



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**POLIMORFISMO 1166A>C NO GENE DO RECEPTOR TIPO 1 DA  
ANGIOTENSINA II (AGTR1) NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

**Autora: Luciana Silveira Ferreira**

**Porto Alegre**

**2016**

# **POLIMORFISMO 1166A>C NO GENE DO RECEPTOR TIPO 1 DA ANGIOTENSINA II (AGTR1) NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Orientadora: Profa. Dra. Kátia Gonçalves dos Santos

Coorientadora: Profa. Dra. Andréia Biolo

*Dissertação para obtenção do título de Mestre apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.*

Porto Alegre

2016

### CIP - Catalogação na Publicação

Silveira Ferreira, Luciana

Polimorfismo 1166A>C no gene do receptor tipo 1 da angiotensina II (AGTR1) na insuficiência cardíaca. / Luciana Silveira Ferreira. -- 2016. 47 f.

Orientadora: Kátia Gonçalves dos Santos.  
Coorientadora: Andréia Biolo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Insuficiência cardíaca. 2. Sistema renina angiotensina aldosterona. 3. Receptor tipo 1 da angiotensina II. 4. Polimorfismo 1166A>C. I. Gonçalves dos Santos, Kátia, orient. II. Biolo, Andréia, coorient. III. Título.

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Pesquisa Cardiovascular do Centro de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com auxílio financeiro do CNPq e FIPE-HCPA.

"Todo o futuro da nossa espécie, todo o governo das sociedades, toda a prosperidade moral e material das nações dependem da ciência, como a vida do homem depende do ar. Ora, a ciência é toda observação, toda exatidão, toda verificação experimental. Perceber os fenômenos, discernir as relações, comparar as analogias e as dessemelhanças, classificar as realidades, e induzir as leis, eis a ciência; eis, portanto, o alvo que a educação deve ter em mira. Espertar na inteligência nascente as faculdades cujo concurso se requer nesses processos de descobrir e assimilar a verdade."

Rui Barbosa.

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Kátia Gonçalves dos Santos, por seu apoio e orientação na pesquisa científica.

À Profa. Dra. Andreia Biolo, pelo incentivo e orientação para a conclusão deste projeto.

A todos os colegas do Laboratório de Pesquisa Cardiovascular do Centro de Pesquisa Experimental, em especial à Graziela Pinto e Daiane Silvello, no qual sempre foram solícitas e me auxiliaram na aprendizagem do projeto e da pesquisa científica.

À minha mãe, Vera Regina, meu maior exemplo de perseverança na busca do conhecimento, por todo o apoio constante e dedicação de uma vida a fim de me mostrar sempre o melhor caminho, sendo de fundamental importância nessa jornada.

Ao meu pai Silvestre Ferreira (*in memoriam*), por toda a sabedoria e educação que me foi transmitida.

Aos meus familiares e amigos que sempre me incentivaram e apoiaram nessa jornada, em especial a minha avó Maria Ferreira, minha tia Carmen Regina e meus padrinhos Ana Maria Rodrigues e Eber Rodrigues.

Ao Everaldo Batista, funcionário do HCPA, o qual sempre foi solícito com as questões do projeto.

A Deus, por ter me permitido o equilíbrio necessário para que eu alcançasse os meus objetivos, servindo de alavanca para a realização dessa conquista.

## Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
RESUMO.....	8
1. MARCO TEÓRICO.....	10
1.1 Insuficiência Cardíaca (IC).....	10
1.2 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) .....	13
1.3 Polimorfismos do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona na IC .....	15
1.4 Polimorfismo ECA <i>I/D</i> .....	16
1.5 Polimorfismo AGT M235T.....	17
1.6 Polimorfismo AGTR1 1166A>C .....	18
2. JUSTIFICATIVA DE PESQUISA .....	20
3. OBJETIVOS .....	21
3.1. Objetivo Geral.....	21
3.2 Objetivos Específicos.....	21
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	22
5. ARTIGO ORIGINAL .....	27
RESUMO .....	28
INTRODUÇÃO.....	29
MÉTODOS.....	30
RESULTADOS .....	32
DISCUSSÃO.....	37
CONCLUSÃO .....	42
REFERÊNCIAS .....	43
6. PERSPECTIVAS.....	45
7. APÊNDICE.....	46
7.1 Ficha de Registro Ambulatorial de Pacientes com Insuficiência Cardíaca .....	46
7.2 Ficha de registro de Doadores do Banco de Sangue .....	48

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ANG II</b>	Angiotensina II
<b>AGT</b>	Angiotensinogênio
<b>AGTR1</b>	Gene do Receptor Tipo 1 da Angiotensina II
<b>AT1R</b>	Receptor Tipo 1 da Angiotensina II
<b>DAC</b>	Doença Arterial Coronariana
<b>DPOC</b>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
<b>ECA</b>	Enzima Conversora de Angiotensina
<b>ECA I/D</b>	Polimorfismo de Inserção e Deleção do Gene da ECA
<b>FEVE</b>	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
<b>IAM</b>	Infarto Agudo do Miocárdio
<b>IC</b>	Insuficiência Cardíaca
<b>ICD</b>	Insuficiência Cardíaca Diastólica
<b>ICFEP</b>	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
<b>ICFER</b>	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
<b>SNP</b>	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
<b>SRAA</b>	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
<b>VE</b>	Ventrículo Esquerdo
<b>3'-UTR</b>	Região 3' Não-Traduzida



## RESUMO

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica com débito cardíaco insuficiente, que configura uma das principais causas de morbidade e mortalidade. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tem um papel importante na fisiopatologia da IC, e sua estimulação crônica afeta negativamente o coração por meio da vasoconstrição, retenção de água e sódio, remodelamento cardíaco e fibrose miocárdica. A angiotensina II é um componente ativo do SRAA e sua ação é relevante para a função e estrutura cardiovascular, sendo mediada pelo receptor AT1R. O AT1R é um receptor acoplado à proteína G que medeia a maior parte das ações biológicas do SRAA, no qual a ativação desse receptor capta sinais extracelulares e ativa as vias de transdução de sinal no interior da célula. O AT1R é expresso na maioria dos tecidos e sua ativação pode ocasionar vasoconstrição, retenção de água e a proliferação das células do músculo liso, assim como hipertrofia cardíaca. Estudos realizados em pacientes com IC para avaliar a associação do polimorfismo 1166A>C (rs5186) no gene do receptor tipo 1 da angiotensina II (AGTR1) na insuficiência cardíaca obtiveram resultados conflitantes. Dessa forma, o presente estudo avaliou o polimorfismo 1166A>C no gene do AGTR1 na suscetibilidade e progressão da insuficiência cardíaca em uma coorte de 312 pacientes com IC e em uma amostra de 153 indivíduos da população em geral (doadores de banco de sangue). Os desfechos analisados foram o número de hospitalizações decorrentes da IC e morte por todas as causas. O polimorfismo foi determinado pela reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. As frequências alélicas e genótípicas do polimorfismo 1166A>C nos pacientes com IC foram semelhantes àsquelas dos doadores de banco de sangue. Quanto à progressão da IC, não se observou qualquer diferença estatisticamente significativa na incidência da mortalidade por todas as causas entre os portadores de diferentes genótipos do polimorfismo 1166A>C. Não houve diferença estatisticamente significativa também quanto ao número de

hospitalizações nos diferentes genótipos. Assim sendo, os dados obtidos no presente estudo sugerem que o polimorfismo 1166A>C no gene AGTR1 não está associado com a IC ou com a sua progressão.

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca, Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, Receptor Tipo 1 da Angiotensina II (AT1R), Polimorfismo 1166A>C.

## **1. MARCO TEÓRICO**

### **1.1 Insuficiência Cardíaca (IC)**

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica do débito cardíaco insuficiente que é ocasionada por uma lesão miocárdica e configura uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (BUI et al., 2011; BRAUNWALD, 2013). Além disso, a anormalidade cardíaca, resultante da IC, pode ser funcional e/ou estrutural e também pode ocasionar pressões intracardíacas elevadas em repouso ou durante um estresse. Sendo assim, essa síndrome apresenta sintomas clínicos típicos que incluem falta de ar, fadiga e edema do tornozelo. Além disso, é possível observar uma pressão venosa jugular elevada e a presença de edema periférico (PONIKOWSKI et al., 2016).

A IC é considerada a causa mais comum de hospitalização e re-hospitalização (ARONOW, 2016). Dessa forma, a IC é um problema de saúde pública e corresponde a um grande encargo econômico para pacientes e sistemas de saúde (SUN et al., 2016). De acordo com os dados do censo realizado no ano de 2010 pelo IBGE, foi observado um crescimento populacional de idosos no Brasil, e, conseqüentemente, um aumento no número de pacientes portadores de IC (BOCCHI et al., 2012). Além disso, estima-se que aproximadamente 20% da população mundial irão desenvolver IC em alguma etapa da vida (LLOYD-JONES, 2012).

O registro BREATHE é o primeiro a incluir uma ampla amostra de pacientes hospitalizados com IC descompensada de diferentes regiões do Brasil (1.263 pacientes). Esse registro envolveu 51 hospitais públicos e privados em 21 cidades do Brasil e que teve como objetivo descrever as características clínicas, de tratamento e do prognóstico intra-hospitalar de pacientes admitidos com IC aguda no Brasil (ALBUQUERQUE et al., 2015). Esse registro demonstrou a alta mortalidade intra-hospitalar dos pacientes

admitidos com IC aguda no Brasil, somada à baixa taxa de prescrição de medicamentos baseados em evidências (ALBUQUERQUE et al., 2015).

A etiologia da IC é diversificada entre as diversas regiões do mundo. Não existe um sistema único de classificação acordado para as causas da IC e muitos pacientes têm diversas patologias (cardiovasculares e não-cardiovasculares) diferentes que podem ocasionar o desenvolvimento da doença. A identificação destas diversas patologias deve ser parte da investigação diagnóstica, pois podem oferecer oportunidades terapêuticas específicas (PONIKOWSKI et al., 2016).

A associação americana *NYHA* (*New York Heart Association*) categoriza as quatro classes funcionais (I a IV) com base nos sintomas, as quais predizem um prognóstico e uma possível resposta ao tratamento (WATSON et al., 2000; YANCY et al., 2013). As quatro classes propostas são: Classe I - ausência de sintomas (dispneia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais; Classe II - sintomas desencadeados por atividades cotidianas; Classe III - sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços; Classe IV - sintomas em repouso (BOCCHI et al., 2009).

As novas recomendações das diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia fazem considerações importantes sobre o surgimento de três novas categorias de IC: IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), a qual apresenta uma fração de ejeção do VE (FEVE) < 40%; IC com fração de ejeção na faixa intermediária (FEVE 40-49%); e, IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), a qual apresenta uma fração de ejeção  $\geq 50\%$  (ESCOBAR e DIVISON, 2016). Em comparação aos pacientes com ICFER, os pacientes com ICFEP são mais velhos, mais frequentemente mulheres e mais comumente têm um histórico de hipertensão e fibrilação atrial, enquanto um histórico de infarto agudo do miocárdio (IAM) é menos comum (BOESGAARD, 2012). As características dos pacientes com fração de ejeção intermediária estão na faixa entre os pacientes com ICFER e ICFEP; contudo, são necessários mais estudos para melhor caracterizar essa população (LAM e SOLOMON, 2014).

As disfunções estruturais do coração, anormalidades metabólicas, infecções virais e consumo de fármacos são fatores que contribuem para o desenvolvimento da IC, sendo que a disfunção do VE pode ser tanto sistólica quanto diastólica. A disfunção sistólica é manifestada por meio da redução da FEVE, enquanto na disfunção diastólica a contratilidade permanece normal, porém com o enchimento ventricular alterado (KOMAMURA, 2013; YANCY et al., 2013). Adicionalmente, a progressão da doença ocasiona um remodelamento do VE. Tal remodelamento é caracterizado por modificações progressivas na sua forma e função, incluindo o afinamento da parede e o alargamento do VE (RATHI e DEEDWANIA, 2012; HEUSCH et al., 2014).

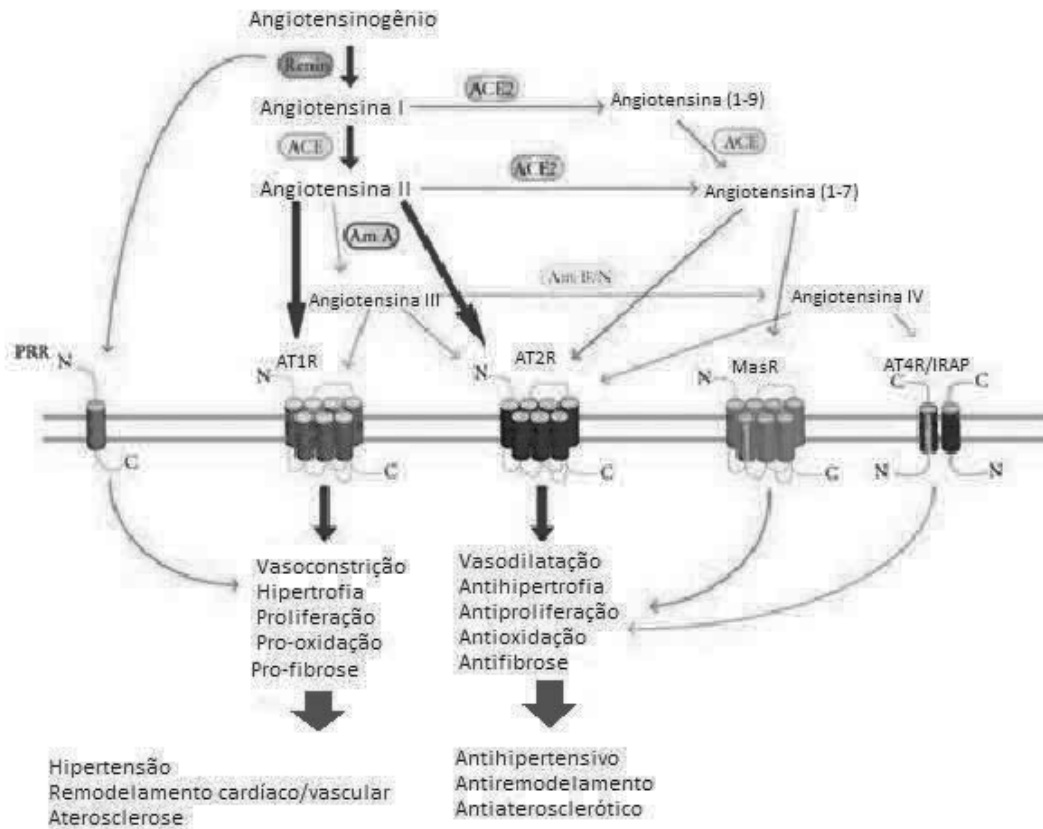
Quanto à progressão da IC, a classe funcional avançada, a FEVE reduzida e a insuficiência renal estão entre os principais preditores de pior prognóstico (WATSON et al., 2000; YANCY et al., 2013). Porém, tais fatores não explicam a heterogeneidade observada na manifestação clínica e na resposta ao tratamento farmacológico da doença, a qual pode ser caracterizada como uma síndrome multifatorial (OIKONOMOU et al., 2013). Sendo assim, a fisiopatologia da IC é heterogênea e está associada com diferentes fenótipos, incluindo diversas doenças concomitantes, como, por exemplo, fibrilação atrial, hipertensão arterial, doença arterial coronariana (DAC), hipertensão pulmonar, diabetes mellitus, doença renal crônica, anemia, deficiência de ferro, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e obesidade (PONIKOWSKI et al., 2016).

Estudos mostram que polimorfismos genéticos estão envolvidos na progressão da IC e podem contribuir para a heterogeneidade da doença (BIOLO e ROHDE, 2004; PASOTTI et al., 2004; DORN, 2011; WU et al., 2014). Os polimorfismos mais estudados na IC são aqueles que ocorrem nos genes relacionados ao sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), às metaloproteinases de matriz e seus inibidores, ao estresse oxidativo, às citocinas pró-inflamatórias e aos peptídeos natriuréticos cardíacos (RAYNOLDS et al., 1993; HARN et al., 1995; BIOLO e ROHDE, 2004; PASOTTI et al., 2004; PILBROW et al., 2007). Os polimorfismos genéticos

relacionados ao SRAA necessitam de um maior número de investigações de uma maneira mais criteriosa, já que os resultados de diversas pesquisas são muitas vezes contraditórios em apontar uma associação do risco de IC e outras doenças cardíacas com a presença desses polimorfismos (WU et al., 2014; ZHANG et al., 2015). Dentre os principais polimorfismos identificados no SRAA, os mais estudados na atualidade são o polimorfismo AGT M235T, ECA I/D e AGTR1 1166A>C(SANDERSON et al., 1999; WU et al., 2014; ZHANG et al., 2015).

## **1.2 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)**

O SRAA compreende uma cascata de reações enzimáticas, resultando na produção da angiotensina II a partir do substrato angiotensinogênio (Figura 1). Os efeitos fisiológicos da angiotensina II são exercidos a partir da interação com receptores específicos (AT1 e AT2) localizados na membrana celular (TIMMERMANS et al., 1993; DE GASPARO et al., 2000).O SRAA regula a pressão sanguínea, o balanço hídrico, a homeostasia eletrolítica e o remodelamento cardíaco. Seus principais componentes são a renina, o angiotensinogênio (AGT), a enzima conversora de angiotensina I (ECA) e as angiotensinas I (Ang I) e II (Ang II) (HERICHOVA e SZANTOOVA, 2013).



**Figura 1. Esquema ilustrativo do SRAA e seus efeitos fisiológicos.**

Adaptado de ELTON et al., 2010.

Esse sistema apresenta ainda um papel importante na fisiopatologia da IC, e sua estimulação crônica afeta negativamente o coração por meio da vasoconstrição, retenção de água e sódio, remodelamento cardíaco e fibrose miocárdica (WEBER, 2001). A angiotensina II é um componente ativo do SRAA e a maioria das suas ações conhecidas é relevante para a função e estrutura cardiovascular, sendo mediadas por um receptor da angiotensina (MISHRA et al., 2015). Existem dois tipos de receptores endoteliais para a angiotensina II que são conhecidos até o momento: AT1 e AT2, sendo que nos indivíduos saudáveis o receptor do subtipo AT1 (AT1R) apresenta-se em níveis normais

(DE ARAÚJO et al., 2004). O AT1R é um receptor acoplado à proteína G que medeia a maioria das ações biológicas do SRAA, no qual a ativação desse receptor capta sinais extracelulares e ativa as vias de transdução de sinal no interior da célula (ZHANG et al., 2013). O AT1R é expresso na maioria dos tecidos e sua ativação pode ocasionar vasoconstrição, retenção de água e a proliferação das células do músculo liso, assim como hipertrofia cardíaca (KIM et al., 2000; INGELFINGER, 2009).

O SRAA tem um papel central na regulação da pressão arterial e na homeostasia de sódio, sendo que os genes envolvidos na atividade desta cascata enzimática podem ser potenciais candidatos para o desenvolvimento da hipertensão e outras doenças coronarianas. Diversos polimorfismos genéticos tais como os associados aos genes da enzima conversora da angiotensina (inserção/deleção) (ECA *I/D*), gene do angiotensinogênio (AGT M235T) e gene do receptor tipo 1 da angiotensina II (1166A>C) têm sido amplamente investigados com resultados nem sempre consensuais (AGACHAN et al., 2003; SEKURI et al., 2005). Há estudos que avaliaram a relação da presença do polimorfismo 1166A>C com a ativação do AT1R em pacientes com doenças cardíacas (BLANCO et al., 2012; ZHANG et al., 2013; MISHRA et al., 2015).

### **1.3 Polimorfismos do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona na IC**

Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) são mutações que ocorrem nas posições do genoma em que existem dois resíduos de nucleotídeos distintos (alelos) em que cada um aparece em uma proporção significativa (isto é, a frequência do alelo mais raro é de pelo menos 1%) na população humana (ELTON et al., 2010). A predisposição genética em patologias cardiovasculares é uma consequência da interação entre polimorfismos genéticos e fatores externos de risco. Simultaneamente, a existência de mutações genéticas



influencia respostas terapêuticas em pacientes com doenças cardiovasculares (POP et al., 2015).

Vários polimorfismos do SRAA têm sido estudados com relação à patogênese da IC. Todavia, a literatura está repleta de resultados conflitantes e permanece incerto se variantes genéticas do sistema SRAA predis põem à IC, influenciam na sua progressão (ALVES et al., 2010) ou modulam a resposta ao tratamento farmacológico (DAVIS e JOHNSON, 2011). Em pacientes com doenças cardiovasculares, a atividade do SRAA está frequentemente aumentada e isso contribui para um mau prognóstico (FERNANDEZ-LLAMA et al., 1998). Mais de 150 genes têm sido relacionados ao controle da pressão arterial e, dentre estes genes, o SRAA tem envolvimento direto e significativo nessa regulação (DHANACHANDRA SINGH et al., 2014). Dentre os polimorfismos pesquisados nos genes do SRAA quanto à predisposição ou progressão das doenças cardiovasculares, há poucos estudos avaliando o polimorfismo 1166A>C presente no gene AGTR1 (rs5186) na insuficiência cardíaca. Dessa forma, o presente estudo avaliou o polimorfismo 1166A>C em pacientes com IC.

#### **1.4 Polimorfismo ECA I/D**

A enzima conversora de angiotensina I (ECA) desempenha um papel essencial em dois sistemas fisiológicos, sendo que em um deles direciona à produção de angiotensina II e outro à degradação da bradicinina. A descoberta de que os níveis de ECA estão sob controle genético marcou o início de uma nova era de investigação na qual a maioria dos estudos se concentrou na inserção/deleção (*I/D*) no intron 16 como um marcador para um polimorfismo funcional (SAYED-TABATABAEI et al., 2006). Rigat et al. (1990) foram os primeiros a propor que o alelo *D* do polimorfismo *I/D* do gene da ECA tinha um efeito dose-dependente sobre a concentração plasmática desta proteína (RIGAT et al., 1990). Embora não haja evidências de que este polimorfismo

esteja associado com o desenvolvimento da IC (BAI et al., 2012), o alelo *del* foi associado com o aumento na taxa de mortalidade entre os pacientes com IC por disfunção diastólica (ICD) (WU et al., 2010).

Chang et al. (2010) compararam o polimorfismo do gene da ECA (*ECA I/D*) entre pacientes com ICD e indivíduos saudáveis. Tal estudo sugeriu que esse polimorfismo poderia contribuir para o aumento do risco de desenvolvimento da ICD de duas maneiras: 1) o genótipo *I/D* produz um impacto sobre a angiotensina II, que leva à hipertrofia ventricular esquerda; 2) o genótipo *DD* promove um efeito hipertrófico que leva a uma sobrecarga de cálcio ou rigidez aumentada do miocárdio, independentemente da hipertrofia do VE (CHANG et al., 2010).

Além disso, o estudo de Wu et al. (2008) mostrou a existência de uma interação sinérgica entre o polimorfismo do gene da ECA *I/D* e o polimorfismo 1166A>C no gene AGTR1 com relação ao risco de desenvolver ICD (WU et al., 2008). Um estudo recente investigou a associação do polimorfismo da ECA *I/D* com hipertrofia ventricular esquerda em pacientes hipertensos de uma população iraniana que desenvolveram IC com FEVE preservada. Neste estudo, foi observado que o alelo *D* estava associado com o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda (BAHRAMALI et al., 2016).

### **1.5 Polimorfismo AGT M235T**

O alelo T do polimorfismo AGT M235T (rs699), que codifica uma treonina ao invés da metionina no resíduo 235 da proteína madura, tem sido associado com níveis plasmáticos mais elevados de AGT em pacientes hipertensos homocigotos para o alelo T (MEHRI et al., 2011). O estudo de Sanderson et al. (1999) foi o primeiro a explorar a associação do polimorfismo AGT M235T com a IC em uma coorte de pacientes chineses e os resultados mostraram que esse polimorfismo não parecia estar relacionado com a gravidade da IC (SANDERSON et al., 1999). Por outro lado, uma recente

metanálise explorou todos os dados disponíveis com relação à associação do polimorfismo AGT M235T com o risco de IC e mostrou uma associação do alelo T com a diminuição do risco de desenvolvimento de IC entre os asiáticos (JIANG et al., 2013). Além disso, o polimorfismo AGT M235T tem sido associado com a suscetibilidade à hipertensão, doença coronariana e fibrilação atrial. Um estudo realizado com pacientes norte-africanos investigou a associação entre o polimorfismo AGT M235T e a IC em pacientes com dispneia, de forma que essa associação impactou em um mau prognóstico para a IC (IMEN et al., 2015).

### **1.6 Polimorfismo AGTR1 1166A>C**

O polimorfismo 1166A>C (rs5186) no gene do AT1R (AGTR1) foi estudado inicialmente por Bonnardeaux et al. (1994), que identificaram a sua associação com a hipertensão (BONNARDEAUX et al., 1994). O polimorfismo 1166A>C situa-se na região 3'-UTR do gene AGTR1, no qual ocorre uma substituição de A (adenina) para C (citosina) na posição 1166 (ZHANG et al., 2013). Essa transversoão resulta em três genótipos possíveis: dois genótipos homozigotos (CC e AA) e um genótipo heterozigoto (AC) (DE ARAÚJO et al., 2004).

Martin et al. (2007) sugeriram que o microRNA-155 pode ser um regulador da expressão do AT1R, pois este microRNA reconhece e se liga ao mRNA do AT1R na posição 1166 (MARTIN et al., 2007). Um estudo de mapeamento de um conjunto de microRNAs humanos confirmou que o polimorfismo 1166A>C está localizado dentro de sítios de ligação de microRNA, sendo que o microRNA-155 promove a redução da expressão do AT1R na presença da adenina na posição 1166 (alelo 1166A) (SETHUPATHY et al., 2007). Na presença do alelo 1166A, o microRNA-155 se liga aos sítios-alvo no mRNA do AT1R, reduzindo assim a expressão deste receptor, enquanto o alelo 1166C suprime os sítios-alvo e diminui a ligação do

microRNA-155, e desse modo, a redução dessa ligação eleva os níveis do AT1R. O aumento dos níveis de AT1R nos portadores do alelo 1166C pode ocasionar vasoconstrição e aumento da pressão sanguínea por meio da redução do débito cardíaco, o que pode dar origem à disfunção do ventrículo esquerdo (MISHRA et al., 2015).

Em um estudo realizado em jovens hipertensos foi demonstrado que a expressão do AT1R foi maior nos pacientes homozigotos para o alelo 1166C (CC) em comparação com os portadores do alelo A (genótipos AA e AC) (CEOLOTTO et al., 2011). Além disso, uma metanálise realizada em pacientes suscetíveis à DAC (pacientes com doença coronariana, infarto do miocárdio, doença isquêmica do coração e doença aterosclerótica), analisou a presença do polimorfismo 1166A>C como um fator de risco nessa população. Foi observada nesse estudo associação reduzida entre o polimorfismo A1166C e DAC, mas é provável que seja devido ao viés de publicação e heterogeneidade entre os estudos. (XU et al., 2010). Adicionalmente, a associação entre o polimorfismo 1166A>C e a DAC foi encontrada por Nakauchi et al. (1996), que avaliaram uma população de 133 casos em comparação com 130 controles. Contudo, Gardemann et al. (1998) avaliaram uma população maior, mas não encontraram tal relação.

Em uma metanálise realizada para avaliar a relação entre a DAC e o polimorfismo 1166A>C encontrou-se a associação do alelo C (genótipos AC e CC) como risco de desenvolvimento de DAC (ZHANG et al., 2013). Em outro cenário, Tiret et al. (1994) encontraram a associação do genótipo 1166CC com o desenvolvimento de IAM. Além disso, a ação do AT1R pode estar também relacionada ao desenvolvimento do IAM (TIRET et al., 1994).

Apesar de existir estudos que avaliaram a associação do polimorfismo 1166A>C com a IC, há conflitos de resultados quanto a essa associação (BLANCO et al., 2012; ZHANG et al., 2015). Dessa forma, o presente trabalho pode contribuir para o entendimento da evolução clínica em portadores de insuficiência cardíaca.

## 2. JUSTIFICATIVA DE PESQUISA

A IC é uma síndrome clínica multifatorial que possui impacto significativo na saúde pública. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares. Vários estudos indicam que os polimorfismos presentes nos genes relacionados ao SRAA têm um impacto significativo relacionado à sobrevida dos pacientes com IC.

O número de publicações em genética cardiovascular aumentou muito nos últimos anos e a descoberta de novos polimorfismos contribuem para o conhecimento dos aspectos intrínsecos envolvidos nessa síndrome. A existência de polimorfismos genéticos pode contribuir para explicar as diferenças na evolução clínica e na resposta terapêutica entre os pacientes com a mesma patologia e com o mesmo tratamento farmacológico. Atualmente, a biologia molecular é uma ferramenta indispensável na compreensão de doenças complexas como a IC. Essa abordagem gera uma nova forma de avaliação da doença e propicia a criação de novas técnicas, métodos diagnósticos e possíveis abordagens terapêuticas interferindo, assim, no desfecho clínico final do paciente. Deste modo, o conhecimento dos polimorfismos que predis põem ou agravam a IC se torna um instrumento útil para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento na área de cardiologia.

Há estudos com resultados conflitantes, devido principalmente ao tamanho amostral reduzido e à heterogeneidade interpopulacional. Os resultados do presente estudo permitirão uma melhor compreensão dos mecanismos regulatórios envolvidos na progressão da IC, além de possibilitar o auxílio na identificação do paciente suscetível ao pior prognóstico e potencial proposição de estratégias de tratamento para o manejo desta síndrome. Sendo assim, o presente estudo se propõe a investigar a associação de um polimorfismo no gene do receptor tipo 1 da angiotensina II (AGTR1) na progressão da insuficiência cardíaca.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

O presente estudo tem por finalidade avaliar o polimorfismo 1166A>C (rs5186) no gene do receptor tipo 1 da angiotensina II (AGTR1) na progressão da insuficiência cardíaca.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

1. Determinar e comparar as frequências gênicas e genotípicas do polimorfismo 1166A>C (rs5186) no gene AGTR1 em pacientes ambulatoriais com IC e indivíduos da população em geral.

2. Avaliar a associação do polimorfismo 1166A>C (rs5186) no gene AGTR1 com os seguintes desfechos prognósticos nos pacientes com IC: número de hospitalizações decorrentes da IC e morte por todas as causas.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGACHAN, B. et al. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M-M235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients. **Exp Mol Med**, v. 35, n. 6, p. 545-9, Dec 31 2003.

ALBUQUERQUE, D. C. et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. **Arq Bras Cardiol**, v.104, n.6, 2015.

ALVES, A. J. et al. RAAS and adrenergic genes in heart failure: Function, predisposition and survival implications. **World J Cardiol**, v. 2, n. 7, p. 187-97, Jul 26 2010.

ARONOW, W. S. Current treatment of heart failure with reduction of left ventricular ejection fraction. **Expert Rev Clin Pharmacol**, Sep 27 2016.

BAHRAMALI, E. et al. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study. **BMJ Open**, v. 6, n. 2, p. e010282, 2016.

BAI, Y. et al. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. **Mol Cell Biochem**, v. 361, n. 1-2, p. 297-304, Feb 2012.

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

BLANCO, R. R. et al. Angiotensin receptor type 1 single nucleotide polymorphism 1166A/C is associated with malignant arrhythmias and altered circulating miR-155 levels in patients with chronic heart failure. **J Card Fail**, v. 18, n. 9, p. 717-23, Sep 2012.

BOCCHI, E. et al. III Brazilian guidelines on chronic heart failure. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 1 Suppl 1, p. 3, 2009.

BOCCHI, E. A. et al. Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica-2012. **Arq Bras Cardiol**, v. 98, n. 1, p. 1-33, 2012.

BOESGAARD, S. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction. **Eur. Heart J**, 2012.

BONNARDEAUX, A. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. **Hypertension**, v. 24, n. 1, p. 63-9, Jul 1994.

BRAUNWALD, E. Heart failure. **JACC Heart Fail**, v. 1, n. 1, p. 1-20, Feb 2013.

BUI, A. L.; HORWICH, T. B.; FONAROW, G. C. Epidemiology and risk profile of heart failure. **Nat Rev Cardiol**, v. 8, n. 1, p. 30-41, Jan 2011.

CEOLOOTTO, G. et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. **Am J Hypertens**, v. 24, n. 2, p. 241-246, 2011.

CHANG, S.-N. et al. Association between genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system and systolic heart failure revised by a propensity score-based analysis. **Cardiology**, v. 116, n. 4, p. 279-285, 2010.

DAVIS, H. M.; JOHNSON, J. A. Heart failure pharmacogenetics: past, present, and future. **Curr Cardiol Rep**, v. 13, n. 3, p. 175-84, Jun 2011.

DE ARAÚJO, M. A. et al. O polimorfismo A1166C do receptor tipo 1 da angiotensina II no infarto agudo do miocárdio. **Arq Bras Cardiol**, v. 83, n. 5, p. 404, 2004.

DE GASPARO, M. et al. International Union of Pharmacology. XXIII. The Angiotensin II Receptors. **Pharmacol Rev**, v. 52, n. 3, p. 415-472, 2000.

DHANACHANDRA SINGH, K. et al. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study. **Biomed Res Int**, v. 2014, p. 538053, 2014.

DORN, G. W., 2ND. The genomic architecture of sporadic heart failure. **Circ Res**, v. 108, n. 10, p. 1270-83, May 13 2011.

ELTON, T. S.; SANSOM, S. E.; MARTIN, M. M. Cardiovascular Disease, Single Nucleotide Polymorphisms; and the Renin Angiotensin System: Is There a MicroRNA Connection? **Int J Hypertens**, v. 2010, 2010.

ESCOBAR, C.; DIVISON, J. A. [New recommendations of 2016 European Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure]. **Semergen**, Sep 23 2016.

FERNANDEZ-LLAMA, P. et al. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms in essential hypertension: relation with target organ damage. **Am J Hypertens**, v. 11, n. 4 Pt 1, p. 439-44, Apr 1998.

GARDEMANN, A. et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism. Absence of an association with the risk of coronary artery disease and myocardial infarction and of a synergistic effect with angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on the risk of these diseases. **Eur Heart J**, v. 19, n. 11, p. 1657-65, Nov 1998.

HARN, H.-J. et al. Evidence that polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene may be related to idiopathic dilated cardiomyopathy in the Chinese population. **Biochem Mol Biol Int**, v. 35, n. 6, p. 1175-1181, 1995.



HERICHOVA, I.; SZANTOOVA, K. Renin-angiotensin system: upgrade of recent knowledge and perspectives. **Endocr Regul**, v. 47, n. 1, p. 39-52, Jan 2013.

HEUSCH, G. et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. **Lancet**, v. 383, n. 9932, p. 1933-43, May 31 2014.

IMEN, T. et al. AGT M235t polymorphism and heart failure in a cohort of Tunisian population: diagnostic and prognostic value. **Int J Clin Exp Med**, v. 8, n. 9, p. 16346-51, 2015.

INGELFINGER, J. R. Angiotensin-converting enzyme 2: implications for blood pressure and kidney disease. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 18, n. 1, p. 79-84, Jan 2009.

JIANG, W.; HE, H.; YANG, Z. The angiotensinogen gene polymorphism is associated with heart failure among Asians. **Sci Rep**, v. 4, p. 4207-4207, 2013.

KIM, S.; IWAO, H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. **Pharmacol Rev**, v. 52, n. 1, p. 11-34, Mar 2000.

KOMAMURA, K. Similarities and differences between the pathogenesis and pathophysiology of diastolic and systolic heart failure. **Cardiol Res Pract**, v. 2013, 2013.

LAM, C. S.; SOLOMON, S. D. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). **Eur J Heart Fail**, v. 16, n. 10, p. 1049-55, Oct 2014.

LLOYD-JONES, D. M. Improving the cardiovascular health of the US population. **JAMA**, v. 307, n. 12, p. 1314-6, Mar 28 2012.

MARTIN, M. M. et al. The human angiotensin II type 1 receptor +1166 A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding. **J Biol Chem**, v. 282, n. 33, p. 24262-9, Aug 17 2007.

MAYOSI, B. M. Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa. **Heart**, v. 93, n. 10, p. 1176-83, Oct 2007.

MEHRI, S. et al. Angiotensinogen gene polymorphism in acute myocardial infarction patients. **JRAAS**, v. 12, n. 1, p. 42-7, Mar 2011.

MISHRA, A. et al. Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction. **Indian Heart J**, v. 67, n. 3, p. 214-21, May-Jun 2015.

NAKAUCHI, Y. et al. Significance of angiotensin I-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms as risk factors for coronary heart disease. **Atherosclerosis**, v. 125, n. 2, p. 161-9, Sep 6 1996.

OIKONOMOU, E. et al. Diagnostic and therapeutic potentials of microRNAs in heart failure. **Curr Top Med Chem**, v. 13, n. 13, p. 1548-58, 2013.

PASOTTI, M. et al. Genetic predisposition to heart failure. **Med Clin North Am**, v. 88, n. 5, p. 1173-92, Sep 2004.

PILBROW, A. P. et al. Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure. **Hypertension**, v. 49, n. 2, p. 322-7, Feb 2007.

PONIKOWSKI, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur J Heart Fail**, v. 18, n. 8, p. 891-975, Aug 2016.

POP, D. et al. Renin Genetic Polymorphism in Heart Failure Patients. **Rom J Intern Med**, v. 53, n. 1, p. 37-43, Jan-Mar 2015.

RATHI, S.; DEEDWANIA, P. C. The epidemiology and pathophysiology of heart failure. **Med Clin North Am**, v. 96, n. 5, p. 881-90, Sep 2012.

RAYNOLDS, M. V. et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. **Lancet**, v. 342, n. 8879, p. 1073-5, Oct 30 1993.

RIGAT, B. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. **J Clin Invest**, v. 86, n. 4, p. 1343-6, Oct 1990.

SANDERSON, J. E. et al. Influence of gene polymorphisms of the renin-angiotensin system on clinical outcome in heart failure among the Chinese. **Am Heart J**, v. 137, n. 4 Pt 1, p. 653-7, Apr 1999.

SAYED-TABATABAEI, F. A. et al. ACE polymorphisms. **Circ Res**, v. 98, n. 9, p. 1123-33, May 12 2006.

SEKURI, C. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and premature coronary heart disease. **JRAAS**, v. 6, n. 1, p. 38-42, 2005.

SETHUPATHY, P. et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. **Am J Hum Genet**, v. 81, n. 2, p. 405-13, Aug 2007.

SUN, W. et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Different ACE Inhibitors in Patients With Chronic Heart Failure: A PRISMA-Compliant Network Meta-Analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 6, p. e2554, Feb 2016.

TIMMERMANS, P. B. et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. **Pharmacol Rev**, v. 45, n. 2, p. 205-51, Jun 1993.

TIRET, L. et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction. **Lancet**, v. 344, n. 8927, p. 910-3, Oct 1 1994.

WATSON, R. D. et al. ABC of heart failure. Clinical features and complications. **BMJ**, v. 320, n. 7229, p. 236-9, Jan 22 2000.

WEBER, K. T. Aldosterone in congestive heart failure. **N Engl J Med**, v. 345, n. 23, p. 1689-97, Dec 6 2001.

WU, C. K. et al. Impact of the renin-angiotensin system and inflammatory gene polymorphisms on diastolic heart failure. **J Formos Med Assoc**, v. 113, n. 2, p. 69-71, Feb 2014.

WU, C. K. et al. Demonstrating the pharmacogenetic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term prognosis of diastolic heart failure. **Pharmacogenomics J**, v. 10, n. 1, p. 46-53, Feb 2010.

WU, C. K. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and diastolic heart failure. **Eur J Clin Invest**, v. 38, n. 11, p. 789-97, Nov 2008.

XU, M. et al. A1166C genetic variation of the angiotensin II type I receptor gene and susceptibility to coronary heart disease: collaborative of 53 studies with 20,435 cases and 23,674 controls. **Atherosclerosis**, v. 213, n. 1, p. 191-9, Nov 2010.

YANCY, C. W. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J Am Coll Cardiol**, v. 62, n. 16, p. e147-239, Oct 15 2013.

ZHANG, J. A.; LI, J. R.; QIAO, Y. J. Association of AGTR1 gene A1166C polymorphism with the risk of heart failure: a meta-analysis. **Genet Mol Res**, v. 14, n. 3, p. 9163-70, 2015.

ZHANG, K.; ZHOU, B.; ZHANG, L. Association study of angiotensin II type 1 receptor: A1166C (rs5186) polymorphism with coronary heart disease using systematic meta-analysis. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**, v. 14, n. 2, p. 181-8, Jun 2013.

## 5. ARTIGO ORIGINAL

### ARTIGO ORIGINAL

---

#### **Polimorfismo 1166A>C no Gene do Receptor Tipo 1 da Angiotensina II (AGTR1) na Insuficiência Cardíaca**

Luciana S. Ferreira<sup>1</sup>, Graziela H. Pinto<sup>1</sup>, Daiane Silvello<sup>1</sup>, Andréia Biolo<sup>1,2</sup> e Kátia G. Santos<sup>1,3</sup>

1 Laboratório de Pesquisa Cardiovascular, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

2 Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

3 Laboratório de Genética Molecular Humana, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, Brasil.

#### **Correspondências ao autor:**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Kátia G. Santos

Laboratório de Pesquisa Cardiovascular, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Rua Ramiro Barcelos 2350, Sala 12201, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel / Fax: +55 51 3359-8844.

E-mail: kgsantos2010@gmail.com

**Manuscrito em preparação para ser submetido para publicação  
(em periódico a ser definido)**

## RESUMO

**Introdução:** A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica do débito cardíaco insuficiente resultante de lesão miocárdica, que continua a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Vários polimorfismos do sistema renina-angiotensina-aldosterona têm sido estudados com relação à patogênese da insuficiência cardíaca. O presente estudo investigou a associação do polimorfismo 1166A>C (rs5186) no gene do receptor tipo 1 da angiotensina II (AGTR1) com a progressão da insuficiência cardíaca.

**Métodos:** Foram analisados 312 pacientes com insuficiência cardíaca e 153 indivíduos no grupo controle. A genotipagem do polimorfismo 1166A>C foi feita por PCR em tempo real. Os desfechos avaliados foram hospitalização e morte por todas as causas.

**Resultados:** As frequências dos alelos e dos genótipos foram semelhantes entre pacientes e controles. Foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre a FEVE dos pacientes e a presença dos genótipos AA e AC+CC ( $p=0,03$ ). Não foram observadas diferenças nas outras características clínicas e demográficas dos pacientes de acordo com os genótipos AA e AC+CC ( $p>0,05$ ). O número de hospitalizações e a taxa de óbitos apresentaram-se semelhantes entre os pacientes com genótipo AA quando comparados aos pacientes com os genótipos (AC ou CC) ( $p=0,22$  e  $p=0,25$ , respectivamente).

**Conclusão:** No presente estudo não encontramos associação do polimorfismo 1166A>C do gene do receptor tipo 1 da angiotensina II com a progressão da insuficiência cardíaca.

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca, Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, Receptor Tipo 1 da Angiotensina II (AT1R), Polimorfismo 1166A>C.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada por sintomas típicos (falta de ar, inchaço no tornozelo e fadiga), que podem ser acompanhados de sinais (pressão venosa jugular elevada e edema periférico), a qual resulta em redução do débito cardíaco e/ou pressões intracardíacas elevadas em repouso ou durante um estresse (PONIKOWSKI et al., 2016). Um dos principais sistemas envolvidos na fisiopatologia da IC é o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A estimulação do receptor tipo 1 da angiotensina II (AT1R) pode ocasionar uma série de danos como, por exemplo, vasoconstrição, aumento da aterogenicidade, inflamação, crescimento, proliferação, ou coagulação, dependendo das condições do local da ação (WAGENAAR et al., 2002). Os danos causados por meio do SRAA são mediados pelo AT1R e, por esse motivo, o AT1R é um gene de interesse a ser investigado nas doenças cardiovasculares (MISHRA et al., 2015).

O gene que codifica o AT1R (AGT1R), localizado no braço longo do cromossomo 3, apresenta um polimorfismo na região 3'-UTR, que envolve uma substituição de adenina pela citosina na posição 1166 (1166A>C; rs5186). Pouco se sabe sobre o papel do polimorfismo 1166A>C na insuficiência cardíaca, o que dificulta seu uso na prática clínica (SILVA et al., 2012). O significado fisiológico do polimorfismo 1166A>C é incerto porque os dados sobre suas funções são limitados (KOOFFREH et al., 2013). Estudos prévios investigaram a associação do polimorfismo 1166A>C com a IC (DA SILVA et al., 2012; ZHANG, et al., 2015) e um estudo recente sugeriu que o polimorfismo 1166A>C pode desempenhar um papel significativo na suscetibilidade da disfunção do ventrículo esquerdo (MISHRA et al., 2015). Dessa forma, nosso objetivo foi avaliar a associação do polimorfismo 1166A>C no gene AGTR1 com a suscetibilidade e o prognóstico da insuficiência cardíaca.

## **MÉTODOS**

### **População do Estudo**

Foram incluídos 312 pacientes diagnosticados com IC que foram arrolados no Ambulatório de Insuficiência Cardíaca e Transplante do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em Porto Alegre (Brasil), nos períodos de julho/2003 a novembro/2007 e de maio/2015 a maio/2016. Estavam elegíveis todos os pacientes maiores de 18 anos atendidos no Ambulatório de IC e Transplante do Serviço de Cardiologia do HCPA, com diagnóstico de IC documentada por meio do exame de ecocardiografia. Após a identificação dos pacientes que atendiam aos critérios de inclusão, foi preenchido um formulário para o registro dos dados demográficos, história clínica e comorbidades. Nesta ocasião foi coletada uma amostra de sangue (10 mL), que foi processada e armazenada em freezer - 20°C no Laboratório de Pesquisa Cardiovascular do Centro de Pesquisa Experimental do HCPA.

Os pacientes que apresentaram hipertensão pulmonar primária, doença pericárdica, infecção respiratória ativa, embolia pulmonar, processos inflamatórios ou infecciosos primários, instabilidade hemodinâmica grave requerendo a administração de drogas vasoativas, estenose aórtica, disfunção renal ou hepática significativa foram excluídos deste estudo. Também foram excluídos os pacientes que estavam em uso de anti-inflamatórios nos últimos três meses.

O prognóstico dos pacientes foi analisado dentro de um período que correspondeu à data da primeira consulta no ambulatório até a data final do seguimento ou da ocorrência do desfecho. Foram avaliados como eventos prognósticos o número de hospitalizações e a morte por todas as causas. Os dados sobre os desfechos prognósticos foram atualizados em julho/2016.

Também foram incluídos 153 indivíduos da população em geral, saudáveis do ponto de vista cardiovascular, isto é, sem história ou sintomas de

IC e sem história familiar de morte prematura por doença cardiovascular. Os indivíduos do grupo controle foram arrolados no banco de sangue do Serviço de Hemoterapia deste mesmo hospital, no período de dezembro/2004 a janeiro/2008. Uma amostra de sangue (10 mL) foi coletada, processada e armazenada para as análises moleculares. Os doadores do banco de sangue foram analisados a fim de constituir uma amostra de referência para a distribuição da frequência do polimorfismo 1166A>C na população em geral.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Projeto GPPG - nº140663) e todos os pacientes com IC e doadores do banco de sangue assinaram o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

### **Extração de DNA e Genotipagem**

O DNA foi extraído de leucócitos do sangue periférico por um método de *salting out* (LAHIRI et al., 1991). Os genótipos do polimorfismo 1166A>C no gene AGTR1 foram determinados pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, utilizando-se *primers* e sondas contidas em ensaio comercial de discriminação alélica específico para a genotipagem desta variante (*TaqMan*®, Life Technologies, Carlsbad, EUA). As reações de amplificação foram feitas em placas ópticas de 48 poços, em um volume total de 8 uL contendo 2 ng de DNA genômico, tampão de genotipagem (*Master Mix*) 1X e ensaio de genotipagem 1X. As placas foram submetidas inicialmente à temperatura de 95°C por 10 minutos, seguido por 40 ciclos de desnaturação a 95°C por 15 segundos e anelamento/extensão a 60°C por 1 minuto. Os arquivos com os dados da fluorescência coletados durante a amplificação foram analisados com o software StepOne v2.3 (Life Technologies).



## **Análise Estatística**

Os dados foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão (variáveis contínuas) ou números absolutos e porcentagens (variáveis categóricas). As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos pelo teste t de Student ou Mann-Whitney, e as variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher. As frequências alélicas foram determinadas pela contagem direta e o equilíbrio de Hardy-Weinberg foi verificado por meio do teste de qui-quadrado. Curvas de Kaplan-Meier foram construídas para avaliar a sobrevida livre de eventos entre os pacientes com IC e comparadas pela estatística de *log-rank*, considerando o período compreendido entre a data do primeiro atendimento no ambulatório de IC e o último registro disponível do seguimento ou evento prognóstico. Os dados foram analisados no pacote estatístico *SPSS* (versão 18.0) e valores de  $p < 0,05$  foram considerados como estatisticamente significativos.

## **RESULTADOS**

### **Frequências Alélicas e Genóticas do Polimorfismo 1166A>C**

As frequências alélicas e genóticas obtidas para o polimorfismo 1166A>C nos pacientes com IC e nos controles estão representadas na Tabela 1. As frequências genóticas observadas estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg em ambos os grupos. Também verificamos que as frequências dos alelos 1166A e 1166C e dos três genótipos foram semelhantes nos pacientes e controles ( $p > 0,05$  para todas as comparações) (Tabela 1).

**Tabela 1. Frequências dos genótipos e alelos do polimorfismo 1166A>C em pacientes com IC e indivíduos do grupo controle.**

Polimorfismo 1166A>C		Pacientes IC (n=312)	Controles (n=153)	<i>p</i>
Genótipos, <i>n</i> %	AA	179 (57,4)	86 (56,2)	0,51
	AC	117 (37,5)	55 (36,0)	
	CC	16 (5,1)	12 (7,8)	
Alelos, %	A	76,1	74,2	0,29
	C	23,9	25,8	

Dados apresentados como números absolutos e porcentagens entre parênteses ou como porcentagens.

### **Caracterização Clínica e Demográfica dos Pacientes e Controles**

Os pacientes com IC incluídos neste estudo eram predominantemente homens e caucasianos, com idade média de  $60 \pm 13$  anos. A etiologia da IC foi isquêmica em 107 (34%) pacientes e hipertensiva em 64 (20%) pacientes. A maioria dos pacientes fazia uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) e beta-bloqueadores (Tabela 2). Os indivíduos do grupo controle também eram predominantemente homens (61%) e caucasianos (77%), com idade média de  $50 \pm 9$  anos, sendo mais jovens que os pacientes com IC.

Com relação ao polimorfismo 1166A>C no gene AGTR1, observamos uma diferença estatisticamente significativa na FEVE, sendo que a FEVE foi maior nos portadores do alelo C do que nos homozigotos para o alelo A ( $p=0,03$ ). Para todas as outras características clínicas e demográficas não observamos diferenças de acordo com os genótipos AA e AC+CC ( $p>0,05$ ) (Tabela 2).

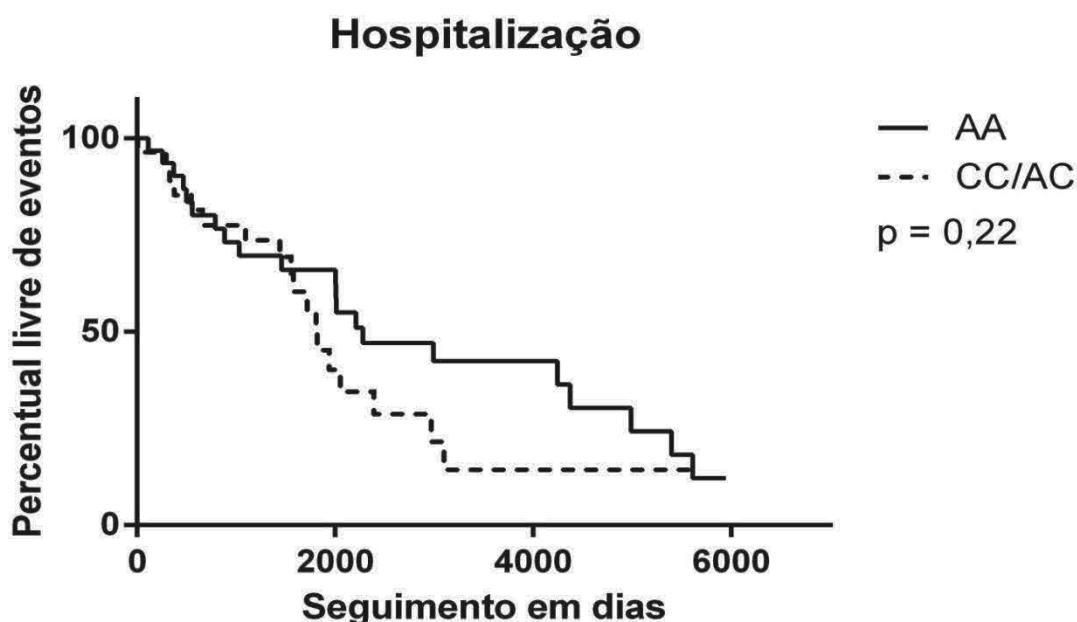
**Tabela 2. Características clínicas e demográficas dos pacientes com IC de acordo com os genótipos do polimorfismo 1166A>C.**

	Todos (n=312)	AA (n=179)	AC+CC (n=133)	p
Sexo masculino, n (%)	204 (65)	115 (64)	89 (67)	0,71
Idade (anos)	60 ± 13	60 ± 13	60 ± 12	0,84
Caucasianos, n (%)	234 (75)	127 (71)	107 (80)	0,07
Etiologia, n (%)				
Hipertensiva	64 (20)	39 (22)	25 (19)	0,61
Isquêmica	107 (34)	56 (31)	51 (38)	0,24
Comorbidades, n (%)				
Hipertensão	180 (58)	104 (58)	76 (57)	0,96
Obesidade	49 (16)	33 (18)	16 (12)	0,17
Diabetes	97 (31)	51 (28)	46 (34)	0,30
Tabagismo atual	33 (11)	15 (8)	18 (13)	0,20
Alcoolismo	47 (15)	28 (15)	19 (14)	0,86
IAM prévio	89 (28)	45 (25)	42 (31)	0,26
Eletrocardiograma				
Fibrilação atrial, n (%)	44 (14)	25 (14)	19 (14)	0,81
Duração do QRS (ms)	129 ± 36	130 ± 36	128 ± 35	0,80
Ecocardiografia				
FEVE (%)	33 ± 10	32 ± 10	34 ± 10	0,03
Exames laboratoriais				
Ureia (mg/dL)	55 ± 29	57 ± 32	54 ± 26	0,62
Creatinina sérica (mg/dL)	1,6 ± 4,9	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,4	0,35
Sódio (mmol/L)	140 ± 4,0	141 ± 4,3	140 ± 3,7	0,81
Potássio (mmol/L)	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,4	0,75
Hemoglobina (g/dL)	13,1 ± 1,7	12,9 ± 1,7	13,3 ± 1,7	0,14
Medicamentos, n (%)				
IECA	259 (83)	147 (82)	112 (84)	0,74
Beta-bloqueador	264 (85)	157 (88)	107 (80)	0,11

NYHA, *New York Heart Association*; IAM, infarto agudo do miocárdio; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina. Os dados são expressos como média ± desvio padrão ou números absolutos (porcentagens).

### Hospitalização e Óbito de Acordo com o Polimorfismo 1166A>C

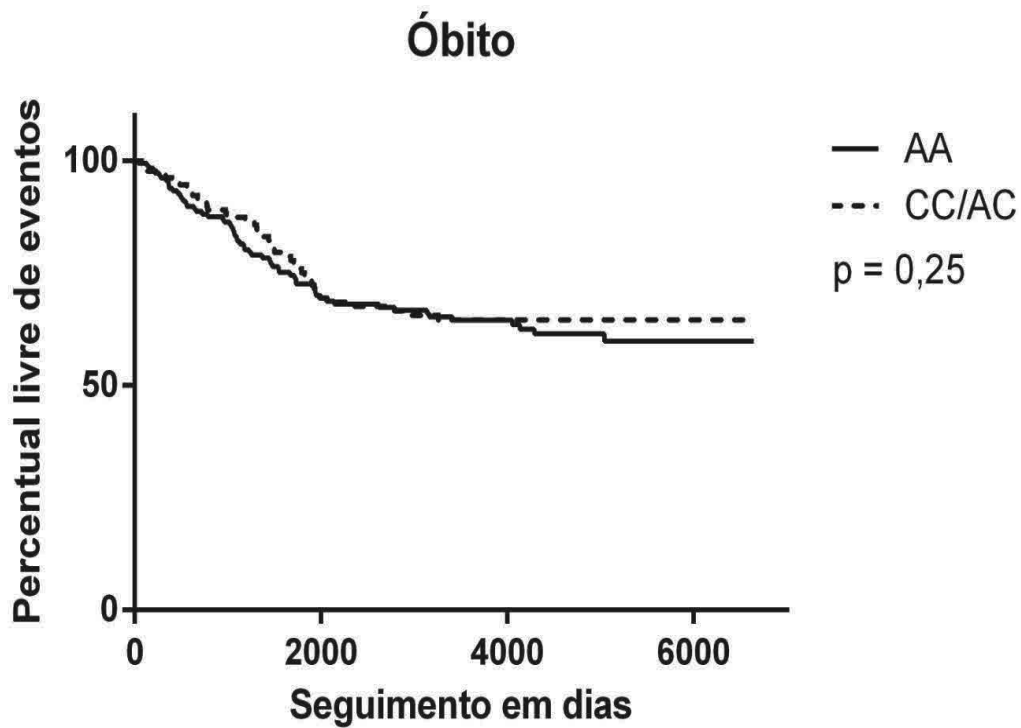
Dos 312 pacientes com IC incluídos no estudo, 65 (20,8%) sofreram pelo menos uma hospitalização durante o período de acompanhamento, sendo que o número total de hospitalizações e re-hospitalizações foi de 280. A média de seguimento desses pacientes foi de 57 meses, variando de um mês a 184 meses. Com relação ao polimorfismo 1166A>C, a proporção de pacientes que sofreu pelo menos uma hospitalização foi similar entre os portadores do genótipo AA e do alelo C (20,1% contra 21,8%) e não diferiu ao longo do tempo de seguimento (Figura 1).



**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier representando o seguimento em dias livre de eventos dos pacientes com IC de acordo com a presença do alelo C (AA contra AC+CC).

Quanto ao óbito, a taxa geral de mortes por todas as causas foi de 33% (103 pacientes), sendo que a frequência observada nos homozigotos para o alelo A foi semelhante àquela observada para os pacientes portadores do alelo

C(34,6% contra 30,8%,  $p = 0,56$ ), mantendo-se praticamente idêntica ao longo do período de seguimento (Figura 2).



**Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier representando o seguimento em dias livre de eventos dos pacientes com IC de acordo com a presença do alelo C (AA contra AC+CC).

## DISCUSSÃO

As causas da IC ainda não são muito bem compreendidas apesar das inúmeras investigações. No entanto, existem alguns fatores de risco que aumentam a suscetibilidade ao desenvolvimento da IC, incluindo fatores como idade, sexo, hipertensão, DAC, diabetes, obesidade e estilo de vida (CHEN et al., 2014). Nos últimos anos, diversos estudos mostraram que os fatores genéticos também desempenham um papel importante no desenvolvimento da IC (MORITA et al., 2005; CHEN et al., 2014; ZHANG et al., 2015).

Alguns estudos encontraram uma associação entre o polimorfismo 1166A>C e a IC (MISHRA et al., 2015), enquanto outros pesquisadores encontraram resultados conflitantes (ZHANG et al., 2015). No presente estudo foi investigada a associação do polimorfismo 1166A>C no gene codificador do AT1R em 465 indivíduos (312 casos e 153 controles), no qual não encontramos uma associação do polimorfismo 1166A>C com a progressão da IC.

No presente estudo avaliamos as frequências alélicas (A e C) e genotípicas (AA, AC e CC) do polimorfismo 1166A>C em pacientes com IC. As frequências dos alelos e dos genótipos foram semelhantes nos pacientes e controles e não apresentaram diferença entre estes dois grupos. Esses resultados são concordantes com o estudo de Amir e colaboradores (2009) que avaliaram uma coorte composta por 134 pacientes com IC e 200 controles saudáveis durante 30 meses. A homozigose para o alelo A foi mais frequente no grupo-caso e no grupo-controle (grupo de casos: 55% e grupo de controles: 52%). Esses dados foram semelhantes aos nossos resultados (grupo caso: 57,4% e grupo controle: 56,2%). A frequência para o genótipo CC foi muito inferior quando comparados aos genótipos AA e AC (grupo caso: 5,1% e grupo controle: 7,8) (AMIR et al., 2009).

Um estudo realizado em uma população brasileira (composto por 90 pacientes com IC) avaliou a interação do polimorfismo 1166A>C com diferentes variáveis clínicas, não encontrando diferenças no perfil clínico entre os pacientes com diferentes genótipos (DA SILVA et al., 2012). No presente

estudo foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre a FEVE e os pacientes com os genótipos AA e AC+CC ( $p=0,03$ ). Não foram observadas diferenças nas outras características clínicas e demográficas dos pacientes de acordo com os genótipos AA e AC+CC ( $p>0,05$ ). Entretanto, os resultados encontrados por Wu e colaboradores (2009) mostraram associação entre o polimorfismo 1166A>C e a hipertrofia do ventrículo esquerdo em pacientes com IC diastólica. Além disso, verificou-se que o haplótipo do gene AGTR1 formado por três polimorfismos (rs16860760, rs389566 e rs5186 [polimorfismo 1166A>C]) estava associado com o aumento no risco de desenvolvimento da IC diastólica (WU et al., 2009). Um grupo de investigadores da Índia realizou um estudo em pacientes com DAC e indivíduos controles para avaliar a função do polimorfismo 1166A>C em pacientes suscetíveis à disfunção ventricular esquerda. Os pacientes desse estudo foram categorizados em subgrupos com ICFER (FEVE < 45%) e ICFEP (FEVE  $\geq$  45%). Os resultados mostraram que indivíduos com os genótipos 1166AC e 1166CC são geneticamente predispostos à disfunção ventricular esquerda quando comparados aos homocigotos 1166AA (MISHRA et al., 2015).

Estudos realizados em pacientes com IAM encontraram resultados importantes quanto ao efeito sinérgico dos polimorfismos do SRAA (CANAVY et al., 2000; KAUR et al., 2012). Um estudo realizado no Norte da Índia investigou a associação sinérgica dos polimorfismos 1166A>C e do polimorfismo do gene da ECA com o risco de IAM. Os pacientes portadores dos genótipos combinados ACE ID+DD e 1166AC+CC tiveram um risco significativamente maior de desenvolver IAM do que aqueles pacientes portadores dos genótipos ACE II e 1166AA. Isso mostra o efeito sinérgico desses genótipos sobre a ocorrência de IAM (KAUR et al., 2012). Canavy et al. (2000) encontraram uma alta prevalência do alelo 1166C em pacientes com IAM (CANAVY et al., 2000). Em um estudo prospectivo desenvolvido por Filippi-Codaccioni et al. (2005), realizado em 970 pacientes franceses com IAM recente, o genótipo 1166CC foi identificado como um forte preditor de morte após o IAM (FILIPPI-CODACCIONI et al., 2005). Ranjith e colaboradores

(2004), no entanto, não relataram nenhuma relação entre o polimorfismo 1166A>C e o IAM em jovens indianos (RANJITH et al., 2004). O efeito sinérgico dos genótipos *D* e *C* dos polimorfismos ECA I/D e 1166A>C foram encontrados em muitos estudos. Cambien e colaboradores (1992) realizaram um estudo de caso-controle com 1336 participantes no qual encontraram uma associação do genótipo ECA DD com o aumento do risco de IAM em franceses. Além disso, observaram uma associação ainda maior em um subgrupo de pacientes classificados como um subgrupo de risco (pacientes que apresentavam apolipoproteína B com valores acima de 125mg/dL e que estavam recebendo terapia medicamentosa para dislipidemia), do mesmo modo que os portadores do genótipo 1166CC (CAMBIEN et al., 1992). Além disso, outros pesquisadores constataram que as combinações de duplos homocigotos para os alelos *I* da ECA e *A* do AGTR1 tiveram um menor risco de IAM, e para combinações genotípicas com pelo menos um alelo desfavorável (alelo *D* da ECA e alelo *C* do AGTR1) verificaram um aumento no risco de desenvolver IAM (ARAUJO et al., 2005). Em uma população da Turquia, um grupo de 115 pacientes com doença coronariana prematura e 128 controles foram avaliados. O estudo encontrou uma associação significativa entre o genótipo 1166AA e a diminuição do risco de doença coronariana prematura (SEKURI et al., 2005).

Em nosso estudo, não encontramos associação significativa ao compararmos as etnias dos pacientes (brancos/não-brancos) com os genótipos do polimorfismo 1166A>C (AA e AC+CC). Estes resultados corroboram os achados de Zhang et al. (ZHANG et al., 2015), que realizaram uma metanálise com 5 estudos de caso-controle para avaliar a associação entre o polimorfismo 1166A>C e o risco de IC em populações asiáticas e caucasianas, e não encontraram diferença significativa entre as etnias e os genótipos do polimorfismo 1166A>C. Em contraponto, Yan e colaboradores (YAN et al., 2005) avaliaram dois grupos étnicos distintos de uma província da China e verificaram diferenças entre os grupos com relação às frequências alélicas e genotípicas analisadas para os polimorfismos 1166A>C e ECA I/D.



Blanco e colaboradores (2012) buscaram determinar, prospectivamente, se os polimorfismos I/D no gene da ECA e 1166A>C no gene AGTR1 estavam associados com taquiarritmias ventriculares requerendo terapia com cardiodesfibrilador implantável, em pacientes com IC. Os autores verificaram que os pacientes com o genótipo CC do polimorfismo 1166A>C apresentaram uma taxa maior de taquiarritmias e tinham níveis circulantes reduzidos do miR-155 (BLANCO et al., 2012). Esses dados sugeriram que a alteração da regulação dos níveis de microRNA-155 em pacientes com o genótipo CC foi um preditor no aumento de risco de taquiarritmias. Adicionalmente, Wang e colaboradores sugeriram que os genótipos AC e CC podem estar relacionados com a hipertensão arterial, constituindo um fator de risco para a IC (WANG et al., 2010). Um estudo funcional *in vitro* mostrou que o miR-155 regula negativamente a expressão do gene AGTR1 na presença do alelo 1166A, mas não na presença do alelo C (SETHUPATHY et al., 2007). Como o alelo C foi associado com a hipertensão em alguns estudos (KATSUYA et al., 2013), os autores sugeriram que o alelo 1166C pode estar associado com esta condição devido à falta de regulação pelo miR-155, levando ao aumento dos níveis do AT1R (SETHUPATHY et al., 2007).

Posteriormente, um estudo com jovens hipertensos observou que a expressão do miR-155 estava reduzida nos pacientes com o genótipo 1166CC em comparação aos pacientes com genótipos AA e AC. Embora os níveis do AT1R não fossem diferentes entre os três grupos de indivíduos, os níveis proteicos estavam aumentados nos homocigotos para o alelo C em comparação aos portadores do alelo A. Além disso, os níveis proteicos do AT1R estavam positivamente correlacionados com a pressão sanguínea sistólica e diastólica e inversamente correlacionados com os níveis de expressão do miR-155 (CEOLOOTTO et al., 2011).

Há poucos estudos analisando o polimorfismo 1166A>C na IC e os estudos que foram realizados apresentaram um baixo poder estatístico. Não há na literatura estudos que avaliaram os desfechos de hospitalização e morte

para esse polimorfismo na IC. Portanto, novos estudos relacionados ao polimorfismo 1166A>C devem ser realizados em diferentes populações a fim de elucidar se essa variante está envolvida na progressão da IC.

## **CONCLUSÃO**

Não encontramos associação do polimorfismo 1166A>C com a IC.

## REFERÊNCIAS

AMIR, O. et al. Relation between AT1R Gene Polymorphism and Long-Term Outcome in Patients with Heart Failure. **Cardiology**, 112:151-157, 2009.

ARAUJO, M. A. et al. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction. **Int J Cardiol**, v. 103, n. 1, p. 27-32, Aug 3 2005.

BLANCO, R. R. et al. Angiotensin receptor type 1 single nucleotide polymorphism 1166A/C is associated with malignant arrhythmias and altered circulating miR-155 levels in patients with chronic heart failure. **J Card Fail**, v. 18, n. 9, p. 717-23, Sep 2012.

CAMBIEN, F. et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. **Nature**, v. 359, n. 6396, p. 641-4, Oct 15 1992.

CANAVY, I. et al. Genetic polymorphisms and coronary artery disease in the south of France. **Thromb Haemost**, v. 83, n. 2, p. 212-6, Feb 2000.

CEOLOTTI, G. et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. **Am J Hypertens**, v. 24, n. 2, p. 241-246, 2011.

CHEN, S. et al. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis. **JRAAS**, v. 15, n. 2, p. 190-5, Jun 2014.

DA SILVA, S. J.; RASSI, S.; DA SILVA, C. C. Avaliação do Polimorfismo A1166C no Receptor AT1R em Portadores de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Rev Bras Cardiol**, v. 25, n. 6, p. 456-463, 2012.

FILIPPI-CODACCIONI, E. et al. Relation between the A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. **EuroIntervention**, v. 1, n. 1, p. 38-42, 2005.

KATSUYA, T.; MORISHITA, R. Gene polymorphism of angiotensin II type 1 and type 2 receptors. **Curr Pharm Des**, v. 19, n. 17, p. 2996-3001, 2013.

KAUR, R. et al. Synergistic effect of angiotensin II type-1 receptor 1166A/C with angiotensin-converting enzyme polymorphism on risk of acute myocardial infarction in north Indians. **JRAAS**, v. 13, n. 4, p. 440-445, 2012.

KOOFREH, M. E. et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and essential hypertension in Calabar and Uyo cities, Nigeria. **Indian journal of human genetics**, v. 19, n. 2, p.213, 2013.

LAHIRI, D. K.; NURNBERGER JR, J. I. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Res**, v. 19, n. 19, p. 5444, 1991.

MISHRA, A. et al. Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction. **Indian Heart J**, v. 67, n. 3, p. 214-21, May-Jun 2015.

MORITA, H.; SEIDMAN, J.; SEIDMAN, C. E. Genetic causes of human heart failure. **J Clin Invest**, v. 115, n. 3, p. 518-26, Mar 2005.

PONIKOWSKI, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur J Heart Fail**, v. 18, n. 8, p. 891-975, Aug 2016.

RANJITH, N. et al. Renin-angiotensin system and associated gene polymorphisms in myocardial infarction in young South African Indians. **Cardiovasc J S Afr**, v. 15, n. 1, p. 22-6, Jan-Feb 2004.

SEKURI, C. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and premature coronary heart disease. **JRAAS**, v. 6, n. 1, p. 38-42, 2005.

SETHUPATHY, P. et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. **Am J Hum Genet**, v. 81, n. 2, p. 405-13, Aug 2007.

SILVA, S. et al. Evaluation of A1166C polymorphism of the AT1R receptor in chronic heart failure patients. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v.15, n. 6, p.456-463, 2012.

WAGENAAR, L. J. et al. Angiotensin receptors in the cardiovascular system. **Can J Cardiol**, v. 18, n. 12, p. 1331-9, Dec 2002.

WANG, J. L. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**, v. 11, n. 2, p. 127-35, Jun 2010.

WU, C. K. et al. Genetic polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and diastolic heart failure. **J Hypertens**, v. 27, n. 3, p. 502-7, Mar 2009.

YAN, C.; ZHAN, J.; FENG, W. Gene polymorphisms of angiotensin II type 1 receptor and angiotensin-converting enzyme in two ethnic groups living in Zhejiang Province, China. **JRAAS**, v. 6, n. 3, p. 132-137, 2005.

ZHANG, J. A.; LI, J. R.; QIAO, Y. J. Association of AGTR1 gene A1166C polymorphism with the risk of heart failure: a meta-analysis. **Genet Mol Res**, v. 14, n. 3, p. 9163-70, 2015.

## 6. PERSPECTIVAS

Nosso grupo irá dar seguimento a esse estudo no intuito de analisar o polimorfismo 1166A>C (rs5186) juntamente com o miR-155 a fim de avaliar três objetivos principais: 1) Mensurar e comparar os níveis plasmáticos do miR-155 em pacientes ambulatoriais com IC e indivíduos da população em geral; 2) Analisar a relação do polimorfismo 1166A>C no gene AGTR1 com os níveis plasmáticos do miR-155 nos pacientes com IC; 3) Avaliar, nos pacientes com IC, a correlação dos níveis plasmáticos do miR-155 com os níveis de NT-pro-BNP (indicador da presença e da gravidade da IC), com parâmetros clínicos e ecocardiográficos de função cardíaca (FEVE, diâmetro sistólico e diastólico do VE, massa ventricular), e com os desfechos prognósticos (morte por todas as causas, morte cardíaca e número de hospitalizações decorrentes da IC).

## 7. APÊNDICE

### 7.1 Ficha de Registro Ambulatorial de Pacientes com Insuficiência Cardíaca

#### Ficha de Registro Ambulatorial - Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Nome: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) feminino ( ) masculino

Cor: ( ) branco ( ) preta

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefones: 1) \_\_\_\_\_ 2) \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_

#### HISTÓRIA:

IC- FEVE

Ecocardiografia ( )

Duração da IC: \_\_\_\_\_ meses

Idade de início da IC: \_\_\_\_\_ anos

No. Internações por IC: \_\_\_\_\_

Etiologia:

( ) isquêmica ( ) pós-parto

( ) idiopática ( ) pós-QMT

( ) hipertensiva ( ) alcoólica

( ) valvular ( ) Outra: \_\_\_\_\_

( ) Marcapasso permanente

( ) Obesidade ( ) IAM

( ) DM ( ) HAS

( ) Tabagismo(atual) ( ) Uso abusivo de álcool(atual) EXCLUÍDO:

- ( ) Hipertensão pulmonar primária
- ( ) Processos inflamatórios ou infecciosos primários
- ( ) Instabilidade hemodinâmica grave requerendo a administração de drogas vasoativas
- ( ) Estenose aórtica
- ( ) Disfunção renal ou hepática significativa
- ( ) Doença reumatológica
- ( ) Doença pericárdica
- ( ) Infecção Respiratória
- ( ) Embolia Pulmonar

CHECKLIST

- ( ) Registro Data: \_\_\_\_\_
- ( ) Coleta Data: \_\_\_\_\_
- ( ) Ecocardiograma Data: \_\_\_\_\_
- ( ) Etiologia definida Data: \_\_\_\_\_

FICHA DE SEGUIMENTO CLÍNICO

( ) Internação: Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Causa da Internação: \_\_\_\_\_

Data da Alta: \_\_\_\_\_

( ) Óbito: Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Causas do Óbito:

- 1. Morte súbita( )      4.Outra( ) \_\_\_\_\_
- 2. Progressão da ICC( )
- 3. Desconhecida( )



## 7.2 Ficha de registro de Doadores do Banco de Sangue

### Ficha de Registro - Doadores do Banco de Sangue

Projeto Polimorfismos – Ficha Controles	
Data da coleta:	____/____/_____
Nome:	_____
Idade	____ Data de nascimento: (____/____/____)
Sexo:	( ) masculino ( ) feminino
Cor :	( ) branco ( ) preta
Fatores de Exclusão:	
1)Cardiopatia isquêmica (IC, angina, IAM,AVC, angioplastia ou revascularização):	Sim( ) Não( )
2) História familiar de morte súbita ou IAM precoce (pai, mãe e irmãos):	Sim( ) Não( )
3)HAS:	Sim( ) Não( )
4)Dislipidemia:	Sim( ) Não( )
5)Diabete Melittus:	Sim( ) Não( )
6)Tabagismo:	Sim( ) Não( )
7)Uso de antiinflamatórios:	Sim( ) Não( )