GCC TGG GCT GGC CTG -4
-3	GCT GCA GGT GAC CGG GTG TAC ATA CAC CCC TTC CAC CTC GTC ATC 12
13	CAC AAT GAG AGT ACC TGT GAG CAG CTG GCA AAG GCC AAT GCC GGG 27
28	AAG CCC AAA GAC CCC ACC TTC ATA CCT GCT CCA ATT CAG GCC AAG 42
43	ACA TCC CCT GTG GAT GAA AAG GCC CTA CAG GAC CAG CTG GTG CTA 57
58	GTC GCT GCA AAA CTT GAC ACC GAA GAC AAG TTG AGG GCC GCA ATG 72
73	GTC GGG ATG CTG GCC AAC TTC TTG GGC TTC CGT ATA TAT GGC ATG 87
88	CAC AGT GAG CTA TGG GGC GTG GTC CAT GGG GCC ACC GTC CTC TCC 102
103	CCA ACG GCT GTC TTT GGC ACC CTG GCC TCT CTC TAT CTG GGA GCC 117
118	TTG GAC CAC ACA GCT GAC AGG CTA CAG GCA ATC CTG GGT GTT CCT 132
133	TGG AAG GAC AAG AAC TGC ACC TCC CGG CTG GAT GCG CAC AAG GTC 147
148	CTG TCT GCC CTG CAG GCT GTA CAG GGC CTG CTA GTG GCC CAG GGC 162
163	AGG GCT GAT AGC CAG GCC CAG CTG CTG CTG TCC ACG GTG GTG GGC 177
178	GTG TTC ACA GCC CCA GGC CTG CAC CTG AAG CAG CCG TTT GTG CAG 192
193	GGC CTG GCT CTC TAT ACC CCT GTG GTC CTC CCA CGC TCT CTG GAC 207
208	TTC ACA GAA CTG GAT GTT GCT GCT GAG AAG ATT GAC AGG TTC ATG 222
223	CAG GCT GTG ACA GGA TGG AAG ACT GGC TGC TCC CTG ATG GGA GCC 237
238	AGT GTG GAC AGC ACC CTG GCT TTC AAC ACC TAC GTC CAC TTC CAA 252
253	GGG AAG ATG AAG GGC TTC TCC CTG CTG GCC GAG CCC CAG GAG TTC 267
268	TGG GTG GAC AAC AGC ACC TCA GTG TCT GTT CCC ATG CTC TCT GGC 282
283	ATG GGC ACC TTC CAG CAC TGG AGT GAC ATC CAG GAC AAC TTC TCG 297
298	GTG ACT CAA GTG CCC TTC ACT GAG AGC GCC TGC CTG CTG CTG ATC 312
313	CAG CCT CAC TAT GCC TCT GAC CTG GAC AAG GTG GAG GGT CTC ACT 327
328	TTC CAG CAA AAC TCC CTC AAC TGG ATG AAG AAA CTG TCT CCC CGG 342
343	ACC ATC CAC CTG ACC ATG CCC CAA CTG GTG CTG CAA GGA TCT TAT 357
358	GAC CTG CAG GAC CTG CTC GCC CAG GCT GAG CTG CCC GCC ATT CTG 372
373	CAC ACC GAG CTG AAC CTG CAA AAA TTG AGC AAT GAC CGC ATC AGG 387
388	GTG GGG GAG GTG CTG AAC AGC ATT TTT TTT GAG CTT GAA GCG GAT 402
403	GAG AGA GAG CCC ACA GAG TCT ACC CAA CAG CTT AAC AAG CCT GAG 417
418	GTC TTG GAG GTG ACC CTG AAC CGC CCA TTC CTG TTT GCT GTG TAT 432
433	GAT CAA AGC GCC ACT GCC CTG CAC TTC CTG GGC CGC GTG GCC AAC 447
448	CCG CTG AGC ACA GCA TGA

Baseado no GenBank número de acesso : K02215. Disponível em: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/cdna.php>.

A associação destes polimorfismos com hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca e outras doenças cardiovasculares e cerebrovasculares é descrita de forma controversa na literatura. (Winkelmann et al, 1999; Fatini et al, 2000; Serneri et al, 2001; Ranjith et al, 2004; Messias et al, 2005); além disto, podemos observar que a prevalência do genótipo TT varia de acordo com a população estudada (Quadro 1).

Quadro 1 – Estudos de associação do polimorfismo AGT*M235T com doença arterial coronariana.

Autor/ Ano/país	Tipo estudo	Número e tipo de paciente	TT	MT	MM	Resultado
Winkelmann et al., 1999 Alemanha	Caso-controle. DAC: lesão AC ≥ 50% homens brancos	- 207 casos com DAC (incluindo infarto > 3 meses)	23,2%	45,4%	31,4%	Associação alelo T com PA diastólica e nível plasmático do AGT (efeito “dose”). Preditor de risco independente para DAC e IAM
		-122 casos com infarto (> 3 meses)	24,6%	44,3%	31,1%	
Batalla et al., 2000 Espanha	Caso-controle Polimorfismos: M235T Apo E	220 casos 200 controles < 55 anos, caucasianos, com primeiro IAM	31%	45%	24%	Demonstrou efeito sinérgico entre genótipo TT e alelo ε4 aumentando risco de IAM precoce.
Rodriguez- Perez et al, 2001 Espanha	Caso-controle Polimorfismos: M235T e G(-6)A do AGT e (I/D) da ECA	304 pacientes com lesão AC e IAM ou angina instável 315 controles pareados por sexo e idade	29,1%	48,5%	22,4%	Demonstrou associação do M235T com DAC independente de HAS.

Lanz et al., 2005 Brasil (SP)	Série de casos	-871 casos doença coronariana estável com lesão AC	27%	44%	29%	Alelo T se associou a lesões multivasculares.
Araújo, Menezes et al, 2005 (MG)	Caso-controle Polimorfismo M235T do AGT	110 pacientes com lesão AC > 50% com IAM	10,9%	47,3%	41,8%	Não demonstrou associação do polimorfismo M235T com DAC, sua gravidade e nem com IAM
		91 pacientes com lesão AC >50% sem IAM	5,5%	53,8%	40,7%	
		104 controles normais com AC normal	9,6%	49%	41,3%	
Araújo, Menezes et al., 2005 Brasil (MG)	Caso-controle Polimorfismos: AGT, ECA e AT1R	- 110 pacientes com IAM e com lesão AC > 50%	10,9%	47,3%	41,8%	M235T do AGT só aumentou o risco de IAM se associado com alelo desfavorável da ECA (D) ou do AT1R (C).
		- 104 controles com AC normal	9,6%	49%	41,4%	

AC: angiografia coronariana, IAM: infarto agudo do miocárdio, HAS: hipertensão arterial sistêmica, SCA: síndrome coronariana aguda, PA: pressão arterial, AGT: angiotensinogênio, AT1R: receptor AT1R da angiotensina II.

2.3.3. Polimorfismo AGT* M235T e disfunção cardíaca

O desenvolvimento de dilatação ventricular esquerda após o infarto agudo do miocárdio é um fator preditivo de insuficiência cardíaca. Elevadas concentrações de angiotensinogênio foram associadas a pacientes portadores do genótipo TT comparados com portadores dos genótipos MT ou MM em Caucasianos, mas não em afro-americanos (Bloemet al, 1995). A concentração do AGT nos tecidos cardíacos

influencia a produção local de angiotensina II. O polimorfismo AGT*M235T tem sido relacionado ao processo de remodelamento ventricular esquerdo pós- infarto agudo do miocárdio de forma conflitante na literatura – quadro 2.

No Japão, Ohmichi et al, (1996) não observaram alteração significativa da função ventricular esquerda (índices dos volumes diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo e fração de ejeção do ventrículo esquerdo) no pós-IAM entre os genótipos TT, MT e MM, tanto no primeiro ecocardiograma (ECO) realizado com 7 ± 4 dias, quanto no segundo ECO realizado com $3,9 \pm 1,3$ meses após o IAM. Os autores discutem o porquê do genótipo do M235T, que modula os níveis séricos de AGT, não ter demonstrado associação com a insuficiência ventricular esquerda pós-IAM e o genótipo D/I da ECA ter sido preditor importante da mesma, já que ambos são componentes do sistema renina-angiotensina. Eles sugerem que o maior determinante dos níveis de angiotensina II possa ser diferente nos diversos tecidos. Como o genótipo D/I da ECA tem sido mais associado com doença coronariana e disfunção ventricular, enquanto o genótipo M235T do angiotensinogênio tem sido mais freqüentemente associado com HAS na literatura, talvez o principal determinante da geração de angiotensina II nos ventrículos seja o nível da ECA, e o nível de angiotensinogênio seja o maior determinante da geração de angiotensina II nos tecidos vasculares periféricos. Outra hipótese seria de que a amostra desse estudo foi muito pequena para detectar uma associação entre o polimorfismo M235T do AGT e disfunção ventricular.

No contexto da insuficiência cardíaca crônica Goldbergova e cols, (2003) estudaram o genótipo combinado G(-6)A e M235T e demonstraram um incremento de 2,63 vezes no risco de desenvolver insuficiência cardíaca nos pacientes portadores do polimorfismo *GGMT* em relação aos controles (OR= 2,63, 95% IC 1,39-4,95; P_{corr}

0,01). Em mulheres esta associação indicou um risco quinze vezes maior de insuficiência cardíaca (OR= 15,5, 95% IC 1,86-129,42; P_{corr} =0,008) em contraste com os homens nos quais foi observada uma *odds ratio* não significativa (OR= 1,83, 95% IC 0,92-3,66; P_{corr} = 0,3). Estes achados sugerem haver uma interação sexo-genótipo, provavelmente resultante do efeito dos hormônios esteróides, os quais afetam a expressão do AGT em variados tecidos (Pratt et al. 1998).

Gordon e cols, (1992) observaram que o tratamento com estrogênio induz um rápido e significativo aumento na produção do mRNA do angiotensinogênio, o que poderia ser secundário à presença de elemento responsivo ao estrogênio (ERE) na região promotora do gene do angiotensinogênio. O polimorfismo G(-6)A do AGT possui intenso *linkage disequilibrium* com o AGT *M235T e se localiza diretamente na região promotora do AGT influenciando a velocidade basal de transcrição do gene (Inoue et al, 1997; Nakajima et al, 2004).

Pilbrow e col. (2007) avaliaram em estudo prospectivo 451 pacientes na Nova Zelândia, internados em classe IV da *New York Heart Association* (NYHA). Foi estudada a associação dos polimorfismos AGT*M235T e AGT*T174M com a mortalidade aferida após 4 anos de seguimento. A idade média dos pacientes na admissão foi de 74,2 anos, 51% eram do sexo masculino e um terço tinha história de infarto do miocárdio prévio. Os pacientes portadores do genótipo 235TT eram em média, 3,3 anos mais jovens que os demais na ocasião da admissão hospitalar e entre estes aqueles com HAS, tinham o diagnóstico de insuficiência cardíaca documentado em torno de 10 anos mais cedo que os outros. O genótipo combinado 235TT com 1 ou mais alelos 174M foi fator preditivo independente de mortalidade, conferindo um risco

2 vezes maior de mortalidade durante o período de acompanhamento do que qualquer genótipo isoladamente (Odds ratio: 2,0; 95% IC: 1,3 a 3,0; p = 0,001).

O impacto dos polimorfismos genéticos no remodelamento ventricular esquerdo após infarto agudo do miocárdio foi estudado por Bauters e cols, (2007) na França. Foram analisados 14 polimorfismos dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona, adrenérgico e sistema da metaloproteinase. Foram incluídos 266 pacientes, com o primeiro infarto agudo de parede anterior, submetidos à ecocardiogramas seriados no período de um ano após alta hospitalar, para avaliação da fração de ejeção e dos volumes ventriculares. Nem o polimorfismo AGT*M235T e nem os outros estudados apresentaram associação significativa com o remodelamento ventricular esquerdo após infarto agudo do miocárdio.

A meta-análise publicada em 2007 por Kitsios e Zintzaras revisou sistematicamente todos os estudos caso-controle que investigaram a associação entre polimorfismos genéticos e insuficiência cardíaca isquêmica, publicados até novembro de 2006, em língua inglesa. Vinte e dois artigos, que analisaram 24 polimorfismos, foram identificados. Sete polimorfismos (ACE*I/D, AGT*M235T, ARA2C*Del322-325, DRB2*Arg16Gly, ADRB2*Gln27Glu, EDN1*Lys198Asn, VEGF*G-405C) mostraram associação significativa em estudos individuais, porém apenas 5 polimorfismos foram estudados por mais de um trabalho até aquela data. A meta-análise foi realizada apenas neste pequeno grupo (que não incluiu o AGT*M235T) e não demonstrou evidências de forte associação entre variantes genéticas e o risco de desenvolver insuficiência cardíaca isquêmica, possivelmente devido ao pequeno número de estudos participantes de cada polimorfismo. Desta forma a associação entre polimorfismos e IC isquêmica permanece não definida.

Quadro 2- Estudos que investigaram a associação do polimorfismo AGT*M235T com disfunção cardíaca.

Autor/ Ano/país	Tipo estudo	Numero e tipo de paciente	TT	MT	MM	Resultado
Ohminichi et al., 1995 Japão	Coorte prospectiva	103 pacientes com IAM	65%	31%	4%	Não demonstrou associação do polimorfismo M235T com o remodelamento ventricular esquerdo pós IAM.
Goldbergova et al., 2003 República Tcheca	-Caso-controle -Polimorfismos M235T e G(-6)A do AGT	158 pc. com IC crônica 200 controles	Casos 23,41% Controles 18,5%	52,5% 50%	24,05% 31,5%	Demonstrou incremento de 2,63 vezes no risco de IC no genótipo combinado <i>GGMT</i> , e de 15 vezes nas mulheres.
Pilbrow et al., 2007 Nova Zelândia	-Coorte -Seguimento pós alta hospitalar de 04 anos para avaliar mortalidade. -Polimorfismos M235T e T174M do AGT.	- 451 casos internados com IC (NYHA IV) -Mortalidade de 49,7%	19%	47%	34%	Os pacientes *235TT eram 3,3 anos mais jovens ($p=0,01$). Não houve diferença na mortalidade entre os genótipos do M235T. A associação do genótipo *235TT com um ou mais alelos M do polimorfismo T174M do AGT (<i>MM</i> ou <i>MT</i>) foi preditora independente do risco de morte.
Bauters et al, 2007 França	-Coorte -Seguimento de 01 ano para avaliar remodelamento ventricular -Polimorfismos do SRAA, adrenérgico e metaloproteinase	266 pacientes com primeiro IAM de parede anterior	15%	53%	32%	Não demonstrou associação entre os 14 polimorfismos estudados e o remodelamento ventricular pós infarto do miocárdio.

AC: angiografia coronariana, IAM: infarto agudo do miocárdio, HAS: hipertensão arterial sistêmica, SCA: síndrome coronariana aguda, PA: pressão arterial, SRAA: sistema-renina-angiotensina-aldosterona, AGT: angiotensinogênio.

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Estudo observacional, multicêntrico, caso-controle aninhado a uma coorte prospectiva inicial, conforme definição em Hulley - 2006, constituída por pacientes internados na cidade de Niterói - RJ com diagnóstico de síndrome coronariana aguda (SCA) com ou sem supradesnível do segmento ST. A coorte inicial faz parte do projeto “Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ” - projeto de tese de doutorado da Dra. Amália Faria dos Reis. Para o levantamento das informações analisadas no presente estudo, utilizamos o banco de dados obtido a partir de um questionário (Apêndice 1) do projeto inicial.

Os pacientes foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão previamente definidos: homens e mulheres com idade ≥ 20 anos, admitidos consecutivamente no serviço de emergência ou internados nos hospitais em até 72 horas após início dos sintomas, com diagnóstico de síndrome coronariana aguda (SCA) com ou sem supradesnível do segmento ST; foram acompanhados durante todo o período de internação hospitalar. O tempo para a inclusão de pacientes no estudo foi pré-fixado em 12 meses consecutivos (junho de 2004 a julho de 2005), o que determinou o tamanho amostral. Foram excluídos os pacientes com doença neoplásica em fase terminal, politraumatismos e demência.

3.2. Material e métodos

A seleção dos hospitais participantes do estudo ocorreu a partir da avaliação dos 725 estabelecimentos de saúde registrados, no município de Niterói, no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde na época do início do projeto. Foram inicialmente excluídos os estabelecimentos classificados como: centros de saúde, ambulatórios, consultórios, hospital-dia, policlínicas, postos de saúde, unidades de apoio e diagnóstico, unidade de vigilância em saúde e unidade móvel fluvial. Estas unidades não atendem a urgências em cardiologia e caso atendam logo as encaminham. Restaram: hospitais especializados (19), hospitais gerais (15), prontos-socorros especializados (5) e pronto-socorro geral (1). No setor público, foram selecionados hospitais que tivessem atendimento de emergência 24 horas e dispusessem de leitos para internação de pacientes cardiológicos.

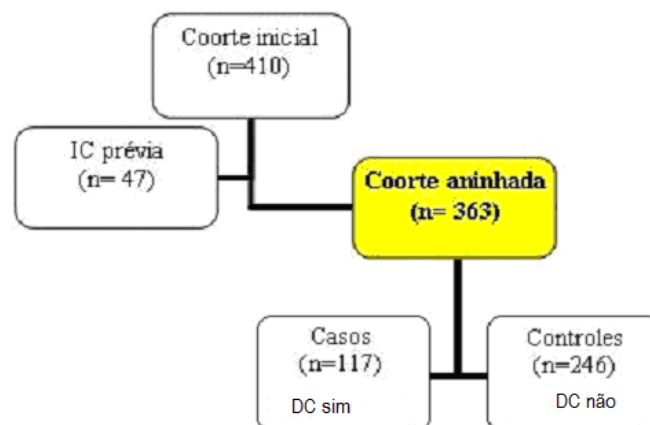
Foram excluídos hospitais militares, penitenciários, pediátricos, de atendimento a tuberculosos e de cirurgia geral. No setor privado, foram selecionados hospitais que tivessem atendimento de emergência 24 horas, equipe de cardiologistas e leitos de unidade coronariana ou CTI. Foram excluídos hospitais de pequeno porte (menos de 50 leitos), a menos que fossem especializados em cardiologia e tivessem emergência 24 horas e unidade coronariana. Foram excluídos também aqueles que possuíssem apenas atendimento especializado não-cardiológico, como por exemplo: unidades de atendimento psiquiátrico, cirurgia plástica, urologia e maternidades, entre outros.

Preencheram os critérios quatro hospitais privados e três públicos, os quais foram incluídos no estudo. A metodologia da coleta de dados e controle de qualidade foi publicada por este grupo previamente, disponível no Apêndice 2 (Reis et al, 2007).

Dos sete hospitais selecionados completaram 12 meses de inclusão cinco hospitais, nos quais foram incluídos 436 pacientes. Foram selecionados para o presente trabalho os 410 pacientes da coorte inicial nos quais foi possível a identificação do polimorfismo genético do angiotensinogênio; dentre estes excluiu-se todos que referiram história prévia de insuficiência cardíaca, totalizando 363 pacientes utilizados neste estudo.

Este estudo comparou os dados clínicos e genéticos dos 117 pacientes (32,2% do total) que desenvolveram disfunção cardíaca (DC), ou seja, insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal ou reduzida (ICFEN e ICFER) ou disfunção sistólica ventricular esquerda assintomática (DSVE), isto é, pelo menos uma condição presente durante a internação hospitalar, denominados *casos*, com os 246 pacientes (67,8% do total) que não desenvolveram tais condições, denominados *controles*. É importante ressaltar que casos e controles foram retirados da mesma coorte, a partir da sua evolução clínica durante a internação – figura 3.

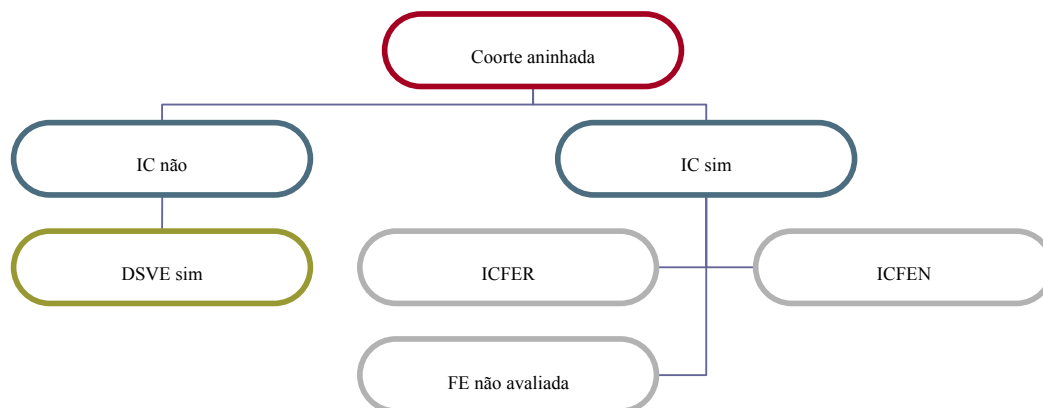
Fig. 3: Organograma do desenho do estudo



Entre os 363 pacientes estudados, deve-se esclarecer que, 291 pacientes (80%) não apresentaram clínica de insuficiência cardíaca (IC) durante o período de internação hospitalar, enquanto 72 (20%) evoluíram com tal condição. Destes 72 pacientes com clínica de IC, 35 (49%) evoluíram com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), 24 (33%) IC com fração de ejeção normal (ICFEN) e os 13 (18%) demais não tiveram sua fração de ejeção avaliada durante a internação índice.

Dos 363 pacientes da coorte, 225 (62%) não tinham DSVE, 58 (16%) não tiveram sua função sistólica ventricular esquerda aferida e 45 (12%) apresentaram DSVE em método complementar (ecocardiograma ou angiografia coronariana), sem manifestação clínica de IC – fig. 4.

Fig. 4: Organograma da distribuição da insuficiência cardíaca no estudo.



IC: insuficiência cardíaca. DSVE: disfunção sistólica ventricular esquerda. FE: fração de ejeção. ICFEN: insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal. ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

O quadro 3 descreve a amostra, apresentando o número de pacientes por hospital, público ou privado, totalizando 363 pacientes nesta coorte.

Quadro 3 - Distribuição da amostra por hospital.

Tipo de Hospital	Código do Hospital	Número de pacientes - (%)
Privado	Hospital A	121 (33,3%)
	Hospital B	49 (13,5%)
	Total Privado	165 (45,5%)
Público	Hospital C	28 (7,7%)
	Hospital D	114 (31,4%)
	Hospital E	51 (14 %)
	Total Público	198 (54,5%)
Total	Total Geral	363

3.2.1. Aspectos bioéticos

Em conformidade com a Declaração de Helsinki os pacientes incluídos assinaram, após leitura, o Termo de consentimento informado, livre e esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense - UFF (CEP CMM/HUAP nº 59/03 de 18/06/2003) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP – Brasília (DF), Brasil em 03/10/2003.

Não houve interferência dos pesquisadores do estudo sobre o tipo de tratamento estabelecido para os pacientes; tal decisão cabia exclusivamente ao corpo clínico de cada instituição.

3.2.2. Conflito de interesses

As verbas, apenas para as dosagens bioquímicas e análises genéticas, foram obtidas com: Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da UFF, Pró-Reitoria em Pesquisa e Pós-Graduação da UFF e Instituto Biossocial de Volta Redonda (RJ). O grupo de pesquisadores responsáveis pela coleta dos dados bem como a autora deste estudo, a coordenadora do projeto e os professores orientadores, não foram subvencionados para a realização do mesmo.

3.3. Variáveis analisadas

3.3.1. Dados antropométricos

- Idade
- Sexo
- Índice de massa corporal (IMC)

3.3.2. História clínica prévia e hábitos de vida

- Tabagismo
- Atividade Física
- História familiar de DAC
- História pessoal de infarto prévio
- História pessoal de doença arterial coronariana (DAC)
- História de hipertensão arterial sistêmica
- História de diabetes melito
- Diagnóstico de dislipidemia
- História de insuficiência renal

3.3.3. Dados clínicos e laboratoriais durante a internação hospitalar

- Tipo de síndrome coronariana aguda
- Frequência cardíaca de admissão
- Pressão arterial sistêmica sistólica de admissão
- Classe de Killip na admissão
- Creatinina sérica na admissão
- Glicemia de jejum na admissão
- Medicamentos durante internação
- Intervenção (procedimentos de reperfusão precoce)

3.3.4. Variável de desfecho

- Disfunção cardíaca (DC) na admissão ou qualquer momento da internação.

3.3.5. Polimorfismo genético

- Gene do angiotensinogênio (AGT) => polimorfismo M235T

3.4. Critérios de definição das variáveis analisadas

3.4.1. Índice de massa corporal (IMC)

O índice de massa corporal foi calculado pela fórmula: $\text{Peso} / \text{quadrado da altura}$ (Índice de Quetelet). Foi considerado baixo peso (magro) $\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$; normal IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 ; sobrepeso IMC entre 25 e 29,9 kg/m^2 ; e obesidade $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. (CDC, 2006)

3.4.2. Frequência cardíaca (FC) na admissão

Foi considerada a medida da FC durante um minuto, no primeiro atendimento médico após o início do quadro coronariano agudo. Caso o paciente tivesse recebido atendimento em outra unidade de saúde ou ambulância, antes de sua chegada ao hospital participante da pesquisa, e os dados deste atendimento não estivessem disponíveis, era considerada a primeira medida do atendimento médico no hospital participante.

Para as análises a frequência cardíaca foi estratificada em faixas de 30 batimentos por minuto, conforme avaliação de faixas de risco do estudo Grace: <60 bpm, $\geq 60 < 90$ bpm, $\geq 90 < 120$ bpm, $\geq 120 < 150$ bpm e ≥ 150 bpm (Granger et al, 2003).

3.4.3. Pressão arterial sistêmica sistólica (PAS) de admissão

Foi considerada a medida da PAS do primeiro atendimento médico após o início do quadro coronariano agudo. Caso o paciente tivesse recebido atendimento em outra unidade de saúde ou ambulância, antes de sua chegada ao hospital participante da pesquisa, e os dados deste atendimento não estivessem disponíveis, era considerada a primeira medida do atendimento médico no hospital participante.

A pressão arterial sistêmica sistólica foi estratificada em faixas de 20 mmHg, conforme faixas de risco do estudo Grace: < 90 mmHg, $\geq 90 < 110$ mmHg, $\geq 110 < 130$ mmHg, $\geq 130 < 150$ mmHg e ≥ 150 mmHg (Granger et al, 2003).

3.4.4. Creatinina de admissão

Utilizou-se o valor da primeira medida da creatinina sérica após admissão hospitalar. Conforme definido na revisão de Biesen (2006), consideramos função renal normal valores de creatinina sérica inferiores a 1,5 mg/dl.

Analisamos por faixas de 1mg/dl conforme análise de risco do estudo Grace: < 1,5 mg/dl, $\geq 1,5 < 2,5$ mg/dl, $\geq 2,5 < 3,5$ mg/dl, $\geq 3,5 < 4,5$ mg/dl e $\geq 4,5$ mg/dl (Granger et al, 2003).

3.4.5. Glicemia de admissão

Foi utilizada a primeira glicemia de jejum do paciente após sua admissão hospitalar (Zeller et al, 2006). Considerou-se glicemia normal valores menores que 100 mg/dl, hiperglicemia leve ≥ 100 e < 110 mg/dl, hiperglicemia importante ≥ 110 e < 126 e diabetes ≥ 126 mg/dl (Vergès et al, 2007).

3.4.6. Classificação de Killip na admissão (Killip/Kimball, 1967)

Foram definidos como:

- (1) Killip I - Ausência de estertores pulmonares ou B3; sem sinais de congestão sistêmica ou pulmonar.
- (2) Killip II - Estertores em bases pulmonares ($< 50\%$ dos campos pulmonares) com ou sem a presença de B3;
- (3) Killip III - Estertores $> 50\%$ dos campos pulmonares bilateralmente (edema agudo de pulmão);
- (4) Killip IV - Choque cardiogênico.

Por não haver disponibilidade em todos os hospitais participantes do estudo de monitorização hemodinâmica invasiva, os seguintes critérios clínicos foram usados para o diagnóstico de choque (Alexander et al, 2001):

- (a) evidências de hipoperfusão: pele fria e úmida, especialmente pés e mãos; queda do nível de consciência e/ou oligúria (débito urinário menor que 30 ml/hora) associada à:
- (b) pressão sistólica menor que 90 mmHg ou necessidade de medidas de suporte para manter a pressão sistólica maior ou igual a 90 mmHg, na presença de FC maior que 60 bpm.

O choque foi considerado como cardiogênico quando as demais causas de choque fossem afastadas (como hipovolemia e infecção), e houvesse evidências clínicas, ou no ecocardiograma ou na angiografia coronariana, de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou direito.

A classificação de Killip foi adaptada neste estudo para avaliação dos pacientes internados com angina instável.

3.4.7. História pessoal de infarto prévio

Consideramos o relato do paciente de internação prévia por IAM ou evidências de infarto prévio em exame complementar (eletrocardiograma, ecocardiograma, cintilografia miocárdica ou angiografia coronariana).

3.4.8. História pessoal de DAC

Consideramos o relato detalhado do paciente de realização de angioplastia percutânea transluminal coronariana (APTC) confirmada ou não por laudo médico; bem como a história de cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) prévia confirmada por evidência de cicatriz cirúrgica compatível, ou laudo cirúrgico.

3.4.9. História de HAS

Consideramos história de HAS prévia, o relato consistente do paciente de diagnóstico médico de HAS (Coelho et al, 2003).

3.4.10. Diagnóstico de dislipidemia

Consideramos diagnóstico de dislipidemia presente no caso de qualquer tipo de lipídio alterado detectado no primeiro lipidograma coletado na internação hospitalar após 12 horas de jejum: HDL < 40 ou TG \geq 150 ou LDL \geq 130 ou Colest \geq 200 (ATP III, 2001) ou uso de hipolipemiante prévio.

3.4.11. História de diabetes melito (DM)

Definimos como história de DM, pacientes com glicemia de jejum \geq 126 mg/dl ou de uso de hipoglicemiante oral ou insulina subcutânea (Sociedade Brasileira de Diabetes-Consenso, 2002).

3.4.12. História de insuficiência renal

Consideramos o relato do paciente de insuficiência renal prévia em tratamento dialítico.

3.4.13. Tabagismo

Para análise desta variável foram agrupados:

- (1) Tabagistas atuais: aqueles que utilizaram tabaco durante os últimos seis meses ininterruptamente, e aqueles que fumam menos de um cigarro por dia, ou seja, fumantes eventuais, por exemplo, fumantes de final de semana, tendo sido registrado o número de cigarros/semana;
- (2) Ex-tabagistas: aqueles que pararam de fumar há mais de seis meses;
- (3) Não tabagistas: aqueles que nunca fumaram ou que fumaram menos de cinco cigarros por menos de um ano, e aqueles classificados como fumantes passivos, ou seja, que convivem com tabagistas em ambiente fechado de trabalho, lazer ou doméstico (Silveira, 2003).

3.4.14. Atividade física

Para fins de análise, os pacientes foram classificados como:

- (1) Sedentários: aqueles que relatavam ausência de atividade física aeróbica ou atividade física com frequência irregular ou menor do que três vezes na semana;
- (2) Ativos: aqueles que relatavam prática de atividade física aeróbica regular, com duração ≥ 30 minutos, por pelo menos três vezes na semana.

3.4.15. História familiar de DAC

Relato de coronariopatia precoce (IAM ou angina instável ou revascularização miocárdica) em familiar de 1º grau (homens < 55 anos e mulher < 65 anos).

3.4.16. Tipo de síndrome coronariana aguda

Angina instável

Definida em pacientes que tivessem marcadores de necrose miocárdica normais e apresentassem: 1) alterações eletrocardiográficas compatíveis com injúria subendocárdica (infradesnível do ST $\geq 0,05\text{mV}$ no ponto J) ou isquemia miocárdica (ondas T simétricas positivas ou negativas $\geq 0,2\text{mV}$) em duas ou mais derivações contíguas (Braunwald et al, 2002); 2) angina *pectoris* típica (Antman et al, 2001; Braunwald et al, 2002), associada a pelo menos uma das seguintes características: (a) dor em repouso (ou com esforço mínimo); (b) dor de início recente (último mês); (c) padrão em crescendo (Cannon et al, 2001).

Considerou-se também como portadores de angina instável, pacientes que apresentassem angina *pectoris* típica e tivessem doença coronariana prévia comprovada - infarto do miocárdio, angioplastia, cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) - ou apresentassem pelo menos uma das seguintes características de alta probabilidade de doença coronariana (Cannon et al, 2001; Waters et al, 2001): a) diabetes mellitus; b) mais de dois dos seguintes fatores de risco: tabagismo; hipertensão arterial sistêmica (HAS); idade (homem >45 anos ou mulher >55 anos ou pós-menopausa); história familiar de coronariopatia precoce, LDL $\geq 160\text{mg/dl}$ ou HDL $< 35\text{mg/dl}$ ou níveis prévios acima dos limites normais de colesterol; c) doença comprovada extracardiaca vascular (carotídea ou periférica).

IAM sem supradesnível do ST

Definido em pacientes que apresentassem as seguintes alterações dos marcadores de necrose miocárdica: aumento, seguido de gradual diminuição, de CK-MB ou CK total, excedendo duas vezes o valor superior da normalidade em pelo menos uma medida dentro de 48 horas do início do quadro agudo; ou excedendo três vezes o valor superior de normalidade em pacientes submetidos à angioplastia nas últimas 48 horas (Antmann et al, 2000). Além disso, que apresentassem uma das seguintes características: angina *pectoris* típica (Antman et al, 2001; Braunwald et al, 2002); alterações eletrocardiográficas compatíveis com injúria subendocárdica ou isquemia miocárdica em duas ou mais derivações contíguas (Braunwald et al, 2002).

IAM com supradesnível do ST

Definido em pacientes que apresentassem alteração dos marcadores de necrose miocárdica anteriormente descrita (Antmann et al, 2000) associada ao desenvolvimento de alterações eletrocardiográficas compatíveis com injúria subepicárdica - nova (ou presumivelmente nova) elevação do segmento ST no ponto J, em duas ou mais derivações contíguas $\geq 0,2\text{mV}$ em V1, V2 e V3 e $\geq 0,1\text{mV}$ em outras derivações - ou BRE agudo, ou presumivelmente agudo (van de Werf et al, 2003).

3.4.17. Medicamentos durante a internação

Avaliamos medicamentos usados durante a internação hospitalar que, por bloquearem o SRAA, especialmente a expressão do angiotensinogênio, pudessem modificar a evolução dos pacientes para disfunção cardíaca neste contexto: beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) - (Leite-Moreira, 2006; Massie et al, 2008; Wu et al, 2008).

Ressaltamos que os medicamentos foram analisados como classe farmacológica e não individualmente pois, a equipe de pesquisadores não interferiu na terapêutica dos pacientes, cabendo tal decisão exclusivamente às equipes médicas de cada hospital.

3.4.18. Intervenção

Procedimentos intrahospitalares de reperfusão miocárdica precoce: angioplastia transluminal coronariana percutânea primária/urgência (realizada nas primeiras 24 horas de internação) ou uso de trombolítico, este último apenas nos casos de infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST.

3.4.19. Insuficiência Cardíaca

Consideramos presente se, em qualquer momento durante a internação, o paciente tivesse apresentado manifestações clínicas de insuficiência cardíaca (classe de Killip II a IV), independente da avaliação ou não de sua função sistólica ventricular esquerda em método complementar.

Consideramos IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) quando a fração de ejeção avaliada em método complementar preencheu os seguintes critérios: 1) ao ecocardiograma: disfunção sistólica global moderada a severa ou fração de ejeção $\leq 40\%$ por avaliação qualitativa ou pelos métodos de Teichholz ou Simpson (Choy et al, 1994) ou 2) à angiografia coronariana: disfunção sistólica ventricular esquerda moderada a grave ou fração de ejeção $\leq 40\%$ (Pfeffer et al, 2003).

Consideramos IC com fração de ejeção normal (ICFEN) os pacientes que clinicamente apresentaram classe Killip II a IV e fração de ejeção $>40\%$ em método complementar.

3.5. Análise genética

As amostras de sangue dos pacientes foram coletadas em tubos contendo EDTA, no dia da admissão ou em dias subsequentes durante a internação hospitalar, para o isolamento do DNA genômico e posterior análise do polimorfismo AGT*M235T.

A extração do DNA foi realizada no Laboratório de Biologia Molecular e PCR do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Universitário Antonio Pedro – UFF. A equipe que realizou as avaliações genotípicas não teve acesso às informações clínicas dos pacientes.

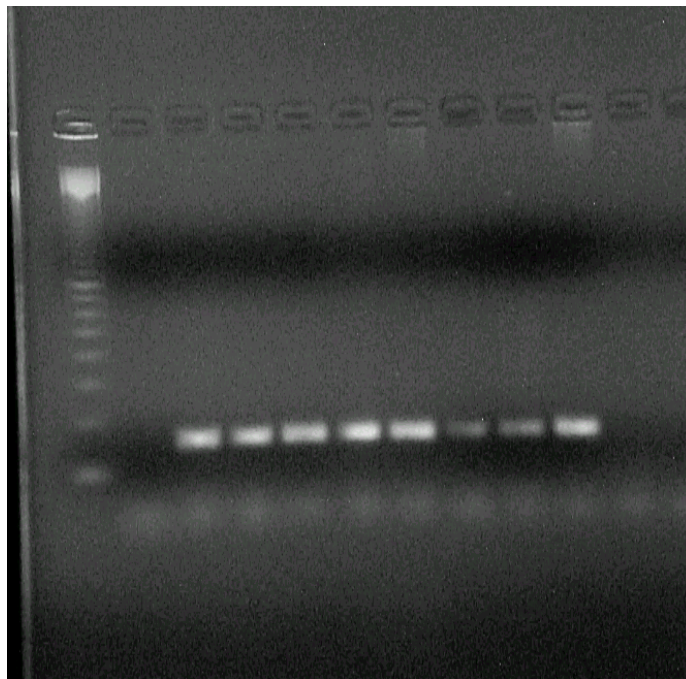
3.5.1. Extração do DNA das amostras de sangue total

A extração de DNA genômico a partir de sangue total foi feita com reagentes comerciais, de acordo com procedimento descrito pelo fabricante ou pelo método manual de precipitação salina (Salazar et al, 1998). Resumidamente, na técnica manual, as amostras foram submetidas à lise celular com 1000 µL do tampão Tris-1 (Tris-HCl 10 mM pH 8,0, KCl 10 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 2 mM pH 8,0) contendo Triton X-100 a 2,5%. Após centrifugação a 5.000 rpm por 5 minutos em centrífuga Beckman[®], os núcleos celulares foram lisados com 200 µL do tampão Tris-2 (Tris-HCl 10 mM pH 8,0, KCl 10 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 2 mM pH 8,0, NaCl 5mM) contendo SDS a 1%. As proteínas foram removidas por precipitação salina com 100 µL de NaCl 5mM. O DNA presente no sobrenadante foi isolado por precipitação etanólica e finalmente, ressuspenso em 100 µL do tampão TE (Tris-HCl 10 mM e 1mM EDTA, pH 8,0) e mantido a -20°C, até o momento do uso.

3.5.2. Avaliação da integridade do DNA em gel de agarose

Após a extração, a integridade das amostras foi analisada por eletroforese submarina (sistema de eletroforese BIO RAD) em gel de agarose a 0,8% em tampão TBE 1X (Tris-HCl 90 mM, ácido bórico 90 mM, e EDTA 2 mM), corado com brometo de etídio. Para a avaliação no gel, 10 μ L do DNA foi previamente tratado com o tampão de amostra. Um marcador de tamanho de fragmento de 100bp foi aplicado junto com as amostras. A separação eletroforética foi realizada a 100V por um período de 30 minutos. Após a eletroforese, as bandas de DNA foram observadas em um transiluminador sob luz ultravioleta. As imagens foram captadas com o sistema fotográfico NucleoTech Gel Expert. As amostras de DNA foram armazenadas a 4°C para posterior análise do polimorfismo – ver figura 5.

Fig. 5- Gel ilustrativo da reação de PCR para amplificação da região contendo o polimorfismo M235T do gene AGT.



Linha 1: marcador 100 bp. Linha 2: controle negativo. Linhas 3 – 10: amplicons de 157 bp do gene AGT.

Linhas 11, 12: amostras não amplificaram

3.5.1. Polimorfismo M235T do gene do Angiotensinogênio

O polimorfismo AGT*M235T foi avaliado por reação de polimerase em cadeia (PCR) e análise de seqüência de um fragmento de 157 pares de base amplificado do gene AGT com os oligonucleotídios: *sense*: 5'- ACTGGATGTTGCTGCTGAGAAGA-3' e *antisense*: 5'-GCCAGAGCCAGCAGAGAGGTTTG-3' (Bettinaglio et al, 2002).

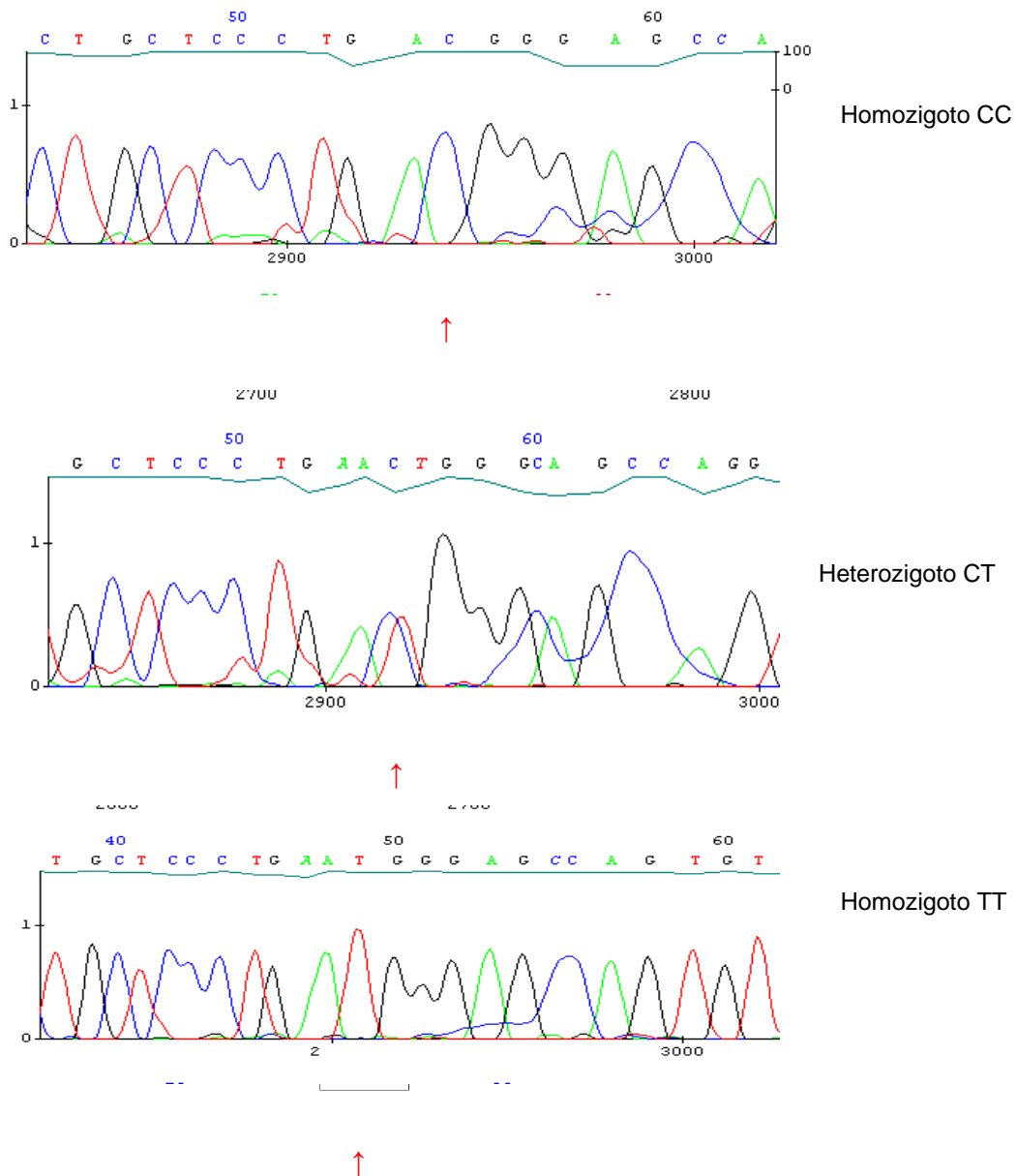
A reação de PCR foi realizada em um volume total de 25 µL, sendo utilizados 50–100 ng de DNA genômico, após ajuste da concentração; 15 pmol de cada oligonucleotídio; 1 U de Taq DNA polimerase Fermentas[®]; tampão de reação (KCl 50 mM, MgCl₂ 1,5 mM, Tris-HCl 10 mM); 200µM de cada desoxinucleotídeo (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), e o volume completado com água mili-Q estéril. Após desnaturação a 94°C por 3 minutos, as amostras foram amplificadas em um programa de 32 ciclos de 30 segundos a 94°C (desnaturação), 45 segundos a 55°C (anelamento) e 45 segundos a 72°C para extensão, em um termociclador Techne modelo Progene. Em seguida, as amostras foram submetidas à extensão final em um ciclo de sete minutos a 72°C. Os amplicons foram avaliados em gel de agarose a 2%, usando como indicador de tamanho um marcador de 100 pares de base.

Os fragmentos amplificados foram submetidos à análise de seqüência no Analizador MegaBace da Amersham Biosciences, utilizando o reagente Dyynamic ET Dye Terminator cycle sequencing, no Laboratório de Metabolismo Macromolecular do Instituto de Biofísica da UFRJ. A reação de ciclo-sequenciamento foi realizada de acordo com as instruções do fabricante, reduzindo-se proporcionalmente o volume da reação para 10µL. A reação foi preparada em placa de 96 orifícios, misturando-se o produto de PCR diluído 1/5 a 20 pmol do oligonucleotídio antisense 5'-gccagagccagcagagaggttg-3' e terminator mix. As placas foram submetidas a 25 ciclos

de incubação a 95°C por 20 segundos, 50°C por 15 segundos e 60°C por 1 minuto. Os produtos de extensão assim obtidos, foram precipitados com acetato de amônia e etanol absoluto gelado, seguindo-se o protocolo padrão para a injeção no MegaBace. (fig.6).

Fig.6- Cromatograma do sequenciamento do polimorfismo

AGT*M235T.



3.6. Análise estatística

O programa SPSS versão 12.0 foi utilizado adotando um limiar de significância de 5%, bicaudal para todos os testes estatísticos. O teste do qui-quadrado de Pearson foi aplicado para verificar associação entre variáveis categóricas. As variáveis contínuas foram resumidas como média e desvio padrão e as diferenças entre os grupos comparadas usando o teste de Mann-Whitney.

Com o objetivo de descrever a relação entre o desfecho (disfunção cardíaca) e o conjunto de variáveis explicativas (preditoras), utilizou-se a Regressão Logística pelo método *Forward Stepwise (Conditional)*. O tamanho do efeito global da regressão logística foi aferido pelo coeficiente R^2 , que varia de 0 a 1. Foram realizadas regressões com todos os pacientes e, posteriormente separadas por gênero. A princípio o nível de significância adotado como ponto de corte para entrada das variáveis no modelo, foi de 0,1. A seguir restringimos o nível de significância de entrada das variáveis para 0,05. O critério de permanência das variáveis nos modelos estatísticos manteve-se em 0,05 para todos os casos.

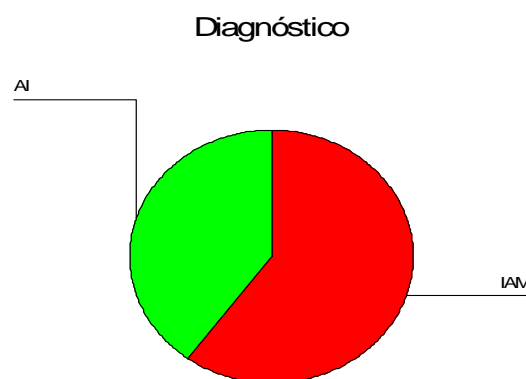
4. RESULTADOS

4.1. Descrição geral da amostra estudada

4.1.1. Dados clínicos na admissão hospitalar e história pregressa

O sexo masculino foi predominante, correspondendo a 64% dos 363 pacientes analisados neste trabalho. Eram provenientes dos hospitais públicos 54% dos pacientes. A média de idade foi de 62 ± 12 anos. O diagnóstico de admissão foi infarto agudo do miocárdio em 60% de nossa amostra (fig.6), sendo 38% apresentação com supradesnível do segmento ST e 22% sem supradesnível do segmento ST. Em torno de 10% dos pacientes apresentavam, no momento da admissão, evidências clínicas de insuficiência cardíaca (classes de Killip II a IV). Ocorreram 31 óbitos por todas as causas (8,5%) entre os 363 pacientes deste estudo.

Fig. 7 – Distribuição do diagnóstico de SCA na amostra de 363 pacientes



AI: angina instável; IAM: infarto agudo do miocárdio.

O nível de escolaridade foi inferior ou igual ao 1º grau completo (atual ensino fundamental) em 51% dos pacientes. Os fatores de risco cardiovascular mais prevalentes foram o diagnóstico de dislipidemia (89%), o sedentarismo (86%) e a história de HAS (75,4%), seguidos por história de exposição ao tabaco (tabagismo atual e ex-tabagismo = 70%), de DAC em familiares de 1º grau (34,3%), e de diabetes mellitus (26%). Relataram passado de revascularização miocárdica 20% e de infarto do miocárdio 27%. Apenas 3% dos pacientes tinham história de insuficiência renal prévia - tabela 1.

Tabela 1: Características clínicas e genéticas da amostra estudada (n=363).

Idade (média em anos ± DP)	62 ±12
Sexo masculino	64%
Diagnóstico:	
AI	40%
IAMSSST	22%
IAMCSST	38%
Infarto de parede anterior	21%
História de HAS	75%
Diagnóstico de dislipidemia	89%
História de DM	26%
História familiar de DAC	34%
História de infarto prévio	27%
História de revascularização prévia	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%

AI: angina instável; 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 melitus; DAC: doença arterial coronariana; IECA: 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.

Somente 39% dos pacientes foram submetidos à pelo menos um tipo de procedimento de reperfusão miocárdica precoce durante a internação hospitalar, sendo 20% de angioplastias (8,2% ATPC primária), 8% de cirurgias de revascularização miocárdica e 13% de fibrinólise química, do total de pacientes. Em torno de 90% dos pacientes usaram inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina II durante a internação hospitalar e 84% usaram betabloqueadores.

4.2. Análise dos pacientes de acordo com a evolução com Disfunção Cardíaca (DC)

Entre os 363 pacientes deste estudo 20% evoluíram com IC (classe Killip II a IV) independente da avaliação de sua fração de ejeção durante a internação e 12% apresentaram DSVE assintomática (avaliada ao ecocardiograma ou angiografia coronariana). Apresentaram IC ou DSVE, isoladas ou concomitantes, 32% dos pacientes, constituindo o grupo de pacientes com disfunção cardíaca (DC), os quais serão doravante denominados *casos* e, cerca de 68%, evoluíram com ambas condições ausentes, portanto sem disfunção cardíaca, denominados *controles*.

4.2.1. Características clínicas e história pregressa dos casos e controles

Os resultados provenientes da avaliação das características clínicas e da história patológica pregressa dos pacientes segundo a evolução com DC (casos e controles) estão sumarizados na tabela 2 (**a e b**).

Tab. 2a: Características clínicas gerais dos pacientes com ou sem disfunção cardíaca (DC)

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			
AI	115 (46,7%)	30 (25,6%)	
IAMSSST	56 (22,8%)	24 (20,5%)	<0,001
IAMCSST	75 (30,5%)	63 (53,8%)	
Infarto de parede anterior	33 (13,4%)	44 (37,6%)	<0,001
IMC kg/m ² (± DP)	26,5 (± 4,7)	25,2 (± 3,9)	0,028
FC (bpm)			
<60	15 (6,7%)	6 (5,9%)	
≥ 60 < 90	160 (71,7%)	56 (54,9%)	0,024
≥ 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%)	
≥90 <110	8 (3,3%)	10 (8,9%)	0,048
≥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%)	
≥100 e < 110	32 (13,6%)	14 (12,5%)	0,128
≥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%)	
≥ 1,5 < 2,5	15 (6,2%)	15 (13,3%)	0,182
≥ 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 precoce	90 (36,6%)	52 (44,4%)	0,168
IECA/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

DC: disfunção cardíaca. AI: angina instável, 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. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA II: bloqueador do receptor de angiotensina II. Os cálculos estatísticos foram realizados apenas com os dados válidos para cada variável.

Tab. 2b: História pregressa e hábitos de vida dos pacientes casos e controles

Variáveis	Controles (n=246)	Casos (n=117)	p
Sedentarismo	211 (85,8%)	101 (86%)	1,000
Tabagismo			
Atual	89 (36,2%)	30 (25,6%)	0,084
Ex – tabagista	82 (33,3%)	51 (43,6%)	
Nunca fumou	75 (30,5%)	36 (30,8%)	
Diagnóstico dislipidemia	210 (89%)	98 (88,3%)	0,857
História de DM	64 (26%)	32 (27,4%)	0,800
História de IRC em diálise	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
História de infarto prévio	67 (28,2%)	28 (25%)	0,607
História de revascularização prévia	57 (23,3%)	16 (13,8%)	0,036

DM: diabetes mellitus, IRC: insuficiência renal crônica, DAC: doença arterial coronária, HAS: hipertensão arterial sistêmica. Os cálculos estatísticos foram realizados apenas com os dados válidos para cada variável.

A faixa etária ≤ 65 anos predominou (65,4%) no grupo controle ($p= 0,008$), demonstrando que os pacientes mais idosos tiveram maior probabilidade de evoluírem como casos (OR: 1,298 - IC 95%: 1,061–1,587).

Em relação ao tipo de SCA houve diferença significativa entre os grupos ($p < 0,001$) com predomínio do diagnóstico de angina instável nos pacientes controles e do diagnóstico de IAMCSST entre os casos. Infarto agudo de parede anterior predominou entre os pacientes do grupo caso ($p < 0,001$), conferindo um risco 3,890 vezes maior de evoluir como com disfunção cardíaca (95% IC 2,304 a 6,569) em relação aos pacientes sem infarto de parede anterior.

Os pacientes de ambos os grupos estavam, em média, na faixa de sobrepeso (IMC entre 25 e 29 kg/m²) porém, no grupo caso houve uma tendência a um menor IMC ($p = 0,028$). No grupo caso foram admitidos com FC ≥ 90 bpm 40% dos pacientes e no grupo controle apenas 25% ($p= 0,024$). A maioria dos pacientes de ambos os grupos, apresentava-se hipertensa (PAS ≥ 150 mmHg) na admissão hospitalar, entretanto, a proporção de pacientes com PAS < 90 mmHg foi significativamente maior no grupo caso ($p= 0,048$), provavelmente, devido aos pacientes em choque cardiogênico.

O uso de betabloqueadores foi menor no grupo caso ($p= 0,002$), enquanto os IECA/BRA II foram igualmente utilizados pelos grupos ($p= 0,706$).

O risco dos pacientes casos evoluírem para óbito foi 1, 24 vezes maior, em relação aos controles (IC 95%: 1,127- 1,366; $p< 0,001$).

A proporção de pacientes com DC que tinham história de revascularização prévia (13,8%) foi menor que no grupo controle (23,3%); o risco de evoluir com DC foi maior nos pacientes não submetidos à revascularização prévia ($p= 0,036$; OR: 1,687, IC 95%: 1,014 – 2,805).

Não se constatou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de casos e controles quanto ao gênero, presença de sedentarismo, tabagismo, diagnóstico de dislipidemia, histórias de DM, de HAS, de insuficiência renal, familiar de DAC e de infarto prévio, assim como da glicemia e creatinina de admissão e das intervenções de reperfusão precoce durante a internação.

4.2.2. Características gerais dos pacientes com Insuficiência Cardíaca

Dentro do grupo caso, foram inicialmente analisados separadamente os pacientes com insuficiência cardíaca (ICFER e ICFEN) e, apenas o tipo de síndrome coronariana aguda apresentou diferença significativa entre ICFEN e ICFER, havendo predomínio de IAMCSST entre os pacientes com ICFER ($p= 0,028$) – tabelas 3(a e b).

Tab 3a: Características clínicas gerais dos pacientes com insuficiência cardíaca (n=59)

Variáveis	ICFEN (n= 24)	ICFER (n= 35)	P
Sexo			
masculino	13 (54,2%)	21 (60%)	0,790
feminino	11 (45,8%)	14 (40%)	
Faixa etária			
≤65 anos	6 (25%)	16 (45,7%)	0,170
>65 anos	18 (75%)	19 (54,3%)	
Diagnóstico			
AI	8 (33,3%)	5 (14,3%)	0,028
IAMSSST	8 (33,3%)	6 (17,1%)	
IAMCSST	8 (33,3%)	24 (68,6%)	
Infarto de parede anterior	5 (20,8%)	17 (48,5%)	1,000
IMC kg/m ² (± DP)	25,6 (± 4,7)	25 (± 4)	0,867
FC (bpm)			
<60	4 (16,7%)	1 (3%)	0,412
≥ 60 < 90	11 (45,8%)	17 (51,5%)	
≥ 90 < 120	7 (29,2%)	10 (30,3%)	
≥120 <150	2 (8,3%)	4 (12,1%)	
≥150	-	1 (3%)	
PAS (mmHg)			
<90	1 (4,2%)	1 (2,9%)	0,194
≥90 <110	3 (12,5%)	2 (5,9%)	
≥110 <130	4 (16,7%)	9 (26,5%)	
Glicemia			
<100	3 (13,6%)	5 (15,6%)	0,863
≥100 e < 110	3 (13,6%)	7 (21,9%)	
≥110 e <126	6 (27,3%)	8 (25%)	
≥ 126	10 (45,5%)	12 (37,5%)	

Creatinina (mg/dl)			
< 1,5	16 (66,7%)	28 (82,4%)	
≥ 1,5 < 2,5	6 (25%)	6 (17,6%)	0,301
≥ 2,5 < 3,5	-	-	
≥ 3,5 < 4,5	1 (4,2%)	-	
≥ 4,5	1 (4,2%)	-	
Genótipo			
MM	5 (20,8%)	4 (11,4%)	
MT	10 (41,7%)	22 (62,9%)	0,265
TT	9 (37,5%)	9 (25,7%)	
Intervenção	6 (25%)	15 (42,9%)	0,180
Óbitos	8 (33,3%)	7 (20%)	0,362
Medicação			
IECA/BRA II	20 (83,3%)	32 (91,4%)	0,427
Betabloqueador	14 (58,3%)	27 (77,1%)	0,156

ICFEN: insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal. ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. IC ou DSVE: insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica ventricular esquerda assintomática. Outras siglas conforme tabela 2. Os cálculos estatísticos foram realizados apenas com os dados válidos para cada variável, nesta tabela foram computados apenas os pacientes com IC que tiveram avaliação da fração de ejeção.

Tab. 3b: História progressiva e hábitos de vida dos pacientes com IC (n= 72)

Variáveis	ICFEN (n= 24)	ICFER (n= 35)	p
Sedentarismo	21 (87,3%)	33 (94,3%)	0,388
Tabagismo			
Atual	4 (16,7%)	7 (20%)	
Ex – tabagista	8 (33,3%)	20 (57,1%)	0,087
Nunca fumou	12 (50%)	8 (22,9%)	
Diag. dislipidemia	15 (75%)	24 (80%)	0,736

História de DM	11 (50%)	12 (37,5%)	0,411
História de IRC	1 (4,2%)	-	0,407
História familiar DAC	4 (21,1%)	11 (37,9%)	0,341
História de HAS	18 (75%)	22 (66,7%)	0,567
História de infarto prévio	2 (8,7%)	9 (26,5%)	0,170
História de revasc. prévia	2 (8,3%)	5 (14,7%)	0,688

ICFEN: insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal. ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. IC ou DSVE: insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica ventricular esquerda assintomática. Outras siglas conforme tabela 2. Os cálculos estatísticos foram realizados apenas com os dados válidos para cada variável.

4.2.3. Avaliação genética

4.2.3.a. Equilíbrio de Hardy-Weinberg

Foi calculada a frequência esperada dos genótipos do polimorfismo AGT*M235T de acordo com os pressupostos de Hardy-Weinberg. Tabela - 4.

Tab. 4- Frequência dos genótipos do polimorfismo AGT*M235T pelo pressuposto de Hardy-Weinberg.

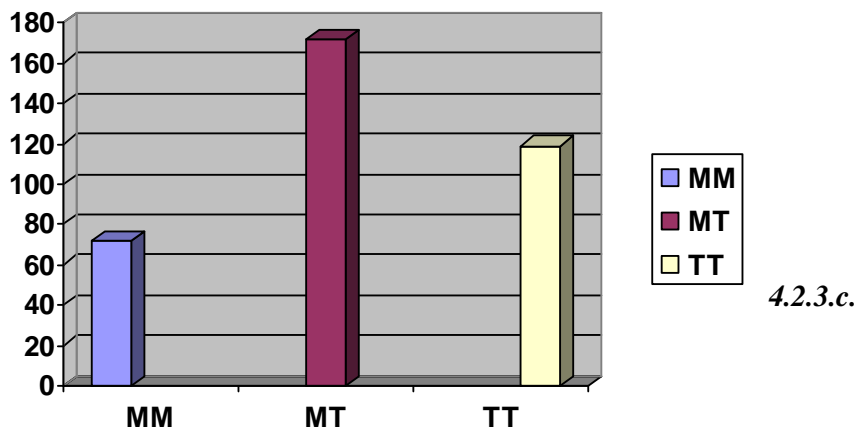
Genótipo AGT*M235T	Observada	Esperada
MM	72	68,6
MT	172	178,6
TT	119	115,8

O teste do qui-quadrado realizado não encontrou diferença significativa entre as frequências esperadas e as observadas dos genótipos do polimorfismo AGT*M235T na população estudada ($p = 0,500$), demonstrando que a mesma está de acordo com o Equilíbrio de Hardy-Weinberg. Não houve, portanto, nesta população, mudanças ou viés de seleção que pudessem alterar as frequências dos genótipos.

4.2.3.b Frequências genótípicas e alélicas

Nos 363 pacientes desta coorte foram observados 20% com genótipo *235MM, 47% com *235MT e 33% com *235TT (figura 7). O alelo *235M esteve presente em 67% e o alelo *235T presente em 80% das observações.

Fig.8: Distribuição dos genótipos do polimorfismo AGT*M235T.



4.2.3.c.

Frequências dos genótipos e alelos na Insuficiência Cardíaca

No grupo de pacientes com disfunção cardíaca, foram analisados separadamente aqueles com insuficiência cardíaca, não havendo diferença significativa na distribuição dos genótipos entre aqueles com ICFEN e ICFER ($p=0,265$) – tabela 5.

Tab. 5: Distribuição dos genótipos nos pacientes com insuficiência cardíaca

Genótipo	ICFER (n= 35)	ICFEN (n= 24)	p valor
MM	4 (11,4%)	5 (20,8%)	0,265
MT	22 (62,9%)	10 (41,7%)	
TT	9 (25,7%)	9 (37,5%)	

As mulheres e os homens não apresentaram diferença significativa nos genótipos de acordo com o tipo de insuficiência cardíaca – tabela 6.

Tab. 6: Distribuição dos genótipos nos pacientes com insuficiência cardíaca, por gênero

	Homens (n= 233)			Mulheres (n= 130)		
	ICFER (n= 21)	ICFEN (n= 13)	p	ICFER (n= 14)	ICFEN (n= 11)	p
AGT*M235T						
MM	4 (19%)	3 (23,1%)		-	2 (18,2%)	
MT	12 (57,1%)	5 (38,5%)	0,546	10 (71,4%)	5 (45,5%)	0,187
TT	5 (23,8%)	5 (38,5%)		4 (28,6%)	4 (36,4%)	

4.2.3.d. Frequências dos genótipos e alelos entre casos e controles

Para detectar possíveis diferenças na distribuição dos genótipos e alelos entre os pacientes que evoluíram com disfunção cardíaca e os controles, realizou-se uma análise comparativa das frequências observadas. Não houve diferença significativa na distribuição dos genótipos do polimorfismo AGT*M235T ($p= 0,165$) e nem na distribuição das frequência dos alelos entre caso e controle- Tabela 7.

Tab. 7: Frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo AGT*M235T nos casos e controles.

Genótipo	Casos (n= 117)	Controles (n= 246)	p valor
MM	17 (14,5%)	55 (22,4%)	
MT	62 (53%)	110 (44,7%)	0,165
TT	38 (32,5%)	81 (32,9%)	
Alelos	Casos (n=117)	Controles (n= 246)	p valor
M	165 (67,1%)	165 (67,1%)	1,000
T	191 (77,6%)	191 (77,6%)	0,902

Analisando os gêneros dentro de cada grupo observamos que a distribuição dos genótipos não difere de forma estatisticamente significante entre homens e mulheres

casos ($p= 0,052$). O mesmo ocorre no grupo controle ($p= 0,785$). A frequência alélica manteve o mesmo comportamento - Tabela 8.

Tab.8: Frequência genotípica e alélica por gênero, nos casos e controles.

Genótipos	Casos (n= 117)			Controles (n= 246)		
	Homens	Mulheres	p	Homens	Mulheres	p
MM	19,7%	6,5%	0,052	21,6%	23,8%	0,785
MT	45,1%	65,2%		46,3%	41,7%	
TT	32,5%	28,3%		32,1%	34,5%	
Alelos						
Alelo M	64,8%	71,7%	0,545	67,9%	65,5%	0,775
Alelo T	80,3%	93,5%	0,061	78,4%	76,2%	0,748

Quando os grupos foram divididos de acordo com o sexo, a distribuição dos genótipos se tornou diferente entre homens e mulheres. Esta diferença foi devido à frequência reduzida do genótipo *235MM (6,5%) entre as mulheres casos. A frequência alélica demonstrou que na verdade houve um predomínio do alelo *235T entre as mulheres casos ($p = 0,016$). Entre os pacientes do sexo masculino, as frequências dos genótipos e alelos foram similares entre casos e controles - Tabela 9.

Tab.9: Genótipos e alelos nos casos e controles segundo o gênero.

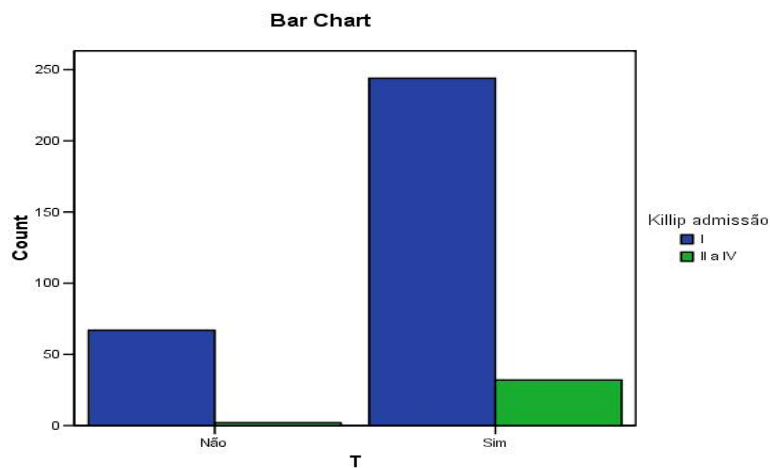
AGT*M235T	Homens (n= 233)			Mulheres (n= 130)		
	Casos (n= 71)	Controles (n= 162)	p	Casos (n=46)	Controles (n= 84)	p
MM	19,7%	21,6%	0,885	6,5%	23,8%	0,013
MT	45,1%	46,3%		65,2%	41,7%	
TT	35,2%	32,1%		28,3%	34,5%	
Alelo M	64,8%	67,9%	0,652	71,7%	65,5%	0,558
Alelo T	80,3%	78,4%	0,862	93,5%	76,2%	0,016

4.2.4. . Frequência genotípica e alélica segundo Killip de admissão.

No momento da admissão hospitalar, apenas 2,9% dos pacientes portadores do genótipo *235MM estavam em classe Killip II a IV enquanto 12,5% dos pacientes *235MT e 10,3% dos pacientes *235TT apresentavam evidências clínicas de IC, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,080$).

Ao analisar a frequência alélica constatou-se que na presença do alelo *235M 9,6% dos pacientes foram admitidos em Killip II a IV, no caso do alelo *235M ausente este percentual se eleva para 10,3%, o que também não foi significativo ($p = 0,850$). Entretanto, na presença do alelo T aproximadamente o dobro (11,6%) dos pacientes foi admitido em classe Killip II a IV em relação à ausência do mesmo, (5,9% ; $p = 0,039$) –
Figura 8.

Fig. 9: Frequência do alelo *235T segundo Killip de admissão.



4.2.5. Comparação dos pacientes por gênero segundo distribuição genotípica e alélica.

4.2.5.a. Genótipos

As distribuições dos genótipos nas mulheres, de acordo com as características clínicas de admissão, estão sumarizadas na tabela 10. No grupo de mulheres casos, não encontramos mulheres jovens com o genótipo *235MM; 69,2% das portadoras do genótipo *235TT estavam na faixa etária menor ou igual a 65 anos, enquanto a maioria das portadoras dos genótipos *235MT e *235MM estavam na faixa etária mais avançada ($p = 0,029$). Entre as mulheres que evoluíram como controle também foi observado predomínio de pacientes mais jovens com genótipos *235TT ($p=0,001$).

Tab. 10: Características clínicas, história prévia e medicação intra-hospitalar nas mulheres (n=130)

Variáveis	Casos (n= 46)				Controles (n = 84)			
	MM	MT	TT	p	MM	MT	TT	p
Faixa etária (anos) ≤ 65	-	33,3%	69,2%	0,029	35%	45,7%	82,8%	0,001
>65	100%	67,7%	30,8%		65%	54,3%	17,2%	
Diagnóstico: AI	66,7%	20%	7,7%		40%	57,1%	51,7%	
IAMSSST	-	23,3%	46,2%	0,119	20%	22,9%	31%	0,359
IAMCSST	33,3%	56,7%	46,2%		40%	20%	17,2%	
Infarto de parede anterior	-	76,9%	23,1%	0,420	14,3%	57,1%	28,6%	0,668
FC (bpm) <60	50%	7,7%	0%		10,5%	9,4%	0%	
$\geq 60 < 90$	50%	42,3%	58,3%	0,288	68,4%	62,5%	73,1%	0,753
$\geq 90 < 120$	-	34,6%	25%		15,8%	25%	23,1%	
$\geq 120 < 150$	-	15,4%	6,7%		-	-	-	
≥ 150	-	0%	-		5,3%	3,1%	3,8%	
PAS (mmHg) <90	-	7,1%	0%		0%	2,9%	0%	
$\geq 90 < 110$	-	3,6%	7,7%		5%	2,9%	0%	
$\geq 110 < 130$	-	10,7%	15,4%	0,628	15%	5,7%	10,3%	0,823

≥ 130 < 150	-	28,6%	7,7%		25%	22,9%	20,7%	
≥ 150	100%	50%	69,2%		55%	65,7%	69%	
<hr/>								
Glicemia(mg/dl) <100	33,3%	21,4%	23,1%		36,8%	29,4%	42,3%	
≥100 e < 110	0%	10,7%	0%		21,1%	8,8%	15,4%	
≥110 e <126	33,3%	21,4%	38,5%	0,799	21,1%	17,6%	11,5%	0,575
≥ 126	33,3%	46,4%	38,5%		21,1%	44,1%	30,8%	
<hr/>								
Creatinina (mg/dl) < 1,5	100%	85,7%	84,6%		100%	91,2%	93,1%	
≥ 1,5 < 2,5	-	10,7%	15,4%		0%	2,9%	3,4%	
≥ 2,5 < 3,5	-	-	-	0,882	0%	2,9%	0%	0,827
≥ 3,5 < 4,5	-	-	-		0%	0%	0%	
≥ 4,5	-	3,6%	-		0%	2,9%	3,4%	
<hr/>								
História de HAS	100%	72,4%	69,2%	0,545	85%	82,4%	92,9%	0,469
<hr/>								
História revascularização	-	25%	18,2%	0,577	31,6%	30,3%	42,9%	0,555
<hr/>								
IECA/BRA	100%	90%	84,6%	0,718	95%	85,7%	93,1%	0,443
Betabloqueador	66,7%	76,7%	76,9%	0,925	75%	85,7%	96,6%	0,086
<hr/>								
História de infarto prévio	-	21,4%	9,1%	0,470	26,3%	21,1%	28,6%	0,794
<hr/>								

AI: angina instável, IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST, IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, HAS: Hipertensão arterial sistêmica, FC: frequência cardíaca, PAS: pressão arterial sistêmica. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA II: bloqueador do receptor de angiotensina II. Os cálculos estatísticos foram realizados apenas com os dados válidos para cada variável.

Não foi observada diferença significativa na distribuição dos genótipos segundo a faixa etária, características clínicas de admissão, história previa de HAS, história de infarto e de revascularização miocárdica, assim como o uso de medicações na internação no sexo masculino. Infarto de parede anterior se associou com os genótipos nos homens do grupo controle ($p= 0,05$), apenas 7,7% dos pacientes *235MM tinham infarto de parede anterior. No grupo caso o comportamento dos genótipos foi semelhante porém o valor de p foi limítrofe ($p= 0,053$)- Tabela 11.

Tab. 11: Características clínicas, história progressa e medicação intra-hospitalar nos homens (n= 233)

Variáveis	Casos (n = 71)				Controles (n = 162)			
	MM	MT	TT	p	MM	MT	TT	p
Faixa etária								
≤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%	
Diagnóstico								
AI	35,7%	25%	32%	0,536	45,7%	49,3%	36,5%	0,538
IAMSSST	21,4%	9,4%	20%		25,7%	20%	21,2%	
IAMCSST	42,9%	65,6%	48%		28,6%	30,7%	42,3%	
Infarto parede anterior	12,9%	61,3%	25,8%	0,053	7,7%	42,3%	50%	0,050
FC (bpm)								
<60	-	7,1%	5%		3,3%	8,5%	6,7%	
≥ 60 < 90	64,3%	57,1%	60%	0,745	83,3%	74,6%	66,7%	0,182
≥ 90 < 120	21,4%	32,1%	30%		3,3%	11,3%	24,4%	
≥ 120 < 150	7,1%	3,6%	5%		10%	4,2%	2,2%	
≥150	7,1%	-	-		-	1,4%	-	
PAS (mmHg)								
<90	-	6,5%	8,7%		3%	-	4%	
≥90 <110	21,4%	9,7%	8,7%		3%	5,3%	2%	
≥110 <130	7,1%	22,6%	13%	0,292	24,2%	16%	14%	0,626
≥130 < 150	35,7%	12,9%	8,7%		15,2%	24%	26%	
≥ 150	35,7%	48,4%	60,9%		54,5%	54,7%	54%	
Glicemia(mg/dl)								
<100	35,7%	12,9%	30,4%		34,3%	33,3%	36,5%	
≥100 e < 110	7,1%	19,4%	17,4%	0,331	14,3%	15,9%	9,6%	0,894
≥110 e <126	14,3%	22,6%	30,4%		25,7%	17,4%	21,2%	
≥ 126	42,9%	45,2%	21,7%		25,7%	33,3%	32,7%	

Creatinina (mg/dl)									
< 1,5	71,4%	74,2%	83,3%		85,3%	85,1%	90,2%		
≥ 1,5 < 2,5	21,4%	19,4%	4,2%		8,8%	8,1%	7,8%		
≥ 2,5 < 3,5	-	3,2%	-	0,408	2,9%	2,7%	-	0,947	
≥ 3,5 < 4,5	-	-	8,3%		-	1,4%	-		
≥ 4,5	7,1%	3,2%	4,2%		2,9%	2,7%	2%		
História de HAS	78,6%	74,2%	77,3%	0,939	77,1%	66,7%	68,1%	0,530	
História revasc. prévia	38,5%	18,8%	44%	0,104	28,6%	22,7%	21,2%	0,708	
Medicação:									
IECA/BRA	II	92,9%	87,5%	100%	0,187	91,4%	88%	90,4%	0,835
Betabloqueador		78,6%	71,9%	76%	0,875	94,3%	88%	86,5%	0,501
História infarto prévio		30,8%	18,8%	44%	0,119	32,4%	23,3%	37,3%	0,230

AI: angina instável, IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST, IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, HAS: Hipertensão arterial sistêmica, FC: frequência cardíaca, PAS: pressão arterial sistêmica. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA II: bloqueador do receptor de angiotensina II. Os cálculos estatísticos foram realizados apenas com os dados válidos para cada variável.

4.2.5.b. Alelos

No grupo controle, a maioria das mulheres portadoras do alelo *235M está na faixa etária mais idosa ($p < 0,001$), e houve predomínio da faixa etária ≤ 65 anos, entre as portadoras do alelo *235T ($p = 0,040$). As mulheres do grupo caso se comportaram da mesma forma em relação ao alelo *235M ($p = 0,022$). A distribuição do alelo *235T nas mulheres caso não apresentou diferença significativa em relação à faixa etária ($p = 0,257$).

As demais características clínicas de admissão, história prévia e medicações na internação não apresentaram diferença significativa em relação aos alelos segundo o gênero, estando sumarizadas na tabela 12.

Tabela 12: Características clínicas de admissão, história prévia e medicação intra-hospitalar nos grupos segundo alelos no sexo feminino.

Variáveis	Casos (n = 46)				Controles (n = 84)			
	Alelo M	p	Alelo T	p	Alelo M	p	Alelo T	p
Faixa etária ≤65	30,3%	0,022	44,2%	0,257	41,8%	< 0,001	62,5%	0,040
(anos) >65	69,7%		55,8%		58,2%		37,5%	
Diagnóstico AI	24,2%		16,3%		50,9%		54,7%	
IAMSSST	21,2%	0,175	30,2%	0,092	21,8%	0,484	26,6%	0,150
IAMCSST	54,5%		53,5%		27,3%		18,8%	
FC (bpm) <60	10,7%		5,3%		9,8%		5,2%	
≥ 60 < 90	42,9%	0,597	47,4%	0,111	64,7%	0,433	67,2%	0,751
≥ 90 < 120	32,1%		31,6%		21,6%		24,1%	
≥ 120 < 150	14,3%		0%		3,9%		3,4%	
≥ 150	-		15,8%		-		-	
PAS (mmHg) <90	6,5%		4,9%		1,8%		1,6%	
≥90 <110	3,2%	0,510	4,9%	0,694	3,6%	0,766	1,6%	0,678
≥110 <130	9,7%		12,2%		9,1%		7,8%	
≥130 < 150	25,8%		22%		23,6%		21,8%	
≥ 150	54,8%		56,1%		61,8%		67,2%	
Glicemia(mg/dl) <100	22,6%		22%		32,1%		35%	
≥100 e < 110	9,7%	0,532	7,3%	0,920	13,2%	0,735	11,7%	0,474
≥110 e <126	22,6%		26,8%		18,9%		15%	
≥ 126	45,2%		43,9%		35,8%		38,3%	
Creatinina (mg/dl) < 1,5	87,1%		85,4%		94,4%		92,1%	
≥ 1,5 < 2,5	9,7%	0,709	12,2%	0,776	1,9%	0,816	3,2%	0,639
≥ 2,5 < 3,5	0%		0%		0%		0%	
≥ 3,5 < 4,5	0%		0%		1,9%		1,6%	
≥ 4,5	3,2%		2,4%		1,9%		3,2%	
Infarto parede anterior	55,6%	1,000	56,5%	0,458	33,3%	1,000	50%	0,158
História de HAS	75%	0,721	71,4%	0,553	83,3%	0,316	87,1%	1,000
História revasc. prévia	12,5%	1,000	11,9%	1,000	30,8%	0,330	36,1%	0,789
IECA/BRA II	90,9%	0,612	76,7%	1,000	89,1%	0,708	89%	0,673
Betabloqueador	75,8%	1,000	88,4%	1,000	81,8%	0,088	90,6%	0,121
História infarto prévio	19,4%	0,654	17,9%	1,000	23,1%	0,599	24,6%	1,000

AI: angina instável, IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST, IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, HAS: Hipertensão arterial sistêmica, FC: frequência cardíaca, PAS: pressão arterial sistêmica. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA II: bloqueador do receptor de angiotensina II. Os cálculos estatísticos foram realizados apenas com os dados válidos para cada variável.

As características clínicas de admissão, história prévia e medicação intra-hospitalar não apresentaram diferença significativa em relação aos alelos em ambos os grupos, no sexo masculino. Tabela – 13.

Tab 13: Características clínicas de admissão, história prévia e medicação hospitalar segundo alelos no sexo masculino.

Variáveis	Casos (n = 71)				Controles (n = 162)				
	Alelo M	p	Alelo T	p	Alelo M	p	Alelo T	p	
Faixa etária	≤ 65 anos	54,3%	0,803	61,4%	0,132	67,3%	0,269	70,9%	0,836
	> 65 anos	45,7%		38,6%		32,7%		29,1%	
Diagnóstico AI		28,3%		28,1%		48,2%		44,1%	
IAMSSST		13%	0,631	14%	0,582	21,8%	0,265	20,5%	0,689
IAMCSST		58,7%		57,9%		30%		35,4%	
Infarto parede anterior		85,2%	0,390	84,4%	0,302	39,4%	0,178	53,3%	0,082
FC (bpm)	<60	4,8%		6,3%		6,9%		7,8%	
	≥ 60 < 90	59,5%	0,975	58,3%	0,295	77,2%	0,121	71,6%	0,166
	≥ 90 < 120	28,6%		31,3%		8,9%		16,4%	
	≥ 120 < 150	4,8%		4,2%		5,9%		3,4%	
	≥ 150	2,4%		0%		1,0%		0,9%	
PAS (mmHg)	<90	4,4%		7,4%		0,9%		1,6%	
	≥90 <110	13,3%	0,561	9,3%	0,084	4,6%	0,547	4%	0,616
	≥110 <130	17,8%		18,5%		18,5%		15,2%	
	≥ 130 < 150	20%		11,1%		21,3%		24,8%	
	≥ 150	44,4%		53,7%		54,6%		54,4%	
Glicemia(mg/dl)	<100	20%		20,4%		33,7%		34,7%	
	≥100 e < 110	15,6%	0,229	18,5%	0,460	15,4%	0,802	13,2%	0,781

≥ 110 e < 126	17,8%		24,1%		20,2%		19%	
≥ 126	46,7%		37%		30,8%		33,1%	
Creatinina (mg/dl) $< 1,5$	73,3%		78,2%		85,2%		87,2%	
$\geq 1,5 < 2,5$	20%	0,126	12,7%	0,786	8,3%	0,719	8%	0,964
$\geq 2,5 < 3,5$	2,2%		1,8%		2,8%		1,6%	
$\geq 3,5 < 4,5$	-		3,6%		0,9%		0,8%	
$\geq 4,5$	4,4%		3,6%		2,8%		2,4%	
História de HAS	75,6%	1,000	75,5%	1,000	70,2%	0,849	67,2%	0,301
História revasc. prévia	17,4%	0,736	12,3%	0,209	24,5%	0,695	22%	0,499
IECA/BRA II	89,1%	0,154	93%	1,000	89,1%	1,000	89%	1,000
Betabloqueador	73,9%	1,000	73,7%	1,000	90%	0,594	87,4%	0,367
História infarto prévio	22,2%	0,101	29,8%	1,000	26,2%	0,193	29%	0,833

AI: angina instável, IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST, IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, HAS: Hipertensão arterial sistêmica, FC: frequência cardíaca, PAS: pressão arterial sistêmica. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA II: bloqueador do receptor de angiotensina II. Os cálculos estatísticos foram realizados apenas com os dados válidos para cada variável.

4.3. Regressão Logística.

Para avaliar as interações de fatores clínicos e genéticos no risco de desenvolver disfunção cardíaca (DC) durante a internação hospitalar, analisamos simultaneamente o perfil genético e clínico dos pacientes com e sem DC através da regressão logística pela técnica *Stepwise Forward (Conditional)*.

Inicialmente entraram nos modelos todas as variáveis avaliadas em todos os 363 pacientes. As variáveis história de HAS e PAS assim como genótipos e alelos, entraram separadamente nos modelos, evitando que uma variável anulasse o efeito da outra devido a redundância de informação. Em cada modelo, o número total de pacientes variou de acordo com a perda de informação de cada variável; iniciamos a análise com nível de significância alfa de entrada e saída de 0,05.

No modelo abaixo (tabela 14), que incluiu os genótipos como variável de entrada, o risco de evoluir com DC foi menor nos pacientes admitidos com diagnóstico de angina instável e IAMSSST em relação ao diagnóstico de IAMCSST. A frequência cardíaca de faixa etária, frequência cardíaca, PAS, tabagismo, diagnóstico, genótipos e alelos, sexo, revascularização prévia, infarto prévio, história de HAS, creatinina, glicemia admissão <90 bpm também reduziu o risco do desfecho. Ex/não – tabagismo se associou com maior risco de evoluir com DC. Os genótipos não foram selecionados na saída do modelo.

Tab 14: Modelo de regressão logística com 345 pacientes com todas as variáveis (R^2 0,274)

Variáveis	p	OR	95% IC
Angina instável	< 0,001	0,252	0,144 a 0,442
IAMSSST	0,002	0,356	0,188 a 0,674
FC <90 bpm	0,002	0,500	0,323 a 0,774
Ex/não tabagismo	0,004	2,124	1,275 a 3,538

70,8% acertos totais: 84,7%(DC não) e 41,2%(DC sim). Neste modelo os genótipos compuseram as variáveis de entrada.

No modelo apresentado na tabela 15, que incluiu os alelos e não os genótipos do AGT*M235T, as variáveis mantiveram o mesmo comportamento e os alelos também não foram selecionados como variáveis de saída.

Tab 15: Modelo de regressão logística com 345 pacientes com todas as variáveis R^2 0,282

Variáveis	p	OR	95% IC
Angina instável	< 0,001	0,482	0,143 a 0,430
IAMSSST	0,002	0,371	0,199 a 0,692
FC < 90 bpm	0,001	0,478	0,311 a 0,734
Ex/não tabagismo	0,002	2,154	1,312 a 3,537

70,8% acertos totais: 84,1%(DC não) e 43%(DC sim). Neste modelo os alelos compuseram as variáveis de entrada.

Passando a utilizar nível de significância alfa de entrada de 0,10 e saída do modelo de 0,05, a ausência do alelo T foi selecionada (tabela 16), entretanto o valor de p foi maior que 0,05 e o intervalo de confiança incluiu o valor de 1. Neste modelo o diagnóstico de angina instável e de IAMSSST, assim como a frequência cardíaca foram fatores associados a menor risco de evoluir com DC, semelhante ao observado na tabela 16.

Tab 16: Modelo de regressão logística com 345 pacientes com todas as variáveis R^2 0,292

Variáveis	P	OR	95% IC
Angina instável	< 0,001	0,252	0,145 a 0,438
IAMSSST	0,002	0,377	0,201 a 0,705
Alelo T (não ter)	0,082	0,568	0,300 a 1,075
Ex/não tabagismo	0,001	2,307	1,393 a 3,821
FC <90 bpm	0,002	0,508	0,328 a 0,787

73% acertos totais: 88,5%(DC não) e 40,2%(DC sim).

Realizando o modelo de regressão logística com nível de significância de 0,05 na entrada das variáveis e de 0,10 para a saída das mesmas (tabela 17), foi encontrado para um valor de R^2 de 0,312, 71,5% de acertos totais com 94,1% (DC não) e 17,1% (DC sim). O diagnóstico de angina instável, não ter alelo T e a faixa de creatinina < 1,5 mg/dl foram fatores capazes de prever o menor risco de evoluir com DC. Não podemos afirmar que a faixa de creatinina $\geq 1,5$ e <2,5 mg/dl confere risco aumentado, pois o intervalo de confiança inclui o 1.

Tab 17: Modelo de regressão logística com 345 pacientes, R^2 0,312 com 71,5% acertos totais

Variáveis	P	OR	95% IC
Angina instável	0,004	0,416	0,231 a 0,750
Alelo T (não ter)	0,044	0,448	0,205 a 0,978
Fx. Creatinina < 1,5 mg/dl	0,012	0,597	0,399 a 0,892
Fx. Creatinina $\geq 1,5$ <2,5 mg/dl	0,063	2,424	0,952 a 6,175

Realizando a regressão logística separadamente de acordo com o sexo foi observado diferença entre as variáveis que permaneceram nos modelos no sexo masculino e feminino. O modelo com melhor poder explicativo da influência das variáveis no desfecho nos homens (tabela 18), revelou que o tipo de SCA na admissão se associou a menor risco de DC: o risco é menor na angina instável que no IAMSSST e este é menor que o risco no IAMCSST; a faixa de creatinina < 1,5 mg/dl também esteve associada ao melhor prognóstico.

Tab 18: Modelo de regressão logística nos homens, R^2 0,368, com 74,7% acertos totais

Variáveis	p	OR	95% IC
Angina instável	0,026	0,419	0,195 a 0,899
IAMSSST	0,010	0,188	0,053 a 0,676
Fx. Creatinina < 1,5 mg/dl	0,025	0,533	0,307 a 0,925

Entre as regressões realizadas apenas no sexo feminino, o modelo com melhor poder preditor (tabela 19) incluiu diagnóstico de angina instável como fator de redução de risco de DC e realização de intervenção de reperfusão precoce como preditor de pior prognóstico.

Tab 19: Modelo de regressão logística nas mulheres. R^2 0,284, com 68,5% acertos totais

Variáveis	p	OR	95% IC
Angina instável	< 0,001	0,161	0,074 a 0,350
IAMSSST	0,074	0,520	0,253 a 1,067
Intervenção	0,027	2,239	1,097 a 4,572

Ao retirarmos a variável tabagismo do modelo (tabela 20), e avaliarmos os 345 pacientes (toda a população, sem dividir por sexo), com os genótipos nas variáveis de entrada do modelo, o risco de evoluir com DC foi reduzido nos pacientes com angina instável, com FC < 90 bpm e faixa etária <65 anos, porém o intervalo de confiança (IC) da faixa etária incluiu o valor 1, não permitindo valorizar esta variável. A faixa de creatinina $\geq 1,5$ e < 2,5 mg/dl conferiu um risco 3,121 vezes maior para predizer DC. O comportamento das variáveis foi semelhante quando foram usados alelos no lugar dos genótipos e também quando de realizou modelos separadamente por sexo.

Tab 20: Modelo com 345 pacientes, com genótipo e sem tabagismo na entrada.

Variáveis	p	OR	95% IC
Faixa etária < 65 anos	0,064	0,636	0,394 a 1,027
FC <90 bpm	0,009	0,514	0,313 a 0,846
Angina instável	< 0,001	0,360	0,213 a 0,610
Creatinina $\geq 1,5$ < 2,5 mg/dl	0,013	3,121	1,276 a 7,631

R² 0,278, com 70,1% acertos totais

Os genótipos do angiotensinogênio, na interação com as demais variáveis, não permaneceram em nenhum modelo de regressão logística até o final demonstrando que não acrescentaram informações às variáveis clínicas. A ausência do alelo *235T sugeriu ser um fator protetor em relação a evolução com disfunção cardíaca isquêmica aguda conforme descrito na tabela 20.

Inclusão de novas variáveis

Na tentativa de refinar as análises de Disfunção Cardíaca, incluímos duas novas variáveis de entrada do modelo: o diagnóstico de infarto de parede anterior e o uso dos medicamentos (IECA/BRAII e betabloqueadores) durante a internação. O total de pacientes com informações para todas as variáveis passou a ser de 293, levando, portanto, a uma perda considerável de pacientes na amostra.

Inicialmente rodamos modelos para disfunção cardíaca, apenas com as variáveis clínicas, com nível de significância de 0,05 na entrada das variáveis e de 0,10 para a saída das mesmas (Tabela 21). Foi encontrado um valor de R^2 0,310, com 74,1% de acertos totais, incluindo infarto de parede anterior como fator preditor de pior prognóstico; uso de betabloqueador durante a internação e tabagismo atual (em relação a ex-tabagismo) foram fatores atenuantes de risco. Não podemos afirmar que não tabagismo reduz o risco de evoluir com DC, em relação ao ex-tabagismo, porque o valor de p não foi significativo e o intervalo de confiança incluiu o valor 1.

Em seguida acrescentou-se aos modelos os genótipos ou os alelos separadamente; em ambos os casos eles não acrescentaram informações às variáveis clínicas presentes logo, não participaram das variáveis de saída.

Tab 21 Modelo de regressão logística em ambos os sexos, com 293 pacientes.

Variáveis	p	OR	95% IC
Infarto de parede anterior	< 0,001	4,337	2,292 a 8,207
Betabloqueador	< 0,001	0,403	0,266 a 0,612
Não tabagista	0,283	0,720	0,395 a 1,311
Tabagismo atual	0,004	0,398	0,212 a 0,748

R^2 0,310, com 74,1% acertos totais. O modelo não sofreu alterações quando usado apenas variáveis clínicas ou acrescentado genótipos ou alelos.

A seguir, utilizamos nível de significância de 0,10 para entrada e saída das variáveis nos modelos, obtendo um R^2 0,336 com 75,1% de acertos totais. Neste modelo o alelo *235T participou das variáveis de entrada, porém não foi selecionado como variável de saída. Foram selecionadas apenas: infarto de parede anterior (conferindo incremento no risco de DC em 4,590 vezes - $p < 0,001$), glicemia de jejum < 100 mg/dl, ($p = 0,022$), uso de betabloqueador durante a internação ($p = 0,001$) e tabagismo atual (comparado com ex tabagismo - $p = 0,014$), estas três últimas variáveis como redutoras do risco de evoluir com disfunção cardíaca (tabela 22). O mesmo padrão se repetiu com os genótipos no lugar dos alelos na entrada do modelo.

Tab 22: Modelo de regressão logística em ambos os sexos, com 293 pacientes.

Variáveis	p	OR	95% IC
Infarto de parede anterior	$< ,001$	4,590	2,406 a 8,758
Glicemia < 100 mg/dl	0,022	0,469	0,244 a 0,898
Betabloqueador	$< 0,001$	0,403	0,266 a 0,612
Não tabagista	0,283	0,720	0,395 a 1,311
Tabagismo atual	0,014	0,443	0,231 a 0,847

R^2 0,310, com 74,1% acertos totais. Os alelos compuseram as variáveis de entrada.

Realizando modelos com os genótipos como variáveis de entrada, e tendo como nível de significância de entrada e saída 0,10, obteve-se um R^2 0,350 com 75,1% de acertos totais; diagnóstico de admissão de infarto agudo do miocárdio (em relação a angina instável) incrementou o risco em 1,809 vezes ($p = 0,030$), infarto de parede anterior conferiu um risco 3,244 vezes maior de evoluir com disfunção cardíaca ($p = 0,001$) e creatinina sérica de admissão $\geq 1,5$ mg/dl aumentou o risco em 2,141 vezes ($p = 0,045$). O uso de betabloqueador durante a internação hospitalar, a faixa de FC ≥ 60 e < 90 bpm ($p = 0,002$) e o tabagismo atual (em relação ao ex-tabagismo) foram fatores associados a menor risco de DC (Tabela 23). O genótipo porém, não acrescentou informações as variáveis clínicas.

Tab 23: Modelo de regressão logística em ambos os sexos, com 293 pacientes, R^2 0,350

Variáveis	p	OR	95% IC
Infarto de parede anterior	0,001	3,244	1,595 a 6,595
Diagnóstico de infarto	0,030	1,809	1,058 a 3,095
Betabloqueador	0,030	0,490	0,257 a 0,933
Faixa de FC $\geq 60 < 90$ bpm	0,002	0,475	0,299 a 0,753
Tabagismo atual	0,012	0,449	0,241 a 0,836
Faixa de creat. $\geq 1,5$ mg/dl	0,045	2,141	1,016 a 4,515

75,1% acertos totais. Os genótipos compuseram as variáveis de entrada

Realizando regressões logísticas separadamente por gênero, para selecionar as variáveis com melhor poder preditor de disfunção cardíaca, observou-se no sexo feminino que, o modelo utilizando genótipos nas variáveis de entrada, com nível de significância para entrada de 0,05 e saída 0,10 apresentou R^2 0,346, com 72% de acertos totais: angina instável na admissão hospitalar reduziu o risco de DC nas mulheres ($p=0,001$) assim como o genótipo *235MM, este porém, com um nível de significância limítrofe ($p=0,055$) – Tabela 24.

Tab 24: Modelo de regressão logística para DC no sexo feminino com 100 pacientes.

Variáveis	p	OR	95% IC
Angina Instável	0,001	0,180	0,680 a 0,476
*235MM	0,055	0,222	0,048 a 1,033

R^2 0,346, com 72% de acertos totais. Os genótipos fizeram parte das variáveis de entrada.

Ao substituir os genótipos pelos alelos como variáveis de entrada no modelo, apenas o diagnóstico de angina instável na admissão hospitalar se manteve ($p=0,001$), os alelos não acrescentaram informação clínica (R^2 0,274, 66% de acertos totais).

Tornando o modelo mais flexível (0,10 para entrada e saída das variáveis), manteve-se apenas angina instável no modelo rodado somente com variáveis clínicas e

naquele com genótipos. Realizando modelo com alelos nas variáveis de entrada (R^2 0,243, 68% de acertos totais), intervenção de reperfusão precoce ($p= 0,053$) aumentou em 2,889 vezes o risco de DC nas mulheres porém, o intervalo de confiança incluiu o valor 1, o mesmo ocorreu com faixa de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl ($p= 0,106$). O uso de IECA/BRA II foi um fator redutor de risco de DC neste modelo ($p < 0,001$)- Tabela 25.

Tab 25: Modelo de regressão logística para DC no sexo feminino com 100 pacientes., R^2 0,243

Variáveis	p	OR	95% IC
Intervenção	0,053	2,889	0,988 a 8,446
IECA/BRA II	< 0,001	0,352	0,208 a 0,593
Faixa de creat. $\geq 1,5$ mg/dl	0,106	3,250	0,780 a 13,543

68% de acertos totais. Os alelos fizeram parte das variáveis de entrada.

No sexo masculino os modelos inicialmente foram rodados apenas com as variáveis clínicas, com nível de significância de 0,05 para entrada e 0,10 para saída no modelo, a seguir acrescentou-se separadamente genótipos e alelos na entrada. O modelo permaneceu inalterado em todas as possibilidades descritas, com R^2 0,382, 75% de acertos totais: infarto de parede anterior aumentou o risco de DC nos homens em 5,158 vezes ($p < 0,001$), uso de betabloqueador durante a internação hospitalar ($p < 0,001$) e tabagismo atual (em relação ao ex-tabagismo – $p= 0,002$), foram fatores associados ao menor risco de DC – Tabela 26.

Tab 26: Modelo de regressão logística para DC no sexo masculino com 193 pacientes. R^2 0,382

Variáveis	p	OR	95% IC
Infarto de parede anterior	< 0,001	5,158	2,400 a 11,089
Betabloqueador	< 0,001	0,403	0,246 a 0,661
Tabagismo atual	0,002	0,277	0,125 a 0,661
Não tabagismo	0,104	0,467	0,186 a 1,171

com 75% de acertos totais. O modelo foi idêntico com alelos ou genótipos nas variáveis de entrada.

Tornando o modelo mais flexível (0,10 para entrada e saída das variáveis) obtivemos R^2 0,397 com 77,7% de acertos totais. As variáveis infarto de parede anterior, betabloqueador e tabagismo atual permaneceram no modelo, que foi acrescido de glicemia de jejum < 100 mg/dl ($p= 0,023$), esta última como fator redutor do risco de DC nos homens – Tabela 27

Tab 27: Modelo de regressão logística para DC no sexo masculino com 193 pacientes. R^2 0,397

Variáveis	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

77,7% de acertos totais. O modelo foi idêntico com alelos ou genótipos nas variáveis de entrada.

Insuficiência Cardíaca

Foram realizadas novas regressões logísticas utilizando como desfecho a insuficiência cardíaca (independente da função sistólica ventricular esquerda). Inicialmente rodamos modelos apenas com variáveis clínicas, nível de significância de 0,05 na entrada e 0,10 na saída das variáveis. Obteve-se R^2 0,580 com 82,9% de acertos totais: intervenção de reperfusão precoce ($p= 0,001$) aumentou o risco de IC; por outro lado, o uso de betabloqueador ($p < 0,001$), o diagnóstico de angina instável na admissão hospitalar ($p= 0,009$) e tabagismo atual (em relação a ex tabagista- $p < 0,001$) foram fatores atenuantes de risco de evoluir com IC. O acréscimo dos genótipos ou dos alelos do AGT*M235T, não alterou o modelo – tabela 28.

Tab 28: Modelo de regressão logística para IC geral com 293 pacientes R² 0,580

Variáveis	p	OR	95% IC
Intervenção	0,001	3,623	1,670 a 7,861
Betabloqueador	< 0,001	0,317	0,169 a 0,593
Tabagismo atual	< 0,001	0,224	0,097 a 0,515
Angina Instável	0,009	0,381	0,185 a 0,786

R² 0,580, com 82,9% de acertos totais. O modelo foi idêntico com alelos ou genótipos nas variáveis de entrada.

Quando foi utilizado nível de significância de 0,10 para entrada e saída das variáveis, o modelo com genótipos manteve-se idêntico ao anteriormente descrito (tabela 29) porém, o modelo com alelos obteve maior valor de R² (0,634) com 86,3% de acertos totais. As variáveis intervenção de reperfusão precoce e uso de betabloqueador mantiveram o mesmo padrão do modelo apresentado na tabela 29; faixa etária > 65 anos aumentou o risco de IC em 1,808 vezes (p= 0,055) assim como infarto de parede anterior (p= 0,012); FC < 90 bpm e glicemia de jejum < 100 mg/dl se associaram a menor risco de IC nesta amostra- Tabela 29.

Tab 29: Modelo de regressão logística para IC geral com 293 pacientes.

Variáveis	p	OR	95% IC
Faixa etária > 65 anos	0,055	1,807	0,987 a 3,306
Infarto de parede anterior	0,012	2,826	1,259 a 6,345
Intervenção	< 0,001	4,514	2,018 a 10,099
Betabloqueador	0,031	0,374	0,153 a 0,916
FC < 90 bpm	0,006	0,232	0,082 a 0,655
Glicemia <100 mg/dl	0,018	0,339	0,138 a 0,831

R² 0,634, com 86,3% de acertos totais. O modelo teve os alelos nas variáveis de entrada.

No sexo feminino, o modelo com nível de significância de 0,05 na entrada e 0,10 na saída das variáveis, obteve valor de R^2 0,582 com 84% de acertos totais. Intervenção ($p= 0,004$) se associou ao aumento do risco de IC nas mulheres, enquanto faixa de creatinina $< 1,5$ mg/dl ($p= 0,199$) e uso de IECA/BRA II ($p= 0,044$) foram fatores de menor risco – tabela 30.

Tab 30: Modelo de regressão logística para IC no sexo feminino com 100 pacientes R^2 0,582,

Variáveis	p	OR	95% IC
Intervenção	0,004	6,210	1,812 a 21,284
IECA/BRA II	0,044	0,240	0,060 a 0,963
Creatinina $< 1,5$ mg/dl	0,199	0,438	0,125 a 1,543

84% de acertos totais. O modelo manteve-se idêntico usando alelos ou genótipos nas variáveis de entrada.

Ao modificar o nível de significância do modelo para 0,10 na entrada e saída das variáveis, passou-se a ter R^2 0,613 com 85% de acertos totais. Intervenção e creatinina $> 1,5$ mg/dl se associaram ao incremento no risco de IC nas mulheres. A $FC \geq 60$ e < 120 bpm foi redutora do risco de IC - Tabela 31.

Tab 31: Modelo de regressão logística para IC no sexo feminino com 100 pacientes R^2 0,613,

Variáveis	p	OR	95% IC
Intervenção	0,004	6,540	1,833 a 23,331
$FC \geq 60$ e < 90 bpm	0,013	0,105	0,018 a 0,616
$FC \geq 90$ e < 120 bpm	0,022	0,095	0,013 a 0,710
Creatinina $> 1,5$ mg/dl	0,025	25,124	1,486 a 424,701

85% de acertos totais. O modelo manteve-se idêntico usando alelos ou genótipos nas variáveis de entrada.

No sexo masculino, o modelo com nível de significância de 0,05 de entrada e 0,10 de saída apresentou R^2 0,644 com 84,5% de acertos totais. Intervenção de reperfusão precoce ($p < 0,001$) aumentou 6,343 vezes o risco de evoluir com IC no sexo masculino, e uso de betabloqueador, tabagismo atual (em relação a ex tabagismo) e glicemia < 100 mg/dl reduziram o risco de IC – Tabela 32.

Tab 32: Modelo de regressão logística para IC no sexo masculino com 193 pacientes R^2 0,644

Variáveis	p	OR	95% IC
Intervenção	<0,001	6,343	2,252 a 17,867
Betabloqueador	< 0,001	0,187	0,090 a 0,387
Não tabagista	0,615	0,761	0,263 a 2,203
Tabagista atual	0,002	0,159	0,050 a 0,508
Glicemia < 100 mg/dl	0,027	0,258	0,077 a 0,859

84,5% de acertos totais. O modelo manteve-se idêntico usando alelos ou genótipos nas variáveis de entrada.

Utilizando um modelo com maior flexibilidade (0,10 na entrada e saída das variáveis) obteve-se R^2 0,655 com 85,5% de acertos totais. Intervenção de reperfusão precoce se associou a risco aumentado de IC nos homens, o infarto de parede anterior teve um valor de p não significativo assim como o não tabagismo; uso de betabloqueador, tabagismo atual e glicemia < 100 mg/dl foram fatores associados a menor risco de IC nos homens - Tabela 33.

Tab 33: Modelo de regressão logística para IC no sexo masculino com 193 pacientes R^2 0,655

Variáveis	p	OR	95% IC
Infarto de parede anterior	0,069	2,407	0,934 a 6,202
Intervenção	0,004	4,986	1,678 a 14,813
Betabloqueador	< 0,001	0,180	0,087 a 0,373
Não tabagista	0,493	0,679	0,225 a 2,054
Tabagista atual	0,001	0,132	0,039 a 0,448
Glicemia < 100 mg/dl	0,014	0,207	0,059 a 0,730

85,5% de acertos totais. O modelo manteve-se idêntico usando alelos ou genótipos nas variáveis de entrada.

5. DISCUSSÃO

Prevalência dos genótipos

As frequências dos genótipos e alelos do polimorfismo AGT*M235T têm sido diferentes nos diversos trabalhos publicados em decorrência das características da população estudada. Considerando a heterogeneidade da miscigenação brasileira, era esperado que encontrássemos diferenças entre as distribuições dos genótipos nas diversas regiões do país.

Em nossa amostra as frequências do genótipo *235TT foram semelhantes as encontradas por Freitas e cols (2006) em estudo epidemiológico de HAS primária em pacientes ambulatoriais no município do Rio de Janeiro (MM 26%, MT 40% e TT 34%) e em populações ribeirinhas de Santa Izabel do Rio Negro/AM (MM 8%, MT 61% e TT 31%), entretanto nesta última população o genótipo 235*MM foi menos frequente que em nosso trabalho.

Pereira e cols (2003) em Vitória, ES, em estudo populacional, sobre fatores de risco cardiovascular, encontrou 19,84% MM, 44,25% MT e 35,90% TT. Batalla e col (2000) investigando pacientes jovens (até 55 anos), com primeiro infarto do miocárdio, na Espanha, observaram uma frequência genotípica de 24% MM, 45% MT e 31% TT, ambos com frequências semelhantes a nossa.

Outros estudos, entretanto, encontraram prevalências dos genótipos diferentes da observada no presente trabalho, especialmente em relação ao genótipo *235TT, como: Araújo e col (2005) em Minas Gerais, que estudando pacientes com DAC (com e sem infarto do miocárdio) e controles, encontraram nos casos uma distribuição dos

genótipos do angiotensinogênio de 41,2% MM, 50,2% MT e 8,5% TT e nos controles 41,3% , 49% e 9,6%, respectivamente; Pilbrow e cols (2007) avaliando mortalidade na insuficiência cardíaca na Nova Zelândia, observaram uma frequência genotípica de 34% MM, 47% MT e 19%TT e Bauters et al (2007) na França, que investigando disfunção ventricular esquerda após o primeiro infarto do miocárdio de parede anterior observaram a seguinte distribuição: 32%MM, 53%MT e 15% TT.

Análise dos desfechos

Conforme publicado previamente por este grupo (Reis, 2007) acredita-se, pela metodologia utilizada, que os casos observados representam uma amostra dos pacientes atendidos no setor público e privado do município de Niterói pois, nos cinco hospitais que completaram 12 meses de inclusão, ocorreram 63% dos óbitos registrados nesse município com o diagnóstico de SCA (CID I.20 a I.24) no período do estudo; e, nos três hospitais públicos incluídos, encontravam-se 74% em 2004, e 92% em 2005, das AIH pagas com esses diagnósticos.

A não aferição sistemática da fração de ejeção, em todos os pacientes, nos cinco hospitais participantes desta pesquisa foi uma limitação. Apenas 79% dos 363 pacientes tiveram cálculo da fração de ejeção ao ecocardiograma e em apenas 41% dos pacientes foi realizada ventriculografia para avaliação da função sistólica na angiografia coronariana, de forma semelhante ao observado em estudos de sobrevivência como o de Hasdai e col (2002) onde 60% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio tiveram sua função ventricular esquerda avaliada e o estudo GRACE (Steg et al, 2004) no qual 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. No ensaio clínico VALIANT, o subestudo que investigou o risco de morte súbita em

pacientes com infarto do miocárdio complicado por IC ou DSVE ou ambos, 77% dos pacientes tiveram avaliada a fração de ejeção e destes, 78,6% tinham disfunção sistólica ventricular esquerda (fração de ejeção $\leq 40\%$).

Em nossa amostra, 20% dos pacientes apresentaram clinicamente insuficiência cardíaca (sendo 49% com ICFER e 33% com ICFEN, os 18% demais não tiveram a fração de ejeção avaliada) e, 12% DSVE assintomática. Nossos dados diferem do estudo epidemiológico realizado em Olmsted County Minnesota onde, uma coorte de 1537 pacientes com primeiro infarto do miocárdio foi seguida por um período de 7,6 anos para investigar a incidência de insuficiência cardíaca pós infarto. Em torno de 36% dos pacientes apresentaram IC, mas a avaliação sistemática da fração de ejeção não ocorreu impossibilitando a análise da contribuição da disfunção sistólica na insuficiência cardíaca pós infarto (Hellermann et al, 2003).

Conforme observado nos estudos VALIANT e GRACE, pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca ou ambos, após infarto agudo do miocárdio ou angina instável, apresentam elevado risco de morbi-mortalidade. Face a esses dados, optamos por analisar nesse estudo um desfecho composto de IC ou DSVE (pelo menos uma condição presente), ou seja, disfunção cardíaca.

Em nossa amostra, à semelhança destes estudos, a mortalidade foi significativamente maior no grupo de pacientes com disfunção cardíaca (21,4%) em relação aos controles (3,4%) - $p < 0,001$.

Houve predomínio do sexo masculino (64%), semelhante ao observado no INTERHEART *Study* que investigou fatores de risco para infarto agudo do miocárdio em 52 países (Yusuf et al, 2004) no qual 74,9% dos pacientes eram do sexo masculino

e, ao estudo de Minas Gerais que investigou polimorfismos do SRAA no risco de apresentar evento isquêmico coronariano agudo (Araújo et al, 2005) com 64% da amostra pertencente ao sexo masculino. Nossos pacientes eram tão idosos (62 ± 12 anos) quanto os pacientes do INTERHEART (59 ± 12 anos) e os do estudo de Minas Gerais (62 ± 10 anos), porém mais idosos que os do estudo AFIRMAR que avaliou fatores de risco de IAM em 1279 pacientes em 51 cidades brasileiras (Piegas et al, 2003), no qual a idade média dos pacientes com IAM foi 53 (44-63) anos.

Em nosso estudo, 10% dos pacientes já apresentavam sinais de insuficiência cardíaca (classe Killip II a IV) no momento da admissão, semelhante ao observado no estudo GRACE (Steg et al, 2004) no qual 13% dos pacientes foram admitidos em insuficiência cardíaca (Killip II e III). Deve-se ressaltar que o estudo GRACE excluiu os pacientes admitidos em Killip IV, diferentemente do presente estudo.

É importante destacar que a maioria dos nossos pacientes que evoluiu com IC ou DSVE durante a internação, foi admitida em classe Killip I, apenas 31% dos pacientes com disfunção cardíaca (casos) chegaram ao hospital com sinais e sintomas de IC. Habitualmente, o paciente que chega a unidade de emergência em classe Killip I é avaliado como um paciente sob menor risco entretanto, em nossa amostra, o risco de um paciente nesta condição evoluir com disfunção cardíaca ao longo da internação, foi de 1,453 vezes maior do que de permanecer sem tal condição (IC 95%: 1,281-1,649) .

Em estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro, que comparou uma amostra aleatória de 391 prontuários de internações com diagnóstico de IAM, nas AIH de 1997, a frequência de intervenções durante o período de internação hospitalar foi reduzida: 19,5% de trombólise química, 2,1% de angioplastias e 1% de cirurgias de revascularização miocárdica, com letalidade global de 20,6% das internações

(Escosteguy et al, 2003). Em nosso estudo a letalidade intrahospitalar foi menor (8,5%) e houve uma maior utilização de intervenções totais (39%), onde 20% de todos os pacientes da coorte foram submetidos à angioplastia coronariana e 35% dos pacientes internados com IAMCSST foram submetidos à trombólise química. Entretanto, cabe ressaltar o percentual muito baixo de utilização do trombolítico em ambos os estudos.

Este fato também tem sido relatado em outros países: o *National Registry of Myocardial Infarction-2* mostrou que apenas 35% dos pacientes com indicação de trombólise receberam tal terapêutica (Barron et al, 1999). A frequência geral de uso de trombólise farmacológica no estudo de Reikvam e cols (1999) na Noruega foi de 32% .

Devemos evidenciar que não houve associação estatisticamente significativa entre a realização de intervenções de reperfusão precoce e o prognóstico dos pacientes deste estudo nas análises bivariadas, entretanto na regressão logística encontramos significativo aumento no risco (OR: 3,623; $p= 0,001$) de evoluir com insuficiência cardíaca nos pacientes submetidos a intervenção de reperfusão precoce.

Provavelmente isto ocorreu devido ao fato dos pacientes encaminhados para trombólise serem mais graves (IAMCSST) e da maioria das angioplastias terem sido realizadas com tempo porta-balão superior a 90 minutos, por dificuldades logísticas dos hospitais participantes, diminuindo deste modo o benefício das mesmas. Além disto, os pacientes deste estudo que evoluíram com IC eram mais idosos do que os que permaneceram no grupo controle. A idade tem sido apontada como um dos principais fatores de risco para mortalidade na SCA por diversos autores Weir e cols (2006), Steg e cols (2004) e Velazquez & Pfeffer (2004). A idade influencia não apenas o prognóstico da síndrome coronariana aguda, mas também os resultados de qualquer

intervenção invasiva que se faça nesses pacientes ou mesmo em pacientes com doença coronariana fora da fase aguda.

Steg e cols (2004) no estudo GRACE encontraram como fortes preditores independentes de insuficiência cardíaca na admissão hospitalar: idade avançada, frequência cardíaca aumentada, IAMSST, IAMCSST (comparados com angina instável), uso prévio de diuréticos, bloqueio de ramo esquerdo no eletrocardiograma, creatinina elevada, pressão arterial sistólica reduzida, história prévia de infarto do miocárdio, de diabetes e tabagismo.

Em nossa amostra, observamos elevada prevalência de fatores de risco clássicos associados à insuficiência cardíaca pós SCA como história de HAS, diabetes mellitus e história de infarto preexistente e baixa prevalência de insuficiência renal; diferente do observado no estudo GRACE, não houve diferença estatística na distribuição destas variáveis entre os grupos de pacientes que evoluíram com ou sem disfunção cardíaca.

Semelhante ao descrito no GRACE, a faixa etária acima de 65 anos, frequência cardíaca elevada, PAS reduzida e diagnóstico de IAMCSST na admissão hospitalar foram fatores preditores de disfunção cardíaca, nas análises univariadas, em nossa amostra. O risco de um paciente na faixa etária acima de 65 anos evoluir com DC foi 1,862 vezes maior em relação ao paciente mais jovem (95% IC: 1,190 a 2,913). Entretanto, apenas o diagnóstico e a frequência cardíaca permaneceram como significativos para predizer a ocorrência de DC nos modelos testados de regressão logística. A idade só apareceu como variável de saída no modelo de regressão logística quando foi retirada a variável tabagismo. Acreditamos que isso possa ser decorrente da interação entre idade e tabagismo, já que entre os homens idosos predominam os ex-tabagistas e nos mais jovens predomina o tabagismo atual.

As regressões logísticas com maior percentual de acertos para a presença do desfecho disfunção cardíaca, foram aquelas realizadas apenas com as variáveis de maior relevância clínica segundo a revisão de literatura, sugerindo que a escolha das mesmas foi adequada. Estes modelos sugerem que, não tabagista e tabagista atual têm um menor risco de evoluir com disfunção cardíaca que ex-tabagista. Uma possível explicação para este fato poderia ser que os ex-tabagistas podem já ter sido expostos ao tabaco por tempo maior do que os tabagistas atuais, além disso, muitos podem ter abandonado o tabagismo devido a ocorrência de doenças logo, os ex-tabagistas poderiam ser pacientes mais graves.

Para melhor entender o fato dos não tabagistas terem tido maior percentual de disfunção cardíaca, foi avaliada a relação da variável tabagismo com outras variáveis nesta população estudada. Observou-se que: 1) tabagistas atuais eram em média 10 anos mais jovens (54 anos) que os ex-tabagistas (64 anos) e 13 anos mais jovens que não tabagistas (67 anos); 2) 69% dos ex-tabagistas e 61% dos tabagistas atuais eram do sexo masculino enquanto 65% dos não tabagistas eram do sexo feminino ($p = 0,020$). Logo, os não tabagistas nesta amostra eram mais idosos e tinham maior percentual do sexo feminino em relação aos tabagistas atuais. Acreditamos que provavelmente não foi o fato de serem não tabagistas que aumentou o percentual de DC, mas sim outros fatores que aumentam o risco de DC que estes pacientes apresentavam.

O “paradoxo dos fumantes com infarto” foi relatado por Barbash (1998) e por Luciano (2007), usando como possíveis explicações para o melhor prognóstico, o fato dos tabagistas desenvolverem infarto 10 anos antes e por isso mesmo terem, em geral, menos comorbidades, além de apresentarem predomínio de obstruções trombóticas em

relação aos não fumantes tendo, provavelmente por isso, melhor evolução clínica com o uso de trombolíticos.

Em nosso estudo, semelhante ao observado por Bauters e col (2007), os genótipos do polimorfismo AGT*M235T, não se associaram ao risco de desenvolver disfunção cardíaca. Analisando separadamente os sexos, não foi observado, nas análises bivariadas associação entre os genótipos e o desfecho DC nos homens, porém nas mulheres, o genótipo *235MM teve uma prevalência significativamente maior nos controles em relação aos casos ($p= 0,013$), sugerindo um efeito protetor. Além disso, observou-se também que, nas mulheres, houve predomínio da faixa etária mais jovem nas portadoras do genótipo *235TT tanto nos casos quanto nos controles.

No sexo feminino, a frequência dos alelos do polimorfismo AGT*M235T nos casos e nos controles (análise bivariada) apresentou associação significativa com DC, com uma maior prevalência do alelo *235T nos casos em relação aos controles ($p= 0,016$). Nas mulheres a ausência do alelo *235T foi um fator redutor do risco de evoluir com disfunção cardíaca (OR 0,429; 95%IC: 0,196 a 0,943 $p= 0,035$). Entretanto, utilizando o modelo de regressão logística isto não se confirmou. O alelo T chegou a permanecer em um dos modelos testados, porém com valor de $p >0,05$ e intervalo de confiança incluindo o valor 1. Entre os homens não foi observado diferença entre os alelos e o risco de desenvolver disfunção cardíaca.

Nas regressões logísticas os genótipos não acrescentaram informação às variáveis clínicas nos modelos estudados nesta população. O alelo *235T ausente representou redução do risco na população geral, com um poder explicativo de $R^2 0,312$ com 71,5% de acertos totais, sendo o maior percentual de acertos para predizer os controles, ou seja, a não ocorrência de disfunção cardíaca porém, tal associação só

ocorreu em dois modelos de regressão logística, isto pode indicar a necessidade do aumento do número da amostra para que um efeito mais marcante possa ser evidenciado.

Quando analisamos dentre os pacientes com insuficiência cardíaca, os com ICFEN e ICFER em relação ao polimorfismo AGT*M235T, não observamos diferença significativa nas análises bivariadas na distribuição dos genótipos entre os pacientes com ICFEN e ICFER, separados por sexo. É possível que o reduzido número de pacientes com estas condições tenha impedido de evidenciar uma associação subjacente.

Observamos nos modelos de regressão logística realizados com todos os pacientes, assim como separando em sexo feminino e masculino, com disfunção cardíaca ou apenas insuficiência cardíaca que, nas variáveis de saída ou constava a variável tabagismo ou a variável creatinina, porém nunca as duas juntas.

A variável diagnóstico (tipo de síndrome coronariana aguda) esteve presente em todos os modelos de regressão onde não foi incluído a variável infarto de parede anterior, quando esta última variável foi anexada aos modelos, ela passou a fazer parte da maioria deles demonstrando seu grande valor como preditor de risco neste contexto.

Observamos que nos modelos de regressão logística com infarto de parede anterior entre suas variáveis, não ter alelo *235T não acrescentou informação as variáveis clínicas e, portanto, não fez parte das variáveis de saída de nenhum modelo. Apenas o genótipo *235MM, conseguiu permanecer em um modelo realizado no sexo feminino para prever disfunção cardíaca, porém, com um valor de p limítrofe e intervalo de confiança incluindo o valor 1.

Nas análises bivariadas observou-se que o infarto de parede anterior foi mais freqüente no grupo caso, enquanto angina instável predominou no grupo controle; infarto de parede anterior preponderou entre os homens naqueles que possuíam pelo menos um alelo 235*T (casos: $p= 0,053$ e controles: $p= 0,050$). Entre as mulheres se observou o mesmo comportamento, nenhuma mulher do grupo caso com genótipo 235*MM tinha infarto de parede anterior e entre as do grupo controle apenas 14,3% apresentavam tal condição, entretanto o valor de p não foi significativo.

Acreditamos que o fato dos genótipos ou alelos não terem permanecido entre as variáveis de saída dos modelos rodados com infarto de parede anterior, esteja relacionado a associação intrínseca destas duas variáveis.

Os modelos propostos para prever insuficiência cardíaca tiveram maior poder explicativo para prever o desfecho (R^2 0,634 para IC geral, R^2 0,613 para IC no sexo feminino e R^2 0,655 no sexo masculino) do que os realizados para prever disfunção cardíaca (IC ou DSVE ou ambos)- R^2 0,350 para DC geral, R^2 0,397 no sexo masculino e R^2 0,346 no sexo feminino.

As variáveis infarto de parede anterior, freqüência cardíaca (FC), creatinina, uso de betabloqueador na internação, tabagismo atual e intervenção de reperfusão precoce, foram selecionadas em quase todos os modelos indicando que elas realmente devem ter sido, nesta população avaliada, as que mais influenciaram na ocorrência de disfunção cardíaca e insuficiência cardíaca no período de internação hospitalar.

A variável idade apareceu como variável de saída no modelo quando excluímos o tabagismo como variável de entrada. Em apenas um modelo estas variáveis foram selecionadas na saída porém, nesta situação a faixa etária perdeu seu poder explicativo

ficando com um valor de p limítrofe e o intervalo de confiança incluiu o 1. Acreditamos que a interação idade com tabagismo, fez com que a idade não se sobressaísse; conforme explicado anteriormente, nos idosos há um maior percentual de ex-tabagistas além disso, nas mulheres existe mais não tabagistas e elas são mais idosas.

Interação gene-ambiental

Segundo Talmud (2007) a interação entre os diversos genes e seus respectivos polimorfismos contribui muito para a diversidade biológica dos sistemas homeostáticos dos indivíduos, pois se ela não existisse, todos reagiriam do mesmo modo à influência dos fatores ambientais. Além disso, a autora explica que para a ocorrência de uma doença multifatorial como a doença arterial coronariana, é necessário que além de ser portador de vários polimorfismos que aumentem o risco da mesma, o indivíduo também esteja exposto a vários fatores de risco ambientais, como por exemplo: dislipidemia, tabagismo, obesidade, sedentarismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus. A associação de um indivíduo com alto risco genético a um ambiente também de alto risco é que resultaria na ocorrência da doença, principalmente em idade precoce.

Cabe ressaltar também que, o efeito de um único polimorfismo sobre o risco de desenvolver disfunção cardíaca pós síndrome coronariana aguda, pode ser modificado por outros fatores genéticos (interação gene-gene), assim como por nível sócio-econômico, hábitos de vida (tabagismo, atividade física), tipo de alimentação, fatores emocionais e culturais, patologias associadas como o diabetes e a hipertensão arterial (interação gene - fatores ambientais) e medicamentos utilizados (interação fármaco-genética).

O efeito da interação de vários polimorfismos genéticos entre si e entre eles e os diversos fatores ambientais a que o indivíduo esteve exposto ao longo de sua vida é que determinará em última instância a ocorrência ou não da doença ou de um determinado desfecho em estudo.

A população estudada neste trabalho tem alta prevalência de fatores de risco para a ocorrência de disfunção cardíaca pós SCA e, portanto estaria classificada, segundo Talmud (2007), como vivendo num ambiente de alto risco. Se eles desenvolveram a doença é porque também tinham provavelmente um perfil genético de alto risco (interação gene-meio ambiente).

Como o sistema cardiovascular tem suas proteínas codificadas por inúmeros genes, a associação de vários polimorfismos deletérios nestes indivíduos deve ter contribuído para os mesmos terem sido internados com SCA. Estudamos apenas o polimorfismo AGT*M235T, o que representa muito pouco em relação ao delineamento de um perfil genético cardiovascular, por outro lado, até o presente momento não localizamos estudos que avaliassem a associação do polimorfismo do gene do angiotensinogênio com a disfunção cardíaca isquêmica, em populações brasileiras.

Em uma pesquisa com seres humanos lidamos com muitos fatores não controláveis, que certamente interagem com aqueles que conseguimos medir, levando a uma maior ou menor ocorrência de desfechos clínicos. Muitos fatos podem ocorrer durante a internação hospitalar, entre eles os tratamentos clínicos instituídos e as intervenções realizadas, que irão interagir com os fatores de risco genéticos e ambientais de cada paciente, resultando ou não em disfunção cardíaca.

Este estudo corrobora a compreensão da complexa relação entre variações genéticas e o desenvolvimento de disfunção cardíaca isquêmica aguda. O resultado deste trabalho não nos permite afirmar que o polimorfismo estudado aumenta o risco, isoladamente, de disfunção ventricular pós evento coronariano agudo, até mesmo porque a doença coronariana é poligênica e multifatorial e os fatores ambientais podem modular a expressão de vários genes. Porém, aponta para o fato de que a ausência do alelo *235T reduziu o risco de evoluir com disfunção cardíaca de etiologia isquêmica aguda na população estudada e, sugere haver uma interação sexo-genótipo ao demonstrar um efeito protetor do genótipo *235MM apenas no sexo feminino.

Os dados aqui apresentados demonstram que a informação do perfil genético destes pacientes, em um futuro próximo, poderá ser parte da árvore de decisões dos cardiologistas clínicos na orientação da prevenção primária, modificando fatores de risco de forma contundente nos portadores de polimorfismos associados a maior risco de desenvolver disfunção cardíaca, bem como na estratégia de abordagem destes pacientes quando chegam na sala de emergência com síndrome coronariana aguda.

6. CONCLUSÃO

1. No presente estudo a ausência do alelo *235T foi fator redutor do risco de evoluir com disfunção cardíaca de etiologia isquêmica aguda.
2. Nas análises bivariadas houve uma sugestão de interação sexo-genótipo, com efeito protetor do genótipo *235MM apenas nas mulheres, porém isto não se confirmou nas regressões logísticas realizadas separadamente de acordo com o gênero.
3. As características clínicas que mais se associaram ao maior risco de evoluir com disfunção cardíaca foram: faixa etária acima de 65 anos, frequência cardíaca em repouso >120 bpm, o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio na admissão, infarto de parede anterior, creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl e intervenção de reperfusão precoce.
4. As características clínicas que se associaram a redução do risco de evoluir com disfunção foram: glicemia < 100 mg/dl na admissão, diagnóstico de angina instável na admissão, uso de betabloqueador e de IECA/ARA II durante a internação. O tabagismo atual também se associou a redução do risco, porém isso ocorreu provavelmente por serem pacientes mais jovens e não por efeito direto do tabaco.

7. REFERÊNCIAS:

ANTMAN, E. M.; BASSAND, J. P.; KLEIN, W.; *et al.* **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; v.36, n°3, p: 959-969.

ANTMAN, E. M.; BRAUNWALD E. **Acute myocardial infarction.** In: **Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds). Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.** 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001, p:1114-231.

ARAÚJO, M. A.; MENEZES, B. S.; LOURENÇO, C.; CORDEIRO E.T.; GATTI R.R.; GOULART L.R. **O gene do Angiotensinogênio (M235T) e o Infarto Agudo do Miocárdio.** Rev Assoc Méd Bras 2005; v.51, n°3, p: 164-169.

ARAÚJO, M. A., GOULART, L. R.; CORDEIRO, E. R.; GATTI, R. R.; MENEZES, B. S.; LOURENÇO, C.; SILVA, H. D. **Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction.** Intern J Cardiology. August 2005; v.103, Issue 1, 27-32, n° 3.

ATP III. **Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** JAMA. 2001; v.285, p: 2486-2497.

BARRON, H. V.; RUNDLE, A.; GURWITZ, J.; TIEFENBRUNN, A. **Reperfusion therapy for acute myocardial infarction: observations from the National Registry of Myocardial Infarction.** Cardiol Rev 1999; v.7, p: 156-160.

BATALLA, A.; ALVAREZ, R.; REGUERO, J. R.; HEVIA, S.; IGLESIAS-CUBERO, G.; ALVAREZ, V.; CORTINA, A.; GONÁLEZ, P.; CELADA, M. M.; MEDINA, A. *and* COTO, E. **Synergistic effect between apolipoprotein E and angiotensinogen gene polymorphisms in the risk for early myocardial infarction.** Clinical Chemistry 2000; v.46, n°12, p: 1910-1915.

BAUTERS, C.; LAMBLIN, N.; ENNEZA, T.P.V.; MYCINSKI, C.; TRICOT, O, NUGUE, O.; SEGRESTIN, B.; HANNEBICQUE, G.; AGRAOU, B.; POLGE, A. S.; DE GROOTE, P.; HELBECQUE, N.; *and* AMOUYEL, P.; *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; v. 153, p:641-648.

van BERLO, J. H. *and* PINTO, Y. M. **Polymorphisms in the RAS and cardiac function.** The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2003; n° 35, p: 932-943.

BERNHARD, R.; WINKELMANN, M. D.; ANDREAS, P.; RUSS, M. D.; MARKUS N.; BÄRBEL, K.; BERNHALD, O. B., VOLKER, M.; WINFRIED M. **Angiotensinogen M235T Polymorphism is Associated with Plasma Angiotensinogen and Cardiovascular Disease.** Am Heart J.1999; v.137, n°.4, p: 698-705.

BETTINAGLIO, P.; GALBUSCRA, A.; CAPRIOLO, J.; ORISIO, S.; PERNA, A.; ARNOLDI, F.; BUCCHIONI, S.; NORIS, M. **Single strand conformation polymorphism (SSCP) as a quick and reliable method to genotype M235T polymorphism of angiotensinogen gene.** Clin Biochem 2002.v.35, p: 363-368.

van BIESEN, W.; VANHOLDER, R.; and LAMEIRE, N. **Defining Acute Renal Failure: RIFLE and Beyond.** Clin J Am Soc Nephrol , 2006; v. 1, p: 1314–1319.

BIOLO, A.; RHODE, L. E. **O impacto dos polimorfismos genéticos e da farmacogenética na avaliação e manejo da insuficiência cardíaca.** Rev Soc Cardiol RS. 2004; v.3, p:1-5.

BLEUMINK, G. S.; SCHUT, A. F. C.; STURKENBOOM, M. C. J. M.; DECKERS, J. W.; van DUIJN, C. M. and STRICKER, B. H. C. H. **Genetic polymorphisms and heart failure.** Genet Med 2004; v.6, n°.6, p:465-474.

BRAUNWALD, E.; ANTMAN, E. M.; BEASLEY, J. W.; *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; v.40, n°.7, p:1366-1374.

CANNON, C. P.; BRAUNWALD, E. Unstable angina. In: BRAUNWALD, E.; ZIPES, D. P.; LIBBY, P. (eds). **Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.** 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001; p:1232-1271.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) [homepage on the internet]. Department of Health and Human Services. **Body mass index** [cited 2006 Jul]. Available from: <http://www.cdc.gov>.

CHOY, A. M.; DARBAR, D.; LANG, C. C.; PRINGLE, T. H.; McNEILL, G. P.; KENNEDY, N. S. J. **Struthers AD. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic, and neurohormonal methods.** Br Heart J 1994; v.72, p:16-22.

CLELAND, J. G. F.; TORABI, A.; KHAN, N. K. **Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction.** Heart 2005; v. 91,(Suppl II); ii7-ii13.

COELHO, O. R. **Comentários sobre VII Joint.** Rev Bras Hipertensão. 2003; v.10, n°2, p: 145-148.

- CUOCO, M. A. R.; PEREIRA, A. C.; MOTA, G. F. A.; KRIEGER, J. E.; MANSUR, A. J. **Polimorfismo genético, terapia farmacológica e função cardíaca seqüencial em pacientes com insuficiência cardíaca.** Arq Bras Cardiol 2008; v. 90, n°4, p: 274-279.
- DARGUI, H. **Heart failure post-myocardial infarction: a review of the issues.** Heart 2005; v. 91, p:3-6.
- ESCOSTEGUY, C. C.; PORTELA, M. C.; MEDRONHO, R. A.; VASCONCELLOS, M. T. L. **Infarto Agudo do Miocárdio: Perfil Clínico-Epidemiológico e Fatores Associados ao Óbito Hospitalar no Município do Rio de Janeiro.** Arq Bras Cardiol 2003; v 80, n° 6,p: 593-599.
- FARIA, C. A. C.; SILVA, N. A. S. **O polimorfismo do gene da enzima de conversão da angiotensina e a resposta ao uso do lisinopril em pacientes com HAS.** Tese (Doutorado) Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2002.
- FATINI, C.; ABBATE, R.; PEPE, G.; BATTAGLINI, F.; RUGGIANO, G.; GENSINI, G. F. and GUAZZELLI, R. **Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile. The role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms.** Eur Heart J 2000; v.21,p: 633-638.
- FELDMAN, A. M. **The Emerging Role of Pharmacogenomics in the Treatment of Patients with Heart Failure.** Ann Thorac Surg 2003;v.76, p: 2246-2253.
- FEINBERG, M. S.; BOYKO, V.; LEOR, J.; KUPERSTEIN, R.; SAGIE, A.; HOD, H.; MATETZKY, S.; BEHAR, S.; SCHWAMMENTHAL, E. **Differential value of atrial systolic and diastolic volumes as independent predictors of congestive heart failure or early death in acute myocardial infarction.** Heart 2006; v.92, p: 397-398.
- FONSECA, F. A. H.; IZAR, M. C. O. **Polimorfismos em genes relacionados ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, associação com a doença arterial coronariana e suas características anatômicas.** Arq Bras Cardiol 2004; v.83, p: 5.
- FREITAS, S. R. S. **Epidemiologia genética da hipertensão arterial primária em populações brasileiras: Estudo de polimorfismos em genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona e fatores clínicos/antropométricos.** Tese (doutorado) – Instituto Oswaldo cruz, Biologia Celular e Molecular, 2006; p: 113-137.
- GAUI, E. N.; KLEIN, C. H. E.; OLIVEIRA, G. M. M. **Mortalidade por insuficiência cardíaca como causa básica ou contribuinte de óbito em três estados brasileiros, de 1999 a 2004.** Rev. SOCERJ 2008; v. 21, n°3, p:129-137.
- GOLDERGOVA, M.; SPINAROVA, L.; SPINAR, J.; TOMAN, J.; VASKU, A.; VACHA, J. **Association of two-angiotensinogen gene polymorphisms, M235T and G(-6)A, with chronic heart failure.** Intern J Cardiol 2003. v. 8, p: 267-272.

- GORDON, M. S.; CHIN, W. W.; SHUPNIK, M. A. **Regulation of angiotensinogen gene expression by estrogen.** *J Hypertens* 1992; v.10, p:361-366.
- GRANGER, C. B.; GOLDBERG, R. J.; DABBOUS, O.; PIEPER, K. S.; EAGLE, K. A.; CANNON, C. P.; van de WERF, F.; AVEZUM, A. *et al* for the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. **Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events.** *Arch Intern Med.* 2003; v. 163, p:2345-2353.
- HASDAI, D.; BEHAR, S.; WALLENTIN, L.; DANCHIN, N.; GITT, A. K.; BOERSMA, E.; FFIORETTI, P. M.; SIMOONS, M. L.; BATTLER, A. **A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS).** *Eur Heart J* 2002; v.23, p:1190-1201.
- HASENFUUS, G.; MEYER, M.; SCHILLINGER, W.; PREUS, M.; PIESKE, B.; JUST, H. **Calcium handling proteins in the failing human heart.** *Basic Res Cardiol.* 1997; v.92, p: 87-93.
- INOUE, I.; NAKAJIMA, T.; WILLIAMS, C. S.; QUACKENBUSH, J.; PURYEAR, R.; POWERS, M. *et al.* **A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro.** *J Clin Invest* 1997; v.99, p:1786-1797.
- JORGE, A. J. L.; MESQUITA, E. T. **Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal: estado da arte.** *Rev SOCERJ* 2008; v. 21, nº 6, p: 409-417.
- HELLERMANN, J. P.; GORAYA, T. Y.; JACOBSEN, S. J.; SUSAN, A. W.; REEDER, G. S.; GERSH, B. J.; REDFIELD, M. M.; RODEHEFFER, R. J.; YAWN, B. P. *and* ROGER, V. L. **Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time?** *Am J Epidemiology* 2003; v.157, p: 1101-1107.
- HELLERMANN, J. P.; JACOBSEN, S. J.; REDFIELD, M. M.; REEDER, G. S.; WESTON, S. A.; ROGER, V. L. **Heart failure after myocardial infarction: clinical presentation and survival.** *Eur J Heart Fail* 2005; v.7, p: 119-125.
- HELLERMANN, J. P.; JACOBSEN, S. J.; REEDER, G. S. *et al.* **Heart failure after myocardial infarction: prevalence of preserved left ventricular systolic in the community.** *Am Heart J* 2003; v.145, p: 742-748.
- HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. S.; GRADY, D.; HEARST, N.; NEWMAN, T. B. **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica – 2.ed. –** Porto Alegre: Artmed, 2003 p.113 – 123.
- JEUNEMAITRE, X.; SOUBRIER, F.; KOTELEVTSSEV, Y. V.; LIFTON, R. P.; WILLIAMS, C. S.; CHARRU, A. *et al:* **Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen.** *Cell* 1992; v.71, p: 169-180.

KILLIP, T.; KIMBALL, J. T. **Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two-year experience with 250 patients.** Am J Cardiol 1967; v.20, p: 457-464.

KITSIOS, G. *and* ZINTZARAS, E. **Genetic Variation associated with Ischemic Heart Failure: A HuGE Review and Meta-Analysis.** Am J Epidemiology 2007; v.166, n° 6, p: 619-633.

LANAS, F.; AVEZUM, A.; BAUTISTA, L. E.; DIAZ, R.; LUNA, M.; ISLAM, S.; YUSUF, S. *and for the INTERHEART Investigators in Latin América.* Circulation 2007; v. 115; p: 1067-1074.

LANZ, J. R.; PEREIRA, A. C.; LEMOS, P. A.; MARTINEZ, E.; KRIEGER, J. E. **Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with coronary artery disease severity.** Clinica Chemica Acta 2005; v. 362, p: 176-181.

LEITE-MOREIRA, AF. **Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure.** Heart 2006; v.92; p: 712-718.

MANSUR, A. P. **Análise do componente genético da doença coronariana.** Arq Bras Cardiol 2006;v. 74; p: 6.

MASSIE, B. M.; CARSON, P. E.; McMurray, J. J.; KOMAJDA, M.; MCKELVIE, R.; ZILE, M. R.; ANDERSON, A.; DONOVAN, M.; IVERSON, E.; STAIGER, C; *and* PTASZYNSKA, A. *for the I-PRESERVE Investigators.* N Engl J Med 2008, 359.

MENDEL, G.: **Verhandlungen des naturforschenden (Experiments in plant hybridization).** Vereins in Brunn, Bd. IV für das Jahr 1865, Abhanlungen, p: 3-47.

Ministério da Saúde [homepage na internet]. Secretaria Executiva. Datasus Informações em saúde. **Mortalidade.** [acesso em junho e julho 2006]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>).

Ministério da Saúde [homepage na internet]. Secretaria Executiva. Datasus. **Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) e IBGE.** [acesso em 27 de agosto de 2007]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>

MOLLER, J. E.; BRENDORP, B.; OTTESEN, M.; *et al.* **Congestive heart failure with preserved left ventricular systolic function after acute myocardial infarction: clinical and prognostic implications.** Eur J Heart Failure 2003;v. 5, p: 811-819.

MONÇORES, M. W.; PEREIRA, S. B.; GOUVEA, L. S.; CAVALIERI, B.C.; RIBEIRO, G. S.; MESQUITA, E. T. *et al.* **Medicina Individualizada Aplicada à Cardiologia.** Rev SOCERJ 2008; v.21, n° 3, p: 184-193.

NAKAJIMA, T.; WOODING, S.; SAKAGAMI, T.; EMI, M.; TOKUNAGA, K.; TAMIYA, G.; ISHIGAMI, T.; UMEMURA, S.; MUNKHBAT, B.; JIN, F.; GUAN-JUN, J.; HAYASAKA, I.; ISHIDA, T.; SAITOU, N.; PAVELKA, K.; LALOUEL, J. M.; JORDE, L. B.; INOUE, I. **Natural Selection and Population History in Human**

Angiotensinogen Gene (AGT): 736 Complete AGT Sequences in Chromosomes from Around the World. Am J Hum genet 2004; v. 74, p: 898-916.

OHMICHI, N.; IWAI, N.; MAEDA, K.; SHIMOIKE, H.; NAKAMURA, Y.; IZUMI, M.; SUGIMOTO, Y.; KINOSHITA, M. **Genetic basis of left ventricular remodeling after myocardial infarction.** Inter J Cardiol 1996; v.53, p: 265-272.

OLIVEIRA, G. M. M.; KLEIN, C. H.; SILVA, N. A. S.; GODOY, P. H.; FONSECA, T. M. P. **Letalidade por doenças isquêmicas do coração no estado do Rio de Janeiro no período de 1999 a 2003.** Arq Bras Cardiol 2006; v.86, nº 2, p: 131-137.

PEREIRA, A. C.; MOTA, G. F. A.; CUNHA, R. S.; HERBENHOFF, F.L.; MILL, J. G.; and KRIEGER, J. E. **Angiotensinogen 235T allele “dosage” is associated with blood pressure phenotypes.** Hypertension 2003; v. 41, p: 25-30.

PFEFFER, M.A.; McMurray, J.; LEIZOROVICZ, A.; MAGGIONI, A. P.; ROULEAU, J. L.; WERF, F.V.; HENIS, M.; NEUHART, E.; GALLO, P.; EDWARDS, S.M.S.; MARY ANN SELLERS, R. N.; VELAZQUEZ, E. M. D.; ROBERT CALIFF and for the VALIANT Investigators*. **Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT): Rationale and design.** Am Heart J 2000; v.140, p: 727-734.

PFEFFER, M. A.; McMurray, J. J.; VELAZQUEZ, E. J.; *et al.* **Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both.** N Engl J Med 2003; v. 349, p: 1893-1906. [Erratum, N Engl J Med 2004; v.350, p: 203.]

PIEGAS, L. S.; AVEZUM, A.; PEREIRA, J. C. R.; NETO, J. M. R.; HOEPFNER, C.; FARRAN, J. A.; RAMOS, R. F.; TIMERMAN, A. **Risk factors for myocardial infarction in Brazil.** Am Heart J 2003; v. 146, p: 331-338.

PILBROW, A. P.; PALMER, B. R.; FRAMPTON, C. M.; YANDLE, T. G.; TROUGHTON, R. W.; CAMPBELL, E.; SKELTON, L.; LAINCHBURY, J. G.; RICHARDS, A. M.; CAMERON, V.A. **Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure.** Hypertension. 2007;v. 49, p: 322-327.

PRATT, J. H.; AMBROSIUS, W.T.; TEWKSURY, D. A.; WAGNER, M. A.; ZHOU, L.; HANNA, M. P.; **Serum angiotensinogen concentration in relation to gonadal hormone, body size, and genotype in growing young people.** Hypertension 1998; v. 32, p: 875-879.

RAMADAN, M. M; OKURA, Y.; OHNO, Y.; SUZUKI, K.; TANEDA, K.; HOYANO, M.; HAO, K.; KIMURA, S.; KODAMAM and AIZAWA, Y. **Comparative Analysis of Systolic and Isolated Diastolic Dysfunction Sado Heart Failure Study.** Inter Heart J. July 2008; v. 49, p: 459-469.

RANJITH, N.; PEGORARO, R. J.; ROM, L.; LANNING, P. A.; NAIDOO, D. P.; **Renin-angiotensin system and associated gene polymorphisms in myocardial infarction in young South African Indians.** Cardiovasc J South Afr 2004;v.15, p:22-26

REIKVAM, A.; AURSNES, I. **Hospital mortality from acute myocardial infarction has been modestly reduced after introduction of thrombolytics and aspirin: results from a new analytical approach. European Secondary Prevention Study Group.** J Clin Epidemiol 1999; v. 52, p: 609-613.

REIS, A. F.; SALIS, L. H. A.; MACRINI, L. R.; DIAS, A. M. C.; CHILINQUE, M. G. L.; SAUD, C. G. M.; LEITE, R. F.; FARIA, C. A. C.; PEDREIRA, C. E.; SILVA, N.A.S. **Síndrome Coronariana Aguda: morbimortalidade e prática clínica em pacientes do município de Niterói (RJ).** Revista da SOCERJ. 2007; v. 20, nº5, p: 360-371.

RODRIGUEZ-PEREZ, J.C.; RODRIGUEZ-ESPARRAGON, F.; HERNANDEZ-PERERA, O.; ANABITARTE, A.; LOSADA, A.; MEDINA, A.; HERNANDEZ, E.; FIÚZA, D.; AVALOS, O.; YUNIS, C.; FERRARIO, C. M. **Association of angiotensinogen M235T and A (-6)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the PROCAGENE study. Prospective Cardiac Gene.** J Am Coll Cardiol 2001 May; v. 37, nº 6, p:1536-1542.

SALAZAR, L. A.; HIRATA, M. H.; CAVALLI, S. S.; MACHADO, M. O.; HIRATA, R. D. **Optimized procedure for DNA isolation from fresh and cryopreserved clotted human blood useful in clinical molecular testing.** Clin Chem. 1998; v. 44, nº 8, p: 1748-1750.

SERNERI, G. N.; BODDI, M.; CECIONI, I.; VANNI, S.; COPPO, M.; PAPA, M. L.; MODESTI, P. A. **Cardiac Angiotensin II Formation in the Clinical Course of Heart Failure and Its Relationship With Left Ventricular Function.** Circ Res. 2001; v. 88, p: 961-968.

SETHI, A. A.; NORDESTGAARD, B. G.; TYBJAERG-HANSEN, A. **Angiotensinogen Gene Polymorphism, Plasma Angiotensinogen, and Risk of Hypertension and Ischemic Heart Disease. A Meta-Analysis.** Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; v. 23, p: 1269-1275.

SETHI, A. A.; NORDESTGAARD, B. G.; GRØNHOLDT, M. L. M.; STEFFENSEN, R.; JENSEN, G. *and* TYBJÆRG-HANSEN, A. **Angiotensinogen Single Nucleotide Polymorphisms, Elevated Blood Pressure, and Risk of Cardiovascular Disease.** Hypertension 2003; v. 41, p: 1202-1211.

Sociedade Brasileira de Diabetes [homepage na internet]. **Censo Nacional de Diabetes.** [acesso em 19/3/2006]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br>

SOLOMON, S. D.; ZELENKOFKSKE, S.; McMurray, J. J.; FINN, P. V.; VELAZQUEZ, E.; ERTL, G.; HARSANYI, A.; ROULEAU, J. L.; MAGGIONIA, KOBER, L.; WHITE, H.; WERF, F. V.; PIEPER, K.; ALIFF, R. M. *and* PFEFFER, M. A.; for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. **Sudden Death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both.** N Engl J Med 2005; v. 352, p: 2581-2588.

SPENCER, F. A.; MEYER, T. E.; GORE, J. M.; GOLDBERG, R. J. **Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction**

complicated by heart failure: National Registry of Myocardial Infarction.

Circulation 2002; v. 105, p: 2605-2610.

STAKOS, D. A. e BOUDOULAS, H. **Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Cardiology.** Hellenic J Cardiol 2002; v. 43, p: 1-15.

STEG, P. G.; DABBOUS, O. H.; FELDMAN, L. J.; COHEN-SOLAL, A.; AUMONT, M. C.; LÓPEZ-SENDÓN, J.; BUDAJ, A.; GOLDBERG, R. 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 (GRACE).** Circulation 2004; v. 109, p: 494-499.

STEPHAN, D. A.; e GLUECK, S. B. **Containing multitudes: Focus on “Novel and nondetected human signaling protein polymorphisms”.** Physiol Genomics 2002; v.10, p: 127-129.

TALMUD, P. J. **How to identify gene-environment interactions in a multifactorial disease: CHD as an example.** Proc Nutr Society 2004, v. 63, p: 5-10.

TALMUD, P. J. **Gene-environment interaction and its impact on coronary heart disease risk.** Nutrition, Metabolism et Cardiovascular Diseases 2007; v. 17, p:148-152

TAVARES, L. R.; VICTER, H.; LINHARES, J. M.; BARROS, C. M.; OLIVEIRA, M. V.; PACHECO, L. C.; VIANA, C. H.; PEREIRA, S. B.; SILVA, G. P.; MESQUITA, E. T. **Epidemiologia da insuficiência cardíaca descompensada em Niterói- Projeto EPICA- Niterói.** Arq Bras Cardiol. 2004; v.82, p: 121-124.

THE GRACE INVESTIGATORS. **Rationale and design of the GRACE (Global registry of Acute Coronary Events) Project: A multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes.** Am Heart J 2001; v.141, p: 190-199.

TIBIRIÇÁ, E. **Fisiopatologia em medicina cardiovascular.** Editora Revinter, Rio de Janeiro, Brasil 2001, p: 261 - 278.

UNGER, T. **The Role of the Renin-Angiotensin System in Development of Cardiovascular Disease.** Am J Cardiol 2002; v.89, (suppl), p: 3A-10A.

VELAZQUEZ, E. J.; FRANCIS, G. S.; ARMSTRONG, P. W.; AYLWARD, P. E.; DIAZ, R.; O’CONNOR, C. M.; WHITE, H. D.; HENIS, M.; RIYYENHOUSE, L. M.; KILARU, R.; *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; v. 25, p: 1911-1919.

VERGÈS, B.; ZELLER, M.; DENTAN, G.; BEER, J. C.; LAURENT, Y.; JANIN-MANIFICAT, L.; MAKKI, H.; WOLF, J. E.; *and* YVES COTTIN, on behalf of the Observatoire des Infarctus de Côte d’Or Survey Working Group. **Impact of fasting glycemia on short-term prognosis after acute myocardial infarction.** J Clin Endocrinol Metab 2007; v. 92, p: 2136–2140.

- WATERS, D.D. **Diagnosis and management of patients with unstable angina.** In: FUSTER, V.; ALEXANDER, R. W.; O'ROURKE, R. A. (eds). *Hurst's The Heart*. 10th ed. New York: McGraw Hill; 2001, p:1237-274.
- WATSON, J. D.; CRICK, F. H. C: **A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid.** *Nature* 1953; v. 171, p: 737-738.
- WATSON, J. D.; CRICK, F. H. C: **Genetical Implications of the Structure of Deoxyribose Nucleic Acid.** *Nature* 1953; p: 964-967.
- WEIR, R. A. P.; McMURRAY, J. J. V.; and VELAZQUEZ, E. J. **Epidemiology of Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction after Acute Myocardial Infarction: Prevalence, Clinical Characteristics, and Prognostic Importance.** *Am J Cardiol* 2006; v. 97[suppl] p:13F-25F.
- van de WERF, F.; ARDISSINO, D.; BETRIU, 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; v. 24 n° 1, p: 28-66.
- WILKE, A.; FUNCK, R.; RUPP, H. and BRILLA, C. G. **Effect of the renin-angiotensinaldosterone system on the cardiac interstitium in heart failure.** *Basic Research in Cardiol* v.91,Supplement 1; p: 79-84.
- WINKELMANN, B. R.; RUSS, A. P.; NAUCK, M.; KLEIN, B.; BÖHM, B. O.; MAIER, V.; ZOTZ, R.; MATHEIS, G.; WOLF, A.; WIELAND, H.; GROB, W.; GALTON, D.; MÄRZ, W. **Angiotensinogen M235T polymorphism is Associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease.** *Am Heart J* 1999; v. 137, n° 4, p: 698-705.
- WU, C. K.; TSAI, C. T.; HWANG, H. H.; LUO, J. L.; JUANG, J. J.; HSU, K. L.; LAI, L. P.; LIN, J. L.; TSENG, C. D.; and CHIANG, F. T. **Renin-angiotensin system gene polymorphisms and diastolic haert failure.** *Eur J Clin Invest* 2008; v.38, n° 11, p: 789–797.
- YUSUF, S.; HAWKEN, S.; ÔUNPUU, S.; DANS, T.; AVEZUM, A.; LANAS, F.; MCQUEEN, M.; BUDAJ, A.; PAIS, P.; VARIGOS, J.; LISHENG, L.; *on behalf of the INTERHEART Study Investigators** **Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.** *Lancet* 2004; v. 364, p: 937–952.
- ZELLER, M.; VERGÈS, B.; L'HUILLIER, I.; BRUN, J. M.; COTTIN, Y. **Glycemia in acute coronary syndromes.** *Diabetes Metab* 2006 Sep; v. 32, n°2, 2S; p: 42-47.
- ZORNOFF, L. A. M.; PAIVA, S. A. R.; DUARTE, D.R.; SPADARO, J. **Remodelação Ventricular Pós-Infarto do Miocárdio: Conceitos e Implicações Clínicas.** *Arq Bras Cardiol* 2009; v. 92, n° 2, p: 157-164.

8. APÊNDICES

APÊNDICE 1

Projeto: Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense.

(a) TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, idade _____, concordo em participar voluntariamente deste projeto de pesquisa, sob a responsabilidade do Professor Dr. Carlos Augusto C. Faria, CRM – RJ 52 03105-6 (tel.: 99434282) e da Dra. Amália Faria dos Reis, CRM - RJ 52 52439-7 (tel.: 97622283) – Hospital Universitário Antonio Pedro (tel.: 2629-9323 ou 9322) – Unidade Coronariana. Este projeto de pesquisa segue os mais rígidos padrões éticos e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP- Brasília) do Conselho Nacional de Saúde (Ministério da Saúde).

Declaro que fui informado detalhadamente sobre os objetivos e os procedimentos do estudo a ser realizado e que todas as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Participando do estudo, permitirei que meus dados pessoais e as informações referentes a tratamentos e doenças prévias (que eu já tive antes), assim como as da minha internação atual (doença cardíaca, tratamentos, exames realizados e evolução clínica) sejam anotados na ficha de dados da pesquisa por um dos médicos da equipe. Além disso, darei minha autorização para que sejam feitos exames no meu sangue, cujo objetivo será avaliar as alterações sanguíneas e determinar a minha herança genética (tendência na família, que passa de pais para filhos) em relação à problemas cardíacos, porque essa herança genética pode aumentar a chance de eu ter problemas no

coração e influenciar no efeito dos remédios no meu organismo. Os exames serão realizados no sangue, com amostras coletadas para exames de rotina necessários ao meu tratamento. Fui informado ainda que meu tratamento será decidido pelo médico assistente e pela equipe médica do hospital, e que a equipe da pesquisa não influenciará em nada do que será feito comigo (não interferirá no meu tratamento). Sei também que os pacientes que participarem dessa pesquisa não estarão expostos e nenhum risco adicional, tratamento novo, procedimento ainda em experiência ou qualquer ônus econômico (não terão que pagar nada), em decorrência da pesquisa.

. O objetivo deste trabalho é avaliar a influência dessa herança genética e dos fatores de risco estudados (pressão alta, colesterol alto, diabetes, fumo etc) na ocorrência de doenças do coração e no que acontece com o paciente depois que ele se interna no hospital com entupimento das coronárias (evolução clínica), a fim de ajudar a definir as pessoas que têm maior chance de vir a ter angina e infarto (entupimento das coronárias), para, então, escolher o tratamento que funcione melhor.

Estou ciente de que poderei interromper minha participação neste estudo a qualquer momento, sem necessidade de justificativa, e que esta decisão não incorrerá em qualquer prejuízo para meu tratamento. As informações obtidas estarão disponíveis para mim e para quem eu autorizar e poderão ser utilizadas exclusivamente neste projeto de pesquisa, sem que meu nome seja revelado. Além disso, fui informado que meu material genético só será utilizado para os estudos dessa linha de pesquisa.

Niterói, ____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente / ou responsável

Testemunha: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE 1.1

Projeto: Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense.

(b)

(c) FICHA INICIAL DE DADOS

1-DADOS PESSOAIS DO PACIENTE

1.1. Nome: _____ Prontuário: _____

1.2. Hospital: _____ 1.3. N° da pesquisa: _____

1.4. Data de nascimento: _____ 1.5. Idade atual: _____

1.6. Nacionalidade: _____ 1.7. Naturalidade(cidade/estado): _____

• No caso de estrangeiro => há quantos anos reside no Brasil: _____ e na cidade? _____

• Nascido em outro estado => Há quantos anos reside na cidade: _____

1.8. Sexo: 1.8.1. () Fem 1.8.2. () Masc

1.9. Peso: ____ Kg 1.10. Altura: ____ m => () dados medidos () dados estimados

1.11. IMC (peso em Kg/ altura² em metros): _____ Kg/m²

1.12. Convênio médico: 1.12.1 () sim - qual: _____ 1.12.2 () não

1.13. Endereço residencial: _____

_____ Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Telefones p/ contato: _____

1.13.1 () Niterói 1.13.2 () São Gonçalo 1.13.3 () outras cidades do estado do RJ

1.13.4 () Outro estado do Brasil 1.13.5. () Outro País (no caso de estrangeiro em viagem ao Brasil)

1.14. Nacionalidade dos pais: Pai: _____ Mãe: _____

1.15. Hospital CPN => Medidas da cintura: _____ e quadril: _____

2- NÍVEL DE INSTRUÇÃO

Considerar anos de estudos sem repetir- marcar apenas o maior nível de instrução:

2.0. () não informou

2.1. Sabe ler e escrever ? 2.1.1. () sim 2.1.2. () não = analfabeto

2.2. () 1-4 anos/ 1ª-4ª séries/1º grau = fundamental = antigo primário:

2.2.1. () completo 2.2.2 () incompleto

2.3. () 5-8 anos/ 5ª- 8ª séries /1º grau = fundamental = antigo ginásio:

2.3.1. () completo 2.3.2 () incompleto

2.4. () 9- 12 anos/ 1º- 3º ano/2º grau = ensino médio = antigo científico/clássico:

2.4.1. () completo 2.4.2. () incompleto

2.5. () 3º grau = faculdade = ensino superior = graduação => 2.5.1. () completo 2.5.2. () incompleto

2.6. () mestrado ou doutorado => 2.6.1. () completo 2.6.2. () incompleto

2.7. () pós-graduação ou residência => 2.7.1. () completo 2.7.2. () incompleto

3- COMPOSIÇÃO FAMILIAR (DOMICILIAR)

3.0. () não informou 3.1. () vive sozinho (a)

3.2. () vive com companheiro (a) 3.3. () vive com companheiro (a) e filhos

3.4. () vive com filhos sem companheiro 3.5. () vive com parentes (pais, tios, sobrinhos..)

4-ATIVIDADE PROFISSIONAL DO PACIENTE (se tiver mais do que uma atividade, marcar a que ocupa a maior parte do seu tempo):

4.0. () não informou

Profissão: _____ Atividade que exerce: _____

4.1. () do lar (dona de casa)

4.2. () empregada doméstica => carteira assinada 4.2.1. () sim 4.2.2. () não

4.3. () autônomo (conta-própria)

4.4. () dono de empresa/firma (empregador)- tipo de empresa: () não quis informar

4.4.1. () comércio 4.4.2. () prestação de serviços 4.4.3. () indústria ou construção

4.5. () empregado de firma particular / carteira assinada

4.6. () presta serviços para firmas, mas sem vínculo empregatício (sem carteira assinada)

4.7. () funcionário público 4.7.1. () municipal/estadual 4.7.2. () federal

APÊNDICE 1.1 (continuação)

Projeto: Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense.

4.8. () militar (exército / marinha / aeronáutica)

4.9. () Policial: 4.9.1. () civil / militar 4.9.2. () federal

4.10. () aposentado- há _____ anos => atividade que exercia : _____

4.10.1 () não trabalha atualmente

4.10.2 () trabalha atualmente em outro tipo de atividade: _____

4.11. () desempregado: atividade que exercia _____

4.11.1 () desempregado há mais de 6 meses 4.11.2. () desempregado há \leq 6 meses

4.12. () em benefício ou licença médica pelo INSS (antes ser internado)

4.13. () estudante

4.14. () político

4.15. () juiz ou promotor público

4.16. () Outros: _____

5- **RENDA FAMILIAL** (somar a renda de todos que residem na mesma casa):

5.1. Renda familiar (em salários mínimos = 260,00)

5.1.1. < 02	5.1.2. \geq 02 e < 05	5.1.3. \geq 5 e < 10	5.1.4. \geq 10 e < 20	5.1.5. \geq 20	5.1.6. Não quis falar

5.2. Número de pessoas que dependem dessa renda (incluir filhos e/ou companheira beneficiários de pensão alimentícia): _____

6- TIPO DE MORADIA:

6.1. Gasto com moradia: 6.1.0. () não informou

6.1.1. () próprio 6.1.2. () pagando financiamento 6.1.3. () de parentes (s/ despesa) 6.1.4. () alugado

**7- ATIVIDADE PROFISSIONAL DO PAI OU OUTRO RESPONSÁVEL PELO SUSTENTO
DA SUA FAMÍLIA DURANTE A INFÂNCIA DO PACIENTE (padrasto, mãe ou quem o criou):**

7.0. () não informou

Profissão: _____ Atividade que exercia: _____

7.1.() empregada doméstica => carteira assinada 7.1.1. () sim 7.1.2. () não

7.2. () autônomo (conta-própria)

7.3. () dono de empresa/firma (empregador)- tipo de empresa: () não quis informar

7.3.1. () comércio 7.3.2. () prestação de serviços 7.3.3. () indústria ou construção

7.4. () empregado de firma particular / carteira assinada

7.5. () prestador de serviços para firmas, mas sem vínculo empregatício (sem carteira assinada)

7.6. () funcionário público 7.6.1. () municipal/estadual 7.6.2. () federal

7.7. () militar (exército / marinha / aeronáutica)

7.8. () policial: 7.8.1. () civil / militar 7.8.2. () federal

7.9. () político

7.10. () juiz ou promotor público

7.11. () Outros: _____

8- RELIGIÃO

8.0 () Não informou

8.1. Religião: _____

8.1.1. () católica 8.1.2. () protestante 8.1.3. () espírita 8.1.4. () outras: _____

Prática da religião:

A- () praticante (frequenta regularmente) B- () não praticante

8.2. () não tem religião

APÊNDICE 1.1

Projeto: Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense.

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA (ítems 9 a 22):

DOR PRECORDIAL PRÉVIA À INTERNAÇÃO

(últimos meses até 48 h antes do evento agudo – escolher só uma opção, a mais recente):

Tipo de dor	Sim	Não	Não informado
9. Dor atípica			
10. Angina estável			
11. Angina instável (repouso recente)			
12. Angina instável (progressiva)			

DOENÇAS PRÉVIAS:

Doença	Sim (.1)	Não (.2)	Não informado (.0)
13. Infarto do miocárdio			
14. Angioplastia coronariana			
15. Cirurgia de revascularização miocárdica			
16. Insuficiência cardíaca			
17. Lesão orovalvar			
18. Arritmia comprovada			
19. Insuficiência renal crônica em diálise			
20. Patologias da tireóide			
21. DPOC (comprovado)			
22. Anemia (não decorrente da insuf. Renal)			

Em caso de SIM em algumas das opções acima => detalhar na ficha descritiva, informando dados de acordo com os critérios do projeto.

HISTÓRIA FAMILIAL => pais, irmãos, filhos = 1º grau – (ítem 23 a 29) :

Doença	Sim (.1)	Não (.2)	Não sabe/ não informado (.0)
23. Diabetes Miletó			
24. Hipertensão Arterial Sistêmica			
25. Dislipidemia			
26. Morte súbita (provável origem cardíaca)			
27. Acidente Vascular Encefálico			

Doença coronariana	Sim (.1)	Não (.2)	Não sabe/não informado(.0)
28. Parentes 1º grau (pais, irmãos, filhos)			
29. Parentes 2º grau (avós, tios)			

HISTÓRIA FAMILIAL DE DOENÇA CORONARIANA (homens < 55 anos e mulheres < 65 anos):

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR DO PACIENTE (item 30 a 41):

30. Tabagismo:

30.1. () nunca fumou 30.2. () fumante passivo (vive ou trabalha com fumante)

30.3. () ex- tabagista: fumou: durante _____ => ____cig/dia / parou de fumar há: _____

30.4. () atual: ____ cig./dia => há _____

30.5. () eventual ____cig./semana.

31. Acidente Vascular Encefálico: 31.1. () sim 31.2. () não 31.0. () não sabe ou não informou

32. Atividade física:

32.1 () Sedentário 32.2. () Ativo

32.2.1 () Faz ginástica, caminhada, corrida, academia ou esporte: _____ h/dia ____ dias/ sem.

32.2.2 () Faz esforço físico no seu trabalho

32.2.3 () tem que subir ladeira/morro o ou andar muito até sua casa

APÊNDICE 1.1 (continuação)

Projeto: Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense.

33. Hipertensão Arterial Sistêmica:

33.1. () sim- há _____ anos => uso de medicação anti-hipertensiva: 33.1.1. () sim 33.1.2. () não

33.2. () não 33.0. () não sabe

34. Doença arterial periférica: 34.1. () sim 34.2. () não 34.0. () não sabe

35. Colesterol alto:

35.1. () sim- há _____ anos => uso de medicação: 35.1.1. () sim : _____ 35.1.2. () não

35.2. () não 35.0. () não sabe

36. Triglicerídeos alto:

36.1. () sim- há _____ anos => uso de medicação: 36.1.1. () sim : _____ 36.1.2. () não

36.2. () não 36.0. () não sabe

37. Diabetes Mellitus (DM):

37.1. () sim- tipo I: há _____ anos=> uso de medicação: 37.1.1. () sim : _____ 37.1.2. () não

37.2. () sim - tipo II; há _____ anos=> uso de medicação: 37.2.1. () sim : _____ 37.2.2. () não

37.3. () não tem DM 37.0. () não sabe se tem DM

38. Uso de drogas ilícitas:

38.1. () sim : 38.1.1. () em uso há _____ (tempo de uso)

38.1.2. () parou de usar há _____ / Usou durante: _____

38.2. () nunca usou 38.0. () não quis informar

39. Hiperuricemia:

39.1. () sim => uso de medicação: 39.1.1. () sim : _____ 39.1.2. () não

39.2. () não 39.0 () não sabe

40. Álcool:

40.1. () nunca bebeu

40.2. () ex-usuário => parou há _____ / bebeu quanto tempo: _____

tipo de bebida (principal): _____, nº de vezes em que bebia p/ semana: _____.

40.3. Se bebe atualmente nº de vezes na semana: _____ / tipo de bebida: _____

quantidade de bebida: _____

41. Disfunção erétil: 41.1. () sim – há _____ 41.2. () não 41.0. () não quis informar**INTERNAÇÃO ATUAL – ADMISSÃO (item 42 a 50):**

42. Data da internação ou admissão no serviço de emergência: _____

Data início da dor: _____ Horário do início da dor: _____

43. Diagnóstico: 43.1. () Angina instável 43.2. () IAM sem supra ST 43.3. () IAM com supra ST

44. Classe de Killip na admissão: _____

45. ΔT 1: _____ 46. ΔT 2: _____ 47. ΔT 3: _____ (em horas ou minutos a partir da dor).

48. Frequência cardíaca da admissão: _____

49. Pressão arterial sistólica da admissão: _____

50. Pressão arterial diastólica da admissão: _____

OBS: Considera-se a primeira PA medida no 1º atendimento médico após início da dor

51. Síndrome coronariana aguda (SCA) em situações especiais:

51.0. () nenhuma das abaixo

51.1. SCA durante ou em pós-operatório de cirurgia não cardíaca 51.1.1. () sim 51.1.2. () não

51.2. SCA durante ou em pós-operatório de cirurgia cardíaca ou angioplastia

51.2.1. () sim 51.2.2. () não

51.3. SCA durante internação por outro motivo 51.3.1. () sim 51.3.2. () não

51.4. SCA por uso de droga ilícita 51.4.1. () sim 51.4.2. () não

51.5. SCA em uso de droga para disfunção erétil 51.5.1. () sim 51.5.2. () não

APÊNDICE 1.1 (continuação)

Projeto: Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense.

Médico assistente: _____ Telefone (s): _____

Telefone(s) de familiares: _____ Outros telefones para contato com paciente: _____

OBS: Preencher a ficha de dados dos pacientes que forem considerados perda (preenche critério de inclusão mas não entrou no estudo), explicar na ficha descritiva o motivo.

TERAPÊUTICA PRÉVIA A INTERNAÇÃO (item 52 a 85):

Medicação	Sim (. 1)	Não (.2)	Não informado (.0)
52. IECA			
53. Bloq. Recep. Ang II			
54. Betabloqueador			
55. Nifedipina			
56. Amlodipina			
57. Diltiazem/verapamil			
58. Hidralazina			
59. Clonidina			
60. Metildopa			
61. Hidroclorotiazida			
62. Furosemida			
63. Espirinolactona			
64. Digoxina			
65. Marevan			
66. AAS			
67. Ticlopidina			
68. Clopidogrel			

69. Amiodarona			
70. Outro antiarrítmico			
71. Hipoglicemiante oral			
72. Insulina NPH/regular			
73. Hormônio tireoidiano			
74. Inibidor da tireóide (p/ hipertireoidismo)			
75. Anti-inflamatório não esteróide			
76. Corticóide			
77. Outro imunossupressor			
78. Reposição hormonal (homem ou mulher)			
79. Lítio			
80. Outros anti-depressivos			
81. Ansiolíticos			
82. Estatina			
83. Fibrato			
84. Nitrato			
85. Outros:			

No caso de reposição hormonal (mulher: estrogênio/progesterona ou homem: testosterona) especificar que tipo de hormônio usa e há quanto tempo: _____

Outras medicações: _____

Médico da equipe de pesquisa: _____

Data: _____

APÊNDICE 1.1 (continuação)

Projeto: *Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense. Professores orientadores:* Dr. Carlos Augusto C. de Faria, Dr. Evandro Tinoco Mesquita, Dr. Nelson Albuquerque S. e Silva e Dra. Georgina Severo Ribeiro. **Coordenadora:** Dra. Amália F. Reis. **Médicos da equipe:** Dra. Arlisa M. C. Dias, Dr. Bruno F. Ouriques, Dr. Claubert Heringer, Dra. Claudia G. M. Saud, Leandro P Souza, Dra. Maria das Graças L. Chilique, Dra. Rafaela F Leite, Dra. Renata Aguiar Faria, Dra. Rosemary N. C. Abdalah, Dra. Viviane Oliveira Costa.

FICHA FINAL DE DADOS

Nome: _____ Prontuário: _____

Hospital: _____ N° da pesquisa: _____

▪ **INTERVENÇÕES E PROCEDIMENTOS (item 86 a 106):**

	Sim (-.1)	Não (-.2)	Data		Sim (-.1)	Não (-.2)	Data
86. Trombolítico SK	86.1	86.2		97. Monitorização de pressão art. pulm.	97.1	97.2	
87. Outro Trombolítico:	87.1	87.2		98. Desfibrilação	98.1	98.2	
88. Cineangiogramia	88.1	88.2		99. Entubação orotraqueal	99.1	99.2	
89. Angioplastia primária ou de urgência	89.1	89.2		100. Ventilação mecânica	100.1	100.2	
90. Angioplastia eletiva	90.1	90.2		101. Balão intra-aórtico	101.1	101.2	
91. Angioplastia de resgate	91.1	92.2		102. Marcapasso provisório	102.1	102.2	
92. Cirurg. Revasc. eletiva	92.1	92.2		103. Hemodiálise	103.1	103.2	
93. Cirurg. Revasc.	93.1	93.2		104. Diálise peritoneal	104.1	104.2	

emergência							
94.Punção venosa profunda	94.1	94.2		105. Pressão venosa central	105.1	105.2	
95.Dissecção venosa	95.1	95.2		106. Outros:	106.1	106.2	
96.Monit. PAM invasiva	96.1	96.2					

ATENÇÃO!

- 1) Só marcar procedimentos em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca ou angioplastia, caso eles tenham sido por complicações do procedimento, se forem por rotina, não marcar.
- 2) No caso de realização de CAT, angioplastia ou cirurgia de revascularização, preencher a ficha correspondente ao laudo da ficha de dados do projeto.

APÊNDICE 1.1 (continuação)

Projeto: Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense.

▪ **EXAMES LABORATORIAIS (durante internação hospitalar):**

Exames de Rotina (realizados nos hospitais – 107 a 122):

Data					
Hora					
107. CPK total					
108. CPK- MB					
109. CK-MB massa					
110. Troponina					
111. Mioglobina					
112. Glicose					
113. Ureia					
114. Creatinina					
115. Potássio					
116. Hemoglobina					
117. Hematócrito					
118. Leucometria					
119. Colesterol total					
120. HDL colest.					
121. LDL colest.					
122. Triglicerídeos					

OBS: Coletar duas glicemias para o estudo 1-3º dia e 5-8º dia. O correto é que o lipidograma seja feito nas primeiras 24 h. Caso não seja possível, anotar quando foi feito

123. Sangue coletado para lipidograma (horas a partir do início da dor):

123.1. () primeiras 24 h da dor 123.2. () 24-48 h 123.3. () 48-72 h 123.4. () > 72 h

Sangue coletado na admissão (para dosar ECA e Apo E) – ATENÇÃO!!

124. Usava antes da internação IECA: 124.1. () sim 124.2. () não

Qual IECA? _____ Intervalo de tempo entre última dose e coleta sangue: _____

125. Usava antes da internação estatina: 125.1. () sim 125.2. () não

126. Recebeu IECA no hospital antes da coleta de sangue da admissão:

126.1. () sim – qual: _____ / quantas horas antes da coleta: _____ 126.2. () não

127. Recebeu estatina no hospital antes da coleta de sangue da admissão: 127.1. () sim 127.2. () não

APÊNDICE 1.1 (continuação)

Projeto: Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense.

▪ **EVOLUÇÃO CLÍNICA INTRA-HOSPITALAR (item 128 a 154):**

Evento	Sim	Não	Data	Evento	Sim	Não	Data
128. Arritmia supraventricular complexa tratada com drogas	128.1	128.2		142. IAM em pac. internado por angina instável.	142.1	142.2	
129. Arritmia supraventricular c/ cardioversão elétrica	129.1	129.2		143. Isquemia refratária (angina persistente)	143.1	143.2	
130. Arritmia ventricular complexa tratada com drogas	130.1	130.2		144. Pericardite pós-IAM	144.1	144.2	
131. Arritmia ventricular c/ cardioversão elétrica	131.1	131.2		145. Complicação mecânica do IAM	145.1	145.2	
132. BAV 2º ou 3º grau s/ marcapasso provisório	132.1	132.2		146. PA \geq 140 x 90 mmHg (\geq 2 medidas, exceto admissão)	146.1	146.2	
133. BAV 2º ou 3º grau com marcapasso provisório	133.1	133.2		147. Parada cardio-respiratória	147.1	147.2	
134. Insuficiência ventric. esquerda sem EAP ou Choque	134.1	134.2		148. Acidente Vascular Encefálico Isquêmico	148.1	148.2	
135. Edema agudo de pulmão	135.1	135.2		149. Acid. Vasc. Encefálico Hemorrágico	149.1	149.2	
136. Choque cardiogênico	136.1	136.2		150. Infecção respiratória	150.1	150.2	
137. Choque séptico	137.1	137.1		151. Infecção urinária	151.1	151.2	
138. Choque hipovolêmico	138.1	138.2		152. Sepsis	152.1	152.2	

139. Choque misto	139.1	139.2		153. Anemia aguda ou sangramento importante	153.1	153.2	
140. Angina pós-IAM	140.1	140.2		154. Insuficiência renal aguda	154.1	154.2	
141. Reinfarto	141.1	141.2					

▪ **155. Medicação com que teve alta para casa ou última prescrição no hospital:**

a- () betabloqueador b- () IECA ou ARA II c- () Nitrato d- () AAS, Ticlopidina, Clopidogrel

e- () estatina f- () bloqueador de cálcio

▪ **Médico e local onde fará seu acompanhamento cardiológico após alta hospitalar:**

Médico: _____ Tel: _____

Endereço: _____

APÊNDICE 1.1 (continuação)

▪ **TERAPÊUTICA DURANTE A INTERNAÇÃO (itens 156 a 200):**

Medicação	Sim (.1)	Não (.2)
156. IECA		
157. Bloq. Recep. Ang II		
158. Betabloqueador		
159. Nifedipina		
160. Amlodipina		
161. Diltiazem/verapamil		
162. Hidralazina		
163. Clonidina		
164. Metildopa		
165. Hidroclorotiazida		
166. Furosemida		
167. Espirinolactona		
168. Digoxina/Cedilanide		
169. Marevan ou similar		
170. AAS		
171. Ticlopidina		
172. Clopidogrel		
173. Amiodarona		
174. Lidocaina		
175. Heparina prof. SC		
176. Heparina SC plena		
177. Heparina IV plena		
178. Nitroprussiato de sódio		
179. Dopamina		
180. Dobutamina		
181. Noradrenalina		

182. Adrenalina		
183. Morfina/ dolantina		
184. Estatina		
185. Fibrato		
186. Nitrato oral		
187. Nitrato venoso		
188. Hipoglicemiante oral		
189. Insulina NPH/regular		
190. Hormônio tireoidiano		
191. Inibidor da tireóide		
192. Anti-inflamatório não esteróide		
193. Corticóide		
194. Reposição hormonal (homem/ mulher)		
195. Lítio		
196. Outros anti-depressivos		
197. Ansiolíticos		
198. Inibidor IIb/IIIA		
199. Antibiótico		

200. Outros medicamentos:

OBS: Anotar data do início de IECA e estatinas Os demais medicamentos não necessariamente precisam ter data de início. Anotar qual tipo de hormônio o/a paciente faz uso (progesterona e/ou estrogênio ou testosterona).

APÊNDICE 1.1 (continuaç~ao)

Projeto: Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense.

201. Alta hospitalar –data: _____

202. Classe de Killip (na alta hospitalar ou transferência): _____

203. Transferência para outro hospital :

203.1. () sim 203.2. () não

Qual hospital: _____

Data da transferência: _____

204. ÓBITO intra-hospitalar: 204.0 () não

Data: _____

Causa do óbito: () provável () confirmada

204.1 Óbito: () sim => 204.1.1 () causa cardiológica 204.1.2. () causa não cardiológica

Relato descritivo dos eventos que levaram ao óbito:

Médico da equipe de pesquisa: _____

Data: _____

APÊNDICE 1.1 (continuação)

i) Nome: _____ N° da
pesquisa: _____

a. *RESULTADOS DE EXAMES COMPLEMENTARES E INTERVENÇÕES NA
INTERNAÇÃO*

b. *(anexar cópias dos laudos)*

205) Ecocardiograma c/ Doppler (data: ___/___/___) ___ dias de IAM 205.0. () não fez

205.1. Função global do VE:

205.1.1. () normal 205.1.2. () deprimida

205.1.2.1. () leve 205.1.2.2. () moderada

205.1.2.3. () grave

Paredes Acometidas	Não (.0)	Anterior, apical, septo, septo anterior (.1)	Inferior, postero- basal, septo inferior (.2)	Posterior, Lateral (.3)	VD(.4)	Difusa (.5)
205.2. Acinesia						
205.3. Hipocinesia						
205.4. Discinesia						

205.5. FE: 205.5.1. () acima de 40% 205.5.2. () abaixo de 40% FE: _____ %

205.6. Tamanho do VE: 205.6.1. () normal 205.6.2. () aumento de cavidade

205.7. Tamanho do VD: 205.7.1. () normal 205.7.2. () aumento de cavidade

205.8. Hipertrofia ventricular esquerda: 205.8.0. () não 205.8.1. () sim

Valvas: _____

Laudo por

extenso.: _____

206) Eletrocardiograma admissão (data: __/__/__)

206.1. Ritmo: 206.1.1. () sinusal 206.1.2. () outros

206.2. Condução: 206.2.1. () normal 206.2.2. () BRD 3º grau 206.2.3. () HBAE

206.2.4. () BRE 3º grau 206.2.5. () BAV => Tipo: _____

206.2.6. () BRD incompleto (1º e 2º grau) 206.2.7. () BRE incompleto (1º e 2º grau)

(ii) 206.3. Alteração de ST-T (isquêmica):

(iii) 206.3.0 () sem desnível 206.3.1. () supradesnível isquêmico 206.3.2. () infradesnível isquêmico

Alteração / localização	Ausente (.0)	Anterior V1 a V6	Inferior D2, D3, aVF	Dorsal, lateral V7, V8, D1, aVL	VD V3R, V4R
206.4. Q patológica / QS/ zona inativa					
206.6. Alt. Isquêmicas (desnível ST e onda T)					

Descrição alterações isquêmicas (ST-T):

Arritmias: _____

Evolução

eletrocardiográfica: _____

APÊNDICE 1.1 (continuação)

Projeto: Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense.

EXAMES/INTERVENÇÃO REALIZADOS DURANTE INTERNAÇÃO:

Exame/intervenção	Sim	Não
207. Teste de esforço		
208. Cintilografia		
209. Cineangiocoronariografia		
210. TC de crânio		
211. Angioplastia		
212. Cirurgia de revascularização miocárdica		
213. Implante MP definitivo		

ATENÇÃO! Em caso afirmativo em alguma das opções acima, preencher a ficha de laudo respectiva do projeto e anexá-la.

EXAMES ESPECIAIS DO PROJETO:

EXAME	NÃO FEZ	RESULTADO
216 . ECA plasmática	216.0	
217. Apo E plasmática	217.0	
218. AGT plasmático	218.0	
219. Polimorfismo gene ECA	219.0	
220. Polimorfismo gene Apo E	220.0	
221. Polimorfismo gene AGT	221.0	
222. Apo B 110	222.0	
223. Apo A I	223.0	
224. Lipoproteína (a)	224.0	
225. Homocisteína	225.0	
226. Fibrinogênio (jejum)	226.0	
227. Proteína C reativa	227.0	

a. *RESULTADOS DE EXAMES COMPLEMENTARESE INTERVENÇÕES NA INTERNAÇÃO*

b. *(anexar cópias dos laudos)*

207) Teste de esforço – () sim, realizado em ___/___/___ 207.0. () não fez

207.1. Protocolo 207.1.1. () Sheffield 207.1.2. () Rampa 207.1.3. () outros Dias de IAM:

Tempo de esforço: _____ METs atingidos: _____ VO2 max: _____

207.2. Resposta inotrópica 207.2.1. () normal 207.2.2. () deprimida 207.2.3. () hipertensiva

207.3. Resposta cronotrópica 207.3.1. () normal 207.3.2. () deprimida => 207.3.2.1. () por droga

207.3.2.2. () s/ droga

207.4. Arritmias 207.4.1. () não 207.4.2. () sim 207.4.2.1. () supraventric 207.4.2.2. () ventricular
Qual: _____

207.5. Critério para isquemia: 207.5.1. () sim 207.5.2. () não

208) Cintilografia miocárdica: () sim, realizada em ___/___/___ 208.0. () não fez

208.1. Critério para isquemia: 208.1.1. () sim 208.1.2. () não

208.2. Critério para viabilidade miocárdica: 208.2.1. () sim 208.2.2. () não

208.3. Área de necrose: 208.3.1. () sim 208.3.2. () não

Laudo: _____

APÊNDICE 1.1 (continuação)

Projeto: Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense.

209. Cineangiografiografia - () sim => data: _____ 209.0. () não fez ____ dias de IAM

Laudos: _____

209.1 () sem lesão obstrutiva 209.2 () com lesões obstrutivas < 70%

209.3 () com lesões obstrutivas \geq 70 % em 1 vaso (sistema)

209.4 () com lesões obstrutivas \geq 70% em 2 vasos (sistemas)

209.5 () com lesões obstrutivas \geq 70% em 3 vasos (sistemas)

209.6 () lesão de tronco de coronária esquerda (\geq 50%)

a- () sem disfunção do VE b- () com disfunção global leve do VE

c- () com disfunção moderada global do VE d- () com disfunção severa global do VE

210) TC de crânio (se paciente teve AVE durante a internação) 210.0. () não fez

210.1. () fez – data: _____ 210.1.1. () AVE isquêmico 210.1.2. () AVE hemorrágico

Laudos: _____

211.2 Artérias tratadas 211.2.1. () tronco de CE 211. 2.2. () DA ou ramos 211.2.3. () CX ou ramos

211.2.4. () CD ou ramos 211.2.5. () DA ou ramos + outra artéria

211.2.6. () 2 artérias sem DA ou ramos / a- () com stent b-() sem stent

211.2.7. () angioplastia de ponte 211.2.8. () angioplastia de stent com reestenose

211) Angioplastia 211.1 () sim => data _____ / ____ dias de IAM 211.0 () não fez

212) Cirurgia cardíaca 212.1. () sim => data: _____ / _____ dias de IAM 212.0 () não fez

Laudo: _____

212.2. Artérias revascularizadas:

212.2.1. () de tronco de CE 212.2.2. () de DA ou ramos 212.2.3 . () CX ou ramos

212.2.4. () CD ou ramos 212.2.5. () DA + outra artéria

212.2.6. () duas ou mais artérias sem DA/ramos

212.3 Complicações na cirurgia ou pós-operatório: A () não B () sim

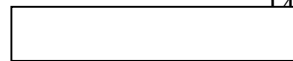
213) Implante de marcapasso definitivo na internação por IAM ou Angina Instável:

213.1. () sim 213.1.2 () não Data: _____

Motivo: _____

▪ Médico da equipe de pesquisa: _____

▪ Data: _____

**APÊNDICE 1.1 (continuação)**

Projeto: Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense.

ii) Nome: _____

Prontuário: _____

Hospital: _____ N° da pesquisa: _____

FICHA DE DADOS – análise descritiva

iii) Médico da equipe: _____

Data: _____

APÊNDICE 1.2

Projeto: Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense.

(d)

(e) DEFINIÇÕES PARA PREENCHIMENTO DA FICHA INICIAL DE DADOS

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

- **Peso e altura:** em balança Filizola ou outra disponível, medidos no momento em que o paciente for capaz de deambular e não estiver mais em repouso absoluto. Se não tiver balanço, anotar dados informados pelo paciente, mas fazer observação na ficha de que não foi medido.
- **Instrução do paciente:** marcar qual o máximo nível de instrução que atingiu. Consideraremos analfabeto quem não sabe ler e escrever, se apenas souber assinar o nome, será considerado analfabeto. No caso do paciente que não sabe assinar o nome, colocar a impressão digital no termo de consentimento informado do projeto e pedir para um familiar assinar no lugar dele (a), junto a impressão digital do(a) paciente.
- **Estado civil:** anotar a situação real, não importando o estado civil, pois o que se deseja é avaliar se existe solidão ou falta de companheiro para dividir os problemas e sustento dos filhos.
- **Trabalho:** tipo de atividade atual do paciente, e a sua profissão. Se aposentado: colocar ao lado o tipo de atividade que exerceu mais tempo antes de se aposentar; se a última que exerceu tiver sido por mais de cinco anos, colocar essa última. Se for motorista, especificar de que: ônibus, taxi, caminhão. Marcar o tipo de atividade nos itens colocados, além de especificar na 1ª linha a profissão (aquilo para o qual estudou) e o tipo de atividade atual (que lhe dá o sustento financeiro). Se tiver mais do que um tipo de trabalho (ex. funcionário público e também autônomo), marcar a que ocupa a maior parte do seu tempo.
- **Renda familiar:** em salários mínimos de todos os que residem no mesmo domicílio do paciente e contribuem para as despesas. Anotar o nº de pessoas que dependem daquela renda (se der pensão para filhos que não moram com ele, incluir esse(s) filho(s) no total de pessoas).
- **Tipo de residência:** anotar se é própria já paga, própria pagando financiamento, emprestada de parentes (sem pagar nada) ou alugada. Se for de parentes, mas pagar aluguel para o parente, marcar o item alugada.
- **Profissão do pai ou outro responsável pelo sustento do paciente na sua infância:** tem como objetivo ajudar a estimar o nível socio-econômico da família na infância do paciente, pois o baixo nível socio-econômico aumenta a incidência de baixo peso ao nascer e desnutrição na infância, o que pode aumentar a incidência na idade adulta de doença cardiovascular.

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

- **Dor precordial atípica:** anotar se tinha ou não, pois é diferente quem nunca teve dor no peito, de alguém que já teve, mesmo que atípica.
- **Angina pectoris:** diagnóstico médico prévio de angina ou internação hospitalar anterior por angina ou relato de angina típica. Especificar se é: 1) estável ou 2) instável: 2.1) repouso (início recente), 2.2) progressiva (passou de esforço para repouso, ou passou a ter com níveis de esforços menores do que os anteriores). Anotar apenas a que estava tendo por último antes da internação (a mais recente).
- **Angina pectoris típica** possui as três características abaixo:
 - 1) Desconforto torácico retroesternal ou precordial ou localizado em epigástrico, braço esquerdo ou mandíbula, com uma qualidade opressiva, constritiva, sufocante, em peso, em aperto ou em queimação. A dor ou desconforto não é afetado por movimentação e nem piora com a inspiração profunda. A dor ou desconforto pode irradiar-se para braços, mandíbula, dorso ou ombros e estar associada a sudorese fria, náuseas e vômitos inexplicados, dispnéia, fraqueza, tonteira ou síncope. Na angina pectoris estável a duração da dor é ≤ 20 minutos.
 - 2) É provocada pelo esforço ou stress emocional.
 - 3) É aliviada pelo repouso ou pelo uso de nitratos sublinguais.
- **Infarto do miocárdio:** consideraremos passado de infarto do miocárdio se houver relato de internação prévia por IAM ou evidências de infarto prévio à internação atual em algum exame complementar (eletrocardiograma, ecocardiograma, cintilografia, cineangiocoronariografia).
- **Angioplastia:** consideraremos laudo de angioplastia prévia.
- **Cirurgia de revascularização:** consideraremos relato médico de cirurgia de revascularização prévia ou cicatriz torácica compatível c/ cirurgia cardíaca associada ao relato do paciente.

- **Arritmia:** consideraremos eletrocardiograma ou Holter com arritmia ou relato médico de arritmia (exceto extra-sístoles supraventriculares ou ventriculares isoladas). Em caso positivo, anotaremos as informações na ficha de dados descritiva.
- **Insuficiência Cardíaca:** relato dos seguintes critérios clínicos: 1) dispnéia aos esforços ou de repouso associada a: 2) ortopnéia e/ou dispnéia paroxística noturna e/ou 3) tosse noturna seca sem outra causa aparente (ex: DPOC, tosse por uso de IECA, quadro viral ou alérgico de vias aéreas) e 4) edema de membros inferiores (no caso de insuficiência cardíaca direita associada a insuf. card. esquerda). Anotar na ficha descritiva quais os sintomas que o paciente tinha que foram usados como parâmetro para o diagnóstico de insuf. cardíaca e se tem exame prévio à internação confirmando (RX, ECO...). Passado de edema agudo de pulmão, que não tenha sido hipertensivo, pode ser também um dos critérios usados, se estiver associado a pelo menos um dos três primeiros critérios clínicos acima descritos. Só ter edema de membros inferiores não é suficiente para o diagnóstico, tem que estar associado a pelo menos um dos outros critérios clínicos acima descritos (itens 1,2 ou 3). (Utilizamos os critérios clínicos que existem nos critérios de Framingham para diagnóstico de Insuficiência Cardíaca).
- **Diabetes Melito:** consideraremos como diabéticos aqueles que já têm diagnóstico prévio e/ou estão em uso de medicação ou aqueles com glicemia de jejum elevada persistente (após 72 h do início dos sintomas) em paciente sem diagnóstico prévio conhecido.
- **Doença renal crônica:** consideraremos se já estiver fazendo diálise.
- **Patologia de tireóide:** consideraremos se houver exame complementar comprovando (prévio ou atual) ou relato de cirurgia ou iodo radioativo para tratamento de doença tireoidiana ou uso de medicação atual para tratamento – relatar na ficha descritiva.
- **DPOC:** diagnóstico médico ou exame complementar evidenciando enfisema ou bronquite crônica ou so seguintes critérios:
 - **Enfisema pulmonar:** É um diagnóstico histológico, clinicamente o diagnóstico é presuntivo => “soprador rosado”. Critérios: 1) Clínica: dispnéia que piora com esforços físicos e também com a alimentação e por isso vem o emagrecimento; 2) Ao exame físico: paciente inclina-se ao sentar-se, tem hipertrofia da musculatura acessória, a ausculta do tórax é geralmente silenciosa e pode haver hiperfonese de B2 se houver hipertensão pulmonar; 3) Raio X: hiperinsuflação com diafragma baixo, mediastino estreito, transparência retroesternal aumentada; 4) Gasometria: hipoxemia moderada sem retenção de CO₂; 5) Hemograma: não há hemoconcentração.
 - **Bronquite crônica:** É um diagnóstico clínico => “pletórico-cianótico”. Critérios: 1) Clínica: tosse crônica com expectoração mucosa ou purulenta com duração de pelo menos 3 meses, durante dois anos consecutivos, sem outra causa aparente; 2) Exame físico: os indivíduos são brevilíneos, na ausculta pulmonar o murmúrio vesicular é rude com roncos e sibilos; 3) Raio X: pode ser quase normal ou em estágios mais avançados pode haver: hiperinsuflação pulmonar, aumento da trama vascular. Broncografia mostra irregularidades, crateras, divertículos e deformação dos brônquios; 4) Gasometria: hipoxemia grave com retenção de CO₂; 5) Hemograma: hemoconcentração (aumento do hematócrito).
- **Anemia:** Concentração de hemoglobina abaixo dos limites normais (menor que 12 g/ dL em mulheres e 13,5 g/dL nos homens), frequentemente acompanhado de queda do hematócrito (valores menores que 36% nas mulheres e 39% nos homens) e da contagem de hemácias no sangue (menor que 3,8 milhões/ mm³ nas mulheres e 4,3 milhões/ mm³ nos homens)

HISTÓRIA FAMILIAL DO PACIENTE (para a todos os dados consideraremos apenas 1º grau = pais, irmãos, filhos; exceto para DAC, em que consideraremos 1º e 2º graus):

- **Diabetes melito:** relato de diagnóstico diabetes melito ou uso de medicação para tratamento de DM.
- **Hipertensão Arterial Sistêmica:** relato de diagnóstico de HAS ou uso de drogas anti-hipertensivas.
- **Dislipidemia:** relato de níveis sanguíneos de colesterol ou de triglicerídios acima do valor normal.
- **Morte súbita:** a morte súbita é descrita como a morte natural e inesperada por causa cardíaca, dentro de uma hora a partir do início dos sintomas, em um paciente sem condições anteriores que parecessem fatais.
- **Acidente Vascular Encefálico:** relato de diagnóstico de AVE isquêmico ou hemorrágico ou de AIT ou relato de quadro clínico compatível e presença de seqüelas neurológicas.
- No caso de DAC, consideraremos parentes de 1º grau e de 2º grau (avós ou tios):
- **Doença arterial coronariana:** diagnóstico médico de angina pectoris ou infarto do miocárdio ou história de angioplastia coronariana ou cirurgia de revascularização ou morte precoce presumivelmente cardiovascular,

sendo homem < 55 anos e mulher < 65 anos. OBS: Anotar na ficha qual o tipo de parentesco e a idade (ex. tio com 60 anos, pai com 50 anos etc..)

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR DO PACIENTE

- Tabagismo:

1) Tabagismo: utilizou tabaco nos últimos seis meses. Anotar o número de cigarros por dia e o tempo de uso (meses ou anos); 2) **Ex-tabagista**: parou de fumar há mais de seis meses, senão será classificado como tabagista. Anotar durante quanto tempo fumou, há quanto tempo deixou de fumar (meses ou anos) e quantos cigarros por dia fumava; 3) **Nunca fumou**: Todos os que nunca fumaram ou que fumaram menos de cinco cigarros/dia por menos de um ano; 4) **Fumante passivo**: indivíduos que convivem frequentemente (5 dias ou mais na semana) com tabagistas em ambiente fechado de trabalho, lazer ou doméstico; 5) **Fumante eventual**: os que fumam menos de um cigarro por dia. Anotar quantos cigarros fumam por semana.

- Atividade física:

1) Sedentário: ausência de atividade física ou atividade física com frequência irregular ou menor do que três vezes na semana; 2) Ativo: prática de atividade física aeróbica regular, com duração ≥ 30 minutos, por pelo menos três vezes na semana. Anotar número de horas de atividade diária e o número de dias na semana OU realização de esforço físico no trabalho diariamente ou pelo menos 3 vezes na semana OU ter que andar 30 minutos ou mais ou subir morro todo dia ou pelo menos 3 vezes na semana para ir para casa.

- **Hipertensão Arterial Sistêmica**: Anotar se já sabia ou não ter HAS (PA > 140x90 mm Hg) e se o paciente estava ou não em uso prévio de medicação anti-hipertensiva. Caso o paciente apresente mais de uma medida de PA > 140x90 mmHg durante a internação, mesmo sem diagnóstico prévio, será considerado com HAS.

(f) - **Doença cerebrovascular prévia**: relato de diagnóstico médico prévio ou evidência pela história clínica de AVE ou de Ataque Isquêmico Transitório ou exame complementar demonstrando AVE isquêmico ou hemorrágico (TC de crânio ou ressonância magnética) ou doença de carótidas (passado de endarterectomia ou cirurgia de carótidas ou exame com lesão > 50% ou sopro carotídeo). Caso o paciente tenha história pessoal de AVE, anotar na ficha descritiva as informações sobre o evento (data, tipo e presença de seqüelas).

- ✓ **Ataque isquêmico transitório**: déficit neurológico focal (correspondendo, em geral, ao território de um único vaso), que se resolve espontaneamente, sem evidência de déficit residual após 24 horas.
- ✓ **Acidente vascular encefálico isquêmico**: um episódio de disfunção neurológica focal que dure mais que 24 horas. Na tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio, não deve haver presença

de hematoma subdural ou hemorragia parenquimatosa, e a imagem cerebral deve ser normal ou com lesão de baixa densidade à tomografia e alta densidade à ressonância.

- ✓ **Acidente vascular encefálico hemorrágico**: tomografia computadorizada com evidência de hemorragia intraparenquimatosa (área de hiperdensidade, correspondendo ao local de sangramento) ou presença de hematoma subdural, ou, ainda, relato de acidente vascular encefálico hemorrágico diagnosticado por médico.

- **Doença arterial periférica**: história de claudicação intermitente, sopro arterial ou documentação de doença aterosclerótica de extremidades (p.ex.: amputação, cirurgia de *bypass* arterial de membros inferiores para

insuficiência arterial), assim como observação, ao exame físico, de diminuição de temperatura, palidez, diminuição dos pulsos arteriais e diminuição de pêlos em um dos membros inferiores em relação ao membro contralateral.

- Hiperuricemia: concentração plasmática (ou sérica) de urato maior que 420 milimol/L ou 7,0mg/dL
- Disfunção erétil: dificuldade de ter ou manter a ereção e/ou dificuldade de penetração.

INTERNAÇÃO ATUAL:

-Angina Instável: adotaremos as três classificações abaixo:

1) Para paciente sem história prévia de DAC:

1.1) Será definida como angina pectoris típica (descrita no item: História Patológica Progressiva do Paciente), associada a pelo menos uma das duas características: 1) Ocorre no repouso (ou com esforço mínimo), geralmente com duração > 20 minutos (se não interrompida pelo uso de nitratos). 2) Tem um padrão em crescendo (mais intensa, prolongada ou freqüente).

Além do quadro clínico anteriormente descrito terá que estar associado a: a) alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia miocárdica em pelo menos duas derivações contíguas (ondas T simétricas positivas e apiculadas ou ondas T simétricas e negativas $\geq 0,2$ mV ou infradesnível do ST $\geq 0,05$ mm no ponto J em pelo menos duas derivações contíguas e b) ausência de critério enzimático para IAM (ver descrição abaixo).

1.2) Consideraremos também como portadores de Angina instável pacientes que apresentem dor típica acima descrita no item 1.1. e que mesmo não tendo alterações eletrocardiográficas características de isquemia aguda, apresentem pelo menos uma das características de alta probabilidade de doença coronariana abaixo listadas (Braunwald 6ª edição e Hurst 10ª edição):

* Diabetes Mellitus

* Mais de dois dos seguintes fatores de risco para doença coronariana: a) tabagismo; b)HAS (PA > 140x90 mm Hg); c) idade (homem > 45 anos ou mulher > 55 anos ou pós-menopausa); d)história familiar de coronariopatia prematura (homens < 55 anos e mulher < 65 anos), f) LDL ≥ 160 mg/dl ou HDL < 35 mg/dl ou níveis prévios acima dos limites normais de colesterol.

* Doença comprovada extra-cardíaca vascular (carotídea ou periférica)

2) Para doentes com história prévia de DAC:

Consideraremos angina instável se tiver dor típica associada a um dos seguintes:

- Mudança eletrocardiográfica aguda (como descrito na classificação acima)

- Diagnóstico prévio de IAM, ou passado de revascularização miocárdica (angioplastia ou cirurgia de revascularização)
- Exames complementares demonstrando doença arterial coronariana: $\geq 70\%$ de obstrução em uma ou mais artérias coronárias no CAT ou cintilografia miocárdica ou ECO de stress ou teste de esforço demonstrando isquemia miocárdica.
- **IAM sem supradesnível do ST** : Quando há liberação de marcadores cardíacos (ver critério enzimático do IAM com supradesnível do ST) associada a: 1) angina pectoris típica com duração > 20 minutos ou 2) alterações eletrocardiográficas compatíveis com injúria subendocárdica (infradesnível do ST $\geq 0,05$ mV

no ponto J em duas ou mais derivações contíguas) ou isquemia miocárdica (ondas T simétricas em duas ou mais derivações contíguas, positivas ou negativas, $\geq 0,2$ mV) na ausência de critérios eletrocardiográficos para IAM com supra do ST.

IAM com supradesnível de segmento ST:

Definição: Aumento, seguido de gradual diminuição, dos marcadores bioquímicos de necrose miocárdica.

Aceitaremos um dos seguintes critérios enzimáticos (manual de emergências médica UFRJ e livro Síndrome Coronariana Aguda nas Unidades de Dor Torácica – Roberto Bassan):

- a) Valor máximo de CK-MB ou CK total excedendo duas vezes o valor superior de normalidade, no caso de uma única dosagem.
- b) Valor de CK-MB ou CK total excedendo três vezes o valor superior de normalidade em pacientes submetidos a angioplastia nas últimas 48h.
- c) Elevação da CK-MB acima do valor de referência correspondendo a mais de 6 a 10% da CK total.
- d) Aumento da CK-MB em mais de 50% em duas dosagens consecutivas, separadas por meio de pelo menos 4 horas e não mais que 12 horas.
- e) Aumento seriado e depois diminuição da CK-MB, com uma diferença de pelo menos 25% em qualquer de dois valores da curva (quando tem mais de duas dosagens consecutivas).
- f) Após 48-72 horas do início dos sintomas, o critério baseia-se na dosagem sérica de troponina, que pode permanecer elevada por até 10 (troponina I) a 14 (troponina T) dias do infarto.

OBS: 1) Caso a elevação da CK-MB corresponda a mais que 30 a 50% da CK-total, nova dosagem deve ser realizada, utilizando-se o método de imunensaio (CPK massa), para fazer o diagnóstico diferencial com macrocreatinquinase.

2) Uma ressalva para essas definições deve ser feita para indivíduos idosos e com menor massa muscular. Nestes, a atividade enzimática da CK-MB pode aumentar até duas ou três vezes, com valores de CK total dentro da faixa da normalidade (Roberto Bassan).

3) No caso da CK-MB massa, utilizar os mesmos critérios acima definidos para CK –MB

4) Troponina I :Valores acima de 1,5 mg/dl (especificidade de 97%) (Livro Bassan, pg 110)

Esse critério enzimático terá que estar associado a:

- ⇒ Alterações eletrocardiográficas agudas: nova elevação – ou presumidamente nova – de segmento ST no ponto J, em duas ou mais derivações contíguas, $\geq 0,2$ mV em V1 a V3 e $\geq 0,1$ mV em outras derivações ou BRE agudo ou presumivelmente agudo.

- Classificação de Killip

I – sem sinais de insuficiência cardíaca (ausência de estertores pulmonares ou B3);

II – estertores em bases (< 50% dos campos pulmonares) ou B3;

III – estertores em > 50% dos campos pulmonares ou edema agudo de pulmão;

IV – choque cardiogênico.

- Intervalo de tempo (ΔT)

* ΔT 1: Do início da dor até chegada ao hospital / * ΔT 2: Do início da dor até o início de AAS

* ΔT 3: Do início da dor ao início de terapêutica específica para SCA (angioplastia primária ou trombolítico IV ou nitroglicerina IV ou anticoagulação plena com heparina IV ou heparina de baixo peso molecular SC)

OBS: Se estiver estado em outro hospital primeiro, antes de vir para o hospital atual onde está sendo incluído, anotar o intervalo de tempo entre a dor e a chegada ao primeiro hospital (ΔT 1) , o intervalo de tempo entre o início da dor até o AAS (ΔT 2 - não importa em qual dos 2 hospitais foi feito) e o intervalo de tempo entre a dor e o início de terapêutica específica (trombolítico, nitroglicerina, angioplastia= ΔT 3) não importando em qual dos 2 hospitais foi feito. Detalhar os detalhes da transferência e qual tratamento inicial recebeu em cada hospital na ficha descritiva.

SÍNDROME CORONARIANA AGUDA EM SITUAÇÕES ESPECIAIS:

São consideradas situações especiais:

- IAM durante ou após cirurgia cardíaca ou angioplastia
- IAM durante ou após cirurgia não cardíaca
- IAM em paciente internado por outra causa
- IAM após uso de drogas ilícitas ou Viagra ou similar

Anotar esses dados na ficha descritiva e marcar o item correspondente.

ATENÇÃO: Deixar para perguntar no final da conversa com o paciente, ou em outro dia (num 2º contato) a parte de nível educacional, composição domiciliar, moradia, renda familiar ou qualquer outro assunto da ficha de dados, que possa fazer o paciente sentir-se constrangido para responder. Sempre avisar ao paciente que não é obrigatório responder essas perguntas, para que não corramos o risco de perder o paciente para o projeto devido a isso.

APÊNDICE 1.2 (continuação)

DEFINIÇÕES PARA PREENCHIMENTO DA FICHA FINAL DE DADOS

INTERVENÇÕES: Anotar na ficha descritiva o motivo do paciente ter feito CAT, PTCA ou cirurgia => por rotina do hospital ou opção do médico assistente ou se por complicação cardiológica.

PROCEDIMENTOS: Quando o paciente necessitar de TOT e respiração mecânica, anotar na ficha descritiva o motivo (causa cardiológica: EAP, choque cardiogênico, PCR.. ou outras causas: infecção respiratória, DPOC descompensado...)

EVOLUÇÃO CLÍNICA (DURANTE INTERNAÇÃO HOSPITALAR):

- Arritmias:

- *Arritmia supraventricular:* anotar na ficha descritiva qual arritmia e que tratamento foi feito. Marcar na ficha de dados o item correspondente.

- *Arritmia ventricular:* anotar na ficha descritiva qual arritmia e que tratamento foi feito. Marcar na ficha de dados o item correspondente.

- *BAV DE 2º ou 3º grau:* anotar na ficha descritiva qual o tipo de BAV e o tratamento instituído. Marcar na ficha de dados o item correspondente.

- **IVE:** consideraremos como tendo tido IVE na internação pacientes que registraram, em algum momento, classe II de Killip: estertores em bases (< 50% dos campos pulmonares) ou B3.

- **Edema agudo de pulmão -** classe III de Killip: estertores em > 50% dos campos pulmonares

- Critérios de Choque:

- Evidência de hipoperfusão: pele fria e úmida, especialmente pés e mãos; queda do nível de consciência; e/ou oligúria (débito urinário menor que 30 ml/hora);
- Pressão sistólica menor que 90 mmHg ou necessidade de medidas de suporte para manter a pressão sistólica maior ou igual a 90 mmHg, na presença de FC maior que 60 bpm.

Marcar na ficha de dados o item correspondente à etiologia do choque e na lista de medicamentos durante a internação marcar as drogas usadas para tratá-lo. Descrever na ficha descritiva que critérios usou para definir a etiologia. No caso de outro tipo de choque não listado na ficha de dados, como o choque por insuficiência de supra-renal, descrever na ficha descritiva.

- **Hipertensão Arterial Sistêmica:** Anotaremos a presença de duas ou mais medidas de pressão arterial acima de 140 x 90 mmHg durante a internação. Isso tem como objetivo identificar pacientes portadores de HAS, que não sabiam ter HAS antes da internação, e que portanto tem como fator de risco para DAC a HAS.

- **Complicações mecânicas:** consideraremos lesões anatômicas descritas no ecocardiograma ou cineangiocoronariografia de: ruptura do septo interventricular ou da parede livre do VE, comunicação interventricular e insuficiência mitral aguda ou agudizada devido a isquemia ou ruptura de músculo papilar.

- **Pericardite pós-infarto agudo do miocárdio:** consideraremos a presença de pericardite se existirem pelo menos duas das características abaixo:

1. Dor que piora com a respiração, a tosse e o decúbito dorsal, porém, é aliviada quando o paciente se senta com o tórax inclinado para a frente, podendo irradiar para o pescoço, ombros ou escápulas.
2. Atrito pericárdico
3. Derrame pericárdico demonstrado pelo ecocardiograma.
4. Alteração do ECG: infradesnivelamento do segmento PR e/ou supradesníveis adicionais ou mais difusos do segmento ST em relação aos ECGs prévios (s/ evidências clínicas ou enzimáticas de novo evento isquêmico).

- **Infecção:** anotar qual o local da infecção (ex: pulmonar, ITU ...) e que antibiótico foi usado. Se necessário usar ficha descritiva. Se paciente evoluir para sepsis, anotar em que data isso ocorreu na ficha descritiva e que esquema antibiótico foi usado.

- **Anemia aguda e sangramento importante:** anotar na ficha de dados descritiva qual foi a diferença de queda no hematócrito ou hemoglobina e a causa da anemia e o tipo de sangramento (digestivo alto ou baixo, por ferida cirúrgica ou local de punção venosa profunda etc...). Consideraremos anemia aguda e sangramento importante aquele(a) que levar a queda do hematócrito para < 30% e necessitar de transfusão. No caso de pacientes renais crônicos que já vivem com hematócrito < 30 %, considerarmos queda do hematócrito que leve a ocorrência de dor precordial ou instabilidade hemodinâmica e que necessite de hemotransfusão.

- **Insuficiência renal aguda:** aumento súbito de escórias levando a necessidade de diálise de urgência, em paciente que não fazia diálise antes. Anotar na ficha descritiva qual a causa provável da IRA (pré-renal por choque ou sangramento, pós-renal por problema prostático ou litíase renal etc).

DESFECHOS CLÍNICOS

- **Angina pectoris típica:** Desconforto torácico retroesternal ou precordial ou localizado em epigástrico, braço esquerdo ou mandíbula, com uma qualidade opressiva, constritiva, sufocante, em peso, em aperto ou em queimação . A dor ou desconforto não é afetado por movimentação e nem piora com a inspiração profunda. A

dor ou desconforto pode irradiar-se para braços, mandíbula, dorso ou ombros e estar associada a sudorese fria, náuseas e vômitos inexplicados, dispnéia, fraqueza, tonteira ou síncope.

- **Isquemia refratária:** paciente internado, apresentando angina pectoris típica recorrente com duração maior que cinco minutos, associada a alterações isquêmicas novas no eletrocardiograma em pelo menos duas derivações contíguas (ondas T simétricas positivas e apiculadas ou ondas T simétricas e negativas $\geq 0,2$ mV ou infradesnível do ST $\geq 0,05$ mm no ponto J em pelo menos duas derivações contíguas), estando sob terapia antiisquêmica adequada (dois agentes antiisquêmicos, sendo um deles nitrato venoso, exceto quando contraindicado), sugerindo necessidade de intervenção (cineangiocoronariografia, revascularização miocárdica) ou transferência para hospital para tratamento invasivo.

- **Infarto agudo do miocárdio em paciente internado por angina instável:**

Aumento, seguido de gradual diminuição, dos marcadores bioquímicos de necrose miocárdica (valor máximo de CK-MB ou CK total excedendo duas vezes o valor superior de normalidade em uma ocasião durante as primeiras 48 horas depois do início dos sintomas, ou excedendo três vezes o valor superior de normalidade em pacientes submetidos a angioplastia nas últimas 48h), mais um dos seguintes critérios:

- 1) Angina típica
- 2) Alterações eletrocardiográficas

2.1) Alterações eletrocardiográficas do IAM com supradesnível do ST: nova elevação – ou presumidamente nova – de segmento ST no ponto J, em duas ou mais derivações contíguas, $\geq 0,2$ mV em V1 a V3 e $\geq 0,1$ mV em outras derivações.

2.2) Alterações eletrocardiográficas do IAM sem supradesnível do ST: ausência das alterações acima e presença de: a) alterações eletrocardiográficas compatíveis com injúria subendocárdica (infradesnível do ST $\geq 0,05$ mV no ponto J em duas ou mais derivações contíguas) ou b) isquemia

- **Angina pós-IAM:** *angina petoris típica que* ocorre após 24 h e até 60 dias após um episódio de IAM.

- **Reinfarto do miocárdio:** caracteriza-se pela ocorrência de um novo aumento dos níveis de CK MB pelo menos três vezes o limite superior normal ou pelo menos 50% acima do valor anterior, em duas amostras separadas, ou pelo aparecimento de ondas Q anormais em duas ou mais derivações contíguas que não aquelas previamente com supra ou infradesnível do ST na fase aguda o IAM.

EXAMES COMPLEMENTARES:

- **ELETROCARDIOGRAMA:**

- Marcar qual o grau do BRD ou do BRE. No caso de 3º grau (tem alteração do ST-T secundárias ao bloqueio, não marcar desnível do ST presente, a menos que seja um desnível oposto ao esperado pelo bloqueio de ramo, quando então poderia ser considerado isquêmico).
- Só marcar desnível do ST quando ele for por isquemia, e não secundário a bloqueio de ramo, hipertrofia ventricular etc...

- CINEANGIOCORONARIOGRAFIA:

- Consideraremos um vaso cada um dos sistemas:
 - 1) Um vaso: sistema da DA (DA e ramos)
 - 2) Segundo vaso: sistema da CX (CX e ramos)
 - 3) Terceiro vaso: sistema da CD (CD e ramos)

Logo, marcar um vaso se for somente um dos sistemas acima acometido de lesões $\geq 70\%$, marcar 02 vasos se forem dois dos sistemas acima e marcar 3 vasos se houverem lesões $\geq 70\%$ nos 3 sistemas (CD, DA, CX ou ramos delas)

- Consideraremos lesão de tronco se lesão $\geq 50\%$

PRINCIPAIS RAMOS DAS ARTERIAS CORONARIAS:

1. Ramos da DA: Diagonais/ Septais (perfurantes):
2. Ramos da circunflexa: Marginais obtusas/ artéria descendente posterior (da CX) / ramo para nódulo AV da CX
3. Ramos da coronária direita: artéria do nó sinusal/ ventricular posterior / descendente posterior da CD

DOMINÂNCIA no CAT:

1- Dominância direita (85% dos pacientes) – a artéria descendente posterior se origina da coronária direita e a coronária direita dá pelo menos um ramo postero lateral.

2- Dominância esquerda (15% dos pacientes)- a artéria descendente posterior e ramos postero-laterais esquerdos se originam da porção distal da CX).

APÊNDICE 1.3

Projeto: Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense. Professores orientadores:

Dr. Carlos Augusto C. de Faria, Dr. Evandro Tinoco Mesquita, Dr. Nelson Albuquerque S. e Silva e Dra. Georgina Severo Ribeiro. **Coordenadora:** Dra. Amália F. Reis. **Médicos da equipe:** Dra. Arlisa M. C. Dias, Dr. Bruno F. Ouriques, Dr. Clauber Heringer, Dra. Claudia G. M. Saud, Leandro P Souza, Dra. Maria das Graças L. Chilinque, Dra. Rafaela F Leite, Dra. Renata Aguiar Faria, Dra. Rosemary N. C. Abdalah, Dra. Viviane Oliveira Costa.

EQUIPE DE PESQUISADORES

1 Professores orientadores:

- **Dr. Carlos Augusto Cardozo de Faria**

(g) **CRM RJ 52 03105-6**

CPF 172.635.307-91

Professor adjunto em Cardiologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF)

Doutor em Clínica Médica, área de concentração Pesquisa Clínica, pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

- **Dr. Evandro Tinoco Mesquita**

CRM 52 41723-8

(h) **CPF 843.105.377-15**

Professor adjunto em Cardiologia, Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF)

Coordenador do Curso de Especialização *Lato Sensu* em Cardiologia, da Universidade Federal Fluminense (UFF)

Doutor em Cardiologia, pela Universidade de São Paulo (USP)

- **Dr. Nelson de Albuquerque Souza e Silva**

(i) CRM 52 11117-1

Professor titular em Cardiologia, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Coordenador do Curso de Doutorado em Clínica Médica, área de concentração Pesquisa Clínica, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Doutor em Cardiologia, pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

2 Professores co-orientadores:**▪ Prof. Georgina Severo Ribeiro****(j) CRF RJ 3450**

CPF 347865107-68

Responsável pelas análises de Biologia Molecular do projeto.

Professor adjunto de Hematologia do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF)

Doutora em Análises Clínicas, área de concentração Hematologia, pela Universidade de São Paulo (USP).

▪ Prof. Salim Kanaan**CRM 5244787-7**

CPF 550.073.927-15

Responsável pelas análises bioquímicas do projeto.

Professor assistente de Bioquímica Clínica do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina – UFF.

Mestre em Biofísica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

▪ Prof. Maria Angélica Guzmán Silva

CPF 468.267.187.15

Responsável pelo Laboratório de Biologia Molecular e PCR do Departamento de Patologia Clínica da Universidade Federal Fluminense.

Professor adjunto de Patologia do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina–UFF.

Doutora em Patologia, área de concentração Patologia Experimental, pela Universidade Federal Fluminense.

3 Coordenadora:

- **Amália Faria dos Reis**

CRM 52 52439-7

CPF 851.673.557-53

- (k) **Formatura em Medicina: Universidade Federal Fluminense (UFF) – 1989**

Pós-graduação em Cardiologia – UFF – 1993

Mestrado em Cardiologia – UFF – 1998

Projeto de tese de doutorado do Programa de Pós–Graduação em Clínica Médica, área de concentração Pesquisa Clínica, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

4 Médicos da equipe:

- **Arlisa Monteiro de Castro Dias**

CRM 52 54642- 4

Formatura em Medicina: UFF – 1991

Residência em Clínica Médica – 2 anos – Hospital da Lagoa – 1992 e 1993

Residência em Cardiologia – UERJ – 1994 a 1996

Projeto de dissertação de mestrado em Cardiologia – UFF

- **Bruno Feijó Ouriques**

CRM 52 75083-2

Formatura em Medicina: UFF – 2003

Pós-Graduação em Cardiologia – início: 2004

Monografia da Pós Graduação.

- **Cláudia Guerra Murad Saud**

CRM 52 55763-0

Formatura em Medicina: Universidade Gama Filho –1991

Pós-Graduação em Cardiologia no Instituto de Pós-Graduação Médica do Rio de Janeiro – 1992 e 1993.

Projeto de dissertação de mestrado em Cardiologia – UFF

- **Leandro Pereira de Souza**

CRM 52 61103-0

Formatura em Medicina – F. M. T. - 1994

Pós-Graduação em Cardiologia – UFF – em fase de realização da monografia

Monografia da Pós Graduação.

- **Maria das Graças Leitão Chilique**

(i) CRM 52 48411-1

Formatura em Medicina: UFF – término 1986

Residência médica em Clínica Médica: Hospital Carlos Chagas (RJ) – término 1989

Residência médica em Cardiologia: Hospital dos Servidores do Estado (RJ)– término 1992

Projeto de dissertação de mestrado em Cardiologia – UFF

- **Rafaela Ferreira Leite**

CRM 52 60477-4

Formatura em Medicina: UFF – 1995

Pós-Graduação em Cardiologia - UFF

Monografia da Pós Graduação.

- **Renata Aguiar de Faria**

CRM 52 77312-3

Formatura em Medicina: Universidade Estácio de Sá – término dez/2004

Especialização em Cardiologia – UFF

Monografia da especialização

▪ **Rosemery Nunes Cardoso Abdalah**

CRM 52 42868-0

CPF 655.704.217-34

Formatura em Medicina: Faculdade de Medicina de Campos (RJ) – término 1983

Especialização em Cardiologia: UFF – término 2003

Projeto de dissertação de mestrado em Cardiologia – UFF

▪ **Viviane de Oliveira Costa**

CRM 52 71547-6

Formatura em Medicina: UFF – término 2001

Especialização em Cardiologia na Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro –
término 2003

Projeto de dissertação de mestrado em Cardiologia - UFF

APÊNDICE 1.4

Projeto: *Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ.* Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense.

Professores orientadores: Dr. Carlos Augusto C. de Faria, Dr. Evandro Tinoco Mesquita, Dr. Nelson Albuquerque S. e Silva e Dra. Georgina Severo Ribeiro. **Coordenadora:** Dra. Amália F. Reis. **Médicos da equipe:** Dra. Arlisa M. C. Dias, Dr. Bruno F. Ouriques, Dr. Clauber Heringer, Dra. Claudia G. M. Saud, Leandro P Souza, Dra. Maria das Graças L. Chilinque, Dra. Rafaela F Leite, Dra. Renata Aguiar Faria, Dra. Rosemery N. C. Abdalah, Dra. Viviane Oliveira Costa.

TERMO DE ADESÃO AO PROJETO DE PESQUISA

(l) Eu, _____, CRM _____
médico responsável pela (o) Unidade Coronariana ou Centro de Tratamento Intensivo do hospital
_____, onde são internados
pacientes com síndrome coronariana aguda, aceito que meu serviço participe do projeto de pesquisa
*Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na
População de Niterói, RJ*, realizado pela Universidade Federal Fluminense e Universidade Federal do
Rio de Janeiro.

Fui informado a respeito do projeto e minhas dúvidas foram esclarecidas por um dos membros da equipe de pesquisa. Estou ciente de que a equipe de pesquisadores não interferirá no tratamento dos pacientes e que os dados obtidos serão mantidos em sigilo, só podendo ser usados para fins científicos. Sei que este projeto já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP- Brasília) do Conselho Nacional de Saúde (Ministério da Saúde).

Assinatura e carimbo do médico responsável

Termo de compromisso do responsável pela instituição: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo a sua realização.

Assinatura e carimbo da direção do hospital

Niterói, ____ de _____ de _____.

APÊNDICE 1.4 (continuação)

Projeto: *Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ.* **Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal Fluminense. Professores orientadores:** Dr. Carlos Augusto C. de Faria, Dr. Evandro Tinoco Mesquita, Dr. Nelson Albuquerque S. e Silva e Dra. Georgina Severo Ribeiro. **Coordenadora:** Dra. Amália F. Reis. **Médicos da equipe:** Dra. Arlisa M. C. Dias, Dr. Bruno F. Ouriques, Dr. Clauber Heringer, Dra. Claudia G. M. Saud, Leandro P Souza, Dra. Maria das Graças L. Chilinque, Dra. Rafaela F Leite, Dra. Renata Aguiar Faria, Dra. Rosemary N. C. Abdalah, Dra. Viviane Oliveira Costa.

TERMO DE ADESÃO AO PROJETO DE PESQUISA

(m) Eu, _____ acadêmico/ interno da Faculdade _____, matrícula número _____ Acadêmico pela (o) Unidade Coronariana ou Centro de Tratamento Intensivo ou Serviço de Emergência do hospital _____, onde são internados pacientes com síndrome coronariana aguda, aceito participar do projeto de pesquisa *Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ*, realizado pela Universidade Federal Fluminense e Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Fui informado a respeito do projeto e minhas dúvidas foram esclarecidas por um dos membros da equipe de pesquisa. Estou ciente de que a equipe de pesquisadores não interferirá no tratamento dos pacientes e que os dados obtidos serão mantidos em sigilo, só podendo ser usados para fins científicos. Sei que este projeto já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP- Brasília) do Conselho Nacional de Saúde (Ministério da Saúde).

Me comprometo a seguir as orientações dos coordenadores da pesquisa e que só realizarei a coleta de dados dos pacientes sob supervisão de um dos médicos da equipe de pesquisadores do projeto, obedecendo as definições e os critérios definidos pelo projeto.

Assinatura do aluno (acadêmico/ interno)

Assinatura do médico pesquisador responsável pela supervisão

Assinatura e carimbo do professor orientador do projeto
ou da Coordenadora do projeto

Niterói, ____ de _____ de _____.

APÊNDICE 2

360

Rev SOCERJ, 2007;20(5):360-371
setembro/outubroReis et al.
Síndrome Coronariana Aguda: Prática Clínica
Artigo OriginalArtigo
OriginalSíndrome Coronariana Aguda: morbimortalidade e prática clínica
em pacientes do município de Niterói (RJ)

6

Acute Coronary Syndromes: morbidity / mortality and clinical practice in patients of Niterói, Rio de Janeiro State, Brazil

Amália Faria dos Reis^{1,2}, Lucia Helena Alvares Salis¹, José Leonardo Ribeiro Macrini¹, Arlisa Monteiro de Castro Dias²,
Maria das Graças Leitão Chilinque², Claudia Guerra Murad Saud², Rafaela Ferreira Leite²,
Carlos Augusto Cardozo de Faria², Carlos Eduardo Pedreira¹, Nelson Albuquerque de Souza e Silva¹

Resumo

Fundamentos: As doenças cardiovasculares são a principal causa de óbito no Brasil.**Objetivo:** Analisar as características clínico-epidemiológicas, condutas diagnósticas e terapêuticas e morbimortalidade intra-hospitalar de pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) no município de Niterói (RJ), Brasil.**Métodos:** Foram acompanhados durante a internação, 411 pacientes com SCA em três hospitais públicos e dois particulares. Dados coletados: socioeconômicos, história patológica pregressa, fatores de risco cardiovascular, medicação prévia e na internação, exames complementares, procedimentos e evolução clínica intra-hospitalar.**Resultados:** Angina instável foi diagnosticada em 41,4% e infarto agudo do miocárdio (IAM) em 58,6%. Idade ≥ 60 anos representou 55% do total e sexo masculino, 63,7%. Fatores de risco mais prevalentes: sedentarismo (87,3%), HAS (87,1%), dislipidemia (85,6%), tabagistas e ex-tabagistas (68,3%), índice de massa corporal acima do normal (56,9%). Tinham infarto prévio 29,9%. Nos hospitais particulares houve predomínio do uso de angiografia coronariana e procedimentos de revascularização miocárdica. No IAM com supradesnível do segmento ST, 33,8% dos pacientes receberam trombolítico e 14,2% angioplastia primária. A mortalidade foi maior no IAM do que na angina instável. Não houve diferença significativa na mortalidade entre hospitais públicos e particulares. A mortalidade no sexo feminino foi sempre maior do que no sexo masculino, com significância estatística limítrofe.**Conclusão:** Foram encontradas, neste estudo, alta prevalência de fatores de risco e alta mortalidade, com baixa utilização de trombolítico. A maior utilização de

Abstract

Background: Cardiovascular diseases are the major cause of death in Brazil.**Objective:** To evaluate epidemiological and clinical characteristics, diagnostic and therapeutic procedures and in-hospital morbidity and mortality rates for patients with acute coronary syndromes (ACS) in the Niterói Municipality, Rio de Janeiro State, Brazil.**Methods:** 411 patients with ACS admitted to three public and two private hospitals were monitored throughout their stays in hospital. Data collected: social and economic status, previous medical history, cardiovascular risk factors, previous medications, supplementary examinations, procedures in-hospital management and treatment and clinical outcomes.**Results:** Unstable angina was diagnosed in 41.4% and acute myocardial infarction (AMI) in 58.6%. Age ≥ 60 years was present in 55% and male gender in 63.7%. The more prevalent risk factors were: physical inactivity (87.3%), hypertension (87.1%), dyslipidemia (85.6%), smoking (68.3% current and former), body mass index above normal (56.9%). Previous myocardial infarction was present in 29.9%. Coronary arteriography and revascularization procedures were more frequent in private hospitals. In AMI with ST segment elevation 33.8% of the patients received thrombolytic therapy and 14.2% primary angioplasty. The mortality rate was higher in AMI than for unstable angina. There was no significant difference in mortality among public and private hospitals. The mortality rate for women was higher than for men, but of borderline statistical significance.**Conclusion:** We found high prevalence of risk factors and high mortality in our study, with low use of thrombolytic therapy. Wider use of invasive procedures¹ Faculdade de Medicina, IESC e COPPE-PEE - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil² Faculdade de Medicina - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

Correspondência: amaliafaria@terra.com.br

Amália Faria dos Reis | Rua Miguel de Frias, 88 ap. 501 - Icaraí | Niterói (RJ), Brasil | CEP: 24220-008

Recebido em: 20/09/2007 | Aceito em: 07/10/2007

procedimentos invasivos nos hospitais particulares não resultou em menor mortalidade. São necessárias ações de saúde para diminuir a morbimortalidade e a avaliação crítica da utilização de procedimentos invasivos.

Palavras-chave: Síndrome coronariana aguda, Epidemiologia, Mortalidade

in private hospitals did not result in lower mortality rates. Public health strategies are required to reduce morbidity and mortality rates, and a critical assessment of the use of invasive procedures.

Keywords: Acute coronary syndrome, Epidemiology, Mortality

Introdução

As doenças do aparelho circulatório (DAC) são a principal causa de morte no Brasil, representando 28% do total de 1.024.073 óbitos ocorridos em 2004, seguidas pelas neoplasias com 14%¹. Entre as DAC, os principais diagnósticos são: doenças isquêmicas do coração (DIC) e doenças cerebrovasculares (DCBV). As taxas de mortalidade por DAC por 100.000 habitantes evidenciam uma redução progressiva no Brasil e no mundo, conforme discutido por Oliveira et al.², no período de 1980 a 2002.

No estado do Rio de Janeiro (ERJ), do total de 117.690 óbitos em 2004, as DAC foram a principal causa de morte (29%). As DCBV e as DIC responderam, respectivamente, por 31,6% e 31,3% dos óbitos por DAC³.

O município de Niterói foi o único no qual as taxas de mortalidade por DIC foram maiores do que as por DCBV, no período de 1980 a 2000³ e, em 2004, foi o terceiro município com o maior número de óbitos por DIC (n=469) no ERJ⁴. De 2003 a 2005⁴, as DAC continuaram como a principal causa de morte e nos últimos 10 anos foram a principal causa de internação em Niterói (RJ).

Por esses motivos, o Programa de Pós-graduação em Clínica Médica (Área de Pesquisa Clínica) e de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF) realizaram, em parceria, um estudo de coorte prospectivo de pacientes internados em Niterói (RJ) com o diagnóstico de síndrome coronariana aguda (SCA). O objetivo principal foi avaliar possíveis associações entre os polimorfismos dos genes da apolipoproteína E, da enzima conversora da angiotensina I e do angiotensinogênio com a morbimortalidade intra-hospitalar e com variáveis clínicas e laboratoriais pré-definidas. O objetivo secundário deste estudo foi conhecer o perfil epidemiológico dessa população, assim como sua evolução clínica intra-hospitalar. No presente trabalho, serão descritas: a metodologia do estudo, as características clínico-epidemiológicas da população

estudada, a utilização de técnicas para diagnóstico e terapêutica e a ocorrência de complicações, incluindo a letalidade hospitalar, por tipo de hospital.

Metodologia

O município de Niterói contava com 725 estabelecimentos de saúde registrados no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde na época do início do projeto. Foram inicialmente excluídos os estabelecimentos classificados como: centros de saúde, ambulatórios, consultórios, hospital-dia, policlínicas, postos de saúde, unidades de apoio e diagnóstico, unidade de vigilância em saúde e unidade móvel fluvial. Estas unidades não atendem a urgências em cardiologia e caso atendam logo as encaminham.

Restaram: hospitais especializados (19), hospitais gerais (15), prontos-socorros especializados (5) e pronto-socorro geral (1). No setor público, foram selecionados hospitais que tivessem atendimento de emergência 24 horas e dispusessem de leitos para internação de pacientes cardiológicos. Foram excluídos hospitais militares, penitenciários, pediátricos, de atendimento a tuberculosos e de cirurgia geral. No setor privado, foram selecionados hospitais que tivessem atendimento de emergência 24 horas, equipe de cardiologistas e leitos de unidade coronariana ou CTI. Foram excluídos hospitais de pequeno porte (menos de 50 leitos), a menos que fossem especializados em cardiologia e tivessem emergência 24 horas e unidade coronariana. Foram excluídos também aqueles que possuísem apenas atendimento especializado, não-cardiológico, como por exemplo: unidades de atendimento psiquiátrico, cirurgia plástica, urologia e maternidades, entre outros.

Preencheram os critérios quatro hospitais particulares e três públicos, os quais foram incluídos no estudo.

Foi pré-fixado o tempo de 12 meses consecutivos (julho de 2004 a junho de 2005) para a inclusão de casos no estudo, o que determinou o tamanho amostral.

O projeto foi aprovado em 2003 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFF e pela

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, e posteriormente, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFRJ. Os chefes de serviço e a direção dos hospitais assinaram um termo de adesão ao estudo antes do início da coleta dos dados.

Foram incluídos no estudo homens e mulheres com idade ≥ 20 anos, admitidos consecutivamente no serviço de emergência ou internados nos hospitais com até 72 horas após admissão hospitalar, com o diagnóstico de SCA, definida como infarto agudo do miocárdio (IAM) com ou sem supradesnível do segmento ST ou com angina instável. Foram excluídos os casos com doenças neoplásicas em fase terminal, politraumatismos e demência.

De junho de 2003 a junho de 2004, foram selecionados e treinados pela pesquisadora-coordenadora do estudo, médicos oriundos do Curso de Especialização em Cardiologia, do Mestrado em Ciências Cardiovasculares e do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP), todos da UFF. Os pesquisadores receberam orientações por escrito quanto ao preenchimento da ficha de dados.

Foram designados um ou mais pesquisadores para cada hospital, os quais eram responsáveis pela inclusão dos pacientes, pelo preenchimento da ficha de dados e transporte das amostras de sangue para o laboratório de Biologia Molecular e PCR do Serviço de Patologia Clínica do HUAP/UFF, responsável pelas análises laboratoriais e identificação dos polimorfismos genéticos.

O controle de qualidade do projeto foi realizado pela pesquisadora-coordenadora do estudo, doutoranda em Clínica Médica – Área de Pesquisa Clínica da UFRJ, e envolveu: 1) Contato telefônico para esclarecimentos de dúvidas; 2) Reuniões quinzenais com os pesquisadores de cada hospital; 3) Visitas aleatórias aos hospitais para avaliação da qualidade dos dados coletados; 4) Revisão inicial dos questionários preenchidos, com devolução para os pesquisadores para a realização de correções, caso fosse necessário; 5) Revisão final de todas as fichas ao término do período de inclusão.

As condutas clínico-cirúrgicas foram determinadas pelas equipes médicas dos hospitais. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

As verbas, apenas para as análises genéticas, foram obtidas com: Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da UFF, Pró-reitoria em Pesquisa e Pós-graduação da UFF e Instituto Biossocial de Volta

Redonda (RJ). Os pesquisadores e a coordenadora do estudo não foram subvencionados.

Critérios adotados no estudo

Angina instável

Definida em pacientes que tivessem marcadores de necrose miocárdica negativos e apresentassem: 1) alterações eletrocardiográficas compatíveis com injúria subendocárdica (infradesnível do ST $\geq 0,05$ mV no ponto J) ou isquemia miocárdica (ondas T simétricas positivas ou negativas $\geq 0,2$ mV) em duas ou mais derivações contíguas⁶; 2) angina *pectoris* típica¹⁴, associada a pelo menos uma das seguintes características: (a) a dor ocorria no repouso (ou com esforço mínimo); (b) dor de início recente (último mês); (c) padrão em crescendo⁷.

Consideraram-se também como portadores de angina instável, pacientes que apresentassem angina *pectoris* típica e tivessem doença coronariana prévia comprovada - infarto do miocárdio, angioplastia, cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) - ou apresentassem pelo menos uma das seguintes características de alta probabilidade de doença coronariana^{7,8}: a) diabetes mellitus; b) mais de dois dos seguintes fatores de risco: tabagismo; hipertensão arterial sistêmica (HAS); idade (homem >45 anos ou mulher >55 anos ou pós-menopausa); história familiar de coronariopatia prematura (homens <55 anos e mulher <65 anos), LDL ≥ 160 mg/dl ou HDL <35 mg/dl ou níveis prévios acima dos limites normais de colesterol; c) doença comprovada extracardíaca vascular (carótídea ou periférica).

IAM sem supradesnível do ST

Definido em pacientes que apresentassem as seguintes alterações dos marcadores de necrose miocárdica: aumento, seguido de gradual diminuição, de CK-MB ou CK total, excedendo duas vezes o valor superior da normalidade em pelo menos uma medida dentro de 48 horas do início do quadro agudo; ou excedendo três vezes o valor superior de normalidade em pacientes submetidos à angioplastia nas últimas 48 horas⁹. Além disso, que apresentassem uma das seguintes características: (1) angina *pectoris* típica¹⁴; (2) alterações eletrocardiográficas compatíveis com injúria subendocárdica ou isquemia miocárdica em duas ou mais derivações contíguas⁶.

IAM com supradesnível do ST

Definido em pacientes que apresentassem alteração dos marcadores de necrose miocárdica anteriormente descrita⁹ associada ao desenvolvimento de alterações

eletrocardiográficas compatíveis com injúria subepicárdica -nova (ou presumivelmente nova) elevação de segmento ST no ponto J, em duas ou mais derivações contíguas $\geq 0,2\text{mV}$ em V1, V2 e V3 e $\geq 0,1\text{mV}$ em outras derivações - ou BRE agudo, ou presumivelmente agudo¹⁰.

Desfechos Clínicos

- 1) Mortalidade total intra-hospitalar;
- 2) Insuficiência ventricular esquerda (IVE) - evidenciada clinicamente (classe de Killip II, III ou IV)¹¹ ou pelo ecocardiograma (disfunção sistólica global moderada a severa ou fração de ejeção $<40\%$) ou pela angiografia coronariana (disfunção sistólica global moderada a severa pela ventriculografia esquerda);
- 3) Complicações isquêmicas: 3.1) Isquemia refratária: dor precordial recorrente com duração maior que cinco minutos, associada a alterações isquêmicas novas no eletrocardiograma, estando sob terapia antiisquêmica adequada, sugerindo necessidade de intervenção¹²; 3.2) Angina pós-IAM: angina pectoris típica, que ocorre após as primeiras 24 horas e até 60 dias após um episódio de IAM⁶; 3.3) Reinfarto do miocárdio: novo aumento dos níveis de CK-MB pelo menos três vezes o limite superior normal, ou pelo menos 50% acima do valor anterior, em duas amostras separadas, ou pelo aparecimento de novas ondas Q anormais em duas ou mais derivações contíguas que não aquelas previamente com supra ou infradesnível do ST na fase aguda do IAM¹³.
- 4) Complicações do ritmo cardíaco: 4.1) Taquicardia supraventricular sustentada; 4.2) Taquicardia ventricular não-sustentada ou sustentada, ou fibrilação ventricular; 4.3) Bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º graus.

Variáveis analisadas

O instrumento de coleta de dados foi um questionário de 15 páginas, contendo 214 itens. Abaixo estão relacionadas apenas as variáveis que foram utilizadas nas análises deste artigo.

1. *Identificação*: nome, sexo, idade
2. *Dados prévios à internação*:
 - 2.1. Infarto do miocárdio, angioplastia coronariana, CRM, HAS, dislipidemia (colesterol total ou triglicérides elevados), diabetes mellitus, uso de medicamentos, história familiar em parentes de 1º grau de coronariopatia precoce;
 - 2.2. Hábitos: tabagismo e atividade física;
 - 2.3. Escolaridade.
3. *Durante a internação*:
 - 3.1 Exame físico na admissão hospitalar, diagnóstico da SCA e intervalos de tempo (delta T) entre o início da dor e chegada ao hospital (delta T1); uso de AAS

(delta T2) e início de terapêutica específica para SCA: trombolítico, angioplastia primária, anticoagulação plena ou nitrato EV (delta T3);

3.2. Exames complementares: hemograma; lipidograma e bioquímica; ecocardiograma, eletrocardiograma, angiografia coronariana, teste de esforço, cintilografia miocárdica, ecocardiograma de estresse;

3.3. Uso de medicamentos de ação cardiovascular;

3.4. Procedimentos invasivos: angioplastia coronariana, CRM;

3.5. Complicações: morte por todas as causas, IVE, complicações isquêmicas e complicações do ritmo.

Os critérios diagnósticos dos fatores de risco cardiovascular (FRCV) tiveram por base as diretrizes internacionais aceitas^{14,17} e levaram em consideração a pressão arterial de admissão e os níveis laboratoriais, associados ao uso prévio de medicação específica.

As angioplastias foram classificadas em: até 24 horas do início da dor (incluindo as angioplastias primárias no IAM com supra do ST), e após 24 horas (eletivas). CRM de emergência foi definida como aquela realizada dentro de 24 horas do início dos sintomas ou imediatamente após complicação em angioplastia coronariana.

Análise estatística

O número total de pacientes com informação foi a base para o cálculo das prevalências dos fatores de risco. Utilizamos os testes t, teste Z, qui-quadrado e teste exato de Fisher para avaliar diferenças entre grupos. Os programas utilizados foram SPSS e Excell. Considerou-se significativo o valor de $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos 436 pacientes provenientes de três hospitais públicos e dois particulares, dos sete participantes iniciais, que conseguiram completar os 12 meses consecutivos de inclusão com adequado controle de qualidade. A extração de DNA, para a identificação dos polimorfismos genéticos foi possível em 411 pacientes, que serão os casos utilizados na presente análise.

A diferença entre o percentual de pacientes provenientes dos hospitais públicos (225 casos - 54,7%) e particulares (186 casos) não foi significativa ($p=0,056$).

A Tabela 1 mostra a distribuição dos pacientes por sexo e faixa etária. A média de idade foi de $62,3 \pm 12,3$ anos. O sexo masculino foi predominante (63,7%, $p < 0,001$). No sexo feminino, a média de idade ($65,15 \pm 12,8$ anos) foi significativamente maior

($p=0,004$) do que a do sexo masculino ($60,74\pm 11,8$ anos). Não houve diferença significativa entre os hospitais públicos e particulares em relação ao percentual de pacientes por faixa etária e por sexo.

Os fatores de risco mais prevalentes, nos hospitais públicos e particulares, foram a HAS e o sedentarismo,

ambos presentes em 87% dos casos. Houve prevalência significativamente maior nos hospitais particulares de hipertriglicidemia ($p=0,029$), colesterol HDL baixo ($p=0,012$) e escolaridade $\geq 2^{\circ}$ grau ($p<0,001$), e nos hospitais públicos de tabagistas atuais ($p=0,016$) e de escolaridade $\leq 1^{\circ}$ grau ($p<0,001$). Nos demais FRCV, as diferenças não atingiram significância estatística (Tabela 2).

Tabela 1
Distribuição dos pacientes por faixa etária, sexo e tipo de hospital

Faixa etária (anos)	Hospitais públicos			Hospitais particulares			Todos os hospitais			p valor
	M	F	T	M	F	T	M	F	T	
≤ 49 n (%)	32(22)	13(16)	45(20)	21(18)	7(11)	28(15)	53(20)	20(13)	73(18)	0,24
50-59 n (%)	41(29)	17(21)	58(26)	38(32)	15(22)	53(28)	79(30)	32(22)	111(27)	0,61
60-69 n (%)	36(25)	21(25)	57(25)	31(26)	15(22)	46(25)	67(26)	36(24)	103(25)	0,98
≥ 70 n (%)	34(24)	31(38)	65(29)	29(24)	30(45)	59(32)	63(24)	61(41)	124(30)	0,61

Percentual calculado a partir do total da coluna. M=masculino; F=feminino; T=total

Tabela 2
Prevalência dos fatores de risco cardiovascular encontrados nos hospitais públicos e particulares estudados

Fatores de risco cardiovascular	Hospitais públicos n = 225	Hospitais particulares n = 186	Todos os hospitais n = 411	p valor (alfa de 0,05 - teste bicaudal)	
Diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica	Total casos com informação	225	185	410	
	Sem informação	0	1	1	
	HAS presente - n (%)	193(85,8)	164(88,6)	357(87,1)	0,478
Diagnóstico de diabetes mellitus	Total casos com informação	221	176	397	
	Sem informação	4	10	14	
	DM presente - n (%)	88(36,2)	80(45,5)	168(42,3)	0,303
Diagnóstico de hipercolesterolemia	Total casos com informação	208	176	384	
	Sem informação	17	10	27	
	Hipercolesterolemia presente - n (%)	98(47,1)	78(44,3)	176(45,8)	0,653
Diagnóstico de hipertriglicidemia	Total casos com informação	208	176	384	
	Sem informação	17	10	27	
	Hipertriglicidemia presente - n (%)	95(45,7)	101(57,4)	196(51,0)	* 0,029
Diagnóstico de colesterol HDL baixo	Total casos com informação	194	174	368	
	Sem informação	31	12	43	
	Colesterol HDL baixo presente - n (%)	114(58,8)	125(71,8)	239(64,9)	* 0,012
Tabagismo	Total casos com informação	224	186	410	
	Sem informação	1	0	1	
	Tabagismo atual - n (%)	82(36,6)	47(25,2)	129(31,5)	* 0,016
	Ex-tabagista - n (%)	75(33,5)	76(40,9)	151(36,8)	0,149
	Nunca fumou - n (%)	67(29,9)	63(33,9)	130(31,7)	
Índice de massa corporal - kg/m ²	Total casos com informação	212	182	394	
	Sem informação	13	4	17	
	Normal - n (%)	101(47,6)	69(37,9)	170(43,1)	
	Peso acima do normal - n (%)	111(52,4)	113(62,1)	224(56,9)	0,066
Atividade física	Total casos com informação	222	186	408	
	Sem informação	3	0	3	
	Sedentário - n (%)	195(87,8)	161(86,6)	356(87,3)	0,810
Escolaridade	Total casos com informação	217	182	399	
	Sem informação	8	4	12	
	$\leq 1^{\circ}$ grau - n (%)	155(71,4)	58(31,9)	213(53,4)	* <0,001
	$\geq 2^{\circ}$ grau - n (%)	62(28,6)	124(68,1)	186(46,6)	* <0,001

Percentuais calculados a partir do total de pacientes com informação por tipo de hospital. *diferença significativa

A história prévia e dados clínicos na admissão hospitalar estão apresentados na Tabela 3. Houve maior prevalência de angioplastia coronariana e CRM prévias nos hospitais particulares em relação aos públicos (38,7% x 11,9%), embora a história de infarto prévio fosse semelhante (cerca de 1/3 dos casos).

Nos hospitais públicos, a prevalência de IAM (71%) foi significativamente maior ($p < 0,001$) do que nos hospitais particulares (44%), assim como um percentual discretamente maior de pacientes admitidos em classe de Killip II a IV, sem atingir significância estatística ($p = 0,301$).

Os exames cardiológicos e as medicações cardiológicas mais utilizados durante a internação estão indicados na Tabela 4. A abordagem invasiva foi mais frequente

nos hospitais particulares, onde 84% dos casos foram submetidos à angiografia coronariana, frequência significativamente maior ($p < 0,001$) do que nos hospitais públicos (40%). Os hospitais públicos utilizaram mais inibidores da ECA/bloqueadores dos receptores de angiotensina II, e os particulares mais clopidogrel, inibidores da glicoproteína IIb-IIIa, heparina e estatinas. A utilização de aspirina, betabloqueadores e nitratos foi semelhante entre os hospitais.

Os procedimentos de revascularização miocárdica realizados durante a internação estão apresentados na Tabela 5. Do total de 148 pacientes com IAM com supradesnível do ST, apenas 50 (33,8%) receberam trombolítico: 43 isoladamente e 7 associados à outra intervenção. Angioplastia primária foi realizada em

Tabela 3
Dados de história prévia e de admissão hospitalar encontrados nos hospitais públicos e particulares estudados

História prévia de doença coronariana, intervalos de tempo (Delta T) após o início dos sintomas, tipo de síndrome coronariana aguda e classe de Killip	Hospitais públicos n=225	Hospitais particulares n=186	Total n= 411	p valor (alfa de 0,05-teste bicaudal)
História familiar de doença coronariana	Total com informação 177	170	347	
	Sem informação 4	16	64	
(parentes de 1º grau)	Presente - n (%) 57 (32,2)	64 (37,6)	121 (34,9)	0,342
HPP de infarto do miocárdio	Total com informação 208	183	391	
	Sem informação 17	3	20	
	Presente - n (%) 60 (28,8)	57 (31,1)	117 (29,9)	0,700
HPP de angioplastia coronariana	Total com informação 217	183	400	
	Sem informação 8	3	11	
	Presente - n (%) 17 (7,8)	51 (27,9)	68 (17,0)	* < 0,001
HPP de cirurgia de revascularização	Total com informação 220	185	405	
	Sem informação 5	1	6	
	Presente - n (%) 9 (4,1)	20 (10,8)	29 (7,2)	* 0,016
Delta T 1	Total com informação 212	181	393	
	Sem informação 13	5	18	
	≤90min - n (%) 81 (38,2)	64 (35,3)	145 (36,9)	0,632
	>90min e ≤6 horas - n (%) 82 (38,7)	70 (38,7)	152 (38,7)	0,918
	>6 horas - n (%) 49 (23,1)	47 (26,0)	96 (24,4)	0,590
Delta T 3	Total com informação 196	179	375	
	Sem informação 29	7	36	
	≤90min - n (%) 12 (6,1)	35 (19,6)	47 (12,5)	* < 0,001
	≤90min e ≤6 horas - n (%) 85 (43,4)	77 (43,0)	162 (43,2)	0,863
	>6 horas - n (%) 99 (50,5)	67 (37,4)	166 (44,3)	* 0,015
Tipo de síndrome coronariana aguda	Angina instável - n (%) 66 (29,3)	104 (55,9)	170 (41,4)	* < 0,001
	IAM sem supra ST - n (%) 61 (27,1)	32 (17,2)	93 (22,6)	* 0,022
	IAM com supra ST - n (%) 98 (43,6)	50 (26,9)	148 (36,0)	* < 0,001
Classe Killip de admissão	Total com informação 208	183	391	
	Sem informação 17	3	20	
	Killip I - n (%) 182 (87,5)	168 (91,8)	350 (89,5)	0,301
	Killip II - IV - n (%) 26 (12,5)	15 (8,2)	41 (10,5)	0,301

Percentuais calculados a partir do total de pacientes com informação por tipo de hospital.

HPP=história patológica progressa; IAM=infarto agudo do miocárdio; *diferença significativa

Tabela 4
Exames complementares cardiológicos e medicamentos utilizados durante a internação hospitalar nos hospitais públicos e particulares estudados

Exames complementares na internação		Hospitais públicos n=225	Hospitais particulares n=186	Total n=411
Ecocardiograma	n (%)	159 (70,7)	170 (91,4)	329 (80,1)
Ecocardiograma de estresse	n (%)	0	14 (7,5)	14 (3,4)
Teste de esforço	n (%)	20 (8,9)	1 (0,5)	21 (5,1)
Cintilografia de esforço	n (%)	3 (1,3)	1 (0,5)	4 (0,9)
Angiografia coronariana	n (%)	90 (40,0)	156 (83,9)	246 (59,8)
Medicamentos durante internação				
IECA / ARA II	n (%)	212 (94,2)	161 (86,6)	373 (90,8)
Betabloqueador	n (%)	188 (83,6)	157 (84,4)	345 (83,9)
Nitrato	n (%)	220 (97,8)	179 (96,2)	399 (97,1)
Estatinas	n (%)	164 (72,8)	174 (93,5)	338 (82,2)
AAS	n (%)	220 (97,8)	174 (93,5)	394 (95,8)
Clopidogrel	n (%)	36 (16,0)	146 (78,5)	182 (44,3)
Heparina	n (%)	182 (80,9)	170 (91,4)	352 (85,7)
Inibidores IIB-IIIa	n (%)	9 (4,0)	20 (10,8)	29 (7,1)

IECA=inibidores da enzima de conversão da angiotensina; ARA II=inibidores dos receptores da angiotensina II; AAS=ácido acetilsalicílico; Inibidores IIB IIIa=inibidores da glicoproteína IIB-IIIa. Percentuais calculados a partir do total de pacientes por tipo de hospital.

Tabela 5
Procedimentos de revascularização miocárdica durante internação hospitalar por tipo de hospital

Procedimentos	Angina instável n (%)			IAM sem supra ST n (%)			IAM com supra do ST n (%)			Total geral n=411
	Tipo de hospital			Tipo de hospital			Tipo de hospital			
	Público n=66	Particular n=104	Total n=170	Público n=61	Particular n=32	Total n=93	Público n=96	Particular n=50	Total n=146	
Trombolítico	NA	NA	NA	NA	NA	NA	38 (38,8)	5 (10)	43 (29,1)	43 (10,5)
Angioplastia até 24 horas do início da dor	00	4 (3,8)	4 (2,4)	00	9 (28,1)	9 (9,7)	00	17 (34,0)	17 (11,5)	30 (7,3)
Angioplastia eletiva (>24 horas)	4 (6,1)	28 (26,9)	32 (18,8)	2 (3,3)	7 (21,9)	9 (9,7)	1 (1,0)	4 (8,0)	5 (3,4)	46 (11,2)
CRM emergência	00	00	00	00	1 (3,1)	1 (1,1)	00	1 (2,0)	1 (0,7)	2 (0,5)
CRM eletiva	00	16 (15,4)	16 (9,4)	00	3 (9,4)	3 (3,2)	00	6 (12,0)	6 (4,1)	25 (6,1)
Trombolítico + angioplastia	00	00	00	00	00	00	00	4 (8,0)	4 (2,7)	4 (0,97)
Trombolítico + CRM eletiva	00	00	00	00	00	00	00	3 (6,0)	3 (2,0)	3 (0,7)
CRM emergência pós-angioplastia	00	1 (0,9)	1 (0,6)	00	00	00	00	1 (2,0)	1 (0,7)	2 (0,5)
Total de pacientes com algum procedimento	4 (6,1)	49 (47,1)	53 (31,2)	2 (3,3)	20 (62,5)	22 (23,7)	39 (39,8)	41 (82,0)	80 (54,1)	155 (37,7)

IAM=infarto agudo do miocárdio; CRM=cirurgia de revascularização miocárdica; NA=não se aplica. Percentuais calculados a partir do total de pacientes com o diagnóstico por tipo de hospital.

Algum procedimento: trombolítico e/ou angioplastia e/ou CRM.

21 pacientes (14,2%): 17 isoladamente, 3 em associação com trombolítico e 1 em associação com CRM de emergência.

Os procedimentos foram realizados mais frequentemente nos hospitais particulares do que nos públicos, em todas as classes diagnósticas da SCA. Do total de 225 pacientes públicos, apenas 45 deles (20%) foram submetidos a pelo menos um procedimento (trombolítico, angioplastia ou CRM), enquanto que do total de 186 pacientes particulares, 110 deles (59%) foram submetidos a pelo menos um procedimento, e 8 pacientes (4,3%) foram submetidos a dois procedimentos. Dos 32 pacientes que realizaram CRM na internação, 16 (50%) tinham tido complicações clínicas.

As complicações intra-hospitalares são apresentadas na Tabela 6. O sexo feminino apresentou um maior percentual de complicações do que o masculino, porém não significativo ($p>0,05$). A complicação cardiológica mais frequente em todos os hospitais foi

IVE (35,3%). Os hospitais públicos apresentaram percentual um pouco maior de IVE e complicação isquêmica, enquanto os particulares tiveram percentual maior de complicações do ritmo. Essas diferenças só foram significativas na complicação do ritmo ($p=0,013$). Para a complicação isquêmica, o significado estatístico foi limítrofe ($p=0,058$), mas clinicamente relevante (1,6 vezes maior).

A distribuição dos óbitos encontra-se na Tabela 7. O percentual de óbitos foi significativamente maior nos pacientes com IAM (com e sem supradesnível do ST) do que nos pacientes com angina instável ($p=0,006$), em ambos os sexos (Figura 1).

Não foi observada diferença por tipo de hospital entre a letalidade por IAM (públicos=12,6% e particulares=12,3%; $p=0,64$) e por angina instável (públicos=4,5% e particulares=3,9%; $p=0,86$). Ressalte-se a grande letalidade hospitalar por IAM entre os pacientes do sexo feminino nos hospitais públicos (19,7%).

Tabela 6
Complicações cardíacas intra-hospitalares encontradas nos hospitais públicos e particulares estudados

Complicações	Hospitais públicos			Hospitais particulares			Todos os hospitais		
	M n=143	F n=82	T n=225	M n=119	F n=67	T n=186	M n=262	F n=149	T n=411
Insuficiência ventricular esquerda	50	35	85	36	24	60	86	59	145
n (%)	(34,9)	(42,7)	(37,8)	(30,3)	(35,8)	(32,3)	(32,8)	(39,6)	(35,3)
Complicações isquêmicas	29	17	46	14	10	24	43	27	70
n (%)	(20,3)	(20,7)	(20,4)	(11,8)	(14,9)	(12,9)	(16,4)	(18,1)	(17,0)
Complicações do ritmo	13	11	24	22	15	37	35	26	61
n (%)	(9,1)	(13,4)	(10,7)	(18,5)	(22,4)	(19,9)	(13,4)	(17,4)	(14,8)

M=masculino; F=feminino; T=total

Percentuais calculados pelo total de pacientes por sexo e por tipo de hospital.

Tabela 7
Letalidade hospitalar por diagnóstico de admissão nos hospitais públicos e particulares estudados

Óbitos por diagnóstico de admissão	Hospitais públicos			Hospitais particulares			Total geral
	Masculino	Feminino	Total	Masculino	Feminino	Total	
Angina instável	45	21	66	65	39	104	170
Pacientes (n)							
Óbitos- n (%)	2 (4,4)	1 (4,8)	3 (4,5)	1 (1,5)	3 (7,7)	4 (3,9)	7 (4,1)
IAM	98	61	159	54	28	82	241
Pacientes (n)							
Óbitos- n (%)	8 (8,2)	12 (19,7)	20 (12,6)	7 (12,9)	3 (10,7)	10 (12,3)	30 (12,5)
Total	143	82	225	119	67	186	411
Pacientes (n)							
Óbitos- n (%)	10 (6,9)	13 (15,9)	23 (10,2)	8 (6,7)	6 (8,9)	14 (7,5)	37 (9,0)

IAM=infarto agudo do miocárdio

Percentuais calculados pelo total de pacientes por sexo e tipo de hospital, em cada diagnóstico

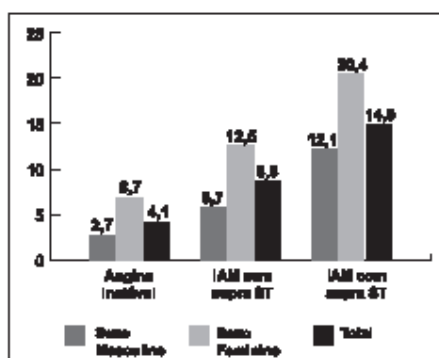


Figura 1

Letalidade da SCA por diagnóstico e por sexo

SCA=síndrome coronariana aguda; IAM=infarto agudo do miocárdio; M=masculino; F=feminino.

Discussão

Acredita-se, pela metodologia utilizada, que os casos observados representam uma amostra dos pacientes atendidos no setor público e particular do município de Niterói, pois nos cinco hospitais ocorreram 63% dos óbitos registrados nesse município com o diagnóstico de SCA (CID I20 a I24)¹⁹ no período do estudo; e, nos três hospitais públicos incluídos, encontravam-se 74% em 2004, e 92% em 2005, das AIH pagas com esses diagnósticos¹⁹.

Características constitucionais

A idade média da população estudada (62,3 anos) e a maior prevalência do sexo masculino (63,7%) são semelhantes ao descrito em diversos estudos²⁰⁻²². No entanto, a razão entre as prevalências dos sexos masculino e feminino (M/F) de 1,7 é menor do que o descrito na literatura, variando entre 2,0 a 3,0^{20,22,24-26}. A metade dos pacientes do sexo masculino encontrava-se na faixa de idade abaixo de 60 anos e 41% das mulheres estavam na faixa acima de 70 anos de idade. Considerando as razões M/F na faixa etária abaixo de 60 anos (1,4) e acima de 70 anos (0,59), pode-se dizer que temos 2,4 vezes mais chances de um paciente com SCA ser do sexo masculino entre os mais jovens do que entre os idosos, possivelmente por desenvolverem a doença e evoluírem para óbito mais precocemente.

Fatores de risco

A prevalência de todos os fatores de risco cardiovascular estudados foi bastante alta, principalmente a HAS e o sedentarismo (Tabela 2). Duarte et al.²⁰ encontraram

uma prevalência menor de diagnóstico de HAS (56% nos pacientes com eventos e 62% nos pacientes sem eventos). A maior associação entre a HAS e a doença coronariana encontrada pode ser devida à complexa inter-relação entre fatores genéticos e socioculturais-ambientais. Por exemplo, indivíduos homocigotos TT do polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio são encontrados em populações brasileiras com maior frequência do que em populações caucasianas^{27,28}. Esse polimorfismo tem sido associado à maior prevalência de HAS.

A prevalência encontrada para o diagnóstico de diabetes mellitus (42,3%) é maior do que a encontrada em outros estudos de pacientes com SCA^{24,26}. A prevalência de tabagismo (31,5%) foi semelhante à de outros dois estudos com SCA (28%²¹ e 27%²³), porém menor do que a observada por Orlandini et al.²² (47%) e Bordon et al.²⁴ (65,7%). O diagnóstico de dislipidemia (colesterol ≥ 200 mg/dl ou triglicérides ≥ 150 mg/dl ou LDL colesterol ≥ 130 mg/dl ou HDL < 40 mg/dl ou uso de hipolipemiante) ocorreu em 326 pacientes (85,6%) de 381 com informação para o diagnóstico. Essa prevalência é maior do que a encontrada em outro estudo brasileiro com critério semelhante (60,5%)²⁰.

Delta T

Não houve diferença significativa no delta T1 entre os hospitais públicos e particulares. Apesar de 77% nos hospitais públicos e 74% nos particulares terem chegado com delta T1 < 6 horas, apenas 49,5% nos públicos e 62,6% nos particulares tiveram delta T3 < 6 horas, demonstrando um retardo entre a chegada do paciente e o início da terapêutica em ambos os tipos de hospitais. Esse retardo foi significativamente maior no setor público ($p=0,015$).

Diagnóstico de SCA

O diagnóstico de IAM foi mais frequente nos hospitais públicos e o de angina instável nos particulares (Tabela 3). Esta diversidade do perfil clínico pode decorrer de vários fatores. As emergências públicas, por estarem superlotadas, podem estar internando apenas pacientes mais graves. A necessidade de internar casos com suspeita de angina instável pode ter entendimento diverso entre as equipes clínicas.

Procedimentos diagnósticos e terapêuticos

O trombolítico foi utilizado 3,8 vezes mais nos hospitais públicos do que nos particulares, os quais priorizaram o uso de angioplastia primária no IAM com supradesnível de ST. Mais da metade dos pacientes que receberam trombolítico nos hospitais particulares submeteu-se a outros procedimentos

invasivos adicionais. O trombolítico foi realizado com delta T ideal (≤ 6 horas) em 92% dos casos dos hospitais públicos e em 82% dos particulares. No entanto, a angioplastia primária foi realizada com ≤ 90 minutos do início da dor em apenas 25% dos pacientes com IAM com supradesnível do ST que sofreram esse procedimento. Portanto, na maioria dos pacientes, esse procedimento invasivo foi utilizado fora do tempo no qual tem maior eficácia em relação ao trombolítico.

Houve um número muito maior de angioplastias e CRM nos hospitais particulares do que nos públicos (Tabela 5): 7,7 vezes mais na angina instável (47,1% \times 6,1%); 18,9 vezes mais no IAM sem supradesnível (62,5% \times 3,3%), e 70,6 vezes mais no IAM com supradesnível (36/50=72% no particular \times 1/98=1,02% no público), assim como o dobro de angiografias coronarianas (Tabela 4). As diferenças observadas podem decorrer das: diferenças de acesso aos procedimentos, uma vez que os hospitais públicos não dispunham de angioplastia primária e nem de CRM, sendo necessário remoção para outro hospital para a realização das mesmas; "crenças" das diferentes equipes médicas na eficácia dos procedimentos invasivos ou influências econômicas. Exames não-invasivos como o teste de esforço, ecocardiograma de estresse e cintilografia miocárdica foram subutilizados, tanto nos hospitais públicos quanto nos particulares (Tabela 4).

Comparando os resultados aqui encontrados com outro estudo brasileiro (Bordon et al.²⁴), o percentual de uso de IECA (90,8% versus 74,8%), betabloqueador (84% versus 67,8%) e nitrato (96,8% versus 85%) foi maior no presente estudo e o percentual de uso de AAS foi semelhante (95,9% versus 96,5%).

Letalidade hospitalar

A letalidade intra-hospitalar total na SCA foi de 9%, maior do que a relatada por Duarte (5%)²⁰. No IAM com supradesnível do ST, a letalidade intra-hospitalar, no presente estudo, foi de 14,9%, bem maior do que a observada por: Orlandini et al. em 30 dias (9,4%)²² e no estudo TIMI II²³ em 6 semanas (9% nas mulheres e 4% nos homens). Na SCA sem supradesnível do ST (65% angina instável e 35% IAM sem supra do ST) a letalidade aqui encontrada foi de 5,7%, maior do que a encontrada nos Estados Unidos por Peterson et al.²³ (4,9%) e no município do Rio de Janeiro por Tura et al.² (3,3%).

Pelos dados relatados anteriormente, esperava-se um pior prognóstico nos pacientes dos hospitais públicos (menos revascularizados prévios, mais tabagistas, maior percentual de IAM e de classe Killip II-IV na admissão, maior delta T₃ e menor nível socioeconômico) do que nos pacientes particulares. Mais ainda, se os

procedimentos invasivos são capazes de reduzir a mortalidade, o prognóstico seria melhor ainda nos hospitais particulares, pois neles foi realizado o dobro de angiografias coronarianas e a quase totalidade das angioplastias e CRM. Apenas o uso de trombolítico, recurso terapêutico de baixo custo e capaz de reduzir significativamente a letalidade no IAM com supradesnível do ST²⁰, foi mais frequente nos hospitais públicos. Apesar desse perfil diferenciado nas apresentações clínicas, intervenções diagnósticas e terapêuticas, a letalidade não foi significativamente diferente entre os hospitais públicos e particulares (Tabela 7).

Observa-se também que, em qualquer das apresentações clínicas da SCA, a letalidade intra-hospitalar foi sempre maior no sexo feminino do que no masculino (Figura 1), como evidenciado em outros estudos²⁵. Essa diferença foi limítrofe do ponto de vista estatístico ($p=0,051$), mas é clinicamente relevante. Necessita-se análise mais pormenorizada dos fatores que possam estar influenciando nessas diferenças, sendo a maior idade no sexo feminino uma das possíveis explicações.

Limitações do estudo

Reconhece-se que a perda de dois hospitais particulares, inicialmente incluídos no estudo, prejudicou a validade externa do mesmo. Entretanto, acredita-se que as informações coletadas serão úteis para futuros estudos e para o planejamento de medidas de saúde pública, já que foram incluídos os três hospitais públicos com maior número de internações e óbitos por SCA, em Niterói (RJ).

Conclusão

Os resultados encontrados fazem refletir sobre a utilização de procedimentos invasivos nas SCA. Para que os mesmos tenham resultados benéficos são necessárias equipes altamente treinadas, que realizem esses procedimentos com performance aceitável (letalidades abaixo de 0,5% para angina instável e abaixo de 6% para o IAM) e com delta T < 90 minutos para o IAM. O retardo observado entre a chegada do paciente e as intervenções terapêuticas necessita ser encurtado. O uso de trombolíticos deve ser incentivado, pelo seu baixo custo, eficácia e fácil acesso.

Os dados observados necessitam ser difundidos entre os profissionais e gerentes do sistema de saúde. São necessárias ações de saúde para diminuir a morbimortalidade em pacientes internados com SCA no município de Niterói e a alta prevalência de fatores de risco observada.

O projeto original prevê o estudo nessa população dos polimorfismos genéticos: E2/E3/E4 do gene da apolipoproteína E, D/I do gene da enzima conversora da angiotensina I e M235T do gene do angiotensinogênio, cujos resultados serão publicados posteriormente.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Agradecimentos

Agradecemos aos hospitais participantes do estudo, suas equipes e direção, às entidades financiadoras das análises genéticas, aos pesquisadores: Rosemary Nunes Cardoso Abdalá, Leandro Pereira de Souza e Ana Cristina Klein Vargas Carneiro e à responsável pelas análises genéticas Prof.ª Georgina Severo Ribeiro.

Carlos Eduardo Pedreira foi apoiado pela FAPERJ e pelo CNPq e José Leonardo Ribeiro Macrini pelo CNPq.

Referências

- Ministério da Saúde [homepage na internet]. Secretaria Executiva. Datasus Informações em saúde. Mortalidade. [acesso em junho e julho 2006]. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>
- Oliveira GMM, Klein CH, Souza e Silva NA. Mortalidade por doenças cardiovasculares em três estados do Brasil de 1980 a 2002. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;19(2):85-93.
- Oliveira GMM, Klein CH, Souza e Silva NA. Mortalidade por doenças isquêmicas do coração, doenças cerebrovasculares e causas mal definidas nas Regiões de Saúde do estado do Rio de Janeiro, no período de 1980 a 2000. *Rev SOCERJ*. 2005;18(1):13-22.
- Prefeitura de Niterói. Fundação Municipal de Saúde (FMS). Relatório de Gestão 2004 e 2005. Mimeo.
- Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds). *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001:1114-231.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, 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):1366-374.
- 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; 2001:1232-271.
- Waters DD. Diagnosis and management of patients with unstable angina. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). *Hurst's The Heart*. 10th ed. New York: McGraw Hill; 2001:1237-274.
- Antman EM, Bassand JP, Klein W, et al. 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.
- van de Werf F, Ardissino D, Betriu 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.
- Killip T, Kimball J. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20:457-64.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502.
- Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2001;344(25):1888-894.
- Coelho OR. Comentários sobre VII Joint. *Rev Bras Hipertensão*. 2003;10(2):145-48.
- Sociedade Brasileira de Diabetes [homepage na internet]. Censo Nacional de Diabetes. [acesso em 19/3/2006]. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br>>
- ATP III. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-497.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [homepage on the internet]. Department of Health and Human Services. Body mass index [cited 2006 Jul]. Available from: <<http://www.cdc.gov>>
- Prefeitura de Niterói. Fundação Municipal de Saúde (FMS). Coordenação do Observatório de Saúde (COOBS). Óbitos ocorridos em Niterói por doença isquêmica do coração (CID 10 L20 a L24) nos anos de 2004 e 2005.
- Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro [homepage na internet]. Morbidade Hospitalar do SUS - Niterói [acesso em agosto 2006]. Autorização de Internação Hospitalar (AIH) nos anos de 2004 e 2005 com CID 10 L20 a L24. Disponível em: <<http://www.saude.rj.br/informacoes/bancodad.shtml>>
- Piegas LS, Avezum A, Pereira JCR, et al. for the AFIRMAR Study Investigators. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J*. 2003;146:331-38.

21. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. for the PURSUIT Investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Circulation*. 2000;101:2557-567.
22. Orlandini A, Diaz R, Wojdyla D, et al. Outcomes of patients in clinical trials with ST-segment elevation myocardial infarction among countries with different gross national incomes. *Eur Heart J*. 2006;27:527-33.
23. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2006;295(16):1912-920.
24. Bordon JC, Paiva SAR, Matsubara LS, et al. Redução da mortalidade após implementação de condutas consensuais em pacientes com infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(4):370-73.
25. Tura BR, Mattos MA, Pereira BB. Fatores de mau prognóstico na síndrome coronariana aguda sem supra de ST: uma análise baseada em evidência estatística. *Rev SOCERJ*. 2006;19(2):138-45.
26. Duarte RD, Pellanda LC, Portal VL. Perfil inflamatório, metabólico e lipídico na síndrome isquêmica aguda: relação com eventos intra e pós-hospitalares. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(2):122-29.
27. Salis LHA. Correlação do polimorfismo do angiotensinogênio, M235T, hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em população brasileira [Tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2003.
28. Matos MFD. Polimorfismos dos genes da ECA, angiotensinogênio e receptor tipo 1 da angiotensina II e pressão arterial [Tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2006.
29. Becker RC, Terrin M, Ross R, et al. for the Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigators (TIMI II). Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1994;20:638-45.
30. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348:771-75.

APÊNDICE 3

Artigo submetido à revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia em março de 2009

O polimorfismo AGT*M235T na disfunção cardíaca de etiologia isquêmica aguda – Projeto GISCA

The AGT*M2325T polymorphism in acute ischemic cardiac dysfunction – 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 e Carlos Augusto Cardozo de Faria.

Descritores: angiotensinogênio, polimorfismo genético, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana aguda

Key Words: angiotensinogen; polymorphism, genetic; heart failure; acute coronary syndrome.

RESUMO

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

Objetivo: Testar a hipótese de haver associação do polimorfismo AGT*M235T com 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: Estudamos 363 pacientes (idade média 62 ± 12 anos), 233 (64%) dos quais eram homens, internados por SCA e comparamos dados clínicos e genéticos dos 117 (32,2%) que evoluíram com disfunção cardíaca (caso), com os 246 (67,8%) que não desenvolveram tal condição (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. As variáveis com maior poder preditor de disfunção cardíaca foram: angina instável na admissão, ausência do alelo *235T e creatinina sérica $< 1,5$ mg/dl todos fatores redutores de risco. As variáveis diferiram quando analisados os gêneros separadamente, nas mulheres a realização de procedimentos de intervenção precoce se associou a um risco 4 vezes maior de evoluir com o desfecho.

Conclusão: Este estudo sugere que a variante *235T do AGT, confere incremento no risco de desenvolver disfunção cardíaca pós síndrome coronariana aguda.

Introdução

As doenças do aparelho circulatório (DAC) são a principal causa de morte no Brasil, representando 28% do total de 1.024.073 óbitos ocorridos em 2004. Entre as DAC, os principais diagnósticos são: doenças isquêmicas do coração (DIC) e doenças cerebrovasculares (DCBV).

No estado do Rio de Janeiro (ERJ), do total de 117.690 óbitos em 2004, as DAC foram a principal causa de morte (29%)¹. Niterói foi o único município no qual as taxas de mortalidade por DIC foram maiores do que as por DCBV, no período de 1980 a 2000² e, em 2004, foi o terceiro município com o maior número de óbitos por DIC (n= 469) no ERJ¹.

Estima-se que em 2025 o Brasil possua a sexta maior população mundial de idosos, com aproximadamente 30.000.000 de pessoas, ou 15% da população total do país, e que a insuficiência cardíaca será a primeira causa de morte por doença cardiovascular no mundo. No ano de 2000, 60% dos pacientes internados por insuficiência cardíaca no município de Niterói, apresentavam a etiologia isquêmica³.

Embora importantes avanços tenham ocorrido nas últimas décadas no diagnóstico e terapêutica do infarto agudo do miocárdio (IAM), os pacientes que sobrevivem ao IAM complicado por disfunção cardíaca (insuficiência cardíaca clínica ou disfunção sistólica ventricular esquerda assintomática), estão sob elevado risco de morte. O estudo VALIANT demonstrou uma redução deste risco em aproximadamente 20% com a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)⁴.

O SRAA exerce função central na fisiopatologia do sistema cardiovascular, e tem como substrato único o angiotensinogênio; a produção de angiotensina II no

coração é regulada pela sobrecarga mecânica. Ela exerce modificações na estrutura dos miócitos e da matriz extracelular⁵. O processo envolvendo a progressão do IAM até a disfunção sistólica e a síndrome de insuficiência cardíaca inclui: o desenvolvimento do miocárdio atordado, hibernação, remodelamento e ativação neuro-endócrina mantida⁶. Níveis elevados de angiotensina II se associaram a pior prognóstico nos pacientes com insuficiência cardíaca^{7,8}.

Considerando o papel fundamental dos fatores neurohumorais na fisiopatologia e progressão da disfunção cardíaca, variações nos genes envolvidos neste sistema são candidatos lógicos nas pesquisas de insuficiência cardíaca⁹⁻¹². O polimorfismo AGT*M235T, causa substituição do aminoácido metionina (M) por treonina (T) no códon 235 da proteína traduzida angiotensinogênio, resultando em três genótipos possíveis: MM, MT e TT. Indivíduos com o genótipo *235TT têm maiores níveis plasmáticos de angiotensinogênio e angiotensina II^{13,14}; a associação deste polimorfismo com hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca e outras doenças cardiovasculares tem sido descrita de forma controversa na literatura¹³⁻¹⁶.

A presente pesquisa traçou um perfil da população internada com síndrome coronariana aguda (SCA) em hospitais públicos e privados da cidade de Niterói – RJ, a fim de identificar os pacientes de alto risco para desenvolver disfunção cardíaca (DC) pós-SCA. O objetivo primário foi avaliar a presença ou não de associação do polimorfismo AGT*M235T com a ocorrência de disfunção cardíaca isquêmica no período de internação hospitalar. Os objetivos secundários foram: avaliar a interação sexo e polimorfismo AGT*M235T no desenvolvimento de disfunção cardíaca e, identificar as variáveis clínicas ou laboratoriais que interagiram na ocorrência de DC neste contexto.

Metodologia

Delineamento do estudo

Estudo observacional, multicêntrico, caso-controle aninhado a uma coorte prospectiva inicial¹⁷, constituída por pacientes internados na cidade de Niterói - RJ com diagnóstico de síndrome coronariana aguda (SCA) com ou sem supradesnível do segmento ST. A coorte inicial faz parte do projeto “Fatores de Risco Cardiovascular e Marcadores Genéticos nas Síndromes Coronarianas Agudas na População de Niterói, RJ”¹⁸. Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: homens e mulheres com idade ≥ 20 anos, admitidos consecutivamente no serviço de emergência ou internados nos hospitais em até 72 horas após início dos sintomas, com diagnóstico de SCA. Os pacientes foram acompanhados durante todo o período de internação hospitalar; o tempo para a inclusão no estudo foi pré-fixado em 12 meses consecutivos (julho de 2004 a junho de 2005), o que determinou o tamanho amostral. Foram excluídos pacientes com doença neoplásica em fase terminal, politraumatismos e demência.

No setor público, foram selecionados hospitais com atendimento de emergência 24 horas que dispusessem de leitos para internação de pacientes cardiológicos.

No setor privado, foram selecionados 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. Preencheram os critérios quatro hospitais privados e três públicos, os quais foram incluídos no estudo.

Definições das variáveis

Angina instável - Pacientes com marcadores de necrose miocárdica negativos e apresentassem: 1) alterações eletrocardiográficas compatíveis com injúria subendocárdica (infradesnível do ST $\geq 0,05\text{mV}$ no ponto J) ou isquemia miocárdica (ondas T simétricas positivas ou negativas $\geq 0,2\text{mV}$) em duas ou mais derivações contíguas¹⁹; 2) angina *pectoris* típica^{19,20}, associada a pelo menos uma das seguintes características: (a) dor em repouso (ou com esforço mínimo); (b) dor de início recente (último mês); (c) padrão em crescendo²¹.

Consideraram-se também, pacientes que apresentassem angina *pectoris* típica e tivessem doença coronariana prévia comprovada ou apresentassem pelo menos uma das seguintes características de alta probabilidade de doença coronariana^{21,22}: a) diabetes mellitus; b) mais de dois dos seguintes fatores de risco: tabagismo; hipertensão arterial sistêmica (HAS); idade (homem >45 anos ou mulher >55 anos ou pós-menopausa); história familiar de coronariopatia prematura (homens <55 anos e mulher <65 anos), LDL $\geq 160\text{mg/dl}$ ou HDL $<35\text{mg/dl}$ ou níveis prévios acima dos limites normais de colesterol; c) doença comprovada extracardiaca vascular (carotídea ou periférica).

IAM sem supradesnível do ST - Definido em pacientes que apresentassem as seguintes alterações dos marcadores de necrose miocárdica: aumento, seguido de gradual diminuição, de CK-MB ou CK total, excedendo duas vezes o valor superior da normalidade em pelo menos uma medida dentro de 48 horas do início do quadro agudo; ou excedendo três vezes o valor superior de normalidade em pacientes submetidos à angioplastia nas últimas 48 horas²⁰. Além disso, que apresentassem uma das seguintes características: angina *pectoris* típica^{19,20}; alterações eletrocardiográficas compatíveis com injúria subendocárdica ou isquemia miocárdica em duas ou mais derivações contíguas²⁰.

IAM com supradesnível do ST - Definido em pacientes que apresentassem alteração dos marcadores de necrose miocárdica anteriormente descrita²³ associada ao desenvolvimento de alterações eletrocardiográficas compatíveis com injúria subepicárdica - nova (ou presumivelmente nova) elevação de segmento ST no ponto J, em duas ou mais derivações contíguas $\geq 0,2\text{mV}$ em V1, V2 e V3 e $\geq 0,1\text{mV}$ em outras derivações - ou BRE agudo, ou presumivelmente agudo²⁴.

Insuficiência Cardíaca (IC) – Considerou-se presente se, em qualquer momento durante a internação, o paciente tivesse apresentado manifestações clínicas de insuficiência cardíaca (classe de Killip II a IV), independente da avaliação ou não de sua função sistólica ventricular esquerda em método complementar. Consideramos IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) na presença de critérios de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DSVE): 1) ao ecocardiograma: disfunção sistólica global moderada a severa ou fração de ejeção $\leq 40\%$ por avaliação qualitativa ou pelos métodos de Teichholz ou Simpson²⁵ ou 2) à angiografia coronariana: fração de ejeção $\leq 40\%$ ou disfunção sistólica ventricular esquerda moderada a grave²⁶. Consideramos IC com fração de ejeção normal (ICFEN) os pacientes que clinicamente apresentaram classe Killip II a IV e fração de ejeção $>40\%$ ou função global preservada ou disfunção global leve ao ecocardiograma ou à angiografia coronariana. A classificação de Killip foi adaptada para o diagnóstico de IC nos pacientes com angina instável.

Diagnóstico de DM - História de diabetes mellitus (glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl)²⁷ ou de uso de hipoglicemiante oral ou insulina subcutânea.

Diagnóstico de dislipidemia - Presença de qualquer tipo de lípidio alterado detectado no primeiro lipidograma coletado na internação hospitalar após 12 horas de

jejum: HDL < 40 ou TG \geq 150 ou LDL \geq 130 ou Colest \geq 2000²⁸ ou uso de hipolipemiante prévio ou relato de aferição prévia de lipídios acima do limite normal.

História de revascularização prévia – Relato de realização de angioplastia percutânea transluminal coronariana (APTC), bem como a história de cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) prévia confirmada por evidência de cicatriz cirúrgica compatível.

História pessoal de infarto prévio – Relato de internação prévia por IAM ou evidências de infarto prévio ao eletrocardiograma, ecocardiograma, cintilografia miocárdica ou angiografia coronariana.

Análise genética

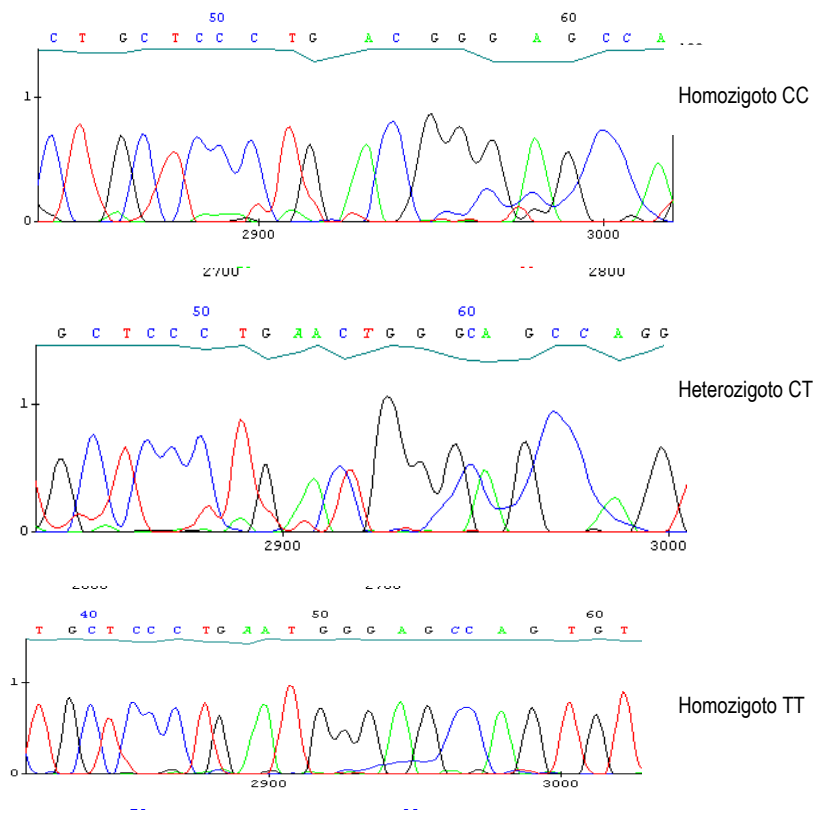
As amostras de sangue foram coletadas em tubos contendo EDTA, na admissão hospitalar ou em dias subsequentes, para o isolamento do DNA genômico e posterior análise do polimorfismo AGT*M235T. A equipe que realizou as avaliações genotípicas não teve acesso às informações clínicas dos pacientes.

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%, 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 seqüência de um fragmento de 157 pares de base amplificado do gene AGT com os oligonucleotídios: *sense*: 5'- ACTGGATGTTGCTGCTGAGAAGA-3' e *antisense*: 5'-GCCAGAGCCAGCAGAGAGGTTTG-3'²⁹. Os fragmentos amplificados foram submetidos à análise de seqüência no *Analisador MegaBace* da *Amersham*

Biosciences, utilizando-se o reagente *Dyenamic ET Dye Terminator cycle sequencing*, e ao término da corrida o cromatograma foi avaliado no *Sequence Analyser* (Fig. 1).

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



Análise estatística

O programa SPSS versão 12.0 foi utilizado adotando um limiar de significância de 5%, bicaudal para todos os testes estatísticos. O teste do qui-quadrado de Pearson foi aplicado para verificar associação entre variáveis categóricas. As variáveis contínuas foram resumidas como média e desvio padrão e as diferenças entre os grupos comparadas usando o teste de Mann-Whitney.

Com o objetivo de descrever a relação entre o desfecho (disfunção cardíaca) e o

conjunto de variáveis explicativas (preditoras), utilizou-se a Regressão Logística pelo método *Forward Stepwise (Conditional)*. O tamanho do efeito global da regressão logística foi aferido pelo coeficiente R^2 , que varia de 0 a 1. Foram realizadas regressões com todos os pacientes e, posteriormente separadas por gênero.

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 18/06/2003) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP – Brasília (DF), em 03/10/2003.

Não houve interferência dos pesquisadores sobre o tipo de tratamento estabelecido para cada paciente; tal decisão coube exclusivamente ao corpo clínico de cada instituição.

Resultados

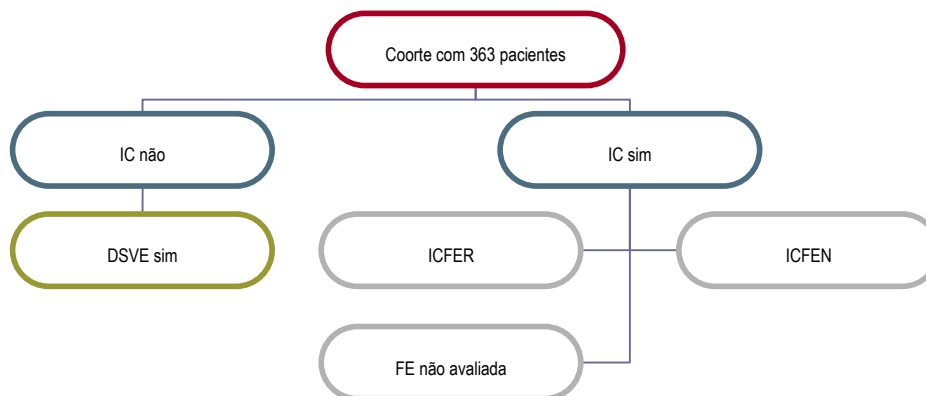
Foram incluídos 436 pacientes nos cinco hospitais que completaram 12 meses de inclusão. Foi possível a identificação do polimorfismo do angiotensinogênio em 410 pacientes; destes excluímos todos que referiram história prévia de insuficiência cardíaca, totalizando 363 pacientes utilizados neste estudo.

Comparamos os dados clínicos e genéticos dos 117 pacientes (32,2%) com disfunção cardíaca, isto é, desenvolveram insuficiência cardíaca (ICFEN ou ICFER) e/ou disfunção sistólica ventricular esquerda assintomática (DSVE) denominados *casos*, com os 246 pacientes (67,8%) que não desenvolveram nenhuma destas condições, denominados *controles*.

Entre os 363 pacientes avaliados 291 pacientes (80%) não apresentaram clínica de insuficiência cardíaca (IC), enquanto 72 (20%) evoluíram com tal condição. Destes 72 pacientes com clínica de IC, 35 (49%) evoluíram com ICFER, 24 (33%) com ICFEN e os 13 demais (18%) não tiveram sua fração de ejeção avaliada durante a internação índice.

Do total de pacientes desta amostra, 225 (62%) não tinham DSVE, 80 (22%) apresentaram DSVE e 58 (16%) não tiveram sua função sistólica ventricular esquerda aferida (fig. 2). Casos e controles foram retirados da mesma coorte, a partir da sua evolução clínica durante a internação.

Fig. 2: Organograma da distribuição da insuficiência cardíaca no estudo.



IC: insuficiência cardíaca. DSVE: disfunção sistólica ventricular esquerda. FE: fração de ejeção. ICFEN: insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal. ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Na tabela 1 descrevemos as características gerais da amostra estudada.

Tabela 1: Características clínicas e genéticas da amostra estudada (n=363).

Idade (média em anos \pm DP)	62 \pm 12
Sexo masculino	64%
Diagnóstico	
AI	40%
IAMSSST	22%
IAMCSST	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%

AI: angina instável; 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 melitus; DAC: doença arterial coronariana; IECA: 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.

A comparação das características clínicas e fatores de risco entre casos e controles encontram-se nas tabelas 2 e 3.

Tab. 2: Características clínicas dos pacientes segundo a evolução com ou sem disfunção cardíaca (DC)

Variáveis	Controles (n=246)	Casos (n=117)	p
Sexo			0,351
masculino	162 (65,9%)	71 (60,7%)	
feminino	84 (34,1%)	46 (39,3%)	
Faixa etária			0,008
≤65 anos	161 (65,4%)	59 (50,4%)	
>65 anos	85 (34,6%)	58 (49,6%)	
Diagnóstico			<0,001
AI	115 (46,7%)	30 (25,6%)	
IAMSSST	56 (22,8%)	24 (20,5%)	
IAMCSST	75 (30,5%)	63 (53,8%)	

Infarto de pared anterior	33 (44%)	44 (71%)	0,002
IMC Kg/m ² (± DP)	26,5 (± 4,7)	25,2 (± 3,9)	0,028
FC (bpm)			0,024
<60	15 (6,7%)	6 (5,9%)	
≥ 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)			0,048
<90	4 (1,7%)	6 (5,4%)	
≥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)			0,128
<100	82 (34,9%)	26 (23,2%)	
≥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)			0,182
< 1,5	216 (89,3%)	91 (80,5%)	
≥ 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:			0,165
MM	55 (22,4%)	17 (14,5%)	
MT	110 (44,7%)	62 (53%)	
TT	81 (32,9%)	38 (32,5%)	
Intervenção	90 (36,6%)	52 (44,4%)	0,168
IECA/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. AI: angina instável, 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. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA II: bloqueador do receptor de angiotensina II.

Tab. 3: História prévia e hábitos de vida dos pacientes segundo a evolução com ou sem disfunção cardíaca (DC)

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
Diag. dislipidemia	210 (89%)	98 (88,3%)	0,857
História de DM	64 (26%)	32 (27,4%)	0,800
Hist. de IRC	8 (3,3%)	3 (2,6%)	1,000
Hist. familiar 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			0,084
Atual	89 (36,2%)	30 (26%)	
Ex – tabagista	82 (33,3%)	51 (44%)	
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.

A faixa etária > 65 anos predominou nos casos (49,6%; $p= 0,008$), demonstrando que os pacientes mais idosos tiveram maior probabilidade de evoluírem com disfunção cardíaca (OR: 1,298 - IC 95%: 1,061–1,587).

Em relação ao tipo de SCA houve diferença significativa entre os grupos ($p < 0,001$) com predomínio do diagnóstico de angina instável nos pacientes controles e do diagnóstico de IAMCSST entre os casos. Observou-se predomínio na apresentação com infarto agudo de parede anterior entre os pacientes do grupo caso ($p= 0,002$).

Os pacientes de ambos os grupos estavam, em média, na faixa de sobrepeso (IMC entre 25 e 29 Kg/m²) porém, no grupo caso houve uma tendência a um menor IMC ($p = 0,028$). Foram admitidos com FC > 90 bpm, 40% dos pacientes no grupo caso e 25% no grupo controle ($p= 0,024$). Foi observada PAS > 150 mmHg na maioria dos pacientes casos e controles, entretanto, a proporção de pacientes com PAS < 90 mmHg foi significativamente maior no grupo caso ($p= 0,048$), devido aos pacientes em choque cardiogênico.

O uso de betabloqueadores foi menor no grupo caso ($p= 0,002$) enquanto os IECA/BRA II foram igualmente utilizados pelos grupos ($p= 0,706$).

O risco dos pacientes casos evoluírem para óbito foi 1,24 vezes maior, em relação aos controles (IC 95%: 1,127-1,366; $p < 0,001$).

As frequências genotípicas do polimorfismo M235T do gene angiotensinogênio, estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg e não diferiram estatisticamente entre os grupos casos e controles.

Os genótipos MM, MT e TT apresentaram percentuais diferentes entre si tanto no grupo controle ($p= 0,016$) quanto no grupo caso ($p= 0,019$).

Considerando a distribuição dos genótipos de acordo com o sexo (tabela 4), verificou-se uma frequência reduzida do genótipo *235MM (6,5%) 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.

Tab.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%)	0,885	3 (6,5%)	20 (23,8%)	0,013
MT	32 (45,1%)	75 (46,3%)		30 (65,2%)	35 (41,7%)	
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

Foi observada diferença significativa na distribuição dos genótipos em relação à idade, apenas na mulheres (tabela 5): todas as pacientes do grupo caso com genótipo *235MM tinham mais de 65 anos e 69,2% dos pacientes na faixa etária ≤ 65 anos eram *235TT ($p= 0,029$). As mulheres do grupo controle também diferiram quanto à faixa etária: 82,8% das pacientes *235TT estavam na faixa etária mais jovem e 65% das pacientes *235MM eram da faixa etária > 65 anos ($p= 0,001$). As demais características analisadas (diagnóstico, infarto de parede anterior, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, glicemia de jejum, creatinina sérica, história de HAS e uso de medicamentos) não diferiram entre os sexos.

Tab.5: Faixa etária por genótipos nos casos e controles segundo o gênero

	Mulheres (n= 130)							
	Casos (n= 46)				Controles (n = 84)			
	MM	MT	TT	p	MM	MT	TT	p
Faixa etária (anos)				0,029				0,001
≤ 65 anos	-	33,3%	69,2%		35%	45,7%	82,8%	

>65 anos	100%	67,7%	30,8%	65%	54,3%	17,2%		
Homens (n= 233)								
	Casos (n = 71)				Controles (n = 162)			
	MM	MT	TT	p	MM	MT	TT	p
Faixa etária (anos)				0,218				0,445
≤65 anos	35,7%	62,5%	60%		68,6%	66,7%	76,9%	
>65 anos	64,3%	37,5%	40%		31,4%	33,3%	23,1%	

Nas regressões logísticas em que foram incluídos todos os 363 pacientes, aquela 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.

Realizando a regressão logística separadamente de acordo com o sexo foi observada diferença entre as variáveis selecionadas. No sexo masculino o modelo com melhor poder explicativo da influência das variáveis no desfecho ($R^2 0,368$), selecionou as seguintes variáveis: tipo de SCA na admissão (o risco é menor na angina instável que no IAMSSST e este é menor que o risco no IAMCSST) e a faixa de creatinina $< 1,5$ mg/dl, que também esteve associada a melhor prognóstico. No sexo feminino o modelo com melhor poder preditor ($R^2 0,284$) com um percentual de 68,5% de acertos totais selecionou: diagnóstico de angina instável como fator de redução do risco de DC e realização de intervenção de reperfusão precoce como preditor de pior prognóstico (tabela 6).

Tab 6: Modelo de regressão logística por sexo

Variáveis – Sexo masculino	p	OR	95% IC
Angina instável	0,026	0,419	0,195 a 0,899
IAMSSST	0,010	0,188	0,053 a 0,676

Fx. Creatinina < 1,5 mg/dl	0,025	0,533	0,307 a 0,925
Variáveis – Sexo feminino	p	OR	95% IC
Angina instável	< 0,001	0,161	0,074 a 0,350
Intervenção	0,027	2,239	1,097 a 4,572

DISCUSSÃO

Conforme publicado previamente por nosso grupo¹⁸ acredita-se, pela metodologia utilizada, que os pacientes observados representam uma amostra dos atendimentos no setor público e privado do município de Niterói, pois nos cinco hospitais ocorreram 63% dos óbitos registrados nesse município com o diagnóstico de SCA (CID I.20 a I.24) no período do estudo; e, nos três hospitais públicos incluídos, encontravam-se 74% em 2004, e 92% em 2005, das AIH pagas com esses diagnósticos.

Em nosso estudo, a não aferição sistemática da fração de ejeção em todos os pacientes foi uma limitação. Apenas 79% dos 363 pacientes tiveram cálculo da fração de ejeção ao ecocardiograma e em apenas 41% dos pacientes foi realizada ventriculografia para avaliação da função sistólica na angiografia coronariana, de forma semelhante ao observado no estudo GRACE³⁰ onde 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.

Em estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro, que comparou uma amostra aleatória de 391 prontuários de internações com diagnóstico de IAM, nas AIH de 1997, a frequência de intervenções durante o período de internação hospitalar foi reduzida: 19,5% de trombólise química, 2,1% de angioplastias e 1% de cirurgias de revascularização miocárdica, com letalidade global de 20,6% das internações³¹. Em nosso estudo a letalidade intrahospitalar foi menor (8,5%) e houve uma maior utilização de intervenções totais (39%), onde 20% de todos os pacientes da coorte foram submetidos à angioplastia coronariana e 35% dos pacientes internados com IAMCSST foram submetidos à trombólise química. Cabe ressaltar o percentual muito baixo de utilização do trombolítico em ambos os estudos.

Não houve associação estatisticamente significativa entre a realização de intervenções de reperfusão precoce e o prognóstico dos pacientes deste estudo nas análises bivariadas, entretanto na regressão logística encontrou-se significativo aumento no risco de evoluir com DC nas mulheres submetidas a intervenção de reperfusão precoce. Provavelmente isto ocorreu devido ao fato de 75% das angioplastias primárias no IAMCSST terem sido realizadas com tempo porta-balão > 90 minutos por dificuldades logísticas nos hospitais participantes. Além disto, as mulheres deste estudo eram mais idosas e tiveram mais DC que os homens. A idade tem sido apontada como um dos principais fatores de risco para mortalidade na SCA por diversos autores^{30,32,33}, ela influencia não apenas o prognóstico da SCA, mas também os resultados de qualquer intervenção invasiva que se faça nesses pacientes, mesmo naqueles com doença coronariana fora da fase aguda.

As frequências dos genótipos e alelos do polimorfismo AGT*M235T, variam nos diversos trabalhos publicados em decorrência das características das populações estudadas. Considerando a heterogeneidade da miscigenação no Brasil, é esperado que encontremos diferenças entre as distribuições dos genótipos nas diversas regiões brasileiras. Em nossa amostra as frequências do genótipo *235TT foram semelhantes às encontradas por Freitas e cols³⁴ em estudo epidemiológico de HAS primária em pacientes ambulatoriais: no município do Rio de Janeiro (MM 26%, MT 40% e TT 34%) e em populações ribeirinhas de Santa Izabel do Rio Negro/AM (MM 8%, MT 61% e TT 31%), embora na amostra do Amazonas o genótipo 235*MM tenha sido menos frequente que em nosso trabalho. Em Vitória (ES)³⁵, estudo populacional, sobre fatores de risco cardiovascular, encontrou 19,84% MM, 44,25% MT e 35,90% TT e Batalla e col (2000)³⁶ investigando pacientes jovens (até 55 anos), com primeiro infarto

do miocárdio, na Espanha, observaram uma frequência genotípica de 24% MM, 45% MT e 31% TT, ambos com frequências semelhantes a nossa.

Outros estudos, entretanto, encontraram prevalências dos genótipos diferentes da observada no presente trabalho (em especial do *235T), como: em Minas Gerais¹⁵, estudo de pacientes com DAC (com e sem infarto do miocárdio) e controles, que encontrou nos casos 41,2% MM, 50,2% MT e 8,5% TT e nos controles 41,3% , 49% e 9,6%, respectivamente. Pilbrow e cols¹¹ avaliando mortalidade na insuficiência cardíaca na Nova Zelândia, observaram uma frequência genotípica de 34% MM, 47% MT e 19%TT e Bauters e col⁹ na França, investigando disfunção ventricular esquerda após o primeiro infarto do miocárdio de parede anterior observaram: 32%MM, 53%MT e 15% TT.

Bauters et al (2007)⁹ não encontrou na França associação dos genótipos do polimorfismo AGT*M235T, com o risco de desenvolver disfunção cardíaca (DC). No presente estudo, as análises bivariadas não demonstraram associação entre os genótipos e o desfecho DC nos homens, porém nas mulheres, o genótipo *235MM teve uma prevalência significativamente maior nos controles em relação aos casos ($p= 0,013$), sugerindo um efeito protetor.

Nas regressões logísticas, os genótipos (MM, MT e TT) não acrescentaram informação às variáveis clínicas nos modelos estudados nesta população, entretanto, o alelo *235T ausente representou redução do risco na população geral, com um poder explicativo de R^2 0,312 com 71,5% de acertos totais.

A população estudada no presente trabalho tem elevada prevalência de fatores de risco para a ocorrência de disfunção cardíaca pós-SCA e, portanto estaria classificada, segundo Talmud³⁸, como vivendo num ambiente de alto risco. Se eles

desenvolveram a doença é porque também tinham, provavelmente, um perfil genético de alto risco (interação gene-meio ambiente). Como o sistema cardiovascular tem suas proteínas codificadas por inúmeros genes, a associação de vários polimorfismos deletérios nestes indivíduos deve ter contribuído para os mesmos terem sido internados com SCA. Neste trabalho foi estudado apenas o polimorfismo AGT*M235T, o que representa muito pouco em relação ao delineamento de um perfil genético cardiovascular, entretanto, até o presente momento não localizamos estudos que avaliassem a associação do polimorfismo do gene do angiotensinogênio com a disfunção cardíaca isquêmica, em populações brasileiras.

CONCLUSÃO

O presente estudo sugere que a ausência do alelo *235T reduz o risco de evoluir com disfunção cardíaca de etiologia isquêmica aguda, durante a internação hospitalar.

Nas análises bivariadas foi observada interação sexo-genótipo, com efeito protetor do genótipo *235MM apenas nas mulheres, porém isso não se confirmou nas regressões realizadas separadamente de acordo com o gênero.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

As verbas, para as dosagens bioquímicas e análises genéticas, foram obtidas com: Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da UFF, Pró-Reitoria em Pesquisa e Pós-Graduação da UFF e Instituto Biossocial de Volta Redonda (RJ). O grupo de pesquisadores não foi subvencionado pela realização do mesmo.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte da dissertação de mestrado de Claudia Guerra Murad Saud pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

Referências:

1. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Secretaria Executiva. Datasus Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) e IBGE. [acesso em 27 de agosto de 2007]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>
2. Oliveira GMM, Klein CH, Souza e Silva NA. Mortalidade por doenças isquêmicas do coração, doenças cerebrovasculares e causas mal definidas nas Regiões de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, no período de 1980 a 2000. *Rev SOCERJ*.2005;18(1):13-22.
3. Tavares LR, Victor H, Linhares JM, Barros CM, Oliveira MV, Pacheco LC, Viana CH, Pereira SB, Silva GP, Mesquita ET. Epidemiologia da insuficiência cardíaca descompensada em Niterói- Projeto EPICA- Niterói. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 82:121-4..
4. Pfeffer MA MD, PhD, McMurray J MD, Leizorovicz A MD^c, Maggioni AP MD, Rouleau JL MD, Werf FV MD, PhD, Henis M MD, Neuhart E MD, Gallo P PhD, Edwards SMS, Mary Ann Sellers RN, Velazquez EMD, Robert Califf MD and for the VALIANT Investigators*. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT): Rationale and design. *Am Heart J*. 2000;140:727-34.
5. Feldman AM. The Emerging Role of Pharmacogenomics in the Treatment of Patients with Heart Failure. *Ann Thorac Surg* 2003;76:S2246-53.
6. Dargui H. Heart failure post-myocardial infarction: a review of the issues. *Heart* 2005; 91:3-6.
7. 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.
8. Tibiriçá E. Fisiopatologia em medicina cardiovascular. Editora RevinteR, Rio de Janeiro, Brasil. 2001 p.261 - 278.
9. Bateurs C, MD, Lamblin N, Ennezat PV, Mycinski C, Tricot O, Nague O, Segrestin B, Hannebicque G, Agraou B, Polge AS, de Groote P, Helbecque N, and Amouyel P, 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; 153:641-8.
10. Goldergova M, Spinarova L, Spinar J, Toman J, Vasku A, Vacha J. Association of two-angiotensinogen gene polymorphisms, M235T and G(-6)A, with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*.2003; 89:267-272.

11. Pilbrow AP, Palmer BR, Frampton CM, Yandle TG, Troughton RW, Campbell E, Skelton L, Lainchbury JG, Richards AM, Cameron VA. Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure. *Hypertension*. 2007;49:322-327.
12. Kitsios G and Zintzaras E. Genetic Variation associated with Ischemic Heart Failure: A HuGE Review and Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2007; 166(6):619-633
13. WinKelman BR, Russ AP, Nauck M, Klein B, Böhm BO, Maier V, Zotz R, Matheis G, Wolf A, Wieland H, Groß W, Galton D, März W. Angiotensinogen M235T polymorphism is Associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease. *Am Heart J*.1999; 137(4):698-705.
14. 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: 169-180.
15. 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 Méd Brás*. 2005; 51(3): 164-9.
16. Sernerì GN, Boddi M, Cecioni I, Vanni S, Coppo M, Papa ML, Modesti PA. Cardiac Angiotensin II Formation in the Clinical Course of Heart Failure and Its Relationship With Left Ventricular Function. *Circ Res*. 2001; 88:961-968.
17. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica – 2.ed. – Porto Alegre: Artmed, 2003 p.113 – 123.
18. Reis AF, Salis LHA, Macrini LR, Dias AMC, Chilinque MGL, Saud CGM, Leite RF, Faria CAC, Pedreira CE, Silva NAS. Síndrome Coronariana Aguda: morbimortalidade e prática clínica em pacientes do município de Niterói (RJ). *Rev da SOCERJ*. 2007; vol. 20, 5: 360-371.
19. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, 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):1366-374.
20. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds). *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001:1114-231.
21. 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; 2001:1232-271.

22. Waters DD. Diagnosis and management of patients with unstable angina. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). *Hurst's The Heart*. 10th ed. New York: McGraw Hill; 2001:1237-274.
23. Antman EM, Bassand JP, Klein W, et al. 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.
24. van de Werf F, Ardissino D, Betriu 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.
25. Choy AM, Darbar D, Lang CC, Pringle TH, McNeill GP, Kennedy NSJ, Struthers AD. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic, and neurohormonal methods. *Br Heart J* 1994; 72:16-22.
26. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906. [Erratum, *N Engl J Med* 2004;350:203.]
27. Sociedade Brasileira de Diabetes [homepage na internet]. Censo Nacional de Diabetes. [acesso em 19/3/2006]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br>
28. ATP III. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-497.
29. Bettinaglio P, Galbuscra A, Capriolo J, Orisio S, Perna A, Arnoldi F, Bucchioni S, Noris M. Single strand conformation polymorphism (SSCP) as a quick and reliable method to genotype M235T polymorphism of angiotensinogen gene. *Clin Biochem V*. 35, 2002, p.363-368.
30. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, Budaj A, Goldberg RJ, 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; 494-499.
31. 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.
32. Weir RAP, MD, McMurray JJV, MD, and Velazquez EJ, MD. 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.

33. Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW, Aylward PE, Diaz R, O'Connor CM, White HD, Henis M, Riiyehouse LM, Kilaru R, 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;25:1911-1919.
34. 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 (doutorado) – Instituto Oswaldo cruz, Biologia Celular e Molecular, 2006 f. 113-137.
35. Pereira AC, Mota GFA, Cunha RS, Herbenhoff FL, Mill JG, and Krieger JE. Angiotensinogen 235T allele “dosage” is associated with blood pressure phenotypes. *Hypertension* 2003; 41: 25-30.
36. Batalla A, Alvarez R, Reguero JR, Hevia S, Iglesias-Cubero G, Alvarez V, Cortina A, González P, Celada MM, Medina A, and Coto E. Synergistic effect between apolipoprotein E and angiotensinogen gene polymorphisms in the risk for early myocardial infarction. *Clinical Chemistry*.2000; 46 (12):1910-1915.
37. Talmud PJ. Gene-environment interaction and its impact on coronary heart disease risk. *Nutrition,metabolism et Cardiovascular Diseases* (2007) 17,148-152.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)