ROSEMARIA GOMES DUTRA DE ANDRADE

ESTUDO CLÍNICO, ANGIOGRÁFICO, DE PROCEDIMENTO E POLIMORFISMOS. EVENTOS MAIORES E REESTENOSE APÓS INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA

Dissertação de Mestrado da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense

Orientador: Prof. Edison Carvalho Sandoval Peixoto

Co-orientadora: Profa. Georgina Severo Ribeiro

Niterói, 2009

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

ANDRADE, Rosemaria Gomes Dutra

Estudo clínico, angiográfico, de procedimento e polimorfismo. Eventos maiores e reestenose após intervenção coronariana percutânea. Rio de Janeiro, UFF, HUAP, 2009.

X, 76f.

Tese: Mestre em Medicina (Cardiologia)

I Intervenção coronariana percutânea 2.Polimorfismo

3.Sistema renina angiotensina 4.Reestenose

II Universidade Federal Fluminense

III Título

ROSEMARIA GOMES DUTRA DE ANDRADE

ESTUDO CLÍNICO, ANGIOGRÁFICO, DE PROCEDIMENTO E POLIMORFISMOS. EVENTOS MAIORES E REESTENOSE APÓS INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

Aprovada por:

Prof. Dr. Luiz José Martins Romeo (Cardiologia UFF)

Prof. Dr. Alfredo Antônio Potsch (Pró-cardíaco e PMERJ)

Profª. Drª. Maria Luiza Garcia Rosa (Cardiologia UFF)

Orientador: Prof. Edison Carvalho Sandoval Peixoto
Co-orientadora: Profª. Georgina Severo Ribeiro

Dezembro, 2009.

AGRADECIMENTOS

A **Deus** por ter me dado a graça de viver cada momento, que somados formam a minha vida

Aos meus **pais Joisélia e Edésio**, pelo exemplo de honestidade, trabalho e bondade.

As minhas **filhas Millena e Rafaella**, meus mais preciosos tesouros.

Ao meu **esposo Nelson** que sempre esteve ao meu lado e não mediu esforços no apoio a esta caminhada.

As minhas **irmãs Mariângela e Rosângela** que sempre me apoiaram e torceram pelo meu sucesso.

Aos **funcionários do HCPM**, por serem sempre prestativos.

Aos **funcionários da Cinecor**, em especial a **secretária Márcia**, por todo auxílio indispensável para a realização deste trabalho.

Aos **pacientes** que estiveram envolvidos nesta pesquisa e que a tornaram realidade.

A **professora Georgina Severo Ribeiro** pela colaboração, estímulo e pelo exemplo de determinação.

Ao **professor Edison Carvalho Sandoval Peixoto**, meu orientador, pelo brilhantismo com que exerce seu papel de professor.

SUMÁRIO:

RESUMO..... vii
ABSTRACT..... ix
LISTA DE ABREVIATURAS..... xi
1. INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... 1
1.1 EVOLUÇÃO HISTÓRICA..... 1
1.2 INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA-COMPLICAÇÕES..... 3
1.2.1 OCLUSÃO AGUDA..... 3
1.2.2 REESTENOSE CORONARIANA..... 4
1.2.2.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO..... 4
1.2.2.2 FISIOPATOLOGIA..... 5
1.2.2.3 DETECÇÃO DE REESTENOSE..... 7
1.2.2.4 FATORES QUE PREDIZEM REESTENOSE..... 9
1.2.2.4.1 FATORES RELACIONADOS AO PACIENTE..... 9
1.2.2.4.2 FATORES RELACIONADOS À LESÃO..... 10
1.2.2.4.3 FATORES RELACIONADOS AO PROCEDIMENTO..... 11
1.2.2.5 ACTP COM NOVAS TÉCNICAS: STENTS REVESTIDOS..... 12
1.2.3 PROGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE CORONARIANA..... 13
1.3 POLIMORFISMOS GENÉTICOS..... 14
1.4 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA E DOENÇA CORONARIANA..... 16
1.5 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA, DOENÇA CORONARIANA E POLIMORFISMOS..... 19
1.5.1 POLIMORFISMO DA ECA I/D..... 20
1.5.2 POLIMORFISMO A1166C..... 23
2 OBJETIVOS..... 26
2.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS..... 26
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS..... 27
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS..... 27
3.1 POPULAÇÃO ESTUDADA..... 27
3.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO..... 28
3.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO..... 28
3.2 MÉTODOS..... 28
3.2.1 GENOTIPAGEM..... 28
3.2.1.1 AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE DO DNA EM GEL DE AGAROSE.. 29

3.2.1.2 POLIMORFISMO I/D DO GENE DA ECA..... 30
3.2.1.3 POLIMORFISMO A1166C DO RECEPTOR 1 DA ANGIOTENSINA II. 31
3.2.2 ANGIOPLASTIA PERCUTÂNEA CORONARIANA..... 32
3.2.2.1 TÉCNICA DA ANGIOPLASTIA CORONARIANA..... 32
3.2.3 INCLUSÃO NO BANCO DE DADOS..... 33
3.2.3.1 VARIÁVEIS CLÍNICAS..... 33
3.2.3.2 VARIÁVEIS DE DIAGNÓSTICO DA INDICAÇÃO DA ANGIOPLASTIA..... 34
3.2.3.3 VARIÁVEIS DE CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS..... 34
3.2.3.4 VARIÁVEIS DE CARACTERÍSTICAS DO PROCEDIMENTO..... 35
3.2.4 SEGUIMENTO..... 39
3.2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... 39
4 RESULTADOS..... 40
5 DISCUSSÃO..... 50
6 CONCLUSÃO..... 55
7 ANEXOS..... 57
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 59

RESUMO

FUNDAMENTOS: Há diferenças genéticas entre indivíduos com coronárias normais e coronariopatas.

Há fatores de risco clínicos, angiográficos e de procedimento para eventos e reestenose após intervenção coronariana percutânea (ICP). Fatores genéticos poderiam influenciar em eventos e reestenose.

OBJETIVOS: Comparar a freqüência genotípica de um grupo de pacientes com coronárias normais submetido a estudo coronariográfico com coronariopatas submetidos à ICP. Avaliar as características clínicas, angiográficas, de procedimento e genéticas (polimorfismos) e evolução com eventos ou reestenose, determinando possíveis fatores de risco.

MÉTODOS: Estudo prospectivo não randomizado. Foram incluídos no estudo 182 pacientes submetidos a 221 procedimentos de ICP no período de outubro de 2001 a dezembro de 2007 e 36 pacientes com coronárias normais, pertencentes a sistema de saúde fechado, para avaliação da evolução clínica e dos polimorfismos da ECA D/I e A1166C.

RESULTADOS: Foram 182 pacientes, sendo 26,9% (49) do sexo feminino e 73,1% (133) do sexo masculino, com idade de 60,8 ± 10,5 anos, submetidos a 221 procedimentos de ICP. A freqüência do genótipo AT1R dos pacientes submetidos à ICP foi de AA= 74,2% , AC= 23,1% e CC= 2,7% ,sendo diferente e significativa em relação aos controles (p=0,0026) e a freqüência do genótipo da ECA foi de DD= 44,5%, DI = 38,5% e II = 17%, sendo similar e não significativa em relação aos controles (p=0,3612). Quanto ao número de vasos:

51,09% eram uni arteriais, 28,57% bi arteriais e 20,32% tri arteriais. Houve sucesso em 100% dos procedimentos. Foram utilizados 27 stents farmacológicos (SF). O tempo de evolução foi de 22± 11 (2 a 60) meses. Nos grupos com e sem reestenose encontrou-se diâmetro de referência (DR) de 2,81 ± 0,60 mm e 2,80 ± 0,52 mm respectivamente (p=0,8556) e extensão da lesão (EL) 17,1 ± 6,6 e 15,8 ± 8,8 (p=0,4494). Houve reestenose em 29 (13,48%) dos procedimentos. Em nosso grupo de pacientes, não encontramos associação dos genótipos da ECA e AT1R com aumento do risco de óbito, revascularização, infarto do miocárdio e reestenose após ICP.

CONCLUSÕES: Entre normais (n=36) e coronariopatas (n=182) houve diferença significativa quanto à freqüência genotípica do polimorfismo AT1R e não houve para o polimorfismo da ECA. Na população estudada quanto aos procedimentos, não houve diferença entre reestenose clínica comprovada angiograficamente, dados da angiografia quantitativa, uso de stent farmacológico e polimorfismos AT1R e ECA. Na população estudada (procedimentos) não houve diferença entre os polimorfismo AT1R e ECA e sobrevida e sobrevida livre de eventos maiores e reestenose.

ABSTRACT

Background: There are genetic differences between patients with CAD and normal coronary.

There are clinical, angiographic and procedure predictors of cardiac outcomes and restenosis after percutaneous coronary intervention. Genetic factors could influence outcomes and restenosis.

Objectives: Compare the genotypic frequencies in group of patients with normal coronary arteries undergoing coronary angiographic with patients with CAD undergoing PCI. Evaluate clinical, angiographic, procedure characteristics, polymorphisms and outcomes and restenosis, determining possible risk factors.

Method: Prospective study, nonrandomized. 182 patients were included undergoing 221 procedures of percutaneous coronary intervention from October 2001 to December 2007 and 36 patients with normal coronary, belonging to closed health system, to evaluated outcomes and ACE I/D and A1166C polymorphisms.

Results: A total of 182 patients were evaluated, 49 (26,9%) females and 133 (73,1%) males. The mean age was 60,8 ± 10,5 years. The frequency of A1166C genotype of patients undergoing PCI was as follow: AA= 74,2% , AC= 23,1% e CC= 2,7%, which was different and significant in regard to that in the control (p=0,0026) and the frequency of ACE I/D genotype was DD= 44,5%, DI = 38,5% e II = 17%, which was similar and not significant (p=0,3612). As to the number of the damaged vessels, 51,09% of the patients presented uniarterial obstruction, 28,57% bi arterial and 20,32% triarterial. All patients had successful PCI. Twenty seven drug eluting stents were used. All the patients were followed

for 22 ± 11 (2-60) months. Reference diameter was 2,81 ± 0,60 mm and 2,80 ± 0,52mm (p=0,8556) and lesion length was 17,1 ± 6,6 and 15,8 ± 8,8 (p= 0,4494) in the groups with or without restenosis respectively. Restenosis was angiographically documented in 29 (13,48 %) procedures. In our group of patients the ACE I/D and A1166C polymorphisms were not associated with the risk of the death, revascularization, myocardial infarction and restenosis after PCI.

Conclusion: In group of patients with and without CAD significant difference was observed in the genotypic frequency of A1166C polymorphism but no difference was observed in ACE I/D polymorphism. Procedures in the population studied no difference was observed between restenosis clinical angiographically documented, quantitative angiographic data, drug eluting stents and ACE I/D and A1166C polymorphisms. In the population studied no difference was observed between ACE and A1166C polymorphisms and survival, event free survival and restenosis.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTP angioplastia coronariana transluminal percutânea

Ang I angiotensina I

Ang II angiotensina II

APOE apolipoproteína E

AT1R receptor tipo 1 da angiotensina II

CV cardiovascular

DAC doença aterosclerótica coronariana

DM diabetes melito

DNA deoxyribonucleic acid (ácido desoxirribonucléico)

DVR diâmetro do vaso de referência

ECA enzima conversora da angiotensina I

EDTA etilenodiaminotetra cético

eNOS óxido nítrico endotelial

FR fator de risco

GP glicoproteína

HAS hipertensão arterial sistêmica

H2O2 peróxido de hidrogênio

IAM infarto agudo do miocárdio

ICP intervenção coronariana percutânea

I/D inserção/deleção

IL 6 interleucina 6

LDH low density lipoproteins (lipoproteína de baixa densidade)

MTHRF metilenotetrahidrofolato redutase

NADH nicotinamida adenina dinucleotídeo

NADPH nicotinamida adenina dinucleotídeo- fosfato

NO óxido nítrico

O2 ânion superóxido

PCR polymerase chain reaction (reação em cadeia)

RFLP restriction fragment lenght polymorphism

RIS reestenose intra-stent

RNA ribonucleic acid (ácido ribonucléico)

SCA síndrome coronariana aguda

SC stent convencional

SF stent farmacológico

SRA sistema renina-angiotensina

SNP single nucleotide polymorphism

TIMI The Thrombolyses in Myocardial Infarction

1 INTRODUÇÃO:

1.1) Evolução histórica:

Em 1959, Mason Sones realizou pela primeira vez, com sucesso, o estudo contrastado das artérias coronárias no homem (1). Essa técnica, pouco tempo depois, passou a ser o método de referência para o diagnóstico preciso da doença obstrutiva coronária.

Em 1964, Dotter e Judkins (2) propuseram a utilização de um cateter co-axial para dilatar artérias periféricas obstruídas por lesões ateroscleróticas. Em 1974, Andreas Grüntzig modificou a técnica do Dotter e passou a realizar esse procedimento terapêutico com cateter de dupla luz, obtendo resultados mais promissores (3). Esse mesmo autor, após trabalhos experimentais, concebeu um sistema especial de cateteres para a desobstrução não-cirúrgica das artérias coronárias principais. Em 16 de setembro de 1977, Grüntzig realizou, pela primeira vez, a angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP) em um paciente que sofria de angina instável na Universidade de Zurique (4).

Havia importante limitação da angioplastia por balão, com oclusão coronária peri procedimento e infarto do miocárdio, e uma incidência de reestenose de 20-40% dentro de 6 meses após a revascularização (5).

Palmaz et al introduziram o uso de stents em artérias periféricas em 1985 (6). Schatz et al subsequentemente modificaram o stent de Palmaz, que levou ao desenvolvimento do primeiro stent comercializado, o stent de Palmaz-Schatz (7). Puel e Sigwart foram os primeiros a implantar stent em humanos em março de 1986. Sigwart et al foram também os primeiros a descrever o uso desse

stent em 1987 para oclusão aguda dos vasos durante angioplastia com balão (8).

Em 1993, dois estudos randomizados importantes compararam o stent Palmaz-Schatz com a angioplastia com balão, estabelecendo o implante de stent coronariano eletivo como o tratamento de escolha.

Os 520 pacientes do estudo (9) Belgium Netherlands Stent (BENESTENT) e os 410 pacientes do estudo (10) North American Stent Restenosis Study (STRESS) separadamente demonstraram que o stent coronariano reduzia significativamente a incidência de reestenoses angiográficas e repetidas angioplastias.

Embora o implante de stent intracoronariano prevenisse a retração elástica e o remodelamento negativo associado à angioplastia com balão, ele aumentava o risco de trombose subaguda e, mais importante, a reestenose intra-stent (RIS) (11).

Apesar da taxa de trombose subaguda ter sido reduzida para aproximadamente 1% com adequada terapia antiplaquetária (aspirina e clopidogrel), a incidência de RIS ainda significava um obstáculo ao sucesso do procedimento com stent (12).

Quando o uso do stent foi expandido a grupos de alto risco de reestenose tais como vasos pequenos, lesões longas e bifurcações e diabetes melito, as taxas de RIS e trombose subiram para 50-60% e 30-50% respectivamente (13).

Várias pesquisas foram feitas no final de 1990 para encontrar uma solução para o problema da RIS. Braquiterapia com inserção de dispositivos radioativos na artéria coronária foi desenvolvida para prevenir RIS. Apesar do sucesso

moderado, braquiterapia tinha limitações tais como trombose tardia, alto custo relativo e necessidade de oncologistas o que tornou o seu uso de rotina inadequado (14).

Durante o período em que a braquiterapia estava se tornando o tratamento de escolha para a RIS, estudos clínicos com stents revestidos com fármacos ou stents farmacológicos (SF) demonstraram um resultado puro com uma taxa de sucesso muito alta e uma taxa de RIS muito baixa, tornando a braquiterapia um tratamento do passado (11).

1.2) Intervenção coronária percutânea: complicações.

1.2.1) Oclusão aguda

É definida como a súbita oclusão do segmento-alvo ou de segmento adjacente no vaso submetido à intervenção coronariana percutânea (ICP) durante ou até 24 horas após o procedimento. Os mecanismos mais comuns das oclusões agudas após uma ICP sem o uso dos stents são as dissecções coronárias e o desenvolvimento de trombose local (15).

A oclusão aguda após implante de stents coronários está relacionada à expansão incompleta de suas hastes metálicas, estenoses subjacentes ao vaso-alvo não tratadas e/ou ocorrência de fenômenos trombóticos agudos, relacionados à anticoagulação e/ou antiagregação plaquetária incorreta ou resistência medicamentosa não identificada ou desconhecida previamente ao operador (16).

Com a incorporação do implante de stents farmacológicos a partir de 2002, e à medida que esses pacientes foram adquirindo longevidade clínica, foram documentados casos de oclusões tardia e muito tardia, sempre com características trombogênicas, e manifestação clínica similar àquelas de ocorrência precoce (17).

1.2.2) Reestenose coronária

1.2.2.1) Definição e classificação:

A reestenose angiográfica é definida pela presença de uma nova estenose maior ou igual a 50% no local do vaso previamente tratado, identificada e avaliada por meio de cinecoronariografia e angiografia quantitativa, respectivamente. Sua constatação nem sempre é manifesta clinicamente ou acompanhada de isquemia miocárdica (18).

A aferição da reestenose dos stents considera não somente o segmento com o implante prévio de um stent (intra-stent) como também as bordas proximal e distal, 10 mm de suas extremidades (segmentar). A classificação mais utilizada é: focal, quando menor que 10 mm de comprimento; difusa intra-stent, com comprimento superior a 10 mm, porém ainda restrita ao dispositivo metálico; difusa-proliferativa, com comprimento superior a 10 mm e invasão das margens do stent, seja proximal ou distal; e oclusiva, quando não existe mais fluxo anterógrado (18).

1.2.2.2) Fisiopatologia:

A reestenose coronária é um fenômeno multifatorial e resulta de um processo reparador excessivo, mediado por mecanismos fisiopatológicos complexos e interligados. Entre esses mecanismos, destacam-se: retração elástica, formação de trombos, hiperplasia neointimal e remodelamento vascular (19).

A retração elástica do vaso representa a demonstração inicial de reestenose angiográfica, ocorrendo em torno de 30 minutos após a desinsuflação do balão (20). É considerada uma forma de remodelamento precoce, podendo resultar em perda de 50% do diâmetro mínimo da luz (21). Esse fenômeno é freqüente nas angioplastias com balão, principalmente nas lesões calcificadas, excêntricas e ostiais.

O remodelamento vascular constitui um processo crônico, adaptativo, de alteração da geometria do vaso, descrito inicialmente por Glagov et al (22) e hoje melhor compreendido pelas imagens do ultra-som intracoronário. Segundo esses autores, o vaso desenvolve um alargamento compensatório ao aumento substancial da placa, preservando o lúmen vascular (remodelamento positivo).

O remodelamento causado pela reestenose coronária, denominado remodelamento negativo, deve-se, principalmente, à contração vascular resultante da fibrose da camada adventícia. Esse processo foi demonstrado por Mintz et al (23) em um estudo envolvendo 212 pacientes com análise ultra sonográfica, no qual 73% dos casos de reestenose coronária foram atribuídos ao remodelamento negativo e os 27% restantes, à hiperplasia neo-intimal.

A formação de trombina e a agregação plaquetária têm participação relevante no desencadeamento da hiperplasia neo-intimal. A trombina induz as células musculares lisas a produzirem fatores de crescimento celular e os agregados plaquetários estimulam a liberação de fatores quimiotáticos e mitogênicos, dentre eles os fatores de crescimento derivados das plaquetas (PDGF), o fator de crescimento B-tecidual (TGF-B) e o fator de crescimento de fibroblastos (bFGF) (24,25).

Em praticamente todos os pacientes submetidos à ACTP ocorre algum grau de hiperplasia da camada íntima, ou formação da neo-íntima. Este espessamento intimal é uma característica da resposta da parede vascular à injúria. Histologicamente a hiperplasia da íntima difere significativamente da placa aterosclerótica quanto à arquitetura celular e ao conteúdo lipídico. Estudos utilizando microscopia eletrônica e imuno-histoquímica, têm demonstrado que a neo-íntima é formada fundamentalmente por células musculares lisas envoltas em matriz extracelular (26).

Quando as células musculares lisas são ativadas, a sua função contrátil é perdida, havendo um aumento significativo na atividade secretora e proliferativa, o que caracteriza fenômeno sintético ou ativado. Nestas condições, estas células adquirem a capacidade de migração para outras regiões da parede arterial, principalmente, para a camada íntima e de proliferação, sendo então capazes de dar início ao processo de reparação da parede arterial em resposta à injúria vascular. Paralelamente, à migração e à proliferação das células musculares lisas, observa-se também, a formação abundante de matriz extracelular (27).

Os stents, por possuírem grande força radial, combatem a retração elástica e o remodelamento negativo da parede arterial, minimizando, desta forma, dois dos principais mecanismos responsáveis pela perda do diâmetro da luz do vaso que ocorre após a angioplastia coronária por balão. No entanto, estas próteses não previnem e podem até mesmo estimular a proliferação neointimal, sendo este processo indubitavelmente, o principal determinante da redução tardia do diâmetro de seu lúmem (28).

1.2.2.3) Detecção de reestenose:

A reestenose intra-stent, ocorre dentro dos primeiros seis meses pós - intervenção. Em geral, manisfesta-se entre o 3º e o 6º mês pós - procedimento, na forma de angina estável ou instável, sendo infrequente a ocorrência de infarto do miocárdio e morte súbita (<1%)(29,30). Tal fato deve-se ao caráter progressivo da obstrução e à característica morfológica da placa, constituída basicamente pela hiperplasia das células musculares lisas, associada a graus variáveis de fibrose, o que lhe confere estabilidade e a torna menos propensa à rupturas e à trombose aguda (30).

Embora cerca de metade dos pacientes com reestenose angiográfica apresente angina, o valor preditivo dos sintomas é baixo e o diagnóstico diferencial deve incluir revascularização incompleta (angina precoce-1º mês pós intervenção) e a progressão da doença coronária em outro território (angina após o 6º mês). A realização de provas funcionais é desejável e tem por objetivo esclarecer a repercussão funcional da lesão (31,32).

A cintilografia de perfusão miocárdica, associada geralmente ao teste ergométrico, apresenta maior acurácia para o diagnóstico da reestenose quando comparada à prova de esforço simples, pois as imagens tomográficas permitem identificar a presença, a localização e a extensão da isquemia no território tratado. Os benefícios de sua realização estariam relacionados àqueles pacientes de alto risco para o desenvolvimento de reestenose e, principalmente, para a detecção de progressão da doença arterial coronária em outros vasos (33).

Angiograficamente, a presença de lesão reestenótica >50% no local previamente tratado tem sido historicamente considerada como representante de reestenose (34). Este arbitrário ponto de corte, pelo visto, é uma boa evidência científica e correlaciona-se com estudos de fisiologia, os quais demonstram que, quando o diâmetro do lúmen arterial é reduzido para 50% ou menos, a reserva de fluxo coronário torna-se alterada (35).

A angiografia coronária quantitativa tem sido largamente usada e representou um grande passo para determinar a gravidade da lesão e definir reestenose no contexto clínico (36-39), já que a avaliação visual poderá superestimar o grau da lesão em severa e subestimar a gravidade da lesão em moderada (40-42). A angiografia coronária quantitativa é um meio confiável em determinar as alterações da geometria da luz, quando comparado às outras formas de análise (43).

É importante enfatizar que a cinecoronariografia não deve ser realizada de forma rotineira aos seis meses pós-revascularização na ausência de sintomas e/ou provas funcionais isquêmicas. Tal recomendação baseia-se nos resultados do estudo BENESTENT II (29) que revelou o potencial malefício do

chamado “reflexo óculo-estenótico”, ou seja, a realização de nova intervenção percutânea baseada exclusivamente no achado angiográfico (lesão > ou= no segmento previamente tratado).

1.2.2.4) Fatores que predizem reestenose:

Vários estudos foram realizados na tentativa de se identificar o paciente de maior risco para reestenose coronária. A capacidade de predizer os principais fatores para esse fenômeno seria de extrema utilidade, tanto para selecionar os pacientes ideais para o procedimento intervencionista como para identificar e eliminar os fatores de risco modificáveis (19).

Diversas variáveis clínicas, angiográficas e relacionadas ao procedimento foram identificadas como fatores que predizem reestenose independentes, na maioria dos estudos (44,45,46).

1.2.2.4.1) Fatores relacionados ao paciente:

Grande número de estudos foi realizado para demonstrar os mecanismos responsáveis pela associação com a diabete melito, tendo-se concluído que o paciente diabético possui maior disfunção endotelial, atividade plaquetária exacerbada (maior poder de agregabilidade e adesividade), e fatores de crescimento aumentados. Vários estudos clínicos publicados na literatura

demonstraram que a presença de diabete é o principal fator de risco para reestenose coronária relacionado ao paciente (47,48).

É achado constante que os pacientes dependentes do tratamento com insulina exibem maiores taxas de proliferação mio-intimal, assim como aqueles que apresentam controle irregular da glicemia ao longo dos anos, com baixa aderência ao tratamento farmacológico e controle dos fatores de risco, manifestos pela elevação das taxas de hemoglobina glicosilada (49).

1.2.2.4.2) Fatores relacionados à lesão:

As características relacionadas à lesão com impacto na taxa de reestenose incluem tamanho pequeno do vaso, comprimento longo da lesão e gravidade da lesão estenótica pré-tratamento assim como pós-tratamento (45). Oclusão total crônica, lesão ostial, lesão calcificada e lesão em enxerto de veia safena têm sido avaliadas como outros parâmetros relacionados à lesão (50).

O grande impacto do tamanho do vaso na taxa de reestenose foi demonstrado por Elezi et al em uma análise de 2602 pacientes (51). A taxa de reestenose em vasos com diâmetro <2,8mm foi 38,6% quando comparado a 28,4% para vasos com 2,8-3,2mm e 20,4% para vasos >3,2mm. Dados indicando perda tardia similar para vasos de diferentes tamanhos suportam a impressão que o tamanho do vaso, que determina diretamente a dimensão final do stent, é provavelmente o fator relacionado à lesão mais importante junto com o comprimento da lesão. Assim, permanece controverso se implante de stent não farmacológico em vasos pequenos melhora os resultados,

comparado a angioplastia com balão isolada. ICP em vasos pequenos com diâmetro do vaso de referência (DVR) <3 mm são responsáveis por quase 50% de todos os procedimentos de revascularização e leva a uma maior incidência de reestenose e eventos cardíacos adversos (52).

O comprimento de um segmento com stent é um reconhecido fator de risco independente para reestenose. As estenoses de comprimento segmentar (>20 mm) são mais propensas a reestenose (53). Em uma comparação não randomizada, angioplastia com balão, guiada por ultrassonografia intravascular, com implante de pequenos stents (spot stenting) teve um melhor resultado a longo prazo que o implante de stent tradicional (54). Um estudo randomizado comparou o uso de stents com angioplastia com balão e encontrou menores taxas de reestenose no grupo dos stents do que no grupo da angioplastia em seis meses (27% versus 42%), mas nenhuma diferença significativa no benefício clínico em nove meses (55). O implante de stents seqüenciais sobrepostos em lesões longas aumenta o comprimento da área com stent dentro do vaso e está associado com taxas de reestenose maiores (55).

1.2.2.4.3) Fatores relacionados ao procedimento:

Fatores relacionados ao procedimento incluem o número de stents utilizados, o comprimento do stent e a sobreposição de stents. Um importante fator que prediz reestenose é o diâmetro luminal mínimo pós-procedimento (50). Outro aspecto interessante é a influência do instrumental utilizado para a dilatação. Uma grande razão balão/artéria e uma pressão muito alta empregada no balão

pode resultar em um trauma à parede do vaso assim como um estiramento crônico da média e adventícia (56). Isso tem sido considerado resultar em uma perda tardia aumentada ou mesmo maiores taxas de reestenose. Entretanto, um estudo randomizado comparando baixas pressões (8-13atm) com altas pressões (15-20atm) na técnica de implantação em 934 pacientes não mostrou uma diferença nas taxas de eventos clínicos no seguimento de um ano (57).

Estudos mostraram que a alta pressão de insuflação, estrutura dos stents e a complacência do material do balão causam mais agressão durante a implantação do stent (58). Entretanto, com a exceção dos dados do Gianturco-Roubin II, estudos clínicos comparando stents não demonstraram um diferença significativa entre os desenhos diferentes.

1.2.2.5) Angioplastia coronária com novas técnicas: stents revestidos

Os stents farmacológicos (SF) são a associação do suporte mecânico fornecido pelo implante do stent (supressão do remodelamento negativo), com a liberação local e controlada de medicamentos com uma ação antiproliferativa.

As exigências para o sucesso desta nova tecnologia são: fármacos antiproliferativos (com mecanismo citostático ou citotóxico) eficazes e com mínima ou nenhuma toxicidade, sistema de liberação previsível e progamável (polímeros), com uma baixa trombogenicidade (5).

Até 2004, apenas dois medicamentos, o sirolimos e o placitaxel, liberados a partir de dois stents Cypher e Taxus, respectivamente, atingiram extensa investigação clínica bem sucedida. Ambos têm em comum o fato de que os

medicamentos são armazenados e liberados de forma controlada, a partir de polímeros (5).

Muitos estudos indicaram o implante de SF exeqüível e seguro. Entretanto, certas questões quanto a sua segurança com o aumento do seu uso têm sido levantadas. Estudos têm prevenido que os SF poderiam aumentar as complicações trombóticas comparadas aos stents convencionais (SC), especialmente trombose de stent tardia (ocorre >30 dias após o implante do stent) (59,60). Um outro problema, reestenose tardia (que ocorre além dos primeiros seis a nove meses após o implante do stent), geralmente referida como “fenômeno late catch-up” tem enfatizado a necessidade de um seguimento em longo prazo (61).

1.2.3) Progressão da aterosclerose coronária:

A aterosclerose coronária é uma entidade clínica de caráter habitualmente progressivo (62).

A progressão da aterosclerose coronária documentada angiograficamente é identificada e utilizada com freqüência na prática clínica. A progressão pode ser definida como o surgimento de uma nova lesão ou o aumento em cerca de 20% de uma lesão prévia (63).

A doença aterosclerótica parece ser desencadeada pelo contato entre as partículas de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) oxidada e o endotélio; a disfunção endotelial resultante ativa plaquetas, macrófagos e linfócitos, promovendo migração de células musculares lisas e

culminando no surgimento e na progressão da placa aterosclerótica e, por vezes, sua instabilização ao longo do tempo. Esse processo usualmente tem evolução cronológica lenta e está diretamente correlacionado com os níveis lipídicos séricos (64).

O desenvolvimento e a progressão da aterosclerose coronariana são mecanismos complexos, resultantes da interação entre diversos fatores de risco, alguns constitucionais, outros ambientais, além dos componentes genéticos relacionados à doença (65).

1.3) Polimorfismos genéticos

Informações associadas com a epidemiologia genética de doenças estão crescendo numa rapidez assustadora, desde a descoberta da estrutura do DNA em 1953 por Watson e Crick. O avanço tecnológico na área da biologia molecular permitiu a descoberta dos polimorfismos genéticos que são mutações genéticas não letais , presentes em ≥ 1% da população e que conferem uma susceptibilidade alterada as doenças (66).

Em 2000, mais de 6500 estudos foram publicados relacionados a polimorfismos genéticos, e o número de estudos de polimorfismos genéticos associados com condições clínicas humanas publicados anualmente continua a crescer exponencialmente (67). Investimentos substanciais têm sido aplicados no campo genético-molecular nas duas últimas décadas (68)

É importante, no entanto, enfatizar que, ao contrário das doenças monogenéticas, as doenças cardiovasculares formam um grupo de doenças

cuja etiologia é complexa, derivada da combinação de vários genes que se inter-relacionam e que, ao mesmo tempo, interagem com outros múltiplos fatores ambientais (68).

Muitos estudos investigam polimorfismos de genes que contribuem para a gênese e desenvolvimento de aterosclerose de artérias coronárias, trombogênese e fibrinólise e outros processos significativos para a progressão da doença isquêmica. Na doença isquêmica cardíaca a maioria dos genes, frequentemente analisadas são aquelas relacionadas ao metabolismo dos lipídeos (APOE), à função vascular e endotelial (eNOS, ECA e AT1R), à trombose e fibrinólise (GPIa, GPIIb, GPIIIa, MTHFR) e à inflamação (IL6) (69,70).

A primeira variante genética, 9p21 para DAC (doença aterosclerótica coronariana) foi identificada no estudo Ottawa Heart Genomia. Este é não somente um fator genético, mas também independente do outros fatores de riscos conhecidos. 9p21 aumenta o risco de DAC 40% e 20% em forma de heterozigoto ou homozigoto respectivamente (71).

O estudo de polimorfismos relacionados ao sistema renina-angiotensina (SRA) 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, reestenose pós-angioplastia, ou mesmo de hipertrofia ventricular, com a presença desses polimorfismos genéticos. Os genes da ECA (enzima conversora da angiotensina I), do angiotensinogênio, do receptor tipo 1 da angiotensina II (AT1R), e da aldosterona sintetase são os mais debatidos (72).

1.4) O sistema renina angiotensina e doença coronariana:

Historicamente, o efeito mais importante da angiotensina II (ang II) foi considerado ser a regulação neurohormonal da pressão arterial. AngII exerce efeito vasoconstrictor potente nas artérias de resistência. Em adição, angII libera aldosterona das glândulas adrenais que aumenta a reabsorção de sódio no túbulo renal resultando no aumento do volume plasmático circulante (73).

O SRA tem um papel importante na preservação da estabilidade hemodinâmica através da regulação do volume extracelular, balanço de sódio e efeitos tróficos cardíacos e vasculares (74).

Renina é liberada das células justaglomerulares do rim sob condições de perda de sal e volume ou ativação simpática. Ela cliva o peptídeo inativo angiotensinogênio (sintetizado pelo fígado) produzindo angiotensinaI (angI), que é uma proteína vasoinativa. AngiotensinaI é convertida em angioII por ação da enzima conversora da angiotensina (ECA)(75).

ECA também tem um papel importante em outro sistema hormonal, a cascata cinina-calicreina. ECA metaboliza bradicinina, que é um forte vasodilatador, formando o metabólito inativo bradicinina 1-5 (76)

De modo diferente da visão endócrino clássica, hoje se fala em SRA teciduais, com função parácrina, autácrina e epícrina(77), tendo-se observado todos ou quase todos os seus componentes em tecidos como o coração(78), vasos(79), rim(80) e outros..

A angiotensina II age nos receptores AT1 e AT2. A estimulação dos receptores AT1 está associada à disfunção endotelial, vasoconstrição, ativação

plaquetária, maior liberação do fator inibidor da ativação do plasminogênio tipo 1(PAI-1), produção de citoquinas pró inflamatórias, peroxidação das lipoproteínas, formação de tecido conectivo, síntese de endotelina e ativação de fatores de crescimento, como o PDGF(fator de crescimento derivado das plaquetas) e o TGF-beta 1(fator de crescimento transformador –beta 1). Já a estimulação dos receptores AT2 pode atenuar os efeitos proliferativos da estimulação dos receptores AT1 (72,81).

Evidências recentes sugerem que outras angiotensinas podem ser geradas também. Outra via foi descrita recentemente. Nessa via, o peptídeo não ativo biologicamente Ang-(1-9) é gerado da angI pela ação da ECA 2, onde Ang-(1-7) é formada da AngI via ação das várias endopeptidases tecido específicas(NEP) ou da AngII via ECA2(35). Como descrito acima, AngII alcança sua ação biológica ligando-se aos receptores AT1 e AT2, por outro lado, Ang(1-7) produz seus efeitos tais como vasodilatação, natriurese, diurese e efeitos antitróficos interagindo com receptores AT1/AT2(83).

Uma importante função do SRA refere-se ao seu envolvimento na modulação da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) por meio do estímulo à produção de ânion superóxido. A vasodilatação NO-dependente ocorrerá em função da quantidade de NO disponível, e isto depende do aumento na sua produção ou da redução de sua degradação. As espécies ativas de oxigênio (EAO), principalmente o ânion superóxido (O2) participam do processo de disfunção endotelial por reduzirem a biodisponibilidade do NO. O NO é retirado pela reação com o O2 produzindo a molécula peroxinitrito, altamente deletéria e que reduz os efeitos vasodilatador, antiproliferativo, antiinflamatório a antiaterogênico do óxido nítrico (84).

A produção de mediadores autácrinos e parácrinos como o NO, prostaglandinas, fator hiperpolarizante derivado do endotélio e angII, determinam o balanço entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstrictoras, trombose e anticoagulação além da modulação da resposta inflamatória(85). Nas lesões aterosclerótica humanas, o SRA local está ativado, com o vaso comprometido expressando altos níveis de ECA, ang II e AT1(86).

Estudos recentes têm demonstrado que a ang II atua como potente agente pró-inflamatório, modulando respostas como quimiotaxia, proliferação e diferenciação de monócitos em macrófagos, por meio do aumento da expressão de moléculas de adesão e citocinas (87).

Provavelmente os efeitos inflamatórios deste hormônio são mediados pela ativação do fator nuclear KB (NF-KB), o qual induz a expressão de genes pró-inflamatórios, como o IL-6 , VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) e MCP-1(monocyte chemotactic protein-1) (88).

Estes achados podem explicar os resultados obtidos no estudo Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE), o qual mostrou que o uso crônico de inibidor da ECA pode reduzir as taxas de eventos cardiovasculares de forma independente da faixa etária, sexo, infarto prévio, presença de hipertensão, insuficiência cardíaca diabete ou microalbuminúria (89).

Nos vasos, a ativação dos receptores AT1 promove aterogênese e induz estresse oxidativo. De fato, a angII em células vasculares endoteliais humanas provoca a formação de espécies reativas de oxigênio como o O2_ e H2O2, via ativação de NADH/NADPH oxidase. Como conseqüência, aparecem hiperplasia e hipertrofia da célula muscular lisa (90).

Infusão de angiotensina II induz proliferação de músculo liso na parede arterial do rato, mais marcante em artérias lesadas por insuflação de balão. ECA e outros componentes do sistema renina angiotensina estão presentes nas paredes dos vasos, e ECA está aumentada em paredes vasculares, associada primariamente com miócitos, após injúria (91). O nível de ECA é um dos fatores controladores da quantidade de formação de neoíntima após intervenção por cateter e pode ter um papel importante no desenvolvimento da reestenose e principalmente, na reestenose intra-stent (66).

1.5) Sistema renina-angiotensina, polimorfismos e doença coronariana:

A manifestação da DAC é influenciada por uma interação complexa de numerosos fatores genéticos e ambientais (92).

A influência da hereditariedade na DAC é sugerida pela importância da história familiar como fator de risco (93). O componente genético é provavelmente, determinado por um número de diferentes polimorfismos (94).

Por causa dos vários efeitos da angio II, incluindo vasoconstrição, promoção de crescimento de células musculares lisas vasculares e aumento da síntese de matriz de colágeno extracelular, variações genéticas ao nível de cada componente do SRA poderiam, provavelmente, causar uma grande variedade de fenótipos clínicos (94).

Variantes genéticas têm sido identificadas em vários componentes do sistema renina angiotensina (95). Polimorfismos genéticos estão presentes nos diferentes níveis do SRA tais como: enzima conversora da angiotensina (ECA),

angiotensinogênio, receptor tipo 1 da angiotensina II(AT1R) e receptor tipo 2 da angiotensina II (AT2R)(96).

1.5.1) Polimorfismo da ECA:

Os níveis plasmáticos da ECA em humanos estão relacionados ao polimorfismo inserção (I) / deleção (D) no gene da ECA, situado no cromossomo 17 (Figura 1). A deleção de uma seqüência de 287 pares de base no intron 16 do gene da ECA está associada com maiores níveis de transcrição do RNA mensageiro e, consequentemente, com maior expressão da ECA (78). A inserção abriga uma seqüência muito similar a um elemento silenciador, que pode explicar porque pessoas com um ou dois alelos D tem aproximadamente 25% e 50% dos níveis da ECA maiores que pessoas com o genótipo II. Esses níveis de ECA mais elevados são observados no plasma e tecidos (97). Assim, os níveis plasmáticos da ECA, são aproximadamente duas vezes mais elevados nos DD homozigotos, em relação aos II, estando, portanto, expostos à níveis mais elevados de angiotensina II(91).

A atividade da ECA não é afetada pelo genótipo (97). Os genótipos são chamados II, I/D e DD, dependendo da homozigosidade ou heterozigosidade para a inserção/deleção (98).

A partir das investigações de Cambien em 1992, o polimorfismo DD da ECA tem sido considerado um fator de risco para DAC (91). Cambien et al encontraram que os indivíduos com o genótipo DD apresentavam, significantemente, mais infartos que os seus controles. Esta associação foi

significante em um grupo considerado de baixo risco, isto é, sem hipertensão e dislipidemia (68).

Esses resultados não foram replicados em um grande estudo de Agerholm-Larsen et al, que investigou a associação de um estudo de referência de casos (n=10150) com um estudo de coorte retrospectivo (n=7263). Não foi encontrada diferença significativa na incidência de IAM (infarto agudo do miocárdio) entre os genótipos (76).

Três anos mais tarde, o mesmo grupo publicou uma meta-análise, na qual eles incluíram seu próprio estudo e 21 outras associações de estudos. Cinco desses estudos foram grandes (n>600) e os outros foram pequenos. Agerholm-Larsen et al indicou que pequenos estudos mostraram um efeito mais pronunciado no risco de IAM e sugeriram que podem ser responsáveis pela quantidade estimada do *odds ratio* significativo (99).

Muitos estudos subseqüentes têm mostrado um efeito do polimorfismo da ECA no começo da SCA (síndrome coronariana aguda), sugerindo um possível papel no mecanismo envolvendo instabilidade da placa, ulceração e trombose (100).

Em um estudo Palmier et al (101) concluiu que o genótipo ECA I/D pode dar informação prognostica adicional em pacientes com IAM, sugerindo uma associação com genótipo DD e mortalidade após eventos que foram excluídos em estudos prévios (102,103).

Estudo recente mostra que o polimorfismo ECA pode influenciar diferenças individuais na severidade da DAC e o alelo D pode participar na geração de numerosas e críticas lesões coronarianas, interpretados pelo efeito crônico

angioII na parede do vaso, associado com a presença do potencialmente aterosclerótico alelo D (104).

Apesar do grande número de publicações de estudos com associação do polimorfismo ECA e doença isquêmica coronariana, um número considerável de resultados opostos existe (105). Há relatos conflitantes dependendo da população estudada (92). O polimorfismo ECA foi associado com DAC em japoneses, mas não em chineses (106).

As causas dessas discrepâncias entre estudos genéticos podem ser devido a um pequeno tamanho da amostra, heterogeneidade étnica, critérios inapropriados de seleção para ambos os casos e controles e viézes de publicações favorecendo resultados positivos (105).

A associação entre genótipo ECA-DD e reestenose após angioplastia coronariana é muito controversa (66). Após o primeiro relato de uma associação entre o polimorfismo I/D e reestenose após angioplastia convencional por balão em pacientes japoneses (107) isso não foi confirmado por estudos subsequentes (103,108). Dois estudos realizados numa série de pacientes selecionados com stent coronariano relataram uma relação positiva entre o polimorfismo ECA I/D e reestenose (109,110). Essa relação positiva, encontrada em pacientes com reestenose intra-stent é provavelmente devido ao fato que hiperplasia neointimal é quase exclusivamente o mecanismo de reestenose após stent, na qual o gene ECA é considerado ter um papel importante (23).

Conclui-se que o polimorfismo do gene ECA I/D pode ser usado como um marcador genético para reestenose intra-stent mas não para reestenose após ACTP (98).

1.5.2) Polimorfismo A1166CC:

O receptor tipo 1 da angiotensina II (AT1R) é um receptor ligado a membrana (limite da membrana), acoplado a proteína G que medeia os efeitos vasoconstrictores da angII (94). Bonnardeaux et al inicialmente identificaram cinco polimorfismos do AT1R (95).

Com a clonagem do cDNA do receptor AT1 foi identificado um polimorfismo na região 3', não traduzida (A1166C) e correspondente a uma transversão A→ C (substituição da adenina por citosina) na posição do nucleotídeo 1166 da seqüência do mRNA, resultando em dois genótipos homozigotos (CC e AA) e o heterozigoto AC (96) (Figura 2).

Entre os polimorfismos conhecidos do gene AT1R, somente a variante A1166C foi previamente associada à predisposição aumentada à hipertensão (97), a hipertrofia ventricular esquerda (111), a doença cardíaca coronariana (112), e a presença de espessamento aórtico (113).

Um dos resultados mais inovadores obtidos recentemente foi a elucidação do mecanismo bioquímico pelo qual o polimorfismo 1166 A/C pode levar a ativação do SRA e ser um fator de risco para doenças cardiovasculares. Foi demonstrado que esse SNP (*single nucleotide polymorphism)* ocorre em um sítio cis-regulador, que é reconhecido por uma específica micro-RNA, miR-155. Quando o alelo C está presente, o pareamento de base é interrompido e a capacidade do miR-155 interagir com o sítio cis-regulador é diminuída. Como conseqüência, miR-155 não mais atenua a translação, resultando em aumento da densidade AT1R (114).

A relação entre polimorfismo A1166C e DAC é contraditória. Existem relatos conflitantes do perfil de risco dependendo da população estudada. O polimorfismo A1166C tem sido relatado com efeitos opostos com relação a sua função na DAC, particularmente quando está relacionado à origem geográfica do paciente: foi achado estar significativamente associado a DAC em caucasianos (115,116), mas não em asiáticos (117).

Nakauchi et al em 1996 sugeriu que o polimorfismo A1166C em pacientes japoneses estava relacionado à gravidade da estenose coronariana (117). O estudo Coronary Disease and Angiotensin-converting enzyme I/D Genotype (CORGENE), que investigou 3 diferentes tipos de polimorfismos do SRA em 463 pacientes brancos com DAC confirmada ou suspeita, não encontrou relação entre a magnitude da aterosclerose coronariana na presença do polimorfismo A1166C (118).

Berger et al revelou em 235 noruegueses sobreviventes de infarto do miocárdio uma associação com o polimorfismo homozigoto CC, especialmente entre aqueles com um baixo perfil de risco aterogênico (119).

Em 2000, van Geel mostra uma resposta aumentada das artérias em pacientes homozigotos para o alelo C do gene AT1R, fornecendo uma possível relação do maior risco de doenças cardiovasculares nestes pacientes (120).

Andrikopoulos et al encontrou que não havia associação entre pacientes com polimorfismo A1166C e risco de infarto do miocárdio (105).

A prevalência de carreadores de ambos os polimorfismos homozigotos (CC+DD) tem sido descrita em 2% de pacientes brancos com manifestações

precoces de DAC; um efeito sinérgico com maior risco de DAC tem sido atribuído à interação gene-gene (121).

Tiret et al baseado nos resultados do estudo de casos-controle de IAM (ECTIM) mostrou que a frequência dos genótipos AT1R era semelhante entre sobreviventes de infarto do miocárdio e controles embora a associação do genótipo DD e infarto do miocárdio eram particularmente forte no subgrupo dos pacientes com genótipo CC (116).

A combinação dos genótipos ECA-DD e AT1R-CC, segundo van Geel, é um fator de risco para eventos isquêmicos recorrentes em homens com DAC estabelecida (122).

Fatini indica um aumentado risco de doença arterial coronariana na presença de genótipos ECA-DD e AT1R-CC, independente de outros fatores de risco (115).

Assim, alguns estudos têm descrito uma interação sinérgica entre genes do SRA associados a um maior risco de infarto do miocárdio (123).

O C alelo do polimorfismo A1166C do receptor tipo 1 da angiotensina II foi associado independentemente com a ocorrência de revascularização de vaso alvo e reestenose intra-stent clínica, conforme Wijpkema (124).

O papel potencial da variante genética dos genes ECA e AT1R como um fator patogênico na ocorrência eventos cardíacos após ICP é de particular interesse dado o grande número de pacientes tratados em todo mundo por ICP e por causa da disponibilidade de agentes farmacológicos específicos na forma de inibidores da ECA e BRA (bloqueador do receptor da angiotensina II) (125).

Um número crescente de estudos genéticos da associação dos polimorfismos do SRA e DAC têm sido publicados nos últimos anos (121). Entretanto, os resultados permanecem controversos e inconclusivos (126).

2- OBJETIVOS

2.1) Objetivos primários:

2.1.1) Avaliar as características clínicas, angiográficas, de procedimento e polimofismos e evolução com eventos ou reestenose clínica comprovada angiograficamente após ICP, determinando possíveis fatores de risco.

2.1.2) Correlacionar o polimorfismo dos genes da enzima conversora da angiotensina e do AT1R com a presença de DAC.

2.1.3) Correlacionar a extensão da doença coronariana, avaliada pelo número de artérias acometidas com o polimorfismo dos genes da ECA e AT1R.

2.2) Objetivos secundários:

2.2.1) Identificar a freqüência dos genótipos ECA I/D e AT1R na população estudada com doença coronariana e no grupo controle com coronariografia normal.

3- CASUÍSTICA E MÉTODOS:

3.1) População estudada:

O estudo incluiu 182 pacientes consecutivos da Polícia Militar do Rio de Janeiro, com doença coronariana sintomática que foram submetidos a 221 procedimentos de ICP na Cinecor do Hospital 4º Centenário, durante o período de Outubro de 2001 a Dezembro de 2007 e 36 pacientes submetidos à cineangiocoronariografia, no mesmo período, sem doença obstrutiva coronariana.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFF, Rio de Janeiro, e pela Comissão de Ética em Pesquisa (CONEP), Brasília.

3.1.1) Critérios de inclusão:

- Homens e mulheres

- Pacientes portadores de lesão coronariana com angina do peito estável ou instável ou infarto do miocárdio, submetidos à ICP.

3.1.2) Critérios de exclusão:

- Pacientes nos quais não foi possível realizar as análises dos polimorfismos estudados, devido a problemas técnicos na extração do DNA.

-Pacientes dos quais não obtivemos consentimento para participação no estudo

-Pacientes nos quais não obtivemos sucesso na ICP, tendo sido excluídos dois pacientes nos quais a lesão não foi ultrapassada.

3.2) Métodos:

3.2.1) Genotipagem

Amostras de sangue dos pacientes foram coletadas em tubos contendo EDTA, no dia da realização da angioplastia para o isolamento do DNA genômico.

A extração do DNA e as análises dos polimorfismos estudados foram realizadas no laboratório de Biologia Molecular e PCR do Serviço de Patologia Clínica do HUAP/UFF.

DNA foi extraído dos leucócitos periféricos. A extração de DNA genômico a partir de sangue total foi feita pelo método de precipitação salina (127). Resumidamente, as amostras foram submetidas à lise celular com 1000 microL do tampão Tris-1 (Tris HCL 10 Mm Ph 8,0, KCl 10mM, MgCl2 10mM, EDTA 2 Mm pH 8,0) contendo Triton X-100 a 2,5% para lise dos eritrócitos. Após centrifugação a 5000 rpm por 5 minutos em centrífuga Beckman a suspensão de leucócitos foi separada para posterior lise 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 5M) contendo SDS a 1%. As proteínas foram removidas por precipitação salina com 100µL de NaCl 5M. O DNA presente no sobrenadante foi isolado por precipitação etanólica e finalmente, ressuspenso em 100µL do tampão TE (Tris-HCl 10 mM e 1mM EDTA, pH 8,0) e mantidos a -20ºC , até o momento do uso.

3.2.1.1.) 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, 10µL 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 100 V 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 4ºC para posterior análise dos polimorfismos.

3.2.1.2) Polimorfismo I/D do gene da ECA

A inserção ou deleção de 287 pares de base no intron 16 do gene da enzima conversora da angiotensina I foi avaliada por PCR (*polymerase chain reaction*) (128) utilizando os oligonucleotídeos:

Sense:5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT -3'

Antisense:5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T -3'

As condições de reação foram: um ciclo de desnaturação a 96º C por 5 minutos, seguido por 35 ciclos de 94º C durante 30 segundos, 58º C durante 30 segundos e 72º C durante 1 minuto. A extensão final foi feita em um ciclo de 72º C durante 5 minutos.

As amostras com genótipo DD foram submetidas a uma segunda reação de amplificação que consistiu da mesma programação anterior, com exceção do anelamento, que foi feito à temperatura de 64º C. Os oligonucleotídeos utilizados para esta reação, foram:

Sense:5 TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC -3'

Antisense:5' TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA -3'

3.2.1.3) Polimorfismo A1166C do receptor 1 da angiotensina II

A variante 1166 caracterizada pela transversão Adenosina →Citosina (A1166C) no gene que codifica o receptor 1 da Angiotensina II foi avaliada por PCR-RFLP (*restriction fragment length polymorphism).* Foram utilizados os oligonucleotídios sense 5'-AAT GCT TGT AGC CAA AGT CAC CT-3' e antisense 5'-GGC TTT GCT TTG TCT TGT TG-3' (96) para amplificar um fragmento de 856 pares de base. Para a reação de PCR, foram adicionados a um microtubo 20 – 50 ng de DNA genômico, 20 pmoles de cada oligonucleotídio, 200 mM de cada dNTP, 1 unidade de Taq DNA polimerase e o respectivo tampão, nas condições do fabricante. O programa usado para a amplificação consistiu de uma etapa inicial de desnaturação por 5 minutos a 95ºC, seguida por 34 ciclos compreendendo desnaturação a 94ºC por 30 segundos, anelamento a 58ºC por 1 minuto e extensão a 72ºC por 1 minuto. Os produtos amplificados foram visualizados em gel de agarose a 1,5% corado com brometo de etídio. Sete microlitros do produto de PCR foi digerido com 3 unidades da enzima de restrição Dde I durante 5h a 37oC, nas condições do fabricante *(Life Technologies).* Essa enzima reconhece o seguinte sítio de restrição: 5' C ↓ TNAG-3'; 3'-GANT ↑C-5'.

No fragmento estudado do gene AT1R, um sítio de restrição ocorre no alelo mutante porque a substituição de um alelo A por C cria um outro sítio de reconhecimento da enzima Dde I. Dessa forma, o alelo A do gene AT1R tem um sítio de restrição para aquela enzima gerando dois fragmentos de 600 e 256 pares de base e o alelo mutante C tem dois sítios de reconhecimento produzindo três fragmentos de 600, 146 e 110 pares de base cada um. Após a

digestão, os fragmentos foram visualizados em gel de agarose a 2% corado com brometo de etídio e os genótipos foram identificados pela presença de bandas nas posições de 600 e 256 bp, quando se tratava de homozigotos AA, 600, 146 e 110bp nos indivíduos homozigotos CC e quatro bandas de 600, 256, 146 e 110bp naqueles que apresentavam o genótipo heterozigoto AC (Figura 2).

3.2.2) Angioplastia percutânea coronária.

3.2.2.1) Técnica da angioplastia coronária

A angioplastia foi realizada utilizando-se a técnica de punção de artéria femoral. Todos os pacientes receberam ácido acetil salicílico 100mg, associado a ticlopidina ou clopidogrel. Imediatamente após a punção arterial, foi feita a heparina endovenosa, na dose de 100mg/kg de peso corporal. Todas as angioplastias foram consideradas com sucesso, uma vez que não houve lesão residual maior que 20% (angiografia quantitativa), o fluxo distal pós-intervenção foi TIMI 3 e os pacientes evoluíram sem intercorrências graves, tais como óbito, infarto do miocárdio e necessidade de outra intervenção durante a internação.

Foram utilizados cateteres 6, 7 e 8F, corda guia de 0,014, com ou sem pré-dilatação, a critério do operador . Os stents usados foram de acordo com a disponibilidade no serviço. A escolha do diâmetro e do comprimento do stent foi baseada na angiografia quantitativa, baseada em uma relação de 1,1/1,0 entre o diâmetro do stent e o diâmetro de referência da artéria. Foi realizada

angiografia quantitativa on-line com o sistema digital Emitron, modelo DGM-II ou X PRO, para quantificação da estenose, e cálculo de referência da artéria e do comprimento da lesão.

Os introdutores foram retirados imediatamente após a neutralização da heparina com protamina ou entre 2 e 4 horas após o procedimento . Os pacientes receberam alta hospitalar entre 12 e 24h após a realização da angioplastia.

Todos os pacientes receberam 100mg de AAS ao dia por todo o período de acompanhamento, associado a 250mg de ticlopidina duas vezes ao dia ou 75mg de clopidogrel ao dia por 30 dias, quando utilizados stents convencionais e de 6 a 12 meses, de acordo com a época do procedimento, em função do tratamento indicado pela literatura na ocasião, para procedimentos com stents farmacológicos.

3.2.3) Inclusão no banco de dados - variáveis analisadas:

3.2.3.1) Variáveis clínicas

- Idade

- Sexo

- Tabagismo

- Diabetes

- Dislipidemia

- HAS (hipertensão arterial sistêmica)

- História familiar de DAC

-Obesidade

3.2.3.2) Variáveis de diagnóstico da indicação da angioplastia

-Angina estável

-Angina instável

- Infarto agudo do miocárdio

3.2.3.3) Variáveis de características angiográficas

-Análise do número de vasos acometidos: foi considerado uniarterial caso somente um dos sistemas (Coronária direita, Descendente anterior, Circunflexa ou ramos delas) fosse acometido com lesões >70%; biarterial se fossem dois dos sistemas , e triarterial se houvesse lesões >70% nos três sistemas. Consideramos lesão de tronco significativa em caso de lesão >50%.

-Vaso-alvo acometido

-Tratamento prévio da lesão-alvo: primária ou reestenótica

-diâmetro de referência do vaso-medida do segmento isento de aterosclerose, sem a presença ou origem de ramos, que serve para dimensionar o vaso e orientar o tamanho do stent a ser usado.

-extensão da lesão-medida, em milímetros, da distância entre os segmentos imediatamente anterior e posterior à lesão, considerados angiograficamente isentos de processo aterosclerótico.

3.2.3.4) Variáveis de características do procedimento

- Tipo de stent utilizado (comprimento, diâmetro e droga eluída)

- Índice de sucesso

Critérios de definição das variáveis analisadas

1-Tabagismo: aqueles que utilizaram tabaco durante os últimos seis meses ininterruptamente (129).

2- Hipertensão arterial sistêmica: foi considerado quando os pacientes apresentavam pressão arterial (PA) sistólica de admissão > 140 mm Hg, ou PA diastólica >90 mm Hg (130), ou relatassem uso de anti-hipertensivos até a data da admissão hospitalar.

3-Diabetes Melito: foi definido em pacientes que apresentavam glicemia de jejum >126 mg/dl (131), ou uso prévio de hipoglicemiante oral ou insulina.

4-Dislipidemia: foi definido em pacientes com colesterol total ≥ 200mg/dl, LDL-c ≥130mg/dl ou TGD ≥150mg/dl, assim como aqueles em uso de drogas para reduzir colesterol ou triglicerideos (132).

5-Obesidade: IMC (índice de massa corporal) $\geq$30Kg/m.

6-Angina estável e instável (quadros 1 e 2)

QUADRO 1

Graduação da angina pectoris, segundo a Sociedade de Cardiologia Canadense (133)

Classe I:	Atividade habitual, como caminhar, subir escadas, não provoca angina. Angina ocorre com esforços físicos prolongados e intensos.
Classe II:	Discreta limitação para atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar ou subir escadas após refeições, ou no frio, ou ao vento, ou sob estresse emocional, ou apenas durante poucas horas após o despertar. A angina ocorre após caminhar dois quarteirões planos ou subir mais de um lance de escada em condições normais.
Classe III:	Limitação com atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar em quarteirão plano ou subir um lance de escada.
Classe IV:	Incapacidade de realizar qualquer atividade habitual sem desconforto. Os sintomas anginosos podem estar presentes no repouso.

Em relação à angina instável e devido à ampla variedade de condições clínicas, que podem se diferenciar em freqüência e intensidade da dor precordial, a classificação proposta por Braunwald foi usada e permitiu avaliar riscos e prognósticos.

QUADRO 2

Classificação de Braunwald (134)

Gravidade	I - Sintomas com esforço II - Sintomas em repouso (entre dois a 30 dias III - Sintomas em repouso nas últimas 48 horas
Fatores Precipitantes	A - Secundária B - Primária C - Pós-IAM (entre 24 horas e duas semanas
Tratamento durante os sintomas	1 - Sem tratamento 2 - Terapia antianginosa usual 3 - Terapia máxima

Gravidade	I - Sintomas com esforço II - Sintomas em repouso (entre dois a 30 dias III - Sintomas em repouso nas últimas 48 horas
Alterações Eletrocardiográficas	(+) presente (-) ausente

6- Infarto do miocárdio: foi considerado quando os pacientes apresentavam alterações dos marcadores de necrose miocárdica . Além disso, que apresentavam uma das seguintes características: (a) angina pectoris típica (135, 136) e (b) alterações eletrocardiográficas compatíveis com injúria subendocárdica ou com isquemia miocárdica em duas ou mais derivações contíguas (136)..

7- Sucesso é caracterizado pela presença de lesão residual inferior a 30% e pela ausência de complicações maiores, a saber: cirurgia de emergência, infarto do miocárdio e óbito (137).

3.2.4) SEGUIMENTO

O seguimento clínico foi feito através de consulta médica ou contato telefônico aos três, seis, doze e vinte e quatro meses. Foram avaliados a sintomatologia do paciente e os eventos maiores evolutivos: infarto do miocárdio, necessidade de revascularização coronariana (angioplastia ou cirurgia) e óbito.

Os pacientes que apresentaram infarto do miocárdio, angina instável ou evidência de isquemia grave em estudo não invasivo realizaram nova coronariografia e procedimento de revascularização foi indicado em caso de reestenose ou progressão da doença aterosclerótica, a critério dos seus médicos.

3.2.5) ANÁLISE ESTATÍSTICA

- As comparações entre as variáveis contínuas foram realizadas com o teste “t de Student”, quando a distribuição era normal e, em caso contrário, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. As comparações entre as variáveis categóricas foram realizadas pelo teste do qui-quadrado, do qui-quadrado com correção de Yates ou exato Fisher, conforme as freqüências do evento.
- Foi usado o programa EPI INFO 6 (138) para os cálculos e como banco de dados.

- O critério de determinação de significância estatística foi estabelecido em probabilidade de erro menor que 5%, ou seja, um valor de p menor que 0,05 ($p<0,05$).

4- RESULTADOS

Tabagismo e Dislipidemia apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos normais e coronariopatas (tabela 1).

Houve um predomínio do sexo feminino no grupo dos normais. A média de idade foi diferente nos dois grupos (tabela 2).

A tabela 3 mostra a distribuição dos genótipos dos polimorfismos ECA e AT1R nos pacientes com coronárias normais e nos pacientes com coronariopatia .

A severidade da doença arterial coronariana, avaliada pelo número de vasos acometidos, encontra-se na tabela 4. Entre os 182 pacientes, 93 apresentaram obstrução significativa uniarterial, 52 obstrução biarterial e 37 obstrução triarterial. Os pacientes com doença de 1 vaso foram os mais freqüentes.

Óbitos e eventos maiores são apresentados nas tabelas 5, 6 e 7. Durante um período médio de seguimento de 22 meses houve 10 óbitos, 2 infartos e 36 lesões que necessitaram de procedimento de revascularização (29 angioplastias e 7 cirurgias). Os pacientes que apresentaram sintomas ou isquemia documentada em exames, foram submetidos a estudo angiográfico. Reestenose foi encontrada em 29 lesões, que foram submetidas a uma nova angioplastia. Nenhuma diferença significativa foi encontrada na distribuição dos polimorfismos ECA e AT1R (tabelas 6 e 7).

A tabela 8 mostra as características angiográficas das lesões coronarianas tratadas (221). As lesões de pacientes submetidos a implante de stent farmacológicos desenvolveram mais reestenose do que as lesões de pacientes com implante de stent convencional. Nenhuma diferença nos dados da angiografia quantitativa foi detectada entre os pacientes que apresentaram reestenose e os que não desenvolveram reestenose.

TABELAS E FIGURAS

1-TABELA 1-Comparação dos fatores de risco CV entre os grupos de pacientes com DAC e sem DAC

Variáveis	sem DAC (n=36)	com DAC (n=182)	p
Tabagismo (n,%)	5 (13,9)	67 (36,8)	0,0132
Diabetes (n,%)	4 (11,1)	48 (26,4)	0,0802
Hipertensão (n,%)	29(80,6)	146(80,2)	0,9631
Dislipidemia(n,%)	14(38,9)	112(61,5)	0,0119
História familiar(n,%)	12(33,3)	60(33,0)	0,9659
Obesidade (n,%)	9(25,0)	60(33,0)	0,3476

TABELA 2-Comparação de sexo e idade entre os grupos de pacientes com DAC e sem DAC:

Variáveis	sem DAC (n=36)	com DAC (n=182)	p
Sexo fem	20 (55,6%)	49 (26,9%)	0,0007
Sexo masc	16 (44,4%)	133 (73,3%)	
Idade	55,9 ± 11,1(38 a 81)	60,8 ± 10,5(39 a 85)	0,01

TABELA 3-Distribuição dos genótipos dos polimorfismos ECA e AT1R nos pacientes com DAC e sem DAC:

Genótipos	Sem DAC (n=36)	com DAC (n=182)	p
ECA (n,%)	DD 16 (44,5) DI 17(47,2) II 3(8,3)	DD 81(44,5) DI 70(38,5) II 31(17,0)	0,3612
AT1R(n,%)	AA 36(100,0) AC 0(0,0) CC 0(0,0)	AA 135(74,2) AC 42(23,1) CC 5 (2,7)	0,0026

TABELA 4-Frequência dos genótipos dos polimorfismos ECA e AT1R nos subgrupos de pacientes com relação ao número vasos com estenose

Genótipos	Doença			
	1vaso (n=93)	2 vasos (n= 52)	3 vasos (n=37)	p
ECA n(%)	DD 41(44,0) DI 35(37,6) II 17(18,2)	DD 23(44,2) DI 20(38,4) II 9 (17,3)	DD 17(45,9) DI 15(40,5) II 5 (13,5)	0,9794
AT1R n(%)	AA 75(80,6) AC 15(16,1) CC 3(3,2)	AA 37(71,1) AC 14(26,9) CC 1 (1,9)	AA 23(62,1) AC13(35,1) CC 1(2,7)	0,1900

TABELA 5-Evolução em longo prazo dos 221 procedimentos

Variáveis	n	%
Eventos maiores (n, %)	45	20,4%
Reestenose clínica com comprovação angiográfica	29	13,1%
Óbito	10	4,5%
IAM	2	0,9%
Intervenção percutânea	29	13,1%
Cirurgia de revascularização	7	3,2%
Progressão de doença	14	6,3%

TABELA 6-Eventos maiores de acordo com a distribuição genotípica do gene da ECA

	DD n=91	DI n=90	II n=40	p
Eventos n(%)	14(15,3)	20(22,2)	11(27,5)	0,2418
Óbitos	2(2,1)	4(4,4)	4(10,0)	0,1410
Revascularização				
PCI	9(9,8)	14(15,5)	6(15,0)	0,4904
Cirurgia	4(4,3)	3(3,3)	0(0,0)	0,4139
Reestenose	13(14,2)	11(12,2)	5(12,5)	0,9113
IAM	1(1,0)	1(1,1)	0(0,0)	0,8000

TABELA 7-Eventos maiores de acordo com a distribuição genotípica do gene AT1R

	AA n=164	AC n=51	CC n=6	p
Eventos	32(19,5)	010(19,6)	3(50,0)	0,1881
Óbitos	8(4,8)	2(3,9)	0(0,0)	0,8291
Revascularização				
PCI	21(12,8)	6(11,7)	2(33,3)	0,3251
Cirurgia	4(2,4)	3(5,8)	0(0,0)	0,4262
Reestenose	19(11,5)	8(15,6)	2(33,3)	0,2486
IAM	2(1,2)	0(0,0)	0(0,0)	0,7041

TABELA 8-Características angiográficas das lesões coronarianas tratadas com stents (215)

	com reestenose (n= 29)	sem reestenose (n=186)	p
Convencional(188)	24(12,8%)	164(87,2%)	
			0,6051
Farmacológico(27)	5(18,5%)	22(81,5%)	
Diâmetro	2,81±0,60(1,68 a 3,80)	2,80±0,52(0,89 a 4,32)	0,8556
Extensão	17,1±6,6 (8 a 33)	15,8±8,8 (3 a 92)	0,4494

5-DISCUSSÃO

Vários estudos têm demonstrado um aumento médio de duas a três vezes no risco de DAC em parentes de 1º grau (71). Mesmo com a importância dos fatores ambientais na gênese da DAC, admite-se que a herança do risco CV seja um componente para o desenvolvimento desta patologia. Assim, as doenças coronarianas seriam resultantes da combinação de um ambiente inadequado e da suscetibilidade genética do indivíduo (93).

Pesquisas têm mostrado uma influência do SRA no sistema CV e genes pertencentes a este sistema associados com DAC (92).

Neste estudo, ao analisarmos os fatores de risco CV clássicos associados à DAC, foi encontrada diferença na prevalência de tabagismo e dislipidemia, sendo estes mais freqüentes nos pacientes com doença coronariana, conforme encontrado na literatura. Quanto ao diabetes, não houve um resultado significativo, porém encontrou-se uma grande diferença nos percentuais entre os pacientes com DAC e sem DAC, podendo o resultado não significativo ser devido ao tamanho da amostra.

A população em nosso estudo foi predominantemente do sexo masculino no grupo com DAC e do sexo feminino no grupo sem DAC. As mulheres têm uma maior prevalência de angina relacionada ao vasoespasmo e a disfunção da microcirculação, o que está relacionado a um padrão atípico de dor precordial (139), frequentemente relacionado ao estresse emocional (140). Além disso, o eletrocardiograma apresenta maior incidência de alterações do segmento ST

em mulheres com suspeita de doença arterial coronária. O teste ergométrico apresenta uma maior incidência de falso positivo em mulheres (141).

Nós analisamos neste trabalho a associação entre os polimorfismos dos genes da ECA e AT1R e a presença de doença coronariana.

Após a primeira publicação de Cambien, que encontrou uma associação de pacientes infartados e genótipo DD do polimorfismo da ECA, mais de 100 estudos foram feitos para testar esta hipótese (142).

Em nossa amostra, conforme apresentado na tabela 3, foi encontrada no grupo com DAC a seguinte distribuição dos genótipos da ECA: DD=44,5%; DI=38,5% e II=17% e no grupo sem DAC foi DD=44%; DI=47% e II=8,3%. Os resultados indicaram não haver significância estatística entre os grupos.

Numa pesquisa entre a associação do infarto do miocárdio e o genótipo DD, Keavney demonstrou, também não haver associação deste polimorfismo com o infarto agudo do miocárdio (102).

Entretanto, Ruiz et al, que analisaram o gene da ECA e aterosclerose em pacientes diabéticos, encontraram uma forte associação do genótipo DD e a prevalência de placas de ateroma (143).

Em contraste, Samani e Lindpaintner concluíram que o polimorfismo da ECA não influencia o desenvolvimento de infarto do miocárdio e outras manifestações de DAC (144,145).

A falta de associação, neste trabalho, entre o genótipo DD da ECA com doença coronariana está de acordo com alguns estudos que não encontraram relação entre esse polimorfismo e DAC, apesar da forte associação entre DD e níveis de angiotensina II.

Recentemente, foi publicada uma metanálise analisando a relação entre polimorfismo da ECA e suscetibilidade a DAC (142). Zintzaras investigou a consistência dos efeitos genéticos em populações de diferentes etnias. Mostrou que o polimorfismo da ECA está associado com suscetibilidade aumentada à DAC em alguns subgrupos (brancos, Ásia oriental, turcos, homens e diabéticos). Resultados evidenciaram uma heterogenia significativa.

Quanto ao polimorfismo do AT1R, em nosso estudo, a homozigose para o alelo A foi mais freqüente, tanto no grupo dos pacientes sem DAC, quanto nos coronariopatas. No grupo com DAC, encontramos a seguinte distribuição: AA=74,2%; AC=23% e CC=2,7%. No grupo sem DAC encontramos: AA=100%; AC=0 e CC=0 (p=0,0026).

Estes achados são semelhantes a outros trabalhos como os de Berge (119) e Canavary (146). Porém nestes estudos, o genótipo CC foi associado a infarto, o que difere do nosso, que abrange doenças coronarianas.

Andrikopoulos et al analisaram 1603 pacientes consecutivos com infarto agudo do miocárdio e 699 controles. Os autores não demonstraram associação do polimorfismo com infarto (105).

Messias avaliou 110 pacientes com infarto do miocárdio submetidos à angiografia coronariana com lesão significativa (>50%) e 104 indivíduos sem lesões coronarianas. A freqüência dos genótipos nos pacientes infartados foi de AA=54,5%; AC=35,5% e CC=10%, sendo similar e não significativa em relação aos controles (p=0,83), diferindo dos nossos resultados.

Alguns estudos sugeriram a associação dos genótipos CC e DD. Além de Tiret (116), Fatini (115) encontrou um risco aumentado de DAC na presença

dos genótipos ECA DD e AT1R CC independente de outros fatores de risco, em pacientes Italianos.

No presente estudo não foi encontrada associação entre polimorfismos ECA e AT1R e gravidade de DAC, avaliada pelo número de vasos coronarianos acometidos.

Nosso trabalho corroborou com os resultados de Messias que também demonstrou não haver associação do polimorfismo AT1R com o número de vasos com obstrução coronariana (96).

Estes achados diferem dos encontrados por Niemiec et al (104) que também analisaram o genótipo ECA com o número de vasos obstruídos de forma significativa, e observaram uma influência do alelo D na severidade da DAC, com participação na geração de lesões ateroscleróticas numerosas e críticas.

Vários estudos têm tentado associar os polimorfismos do SRA às complicações da angioplastia coronariana.

Contrário a literatura, não encontramos em nossos resultados que variáveis como diâmetro do vaso e extensão da lesão fossem fatores que predizem reestenose. Entretanto, em nosso estudo, apenas comprovamos a reestenose angiograficamente em pacientes que apresentavam sintomas ou testes provocativos com isquemia.

Em nossa amostra, nenhuma diferença foi observada nos vários eventos, incluindo óbito, procedimento de revascularização, infarto do miocárdio ou reestenose.

Hamon et al acompanharam por 2 anos 1010 pacientes submetidos à angioplastia, com 361 eventos. Concluíram que o polimorfismo da ECA não influenciou o prognóstico dos pacientes (125).

Embora muitos autores tenham observado uma relação entre polimorfismos do SRA e reestenose coronariana, através da proliferação das células musculares lisa pela produção de angiotensina II, nossos resultados não apresentaram essa relação.

Amant, Ribichini e outros encontraram uma associação entre a presença do alelo D do polimorfismo da ECA e reestenose angiográfica (109,110). Ribichini associou o polimorfismo da ECA e níveis de ECA plasmáticos a ocorrência de reestenose após angioplastia com stent. Ambos os níveis de ECA e genótipo ECA DD foram fatores prognósticos para a ocorrência de reestenose. Dos portadores de genótipo DD com níveis de ECA>34 units/l, 62% tiveram reestenose comparados com 9,1% com níveis abaixo.

Metanálises de Bonnici e Agema ressaltaram que os resultados baseados em artigos publicados avaliando a relação de polimorfismo ECA e reestenose após angioplastia com stent, poderiam ter sido distorcidos por vieses (147, 108). A mais recente metanálise abordando o mesmo tema, de Kitsus (148), foi baseada em um grande número de estudos incluindo um total de 9945 pacientes contra 4631 e 3150 pacientes usados em metanálises prévias, respectivamente (147,108), porém produziu resultados não significativos.

Wijpkema (124) mostrou que o polimorfismo AT1R (1166 C alelo) está associado à reestenose coronariana. Estes resultados não estão de acordo com os nossos que não identificaram relação entre o polimorfismo AT1R e a ocorrência de reestenose após angioplastia com stent.

Ao contrário do encontrado na literatura, observamos uma taxa maior de reestenose no pequeno grupo de stents farmacológicos. Em nossa amostra, estes stents foram implantados, na maioria, em pacientes que apresentaram reestenose de stent ou pacientes com lesões complexas, devido ao alto custo dessas próteses. Esses pacientes selecionados apresentaram uma propensão maior à reestenose.

6-CONCLUSÕES:

Na população estudada, houve diferença significativa do polimorfismo A1166C do AT1R entre os pacientes com DAC e os pacientes sem DAC.

Os nossos resultados indicam não haver associação dos polimorfismos ECA e AT1R com severidade da DAC, avaliada pelo número de vasos coronarianos com obstrução.

Os dados apresentados nesta tese permitem-nos concluir que no estudo dos polimorfismos da ECA e AT1R, não se encontra diferença entre estas variantes genéticas, reestenose clínica comprovada angiograficamente, dados da angiografia quantitativa e uso de stent farmacológico.

A análise dos polimorfismos não apresenta associação com os eventos e não interfere na sobrevida livre dos eventos nestes pacientes.

Um considerável número de estudos epidemiológicos avaliando os polimorfismos e DAC tem sido descritos na literatura, porém os resultados tem sido controversos. Muito provavelmente, essas discrepâncias possam, pelo

menos em parte, ser explicadas por diferentes graus de exposição aos FR, por diferenças étnicas ou ainda por diferenças nos métodos de amostragem.

7-FIGURAS

Figura 1-Genótipo ECA

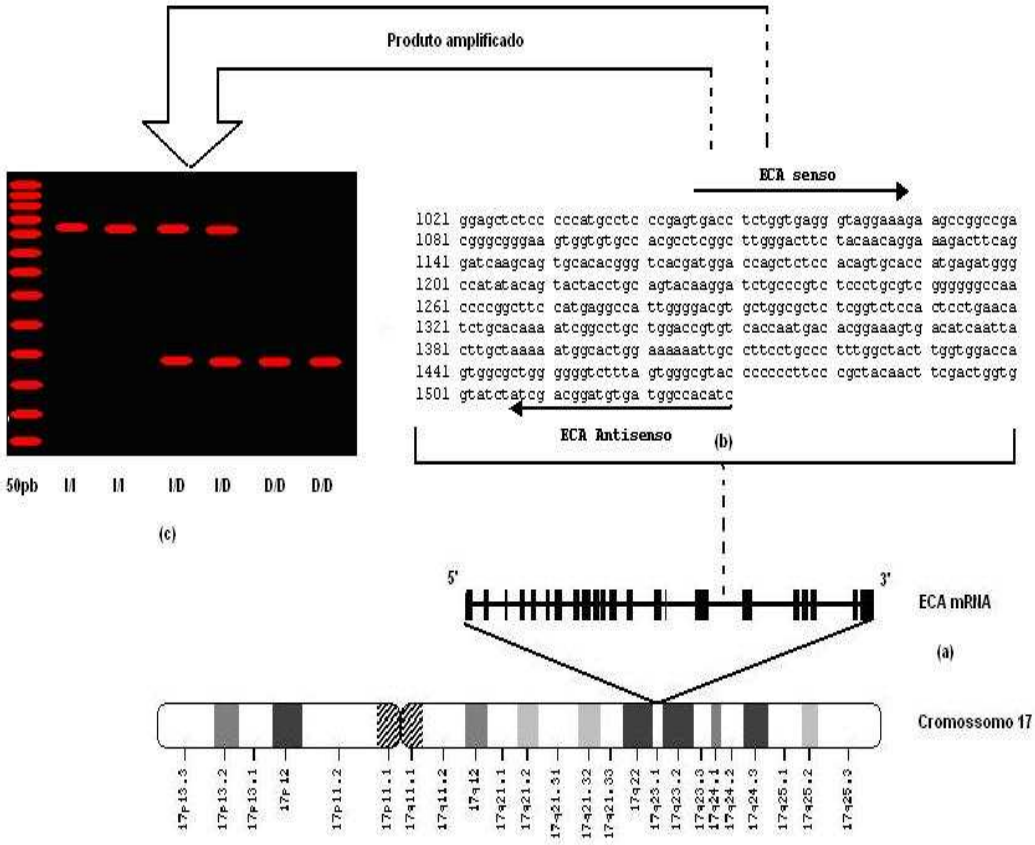
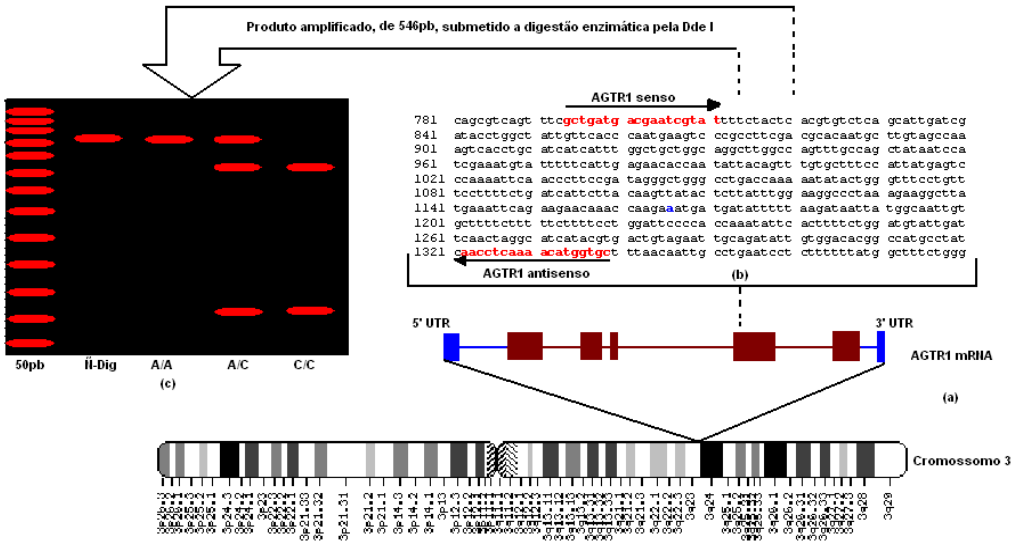


Figura 2-Genótipo AT1R



8-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. Mod Concepts Cardiovasc Dis 1962; 31: 735-8.

2. Dotter C T, Judkins M P. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technique and preliminary result of its application. Circulation 1964; 30: 654-70.

3. Grüntzig AR. Perkutane dilatation von coronarstenosen-beschreibung eines neuen katheterrsystems. KlinWochenschr 1976; 54:543-6.

4. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1979; 301: 61-8.

5-Lima VC, Mattos LAP, Caramori PRA, Perin MA, Mangione JA, Machado BM et al. Consenso de especialistas sobre o uso de stents farmacológicos. Recomendações da sociedade brasileira de cardiologia/sociedade brasileira de hemodinâmica e cardiologia intervencionista ao sistema único de saúde. Arq Bras Cardiol 2006; 87: 103-8.

6-Palmaz JC, Sibbitt R R, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ. Expandable intraluminal graft: a preliminar study: work in progress. Radiology 1985; 156: 73-7.

7-Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, Garcia F, Garcia O, Reuter SR. Ballon-expandable intracoronary stents in the adult dog. Circulation 1987; 76: 450-7.

8-Sigwart U, Puel J,Mirkovirtch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N Engl J Med 1987; 316:701-6.

9-Serruys PWM, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G et al. A comparison of ballon-expandable-stent implantation with ballon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1994; 331: 489-95.

10-Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and ballon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl J Med 1994; 331: 496-01.

11-Htay T, Liu MW. Drug-eluting stent: a review and update. Vascular Health and Risk Management 2005; 1: 263-76.

12-Schoming A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med 1996; 334:1084-9.

13-Kimura T, Tamura T, Yokoi H, Nobuyoshi M. Long –term clinical and angiographic follow-up after placement of Palmaz-Schatz coronary stent: a single center experience. J Interv Cardiol 1994; 7: 129-39.

14-Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, Serruys PW, Colombo A, Lim YL et al. Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). Circulation 2000; 102:951-8.

15-Huber MS, Mooney JF, Madison J, Mooney MR. Use of a morphologic classification to predict clinical outcome after dissection from coronary angioplasty. Am J Cardiol 1991; 68:467-71.

16-Cutilip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ. A pooled analyses of multicenter coronary stent clinical trials. Circulation 2001; 103:1967-71.

17-Lang NN, Newby DE. Emergeng thromotic effect of drug eluting stents. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27:261-72.

18-Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF. Angiographic patterns of in-stents restenosis:classification and implications for long-term outcome. Circulation 1999; 100:1872-8.

19-Slavin L, Chhabra A, Tobis JM. Drug-Eluting Stents. Cardiology in Review 2007; 15: 1-12.

20-Sanders M. Angiographic changes thirty minutes following percutaneous transluminal coronary angioplasty. Angiology 1985; 36: 419-24.

21-Noboyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. J Am Coll Cardiol 1988; 12:616-23.

22-Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987; 316: 1371-85.

23-Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996; 94: 35-43.

24-Castelott JJ, Wright TC, Karnovsky MJ. Regulation of vascular smooth muscle cell growth by heparin and heparin sulphates. Semin Thromb Hemost 1987; 13: 489-03.

25-Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic quanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1989; 83:174-7.

26-Caramori PRA, Yamamoto GI, Zago AJ. Reestenose pós- angioplastia. Fisiopatogenia. Arq Bras Cardiol 1997; 69: 141-8.

27-Nunes GL, Alfonso T, Oliveira AT. Reestenose coronária :Fisiopatologia e Epidemiologia. Rev Bras Cardiol Invas 2004; 12: 178-84.

28-Brito FS, Perin MA, Caixeta AM, Rati MAN. Fisiopatologia da reestenose dos stents coronários. Rev Bras Cardiol Invas 1999; 7: 26-37.

29-Serruys PW, Luijten HE, Geukens R, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JH et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty:a time-related phenomenos:a quantitative angiographic study in 342 consecutive patients a 1, 2, 3 and 4 months. Circulation 1988; 77: 361-71.

30-Garratt KN, Edwards WD, Kauffimann UP, Vlietstra RE, Holmes Jr.DR. Differential histophatology of primary atherosclerotic and restenotic lesions in coronary arteries and saphenous vein bypass graphs: analysis of tissue obtained from 73 patients by directional atherectomy. J Am Coll Cardiol 1991; 17:442-8.

31- Safian RD, Freed MS, Grines C, Freed M. Restenosis. In: Safian RD, Freed MS. The Manual of Interventional Cardiology. 3ed. Michigan: Physicians Press; 2001. p.439-66.

32-Bengtson JR, Mark DB, Honan MB, Rendall DS, Hinohara T, Stack RS et al. Detection of restenosis after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty using the exercise treadmill test. Am J Cardiol 1990; 65:28-34.

33-Ho KT, Miller TD, Holmes DR, Hodge DO, Gibbons RI. Long-term prognostic value of Duke treadmill score and exercise thallium-201 imaging performed one to three years after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1999; 84:1323-7.

34-Roubin GS, King SB 3rd, Douglas JS Jr. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Emory University Hospital experience. Am J Cardiol 1987; 60: 39- 43.

35-Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. Am J Cardiol 1974; 33: 87-94.

36-Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HT. Quantitative coronary arteriography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance, and atheroma mass of coronary artery lesions using arteriogram and digital computation. Circulation 1977; 55: 329-37.

37-Zijltra F, VAN Ommeren J, Reiber JH, Serruys PW. Does the quantitative assessment of coronary artery dimensions predict the physiology significance of a coronary stenosis? Circulation 1987; 75: 1154-61.

38-De Feyter PJ, Serruys PW, Davies MJ, Richardson P, Lubsen J, Oliver MF. Quantitative coronary angiography to measure progression and regression of coronary atherosclerosis. Value, limitations, and implications for clinical trials. Circulation 1991; 84: 412-23.

39-Foley DP, Escaned J, Strauss BH, di Mario C, Haase J, Keane D et al. Quantitative coronary angiography (QCA) in interventional cardiology: clinical application of QCA measurements. Prog Cardiovasc Dis 1994; 36: 363-84.

40-Fleming RM, Kirkeeide RL, Smalling RW, Gould KL. Patterns in visual interpretation of coronary arteriograms as detected by quantitative coronary arteriography. J Am Coll Cardiol 1991; 18:945-51.

41-White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a cornary stenosis? N Engl J Med 1984; 310:819-24.

42-Keane D, Haase J, Slager CJ, Montauban van Swijndregt E, Lehmann KG, Ozaki Y et al. Comparative validation of quantitative coronary angiography systems. Results and implications from a multicenter study using a standardized approach. Circulation 1995; 91: 2174-83.

43-Stiel GM, Schaps KP, Lattermman A, Nienaber CA. On-site digital quantitative coronary angiography: comparison with visual readings in interventional procedures. Implications for decision and quality control. Int J Card Imaging 1996; 12: 263-9.

44- Kornowski R, Mehran R, Hong MK, Satler LF, Richard AD, Kent KM, Mintz GS et al. Procedure results and late outcomes after placement of three or more stents in single coronary lesion. Circulation 1998; 97: 1355-61.

45-Kastrati S, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M et al. Predctive factors of restenosis after stent coronary placement. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1428-36.

46-Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, Reimers B, di Mario C, Wong ND et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1630-5.

47-Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Whitlow PL, Hofling B, Simonton CA et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. N Engl J Med 1993; 329: 221-7.

48-Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T et al. Restenosis rate in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and ballon angioplasty in native coronary vessels. Circulation 1997; 96: 1454-60.

49-Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2004; 43:8-14.

50-Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis-precictors, treatment and prevention. Eur Heart J 2000; 21:1739-49.

51-Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schomig A.Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. Circulation 1998; 98: 1875-80.

52-Wong P, Lau LW, LimYL, Oesterle SN. Stent placement for non-STRESS/BENESTENT lesions:a critical review. Catheter Cardiovasc Interv 2000; 51: 223-33.

53-Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, Finci L et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. J Am Coll Cardiol 1999; 34:651-9.

54-Colombo A, De Gregorio J, Moussa I, Kobayashi Y, Karvouni E, Di Mario C et al. Intravascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty with provisional spot stenting for treatment of long coronary lesions. J Am Coll Cardiol 2001; 38:1427-33.

55-Serruys PW, Foley DP, Surttop MJ, Rensing BJ, Suryapranata H, Materne P et al. A randomized comparison of the value of additional stenting after optimal balloon angioplasty for long coronary lesions: final results of the additional value of NIR stents for treatment of long coronary lesions(ADVANCE) study. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 393-9.

56-Bauters C, Hubert E, Prat A, Bougrimi K, Van Belle E, Mc Fadden EP. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. J Am Coll Cardiol 1998; 31(6): 1291-8.

57-Dirschinger J, Kastrati A, Neumann FJ, Boekstegers P, Elezi S, Mehilli J et al. Influence of balloon pressure during stent placement in native coronary arteries on early and late angiographic and clinical outcome. Circulation 1999; 100: 918-23.

58-Rogers C, Tseng DY, Squire JC, Edelman ER. Balloon-artery interactions during stent placement. Circ Res 1999; 84: 378-83.

59-McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T et al. Late thrombosis in drug-elluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. Lancet 2004; 364:1519-21.

60-Iakovou I, Schimidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA 2005; 293:2126-30.

61-Tanimoto S, Daemen J, Serruys P. Update on stents: Recent studies on the TAXUS stent system in small vessels. Vasc Health Risk Manag 2007; 3: 481-90.

62-Tanajura LFL, Sousa AGMR, Feres F, Mattos LAP, Maldonado G, Cano MN et al. Angioplastia coronária de lesões moderadas. Arq Bras Cardiol 1991; 56: 303-8.

63-Góis AFT. Progressão da aterosclerose coronária entre os grupos de diabéticos e não diabéticos avaliada pela coronariografia em portadores de doença multiarterial, submetidos ao tratamento clínico, cirúrgico ou angioplastia [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2007.

64-Brito AFL, Junior CJR, Junior AMC, Maia JP, Feres F, Abizaid A et al. Hiperplasia neo-intimal intra-stent e progressão de placa aterosclerótica no vaso-alvo em pacientes tratados com stents liberadores de zotalimus. Rev Bras Cardiol Invas 2008; 16: 450-5.

65-Bazo AP. Fatores de risco e polimorfismos gênicos associados à aterosclerose coronariana [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2006.

66-Monraats PS, Agema WRP, Jukema JW. Genetic predictive factors in restenosis. Pathologie Biologie 2004; 52: 186-95.

67-Kraus WE, Hauser ER .Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cardiovascular disease: Identifying the guideposts for navigating the genetics lanscape. Am Heart J 2002; 144:747-9.

68-Tavares A. Polimorfismos dos genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona e as moléstias cardiovasculares. Rev Bras Hipertens 2000; 3: 237-42.

69-Wojtczak A, Skretkowicz J. Genetic determinants in ischemic heart diseases. Acta Pol Pharm 2008; 65:607-10.

70-Tousoulis D, Briasoulis A, Papageorgiou N, Antoniades C, Stefanadis C. Candidate gene polymorphism and the 9p21 locus in acute coronary syndromes. Trends Mol Med 2008; 14:441-9.

71-Roberts R. A customized genetic approach to the number one killer:coronary artery. Curr Opin Cardiol 2008; 23(6):629-33.

72-Fonseca FAH, Izar MC. Polimorfismos em genes relacionados ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, associação com a doença arterial coronariana e suas características anatômicas. Arq Bras Cardiol 2004; 83: 371-2.

73- Guyton AC. Abnormal renal function and autoregulation in essential hypertension. Hypertension 1991; 18(suppl 5): 49-53.

74- Ferrario CM, Strawn WB. Role of the rennin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. Am J Cardiol 2006; 98:121-8.

75- Weiss D, Sorescu D, Tylor R. Angiotensin II and atherosclerosis. Am J Cardiol 2001, 87(suppl 1): 25-32.

76-Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A. ACE polymorphisms. Circ Res 2006; 98:1123-33.

77-Beevers G, Lip GY, O Brien E. ABC of Hypertension: the pathophysiology of hypertension. BMJ 2001; 322:912-6.

78-Danser AHJ, Saris JJ, Shuijit MP, Van Kats JP. Is there a local renin-angiotensin system in the heart? Cardiovasc Res 1999; 44: 252-65.

79-Samani NJ, Swales JD. Molecular biology of the vascular renin-angiotensin system. Blood Vessels 1991; 28: 210-6.

80-Rohrwasser A, Morgan T, Dilon HF, Zhao L. Elements of a paracrine tubular renin-angiotensin system along the entire nephron. Hypertension 1999; 34: 1265-74.

81-Mendonça I, Freitas I A, Sousa CA, Gomes S, Faria P, Drumond A, Silva G. O polimorfismo do gene da ECA e risco de doença coronária numa população portuguesa. Rev Port Cardiol 2004; 23: 1593-01.

82-Volzke H, Hertwig S, Rettig R, Motz W. The angiotensinogen gene 235T variants is associated with an incresed risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical Science 2000; 99: 19-25.

83-Ferrario CM. Role of Angiotensin II in cardiovascular disease-Therapeutic implications of more than a century of research. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2006; 7:3-14.

84-Rigatto KV, Bohlke M, Irigoyen MC. Sistema renina angiotensina:da fisiologia ao tratamento.Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio grande do Sul 2004; 3:1-5.

85-Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, Topper JN, Annex BH, Rundback JH, Fabunmi RP, Robertson RM, Loscalzo J. Atherosclerotic vascular disease conference. Circulation 2004; 109:2617-25.

86-Schieffer B, Schieffer E, Hilfilker-Kleiner D, Hilfilker A, Kovanen PT. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. Circulation 2000; 101:1372-8.

87-Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Ruperez M, Egido J. Proinflamatory actions of angiotensin II. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001; 10:321-9.

88-Han Y, Runge MS, Brasier J. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleitropic activation of nuclear factor-kappa B transcription factor. Circ Res 1999; 84: 695-703.

89-Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosche J, Davies R, Dagenais G. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342:145-53.

90-Zafari AM, Ushio-Fukai M, Akers M, Yin Q, Shah A, Harrison DG, Taylor WR Griendling KK. Role of NADH/NADPH oxidase-derived H2O2 in angiotensin II-induced vascular hypertrophy .Hypertension 1998; 32: 488-95.

91-Bockxmeer FM, Mamotte CDS, Gibbons FA, Burke V, Taylor RR. Angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein E genotypes and restenosis after coronary angioplasty. Circulation 1995; 92: 2066-71.

92-Freitas AI, Mendonça I, Brion M, Sequeira MM, Reis RP, Carracedo A, Brehm A. RAS gene polymorphisms, classical risk factors and the advent of coronary artery disease in the Portuguese population. BMC Cardiovascular Disorders 2008: 1-15.

93-Ntzani EE, Rizos EC, Ioannidis JPA. Genetic Effects versus Bias for candidate polymorphisms in myocardial infarction: case study and overview of large-scale evidence. Am J Epidemiol 2007; 165: 973-84.

94-Hindorff L A, Heckbert SR, Tracy R, Tang Z, Psaty BM, Edwards KL et al. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms in the cardiovascular Health Study: Relation to blood pressure, ethnicity, and cardiovascular events. Am J Hypertens 2002; 15:1050-6.

95-Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Fery I, Charru A, Clauser E, Tiret L, Cambien F. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in human essential Hypertension. Hypertension 1994; 24: 63-9.

96-Araújo MA, Menezes BS, Lourenço C, Cordeiro ER, Gatti RR, Goulart LR. O polimorfismo A1166C do receptor tipo1 da angiotensina II no Infarto agudo do miocárdio. Arq Bras Cardiol 2004; 83: 404-8.

97-Castellano M, Glorioso N, Cusi D, Sarzani R, Fabris B, Opocher G et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: the GENIPER Project. J Hypertens 2003; 21:1853-60.

98-Petrovic D, Peterlin B. Genetic markers of restenosis after coronary angioplasty and after stent implantation. Med Sci Monit 2005; 11:127-35.

99-Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. Artherioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 484-92.

100-Igic R, Behnia R. Properties and distribution of angiotensinI converting enzyme. Curr Pharm Des 2003; 9: 697-706.

101-Palmer BR, Pilbrow AP, Yandle TG, Frampton CM, Richards AM, Nicholls MG, Cameron VA. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism interacts with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide levels to predict mortality after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003, 41:729-36.

102-Keavney B, McKenzie C, Parish S, Palmer A, Clark S, Youngman L et al. Large-scale test of hypothesized associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarctionin about 5000 cases and 6000 controls. Lancet 2000; 355:434-42.

103-Samani NJ, O'Toole L, Martin D, Rai H, Fletcher S, Thompson JR, Morice AH, Kanner K, Koods KL. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and risk of prognosis after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1996; 28:338-44.

104-Niemiec P, Zak I, Wita K. The allele of angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism is associated with the severity of atherosclerosis. Clin Chem Lab Med 2008; 46:446-52.

105-Andrikopoulos GK, Richter DJ, Needham EW, Tzeis SE, Zairis MN, Gialafos EJ et al. The paradoxical association of common polymorphism of renin-angiotensin system genes with risk of myocardial infarction. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004; 11: 477-83.

106- Tsai C, Hwang JJ, Ritchie MD, Moore JH, Chiang FT, Lai LP, Hsu KL, Tseng CD, Lin JL, Tseng YZ. Renin-angiotensin system gene polymorphism and coronary artery disease in large angiographic cohort:detection of high order gene-gene interaction. Atherosclerosis 2007; 195:172-80.

107-Ohishi M, Fujii K, Minamino T, Higati J, Kamitani A, Rakugi H et al. A potent genetic risk factor for restenosis. Nat Genet 1993; 5:324-5.

108-Agema WR, Jukema JW, Zwinderman AH, van der Wall. A meta-analysis of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and restenosis after percutaneous transluminal coronary revascularization: evidence for publication bias. Am Heart J 2002; 144: 760-8.

109-Amant C, Bauters C, Bodart JC, Lablanche JM, Grollier G, Danchin N et al. D allele of the angiotensin I-converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. Circulation, 1997; 96:56-60.

110-Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, Matullo G, Colajanni E, Camilla T et al. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme:a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. Circulation 1998; 97: 147-54.

111-Osterop APRM , Kofflard MUM, Sandkuiji LA, Ten Cate FJ, Krams R, Schalekamp MA et al. AT1R receptor A/C1166 polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. Hypertension 1998; 32: 825-30.

112-Jones A, Dhamrait SS, Payne JR, Hawe E, Li P, Toor IS et al. Genetic variants of angiotensinII receptors and cardiovascular risk in hypertension. Hypertension 2003; 42: 500-6.

113-Benetos A, Topouchian J, Ricard S, Gautier s, Bonnardeaux A, Asmar R et al. Influence of angiotensin II type 1 receptor polymorphism on aortic stiffness in never treated hypertensive patients. Hypertension 1995; 26: 44-7.

114-Jeunemaitre X. Genetic of the human renin angiotensin system. J Mol Med 2008; 86:637-41.

115-Fatini C, Abbate R, Pepe G, Battaglini B, Gensini F, Ruggiano G, Gensini GF, Guazzelli R. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile. Eur Heart J 2000; 21:633-8.

116-Tiret L, Bonnardeaux A, Poirier O, Ricard S,Marques-Vidal P, Evans A, Arveiler D, Luc G, Kee F, Ducimetiere P, Soubrier F, Cambien F. Synergistic effects of angiotensinII type I receptor gene polymorphism on risk of myocardial infarction. Lancet 1994; 344: 910-3.

117-Nakauchi Y, Suehiro T, Yamamoto M,Yasuoka N, Arii K, Kumon Y, Hamashige N, Hashimoto K. Significance of angiotensin I-converting enzyme and angiotensin II type 1

receptor gene polymorphism as risk factors for coronary heart disease. Atherosclerosis 1996; 125:161-9.

118-Jeunemaitre X, Ledru F, Battaglia S, Guillanneuf MT, Courbon D, Dumont C et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and angiographic extend and severity of coronary artery disease: the CORGENE study. Hum Genet 1997; 99:66-73.

119-Berge KE, Baklen A, Bohn M, Erikssen J, Berg K. A DNA polymorphism at the angiotensin II type 1 receptor (AT1R) locus and myocardial infarction. Clin Genet 1997; 52: 71-6.

120-van Geel PP, Pinto YM, Voors AA, Buikema H, Oosterga M, Crijns HJGM et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. Hypertension 2000; 35:717-21.

121-Stangl K, Cascorbi I, Stangl V, Laule M, Mrozikiewicz PM, Schwatz M et al. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and risk of adverse events after coronary catheter interventions. Am Heart J 2000; 140:170-5.

122-van Geel PP, Pinto YM, Zwinderman AH, Henning RH, Boven AJ, Jukema JW, Bruscke AVG, Kastelein JJP. Incresed risk for ischaemic events is related to combined RAS polymorphism. Heart 2001; 85:458-62.

123-Araujo MA, Goulart LR, Cordeiro ER, Gatti RR, Menezes

BS, Lourenço C, Silva HD. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction. Int J Cardiology 2005; 103: 27-32.

124-Wijpkema JS, Haelst PL, Monraats PS, Bruinenberg M, Zwinderman AH, Zijlstra F et al. Restenosis after percutaneous coronary intervention is associated with the angiotensin-II type-1 receptor 1166A/C polymorphism but not with polymorphism of angiotensin-converting enzyme, angiotensin-II receptor, angiotensinogen or heme oxygenase-1. Pharmacogenet Genomics 2006; 16: 331-7.

125-Hamon M, Fradin S, Denizet A, Filippi-Codacciono E, Grollier G, Morello R. Prospective evaluation of the effect of an angiotensin I converting enzyme gene polymorphism on the long term risk of major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention. Heart 2003; 89:321-5.

126- Tsai C, Hwang JJ, Ritchie MD, Moore JH, Chiang FT, Lai LP, Hsu KL, Tseng CD, Lin JL, Tseng YZ. Renin-angiotensin system gene polymorphism and coronary artery disease in large angiographic cohort: detection of high order gene-gene interaction. Atherosclerosis 2007; 195:172-80.

127-Salazar LA, Hirata MH, Cavalli SA, Machado MO, Hirata RDC. Optimized procedure for DNA isolation from fresh and cryopreserved clotted human blood useful in clinical molecular testing. Clinical Chemistry 1998; 44:1748-50.

128-Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin-converting enzyme gene (DCP1). Nucleic Acids Res 1992; 20:1433.

129-Silveira IC. Editorial: Fumante passivo. Jornal Brasileiro de Medicina 2003; 84: 5.

130-Coelho OR. Comentários sobre VII Joint. Bras Hipertens 2003; 10: 145-8.

131-Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso brasileiro sobre diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic editora; 2003.

132-Sociedade Brasileira de Cardiologia. III diretrizes brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção de aterosclerose. Arq Bras Cardiol 2001; 77(suppl III): 1-48.

133-Campeau L. Grading of angina pectoris (letter). Circulation 1976; 54: 522-3.

134-Braunwald E. Diagnosing and managing unstable angina. Circulation 1994; 90: 613-22.

135-Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000; 284:835-42.

136-Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p.1114, 1192.

137-Sousa AGMR, Piegas LS, Sousa JEMR. Abordagem atual da reestenose coronária Rio de Janeiro: Revinter; 2002.

138-Dean AG, Dean JÁ, Coulombier D, Burton AH, Brendel KA, Smith DC, Dicker RC, Sullivan KM, Fagan RF: Epi-info, version 6: A word processing, database and statistic program for public health on IBM-microcomputers. The division of surveillance and epidemiology. Epidemiology program office. Centers for disease control and prevention, Atlanta, 1995.

139-Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, Sparrow JL, Cunningham D, Fox KM et al. Chest pain in women: Clinical, investigative, and prognostic features. Br Med J 1994; 308: 883-9.

140-Pepine CJ, Abrams J, Marks RG, Morris JJ, Scheidt SS, Handberg E. Characteristics of a contemporary population with angina pectoris: TIDES investigators. Am J Cardiol 1994; 74:226-31.

141-Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Kennedy JW, Schloss M, Tristani F et al. Exercise stress testing. Correlations among history of angina, ST-segment response and prevalence of coronary artery disease in the coronary artery surgery study (CASS). N Eng J Med 1979; 301:230-5.

142-Zintzaras MSc, Raman G, Kitsios G, Lau J. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphic variant as a marker of coronary artery disease. Arch Intern Med 2008; 168:1077-89.

143-Ruiz J, Blanche H, Cohen N, Velho G, Cambien F, Cohen D, Passa P, Froguel P. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non insulin-dependent diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci 1994; 91:3662-5.

144-Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L, Channer KL. A meta-analysis of the associated of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. Circulation 1996; 94: 708-12.

145- Lindpaintner K,Pfeffer MA, Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, LaMotte F, Buring J. A prospective evaluation of an angiotensin converting—enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. N Engl J Med 1995; 332: 706-11.

146- Canavy I, Henry M, Morange PE, Tiret L, Poirier O, Ebagosti A et al. Genetic polymorphism and coronary artery disease in the south of France. Thromb Haemost 2000; 2:212-6.

147-Bonnici F, Keavney B, Collins R, Danesh J. Angiotensin converting enzyme insertion or deletion polymorphism and coronary restenosis: meta-analyses of 16 studies. BMJ 2002; 325: 517-20.

148-Kitsios G, Zintzaras E. ACE (I/D) polymorphism and response to treatment in coronary artery disease: a comprehensive database and meta-analyses involving study quality evaluation. BMC Medical Genetics 2009; 10:1-16.

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