

Lílian Cláudia Souza Ângelo

**Massa cardíaca e função do ventrículo
esquerdo em amostra da população brasileira:
genes candidatos**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Doutor em Ciências.**

**São Paulo
2006**

Lílian Cláudia Souza Ângelo

**Massa cardíaca e função do ventrículo
esquerdo em amostra da população brasileira:
genes candidatos**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Doutor em Ciências.**

Área de concentração : Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Krieger

**São Paulo
2006**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ângelo, Lillian Cláudia Souza

Massa cardíaca e função do ventrículo esquerdo em amostra da população
brasileira : genes candidatos / Lillian Cláudia Souza Ângelo. -- São Paulo, 2006.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: José Eduardo Krieger.

Descritores: 1.Polimorfismo (genética) 2.Miocárdio 3.Angiotensinas
4.Ventrículos cardíacos 5.Cardiomegalia

USP/FM/SBD-133/06

DEDICATÓRIA

A meus pais, José e Neuza, que, mesmo com todas as dificuldades, sempre me incentivaram a alcançar os meus objetivos.

À memória de Dagmar que foi minha segunda mãe nesta vida e que me ensinou a viver e a ter fé em Deus.

Ao Hélio, meu marido, pelo apoio e respeito à minha vida profissional.

Ao Hélio Júnior, meu filho querido e muito amado, pelo fato de simplesmente existir.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. José Eduardo Krieger, orientador desta tese, respeitado pesquisador, por me dar oportunidade e confiança para a realização deste trabalho de grande importância para meu aprimoramento científico e profissional.

Ao Dr. José Augusto Soares Barreto Filho, pela amizade desde os tempos da residência médica no Incor e pelo exemplo de dedicação à Cardiologia e à pesquisa.

Ao Dr. José Geraldo Mill, por permitir a realização deste estudo em conjunto com a Universidade Federal do Espírito Santo.

À Dra. Márcia Azevedo Caldas, amiga de longa data, pelo apoio e pelas importantes discussões ecocardiográficas.

Ao Dr. Alexandre Pereira, pela grande contribuição na análise estatística desta tese.

Ao Dr. Renato Morelato, pela importante contribuição na fase final de elaboração deste trabalho.

Ao Dr. Marcelo Muniz, pela ajuda muito bem vinda na reta final do estudo.

Ao Dr. Paulo Lotufo, pelos valiosos ensinamentos durante o curso de Epidemiologia.

Aos médicos do setor de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas da Ufes, por me aceitarem como ecocardiografista durante o período da realização dos exames.

Aos funcionários do Departamento de Fisiologia da Ufes, em especial às funcionárias Iara e Tatiana, pelo imenso trabalho na fase de coleta de dados.

Aos funcionários do setor de Radiologia e do setor de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas da Ufes em especial ao Sebastião e à Leila, pela colaboração durante o processo de realização dos exames.

À Silvana, secretária do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração, pela gentileza com que me tratou durante todos estes anos.

Às funcionárias do departamento de pós-graduação do InCor, Neusa, Eva e Juliana, pelo profissionalismo que presenciei durante todo o período do meu trabalho.

À Ieda, minha prima-irmã, pelo carinho e pela importante ajuda em computação, quando necessária.

E, principalmente, a todos os voluntários participantes do Projeto Mônica, que foram sempre gentis, participativos e compreensivos durante o longo processo de coleta de dados, pois, sem eles, esse projeto jamais sairia do papel.

“É na experiência da vida que o Homem evolui.”

Harvey Spencer Lewis

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Características principais da amostra de acordo com os genótipos da enzima de conversão da angiotensina.....	34
Tabela 02	Características principais da amostra de acordo com os genótipos do angiotensinogênio.....	35
Tabela 03	Freqüência de distribuição dos genótipos da enzima de conversão da angiotensina.....	35
Tabela 04	Freqüência de distribuição dos genótipos da enzima de conversão da angiotensina por sexo.....	35
Tabela 05	Freqüência de distribuição dos genótipos do angiotensinogênio.....	36
Tabela 06	Freqüência de distribuição dos genótipos do angiotensinogênio por sexo.....	36
Tabela 07	Freqüência de indivíduos hipertensos para cada genótipo da enzima de conversão da angiotensina.....	36
Tabela 08	Freqüência de indivíduos hipertensos para cada genótipo do angiotensinogênio.....	36
Tabela 09	Variáveis ecocardiográficas para cada genótipo da enzima de conversão da angiotensina.....	37
Tabela 10	Variáveis ecocardiográficas para cada genótipo do angiotensinogênio.....	37
Tabela 11	Freqüência de distribuição dos padrões geométricos do ventrículo esquerdo para cada genótipo da ECA pelo critério de Devereux.....	38
Tabela 12	Freqüência de distribuição dos padrões geométricos do ventrículo esquerdo para cada genótipo da ECA pelo critério de Ilercil.....	38
Tabela 13	Freqüência de distribuição dos padrões geométricos do ventrículo esquerdo para cada genótipo do angiotensinogênio pelo critério de Devereux.....	38
Tabela 14	Freqüência de distribuição dos padrões geométricos do ventrículo esquerdo para cada genótipo do angiotensinogênio pelo critério de Ilercil.....	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Média e desvio padrão dos índices de massa dos genótipos DD, DI e II da Enzima de conversão da angiotensina.....	39
Figura 2	Média e desvio padrão dos índices de massa dos genótipos MM, MT e TT do angiotensinogênio.....	40

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AGT	Angiotensinogênio
ASE	American Society of Echocardiography
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
ECA	Enzima de conversão da angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
ERP	Espessura relativa da parede
FE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IMC	Índice de massa corpórea
IM	Índice de massa
SRA	Sistema renina-angiotensina
ρ	Significância do teste estatístico
VD	Volume diastólico do ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
VS	Volume sistólico do ventrículo esquerdo
Mônica	Estudo epidemiológico de monitoramento de tendências e determinantes de doenças cardiovasculares
PP	Parede posterior do ventrículo esquerdo
SIV	Septo interventricular
Triv	Tempo de relaxamento isovolumétrico
Ufes	Universidade Federal do Espírito Santo
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

Lista de tabelas

Lista de figuras

Lista de siglas, sinônimos, abreviaturas e acrônimos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	17
2.1. Objetivo principal.....	18
2.2. Objetivo secundário.....	18
3. MÉTODOS.....	19
3.1. Seleção da amostra.....	19
3.2. Avaliação clínica e laboratorial.....	22
3.2.1. Medida da pressão arterial.....	22
3.2.2. Avaliação do perfil antropométrico.....	22
3.2.3. Análise laboratorial.....	23
3.3. Avaliação do perfil genético.....	23
3.4. Reconvocação.....	23
3.5. Avaliação ecocardiográfica.....	24
3.6. Análise estatística.....	29
4. RESULTADOS.....	30
5. DISCUSSÃO.....	41
6. CONCLUSÕES.....	51
7. REFERÊNCIAS.....	53

RESUMO

Angelo, LCS. Massa cardíaca e função do ventrículo esquerdo em amostra da população brasileira: genes candidatos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 66p.

Introdução: A hipertrofia ventricular esquerda é importante fator de risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. Sua associação com variantes funcionais do sistema renina-angiotensina é controversa. **Objetivos:** Avaliar a associação entre massa ventricular esquerda e função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo e os polimorfismos inserção/deleção do gene da enzima de conversão da angiotensina e M235T do gene do angiotensinogênio. **Métodos:** Estudo observacional realizado numa amostra da população da cidade de Vitória (Espírito Santo), utilizando como base a metodologia do projeto Mônica da Organização Mundial da Saúde. Realizamos avaliação clínica, perfil antropométrico, análise laboratorial e ecocardiograma em 652 indivíduos previamente genotipados para polimorfismos da enzima de conversão da angiotensina e do angiotensinogênio. Analisamos massa ventricular esquerda indexada pela área de superfície corpórea e pela altura^{2,13}. Classificamos o ventrículo esquerdo em padrões geométricos: padrão normal, remodelamento concêntrico, hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica. A função sistólica ventricular esquerda foi avaliada pela fração de ejeção medida ao modo unidimensional. A função diastólica foi analisada pelo fluxo mitral (onda E, onda A, relação E/A, tempo de desaceleração e tempo de relaxamento isovolumétrico) e pelo Doppler tecidual (velocidade miocárdica em região próxima ao anel mitral septal e lateral: ondas E' e A' e relação E/E'). **Resultados:** A média de idade da população estudada foi 51 ± 10 anos sendo 59% dos participantes do sexo feminino e 20,8% obesos. Em nossa amostra, 47% dos indivíduos foram classificados como hipertensos. Não houve associação entre hipertensão arterial e os genótipos analisados. Após análise univariada, não encontramos associação entre os polimorfismos inserção/deleção da enzima de conversão da angiotensina e M235T do

angiotensinogênio e índice de massa ventricular esquerda, padrões geométricos do ventrículo esquerdo, função sistólica avaliada pela fração de ejeção e os vários parâmetros de função diastólica analisados.

Descritores: Polimorfismo (genética), miocárdio, angiotensina, ventrículo cardíaco, cardiomegalia.

SUMMARY

Cardiac mass and left ventricular function in a sample of the Brazilian population: candidate genes (thesis).

Introduction: Left ventricular hypertrophy is an important risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Its association with the renin-angiotensin system genetic variants is controversial. **Objectives:** To assess the association between left ventricular mass, left ventricle systolic and diastolic functions, and polymorphisms of the insertion/deletion angiotensin converting enzyme and M235T angiotensinogen genes. **Methods:** Observational study in adults from Vitoria (Brazil) using the methodology of the Monica project of the World Health Organization. We performed clinical examination, anthropometric assessment, laboratory analysis and transthoracic echocardiography studies in 652 adults who were previously genotyped for polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen. We measured left ventricular mass indexed to body surface area and height^{2,13}, left ventricular ejection fraction, and diastolic function using mitral flow and tissue Doppler. Left ventricle was classified into following geometric patterns: normal, concentric remodeling, concentric hypertrophy and eccentric hypertrophy. Left ventricular systolic function was assessed by ejection fraction by analysis of the M-mode echocardiogram. Diastolic function was assessed using mitral flow (E wave, A wave, E/A ratio, deceleration time and isovolumic relaxation time), and Doppler tissue imaging (mitral annulus velocity in septal and lateral region: E` and A` waves, and E/E`ratio). **Results:** Mean age of the studied population was 51±10 years; 59% of the subjects were women and 20,8% were obese. Forty seven percent of the individuals were classified as hypertensive. Hypertension was not associated with any of the studied genotypes. Univariate analysis showed no correlation between polymorphisms of the insertion/deletion angiotensin-converting enzyme and M235T angiotensinogen gene variants, left ventricular mass index, left ventricular geometric patterns, and systolic and diastolic functions. Taking together

these data indicated no evidence for the association of ACE and angiotensinogen gene variants with cardiac mass and function assessed by echocardiography.

Descriptors: Polimorphism (genetics), myocardium, angiotens, heart ventricles, cardiomegaly.

1 INTRODUÇÃO

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um forte e independente fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular (Liao e cols. 1995, Schillaci e cols. 2000), bem como para mortalidade por todas as causas (Levy e cols. 1990, Vakili e cols. 2001). Sua contribuição para o risco coronariano elevado ocorre devido à aumentada demanda de oxigênio miocárdico, à redução da reserva coronariana, à alteração na auto-regulação do endocárdio e possivelmente também devido à doença de pequenos vasos (BMJ 1995). A prevalência da HVE na população geral varia de acordo com os critérios utilizados para seu diagnóstico. Em estudo de Levy e cols (1987), a prevalência da HVE foi de 19% para homens e 16% para mulheres. Schirmer e cols., no Tromso Study, em 1999, demonstraram um valor de 14,9% para os homens e 9,1% para as mulheres. Num estudo mais recente, realizado por Ilercil e cols., em 2001, um novo ponto de corte de índice de massa ventricular esquerda calculado pelo ecocardiograma foi proposto para o diagnóstico de HVE, o que pode aumentar a prevalência da HVE em estudos futuros. Naquele mesmo trabalho, uma classificação em graus de hipertrofia (leve, moderada e severa) demonstrou que, quanto maior a graduação da massa do ventrículo esquerdo (VE), maior o risco de morte cardiovascular.

A HVE é uma resposta homeostática do coração, decorrente de sobrecarga de pressão ou de volume, de perda de massa contrátil (infarto do miocárdio prévio) ou decorrente de mutações genéticas de proteínas contráteis (ou outras) (Hill e cols. 2000). O crescimento hipertrófico acompanha muitas formas de doenças do coração incluindo doença

isquêmica, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e doença valvular (Frey e cols. 2004).

A essência da hipertrofia é um aumento do número de unidades geradoras de força (sarcômeros) no miócito e um aumento concomitante da arquitetura adjacente de tecido conectivo bem como de capilares e terminações nervosas (Lorell e Carabello 2000). Em nível celular, a hipertrofia do cardiomiócito é caracterizada por um aumento do tamanho da célula, acentuação da síntese proteica e intensificação da organização do sarcômero. Em nível molecular, essas alterações no fenótipo celular são acompanhadas de reindução da chamada programação gênica fetal, devido aos padrões da expressão, que mimetizam aqueles presentes durante o desenvolvimento embriogênico (Frey e cols. 2004). A reprogramação gênica que ocorre nos miócitos, durante o processo de hipertrofia miocárdica aumenta a expressão fenotípica dos genes da beta-miosina de cadeia pesada e da alfa-actina esquelética, alterando a relação beta/alfa miosina e a relação alfa-actina esquelética/cardíaca e, dessa forma, alterando também as propriedades contráteis do coração (Kim e Iwao 2000). Estudo recente realizado por Drazner e cols. (2004) acompanhou 3042 participantes durante cinco anos e concluiu que a massa ventricular esquerda aumentada é um fator de risco para o desenvolvimento subsequente de fração de ejeção deprimida, e que essa associação ocorre mesmo em indivíduos sem infarto do miocárdio.

Como foi relatado anteriormente, o processo de hipertrofia cardíaca é caracterizado não somente pelo crescimento do miócito cardíaco, mas

também por uma alteração na contribuição relativa de componentes não-cardiomiócitos na massa miocárdica. Entre eles, o colágeno intersticial já é bem reconhecido como parte do processo hipertrófico e de particular importância devido às suas conseqüências na função diastólica do coração (Lee e Lindpainter 1993). Com o evoluir do processo de hipertrofia miocárdica, começam a ser detectadas anormalidades no relaxamento miocárdico e no enchimento passivo do ventrículo esquerdo, caracterizando a disfunção diastólica que usualmente precede a disfunção sistólica, que pode ocorrer numa fase mais avançada do processo (Lorell e Carabello 2000).

Um dos mecanismos apontados como regulador da hipertrofia é o sistema renina-angiotensina (SRA) local cardíaco (Lee e Lindpainter 1993). Todos os componentes desse sistema são encontrados no tecido cardíaco (Serner e cols. 1996, Crisan e Carr 2000) onde a renina local ou extraída de um precursor inativo da circulação converte o angiotensinogênio no decapeptídeo inativo angiotensina I. Após essa etapa, a enzima de conversão da angiotensina (ECA) e outras proteinases transformam a angiotensina I (inativa fisiologicamente) no octapeptídeo angiotensina II – um potente vasoconstrictor - que também apresenta propriedades de promoção do crescimento (Carluccio e cols. 2001). Além disso, a ECA tem também a função de inativação da bradicinina (Rigat e cols. 1990). Os efeitos deletérios da atividade local do SRA (via angiotensina II) são vários: efeito direto tóxico nas células miocárdicas, dilatação e remodelamento ventricular, estimulação da proliferação de fibroblastos, promoção de hipertrofia do

músculo cardíaco, disfunção endotelial, e piora do relaxamento ventricular (Crisan e Carr 2000). Outros efeitos da angiotensina II (via receptor AT1) são descritos: crescimento celular, regulação da expressão gênica de várias substâncias bioativas (hormônios vasoativos, fatores de crescimento, componentes da matrix extracelular, citocinas, etc.); ativação de múltiplas cascatas de sinalização intracelular em miócitos cardíacos, em fibroblastos, em células endoteliais e em células do músculo liso vascular (Kim e Iwao 2000). Essa alteração tem importantes implicações fisiopatológicas e pode levar a sérias conseqüências na função e no remodelamento cardíacos (Serner e cols. 1996).

Os determinantes específicos da hipertrofia miocárdica explicam parcialmente a sua variabilidade na população. Estudos epidemiológicos em gêmeos sugerem que a massa ventricular esquerda também é influenciada por fatores genéticos (Post e cols. 1997). A HVE, assim como as demais doenças cardiovasculares, representa uma complexa inter-relação entre fatores ambientais e genéticos.

Embora a hipertensão arterial seja claramente um estímulo importante na patogênese da hipertrofia miocárdica, sua magnitude não apresenta correlação estreita com a massa do VE. Essa dissociação entre o nível de pressão arterial e o grau de hipertrofia miocárdica indica que, junto com o estresse hemodinâmico, outros fatores influenciam a natureza do remodelamento miocárdico durante a patogênese da hipertrofia cardíaca (Lee e Lindpainter 1993). A predisposição genética é um dos fatores não-

hemodinâmicos que se correlaciona com essa associação não-linear entre a magnitude da hipertensão e o grau de HVE (Carluccio e cols. 2001).

Vários estudos foram realizados para tentar elucidar os possíveis mecanismos genéticos que influenciam a HVE. Uma área de intensa pesquisa é o estudo dos polimorfismos dos genes do SRA e sua associação com doença cardiovascular. Polimorfismo gênico são variações de genes que existem numa população numa frequência maior que 1%.

Vários polimorfismos têm sido relatados em genes do SRA e representam fatores genéticos que afetam tanto o sistema circulante quanto o local (Crisan e Carr 2000). Um dos genes mais estudados é o gene da ECA. Apesar de estudos anteriores não apresentarem associação entre genes da ECA e hipertensão, há vários relatos mostrando a relação entre polimorfismo da ECA e hipertrofia cardíaca, sugerindo que esse efeito não depende diretamente dos níveis da pressão arterial (Singer e cols. 1996).

Rigat e cols. (1990) demonstraram em seu trabalho que o genótipo DD da ECA é responsável por 47% da variância fenotípica total da ECA circulante. Busjahn e cols. (1997), num estudo realizado em gêmeos, concluíram também que o genótipo DD da ECA é primariamente responsável pelos níveis circulantes dessa enzima, e Danser e cols. (1995) demonstraram uma maior atividade tissular cardíaca da mesma. Altos níveis de ECA no tecido cardíaco geram maiores níveis de angiotensina II local (Danser e cols. 1992) e conseqüentemente maior probabilidade de manifestação de seus efeitos no crescimento e remodelamento cardíacos.

Vários estudos prévios apresentaram associação entre polimorfismo inserção/deleção (I/D) do gene da ECA e HVE mostrando relação entre o genótipo DD e a massa de VE. Schunkert e cols., em 1994, realizaram um estudo no qual 1428 indivíduos (717 homens), obtidos por seleção randômica, foram avaliados por eletrocardiograma para pesquisa de HVE e, após genotipagem para o polimorfismo I/D da ECA, apresentaram correlação entre o genótipo DD e HVE em homens de meia idade.

Iwai e cols. em 1994 realizaram ecocardiograma em 142 indivíduos randomicamente selecionados para determinação da massa do VE e concluíram que, conjuntamente com o índice de massa corpórea e com a pressão arterial sistêmica diastólica, o genótipo da ECA foi um importante preditor para o desenvolvimento de HVE. Lechin e cols. (1995) avaliaram 183 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e concluíram que o genótipo da ECA influencia a expressão fenotípica da hipertrofia naqueles pacientes.

Pontremoli e cols. em 1996 avaliaram 106 pacientes hipertensos e concluíram que o genótipo da ECA (o alelo D) influenciou significativamente e de forma independente a presença de HVE. Gharavi e cols. (1996) realizaram ecocardiograma em 67 indivíduos hipertensos para avaliar massa ventricular esquerda e, após ajuste de co-variáveis, concluíram que os genótipos DD e ID da ECA estão associados a um índice de massa do VE significativamente maior que o genótipo II; e que o polimorfismo da ECA foi responsável por uma pequena, mas significativa proporção de variação na massa do VE.

Perticone e cols. em 1997 avaliaram HVE, realizando ecocardiograma em 140 pacientes hipertensos não tratados e de diagnóstico recente, e encontraram associação com o genótipo DD da ECA. Kimura e cols. (1997), num estudo multicêntrico com 1919 indivíduos (762 hipertensos e 1157 controles normais) concluíram que o genótipo DD é um fator de risco para HVE em mulheres japonesas hipertensas e não para indivíduos do sexo masculino.

Perticone e cols (1999) avaliaram 200 pacientes hipertensos consecutivos sem tratamento prévio, encontraram forte correlação entre o genótipo DD da ECA e um elevado índice de massa do VE e concluíram que o polimorfismo da ECA afeta o remodelamento cardíaco adaptativo em pacientes hipertensos. Naquele mesmo estudo os autores concluíram também que a influência do genótipo deve ocorrer em condições específicas sugerindo a interação entre estes fatores genéticos e condições hemodinâmicas alteradas que modulam a massa cardíaca em pacientes hipertensos.

Nakahara e cols. (2000) avaliaram massa cardíaca em 443 autópsias e concluíram que o genótipo DD apresenta correlação com massa cardíaca aumentada quando comparado com genótipo ID e II. Nesse mesmo estudo, concluíram também que o genótipo da ECA é um determinante menos efetivo que outros fatores não genéticos, como idade e hipertensão. Hernandez e cols. (2003) analisaram 61 indivíduos atletas do sexo masculino realizando ecocardiograma para avaliar massa ventricular

esquerda e concluíram que o genótipo DD da ECA está associado com HVE induzida pelo exercício nesses indivíduos.

Ao contrário dos vários estudos que mostraram correlação entre polimorfismo I/D da ECA e HVE, outros trabalhos não apresentaram evidência dessa associação, mostrando que esse assunto é ainda muito controverso. Em 1994, Kupari e cols. avaliaram massa e função sistólica e diastólica do VE pelo ecocardiograma em 86 indivíduos sem doença cardíaca e concluíram que essas variáveis não sofrem influência maior do genótipo I/D da ECA. Lindpainter e cols. (1996) avaliaram 2439 indivíduos do Estudo Framingham e concluíram que, na população estudada, o genótipo I/D da ECA não apresentou associação com massa ventricular esquerda determinada pelo ecocardiograma nem conferiu um risco aumentado de HVE.

Kauma e cols. (1998) estudaram uma população de 430 indivíduos hipertensos e 426 controles selecionados de forma randômica, avaliaram massa de VE pelo ecocardiograma e concluíram que não houve associação entre os diferentes genótipos da ECA e massa ventricular esquerda em hipertensos ou controles, nem entre homens e mulheres, nem em subgrupo de indivíduos que praticam atividade física. Jalil e cols. (1999) avaliaram 117 indivíduos normotensos e concluíram que houve associação entre HVE e sexo masculino e pressão arterial diastólica, e não houve associação entre HVE e o alelo D do gene da ECA.

Gomez-Angelats e cols. (2000) investigaram um grupo de 71 pacientes com hipertensão arterial e concluíram que o polimorfismo I/D da

ECA não está associado à HVE no grupo de pacientes estudado. Lopez-Contreras e cols. (2000) avaliaram 82 pacientes consecutivos com diagnóstico de hipertensão arterial e constataram que não houve associação significativa entre os genótipos I/D da ECA e índice de massa do VE.

Ortlepp e cols. (2001) estudaram 105 pacientes consecutivos com diagnóstico de estenose aórtica assintomática que foram submetidos à ecocardiografia para determinação de HVE e concluíram que, no grupo estudado, a HVE não foi determinada pelo polimorfismo do sistema renina-angiotensina.

Outro polimorfismo que faz parte da mesma cascata bioquímica e que tem sido alvo de muitas pesquisas é o polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio (AGT). Estudo realizado por Jeunemaitre e cols. em 1992 mostrou que indivíduos homozigotos T235 têm maior concentração de angiotensinogênio sérico. Sethi e cols. (2001), num estudo de larga escala que envolveu 9100 indivíduos de uma população geral, concluíram que indivíduos do sexo feminino homozigotos T235 do gene do angiotensinogênio têm um risco aumentado para pressão arterial elevada, e que esse aumento do risco não foi detectado em pessoas do sexo masculino.

Pereira e cols. (2003) avaliaram 1421 indivíduos de uma população obtida de forma randômica e concluíram que existe uma relação linear entre o alelo T do angiotensinogênio e pressão arterial. Karjalainen e cols. (1999) avaliaram 80 indivíduos (50 homens) atletas com idade média de 25 anos e concluíram que houve associação entre polimorfismo M235T do gene do

angiotensinogênio e HVE induzida por exercício. Naquele mesmo estudo não foi encontrada associação entre HVE e polimorfismo I/D da ECA.

Tang e cols. (2002) estudaram 605 indivíduos, realizaram ecocardiograma para avaliar massa do VE e índice de massa e demonstraram que o polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio apresentou uma fraca associação com a massa de VE. Nesse estudo os autores sugerem que, devido à complexidade de genes do sistema renina-angiotensina, são necessários estudos objetivando avaliar interações desses vários genes e mesmo interações entre genes e fatores ambientais para explicar esse fenótipo complexo, que é a HVE.

Por outro lado, outros estudos não encontraram associação entre massa de VE e polimorfismo M235T do gen do angiotensinogênio. Shlyakhto e cols. (2001) estudaram 156 pacientes com hipertensão arterial leve a moderada, selecionados da população geral, avaliaram massa e índice de massa do VE pelo ecocardiograma e concluíram que não houve associação entre HVE e polimorfismos do sistema-renina angiotensina. Linhart e cols. (2000) estudaram 110 indivíduos do sexo masculino normotensos, saudáveis, com idade entre 18 e 34 anos, e avaliaram ecocardiograficamente estrutura e função do VE e concluíram que o polimorfismo I/D do gen da ECA e o M235T do gene do angiotensinogênio não foram determinantes importantes de estrutura e função do VE na população estudada.

Ainda não está claro se os polimorfismos estudados são causa ou marcadores que, junto com outros fatores, modificam a massa ventricular

esquerda. Os genótipos do AGT e da ECA devem influenciar a hipertrofia devido à sua associação com níveis elevados de atividades plasmáticas e teciduais de angiotensinogênio e ECA, respectivamente, com maior geração local de angiotensina II, estimulando o crescimento cardíaco (Diet e cols 2001).

O angiotensinogênio e a enzima de conversão da angiotensina são dois componentes-chave do sistema renina-angiotensina. Existem estudos que mostraram um efeito sinérgico entre o polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio e o polimorfismo inserção/deleção do gene da ECA na hipertrofia miocárdica em atletas (Diet e cols. 2001) e em pacientes do sexo masculino com doença cardiovascular (Kim e cols. 2000).

Evidência indireta da influência do genótipo DD na HVE vem de relatos de maior regressão da hipertrofia em pacientes homozigotos DD tratados com inibidores da ECA (Kohn e cols. 1999, Hernández e cols. 2000). O tratamento da hipertensão arterial com inibidores da ECA leva a uma maior regressão da HVE que a regressão atribuível à queda da pressão arterial somente (Singer e cols. 1996). Sasaki e cols. em 1996 mostraram que, além da diminuição do índice de massa ventricular esquerda, ocorre também uma melhora nos parâmetros de enchimento diastólico do VE em pacientes tratados com enalapril, sendo esses achados mais significativos em pacientes com genótipo DD comparados com pacientes com genótipos DI e II.

Devido à influência da HVE na estrutura e na função ventricular esquerda, surgiram estudos na literatura que investigaram a associação

entre genótipos do SRA e função sistólica e diastólica do VE. Clarkson e cols. (1997) mostraram que o polimorfismo I/D do gene da ECA influencia a relação entre a massa ventricular esquerda e a função diastólica do VE. Sasaki e cols. em 1996 evidenciaram melhora da função diastólica em pacientes DD hipertensos tratados com enalapril.

Por outro lado, Linhart e cols. (2000) estudaram 110 indivíduos do sexo masculino normotensos e saudáveis, com idade entre 18 e 34 anos, que foram submetidos à avaliação ecocardiográfica do VE, e concluíram que os polimorfismos I/D do gene da ECA e M235T do gene do angiotensinogênio não foram determinantes importantes de estrutura e função do VE.

Todos esses resultados conflitantes ocorrem devido à dificuldade que existe em investigar a influência de um gene num fenótipo complexo como a hipertrofia miocárdica. Algumas justificativas podem explicar tal fato. Primeiro, porque a massa do VE é uma variável contínua. Em segundo lugar, porque o polimorfismo em questão é comum na população e é responsável por somente parte da variação fenotípica. E, por último, porque a HVE é muito influenciada por fatores ambientais (exercício, sexo, raça, pressão arterial) (Montgomery 1997).

Os trabalhos iniciais que tinham como objetivo avaliar a associação entre polimorfismo de gens do SRA e massa ventricular esquerda utilizaram o eletrocardiograma (ECG) para detecção da HVE (Schunkert e cols. 1994). A grande maioria dos estudos seguintes passou a utilizar o ecocardiograma

(ECO) para uma melhor avaliação da massa do VE como fizeram Iwai e cols. (1994).

O ecocardiograma é um exame complementar usado em cardiologia que utiliza ultra-som para gerar imagens (Feigenbaum e cols. 2005). A significância clínica da associação entre a HVE e o risco cardiovascular depende em parte da prevalência da HVE, que é maior em estudos que usam métodos ecocardiográficos comparados com estudos que utilizaram eletrocardiograma para o diagnóstico, o que reflete a maior sensibilidade do ecocardiograma (Vakili e cols. 2001). Devido à grande evolução tecnológica responsável pelo surgimento de novos recursos, atualmente é possível não só obter imagens bidimensionais mas também avaliar os fluxos de sangue intracavitários com fornecimento de informações de grande importância na prática clínica e de grande interesse em estudos científicos. Desde a introdução da ecodopplercardiografia como método complementar de diagnóstico, vários autores têm estudado a utilidade e a importância desse exame não invasivo no diagnóstico da hipertrofia ventricular esquerda e na quantificação da massa do VE (Devereux e Reichek 1977, Liebson e Savage 1986) e na determinação da função sistólica (Sahn e cols. 1978) e diastólica do VE (Appleton e cols. 1997).

Na prática clínica contemporânea e nos estudos populacionais, o diagnóstico da HVE depende predominantemente do ecocardiograma. Isso ocorre devido à praticidade do exame e também ao fato de a hipertrofia miocárdica patológica evoluir, muito frequentemente, com ausência de

sintomas por muitos anos, antes do desenvolvimento de insuficiência cardíaca ou morte súbita.

Em 1986, em estudo de revisão, Liebson e Savage concluíram que a especificidade do ecocardiograma e do eletrocardiograma para o diagnóstico da HVE é semelhante (em torno de 95%), porém a sensibilidade do ECO é consideravelmente maior (96%), enquanto a sensibilidade do ECG varia de 21 a 50%, dependendo do critério utilizado (Sokolov-Lyon e Romhilt-Estes, respectivamente). Hammond e cols., em 1988, relataram em seu trabalho que o ecocardiograma é de 5 a 10 vezes mais sensível que o eletrocardiograma e detecta hipertrofia ventricular esquerda entre 25 e 30% de todos os pacientes hipertensos. A HVE diagnosticada pelo ECO é mais prevalente que a detectada eletrocardiograficamente, com taxas de 17,4% e 2,4% respectivamente (Lorell e Carabello 2000). A maior sensibilidade do ECO para avaliar a presença de HVE melhora a análise da associação entre polimorfismo genético e hipertrofia do VE.

Além do diagnóstico da HVE, o ECO é de grande utilidade na avaliação da função sistólica ventricular esquerda, e a medida da fração de ejeção por esse método é considerada um forte e independente preditor de mortalidade cardiovascular (Devereux e cols. 2003).

Devido a essas evidências, o ECO é considerado atualmente um método seguro, sensível e específico para a avaliação da HVE. Por esse motivo, é o método que escolhemos para avaliar a HVE em nosso estudo.

Realizamos ecocardiograma em 652 indivíduos obtidos de forma randômica da população geral de Vitória (Espírito Santo), com o objetivo de

investigar a existência de associação entre massa cardíaca e função sistólica e diastólica do VE e os genótipos M235T do AGT e I/D da ECA.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Testar a hipótese de que existe associação entre massa ventricular esquerda e o polimorfismo inserção/deleção do gene da enzima de conversão da angiotensina e o polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio.

2.2. Objetivo secundário

Avaliar a existência de associação entre função sistólica do ventrículo esquerdo (analisada pela fração de ejeção) e função diastólica do ventrículo esquerdo (analisada pelo fluxo mitral e pelo Doppler tecidual) e o polimorfismo do gene da enzima de conversão da angiotensina e do gene do angiotensinogênio.

3 MÉTODOS

O presente estudo foi realizado na cidade de Vitória (Espírito Santo) usando a metodologia do Projeto WHO Mônica (WHO: World Health Organization. Mônica: Estudo epidemiológico de monitoramento de tendências e determinantes de doenças cardiovasculares) (Tunstall-Pedoe e cols. 1988). O Projeto Mônica é um grande estudo internacional que tem como principal objetivo avaliar os fatores determinantes de morbidade e mortalidade cardiovascular. O nosso trabalho é um estudo observacional da população urbana de Vitória em conjunto com o Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo-Incor. Foi realizado em duas fases distintas:

Fase I: Ano 1999: Seleção da amostra, avaliação clínica, laboratorial e eletrocardiográfica, avaliação dos fatores de risco para doença arterial coronariana e genotipagem dos indivíduos para polimorfismos do sistema renina-angiotensina.

Fase II: Ano 2004: Reconvocação e reavaliação clínico-laboratorial dos participantes da fase I e realização de ecodoppler cardiograma nos indivíduos que concordaram em participar da segunda fase.

3.1. SELEÇÃO DA AMOSTRA

Fase I do projeto: No ano de 1999, 2044 indivíduos (de uma população de 112.506 pessoas) de ambos os sexos, com idade entre 25 e 64 anos, foram convidados a participar do estudo. Os indivíduos foram escolhidos após uma seleção randômica dos domicílios. Segundo o censo do IBGE (2000), a cidade de Vitória tinha naquele ano uma população de

298.000 habitantes e 142.913 indivíduos na faixa etária do estudo (sendo 45,9 % do sexo masculino e 54,1 % do sexo feminino). Sua área foi dividida em sete regiões administrativas. Dentro de cada região foram sorteados setores censitários, e dentro deles os domicílios. Em cada domicílio sorteado era escolhido o primeiro aniversariante, a partir daquela data, desde que estivesse na faixa etária de 25 a 64 anos. Se não houvesse morador nessa condição, ou se o domicílio sorteado estivesse vazio no momento da visita, era escolhido o domicílio imediatamente a seguir. Dos indivíduos que foram sorteados, 1507 aceitaram participar do estudo e compareceram ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes) para a realização de exames para determinação de risco cardiovascular.

Todos os indivíduos foram submetidos à classificação racial, feita por apenas dois investigadores de acordo com um questionário validado para a população brasileira (Lessa e cols. 1997). Com base nas características fenotípicas (cor da pele, textura do cabelo, formato do nariz, aspecto dos lábios) e na auto-avaliação racial, os indivíduos foram classificados como brancos, negros, mulatos e mestiços.

Os indivíduos foram incluídos no estudo após a assinatura do “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, aprovado previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Biomédico da Ufes. Foram excluídos os indivíduos que não concordaram em participar do estudo.

3.2. AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

3.2.1. Medida da Pressão Arterial

Foi realizada três vezes em cada indivíduo, no período da manhã, por três investigadores diferentes, treinados, que usaram esfigmomanômetro de coluna de mercúrio. As medidas foram feitas no braço não dominante, com o indivíduo sentado, após 5 minutos de repouso e após ter permanecido, pelo menos, durante 30 minutos sem ingerir café e sem fazer uso do tabaco. Foi utilizado manguito apropriado para obesos, quando necessário. A primeira e a quinta fase dos sons de Korotkoff determinaram as pressões sistólica e diastólica, respectivamente. Hipertensão arterial foi definida como pressão sistólica $>$ ou $=$ 140 mmHg e/ou pressão diastólica $>$ ou $=$ 90 mmHg; se o indivíduo relatou estar em uso, mesmo irregularmente, de alguma medicação anti-hipertensiva nas duas últimas semanas, também foi considerado hipertenso.

3.2.2. Avaliação do Perfil Antropométrico

Foi feita de forma sistematizada por apenas um investigador ao longo do estudo. O peso dos indivíduos foi obtido com balança previamente calibrada e com precisão de 0,1Kg. A estatura foi obtida com estadiômetro de parede com precisão de 0,5cm. A classificação de obesidade foi feita pelo índice de massa corpórea (IMC) obtido pela razão entre o peso e o quadrado da estatura. As circunferências da cintura e quadril foram obtidas com trena

metálica na dobra natural da cintura e na região da projeção máxima posterior dos glúteos, respectivamente.

3.2.3. Análise Laboratorial

Foi colhido sangue após jejum de 10 horas para dosagem de glicemia, colesterol total e frações, triglicerídeos, uréia e creatinina.

3.3. AVALIAÇÃO DO PERFIL GENÉTICO

Amostras de 5 ml de sangue foram armazenadas em tubos contendo EDTA. O polimorfismo genético da enzima de conversão da angiotensina foi determinado usando-se three primer system (Evans e cols. 1994), e a variante M235T do gen do angiotensinogênio foi determinada pelo método de reação de polimerase em cadeia (Russ e cols. 1993).

O controle de qualidade dessas análises foi feito selecionando-se 50 amostras que foram genotipadas novamente por três técnicos independentes.

3.4 . RECONVOCAÇÃO

No mês de maio de 2004, os indivíduos participantes da fase I do projeto foram contactados e convidados a voltar ao Hospital Universitário para nova avaliação clínica e laboratorial e realização de exame ecocardiográfico. Da amostra inicial, 682 indivíduos concordaram em retornar para esta segunda fase e assinaram novo “Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido”. Nova avaliação clínica e laboratorial foi realizada de forma semelhante à fase I do projeto.

3.5. AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA

Para quantificação da massa e função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, foram realizados ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler nos 652 indivíduos que concordaram em participar da segunda fase do estudo e que compareceram para a realização do exame.

Os exames do nosso estudo foram realizados entre os meses de junho e dezembro de 2004 e entre os meses de abril e setembro de 2005, num aparelho Acuson-Sequóia do setor de ecocardiografia do Hospital Universitário da Ufes, por um único observador treinado com dez anos de experiência em ecocardiografia, sem conhecimento dos dados clínicos e laboratoriais nem da genotipagem dos indivíduos. As imagens foram obtidas com os participantes em decúbito lateral esquerdo parcial após dez minutos em repouso, nos cortes para-esternal longitudinal e transversal e cortes apical de 4 e 2 câmaras. Somente os exames com visualização adequada das interfaces, que apresentaram visualização simultânea do septo, diâmetro interno do VE e parede posterior, foram considerados adequados para determinar a massa do VE.

As medidas do ventrículo esquerdo foram feitas de acordo com as recomendações da American Society of Echocardiography (ASE) (Sahn e cols. 1978) pelo modo M guiado pelo bidimensional, seguindo o sistema “leading edge methodology” de reconhecimento de interfaces, no qual se

inclui o endocárdio da borda anterior da parede da cavidade a ser medida e não se inclui o endocárdio da borda posterior da estrutura em questão. Os critérios utilizados por essa metodologia são recomendados devido à maior reprodutibilidade entre os observadores (Sahn e cols. 1978). Os diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, espessura do septo interventricular e parede posterior do ventrículo esquerdo foram medidos no final da diástole definida pelo início do QRS pela monitorização eletrocardiográfica simultânea realizada em todos os pacientes. A medida do diâmetro sistólico é feita no momento em que a parede posterior do VE atinge seu ponto mais próximo ao septo. Foi considerado o valor médio de 3 medidas consecutivas.

A massa do VE foi calculada utilizando-se a fórmula da ASE corrigida de acordo com Devereux e cols. (1986):

$$\text{Massa} = 0,8 \{ 1,04 [(\text{SIV} + \text{DDVE} + \text{PP})^3 - \text{DDVE}^3] \} + 0,6 \text{ g}$$

Onde:

SIV = Septo interventricular

DDVE = Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

PP = Parede posterior do ventrículo esquerdo.

Avaliamos correlação interobservador em 35 exames. Os coeficientes de correlação de Pearson interobservador foram 0,94 para septo interventricular e diâmetro diastólico; 0,92 para parede posterior e 0,89 para diâmetro sistólico.

A indexação da massa ventricular foi feita de duas formas. Primeiro dividiu-se a massa pela área de superfície corpórea, de acordo com a Equação de DuBois. Essa forma de indexação é largamente utilizada devido à sua poderosa associação com a massa do VE (Levy e cols. 1987). A segunda forma foi dividir a massa pela altura, pois a indexação pela área de superfície corpórea pode mascarar de forma inapropriada alterações na estrutura cardíaca relacionadas à obesidade (Vasan e cols. 1997). Estudo recente realizado por de Simone e cols. (2005), que avaliou a implicação prognóstica da HVE com diversas formas de indexação da massa ventricular esquerda numa população de 2400 pacientes, concluiu que a indexação da massa do VE pela altura^{2,13} é mais conveniente para identificar prognóstico adverso em indivíduos obesos com HVE.

Como foi previamente citado, a HVE engloba uma ampla interação de variados estímulos entre os quais citamos sobrecarga de pressão ou sobrecarga de volume, que resulta em um largo espectro de possíveis adaptações do VE (de Simone 2004). Esse assunto foi estudado por Ganau e cols. (1992) que classificaram os padrões geométricos de hipertrofia do VE, definindo o valor 0,45 como ponto de corte para a medida da espessura relativa da parede (ERP), calculada como espessura da parede posterior do VE dividida pela metade do diâmetro diastólico do VE medido na diástole. Seguindo esse conceito, em nosso trabalho classificamos o VE nos seguintes padrões geométricos:

- padrão geométrico normal: índice de massa (IM) do VE normal e ERP menor que 0,45;

- padrão de remodelamento concêntrico: IM do VE normal e ERP maior que 0,45;
- hipertrofia concêntrica do VE: IM do VE aumentado e ERP maior que 0,45;
- hipertrofia excêntrica do VE: IM do VE aumentado e ERP menor que 0,45.

A análise desses padrões geométricos de HVE estabelecidos é importante para a avaliação prognóstica. Verdecchia e cols. (1995) demonstraram um pior prognóstico relacionado ao padrão de remodelamento concêntrico do VE.

Para análise estatística, dois pontos de corte foram utilizados para o diagnóstico de HVE:

- índice de massa maior que 110 g/m² em mulheres e 134g/m² em homens segundo recomendações de Devereux e cols. (1984) já bastante estabelecido e difundido na literatura.
- índice de massa maior que 96 g/m² para mulheres e 116 g/m² para homens segundo as recomendações mais recentes de Ilercil e cols. (2001) baseado em estudo realizado na população de índios, brancos e negros americanos já em uso na literatura médica atual.

Para a análise da função sistólica, foi utilizado o cálculo da fração de ejeção de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{FE (\%)} = (\text{VD} - \text{VS}) / \text{VD} \times 100$$

Onde:

FE = Fração de ejeção

VD = Volume diastólico do ventrículo esquerdo

VS = Volume sistólico do ventrículo esquerdo.

Os volumes diastólico e sistólico do VE foram calculados de acordo com Teichholz.

Para a avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, em nosso estudo, realizamos:

a) Análise do fluxo mitral realizada pelo corte apical 4 câmaras, com o Doppler pulsado, com um volume de amostra entre 1 e 2 mm posicionado entre as pontas dos folhetos mitrais (Appleton e cols. 1997). Nenhum ângulo de correção foi utilizado. Com essa técnica foram obtidas as seguintes medidas:

- velocidade de pico no início da diástole (onda E);
- velocidade do fluxo no final da diástole, imediatamente antes da contração atrial (onda A);
- tempo de desaceleração mitral que compreende a rampa do pico de velocidade da onda E até a linha de base do traçado;
- tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) que é o intervalo de tempo entre o fechamento da válvula aórtica e o início do fluxo mitral;
- relação entre os picos de velocidades das ondas E e A: relação E/A.

b) Medidas das velocidades miocárdicas registradas no miocárdio adjacente ao anel mitral, utilizando-se o método de Doppler tecidual (Waggoner e Bierig 2001). Em 392 casos, foram determinadas em apnéia expiratória as

velocidades E' e A' e relação E/ E' na posição septal do anel mitral. Num número menor de casos (299), as mesmas medidas foram feitas na posição lateral do anel mitral. O Doppler tecidual é uma técnica de avaliação miocárdica que provê uma estimativa acurada do relaxamento do ventrículo esquerdo e parece ser relativamente insensível aos efeitos da pré-carga (Garcia e cols. 1998). Além disso, o cálculo da relação onda E/ E' pode ser utilizado como estimativa da pressão capilar pulmonar (Nagueh e cols. 1997).

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis foram apresentadas como médias e desvio-padrão. As freqüências dos alelos e dos genótipos entre os participantes do estudo foram analisadas pelo teste qui-quadrado. Variáveis contínuas foram comparadas pela Anova. Teste qui-quadrado foi utilizado para comparar variáveis categóricas e para estimar o Hardy-Weinberg equilibrium para a distribuição dos genótipos.

Foi feita análise univariada para avaliar associação entre massa de VE e polimorfismo D/I da ECA e polimorfismo M235T do angiotensinogênio e para avaliar associação entre esses polimorfismos e os índices de função diastólica.

O nível de significância estatística considerado foi $p < 0,05$.

O pacote estatístico utilizado foi o Stat View for Windows SAS Institute Inc. versão 5,0.

4 RESULTADOS

Avaliamos ambulatorialmente 682 indivíduos no Centro Biomédico da Ufes e realizamos os ecocardiogramas no Hospital Universitário da mesma instituição. Trinta indivíduos não compareceram para a realização do exame ecocardiográfico. A média de idade da população estudada foi 51 ± 10 anos (27 a 72 anos); sendo 385 (59 %) participantes do sexo feminino.

O valor médio de IMC (índice de massa corpórea) foi $26,5 \pm 4,6\text{g}/\text{m}^2$ e seus valores entre os 3 genótipos da ECA e do angiotensinogênio estudados não apresentaram diferença estatística.

Em nossa amostra, encontramos 20,8% de obesos. O valor médio da relação cintura-quadril foi de 0,88, e não houve diferença estatística entre os 3 genótipos da ECA e do angiotensinogênio analisados.

Entre os exames laboratoriais realizados (glicemia, ácido úrico, colesterol total, LDL e HDL colesterol), também não houve diferença estatística significativa entre os genótipos estudados.

As principais características demográficas, clínicas, antropométricas e laboratoriais dos participantes do estudo em relação aos genótipos da ECA são apresentadas na tabela 1, e as mesmas características em relação aos genótipos do angiotensinogênio são apresentadas na tabela 2.

A distribuição dos genótipos da ECA em nossa amostra foi de 29,1% DD; 55,0% DI e 15,9% II (tabela 3), e sua distribuição em relação aos sexos feminino e masculino é apresentada na tabela 4.

A distribuição dos genótipos do angiotensinogênio foi de 19,8% MM; 42,3 MT e 37,9 TT (tabela 5), e sua distribuição em relação aos sexos feminino e masculino é apresentada na tabela 6.

A pressão arterial sistólica (PAS) média dos indivíduos participantes do estudo foi 130,2 mmHg. A pressão arterial diastólica média foi de 85,4 mmHg. Em nossa casuística, 47,2% dos indivíduos foram classificados como hipertensos.

Em nosso trabalho, não houve associação entre HAS e os genótipos da ECA e do angiotensinogênio estudados (tabelas 7 e 8).

Dos 652 indivíduos que foram submetidos ao ecocardiograma em nosso estudo, 6,7% tinham HVE, segundo critérios ecocardiográficos preconizados por Devereux. Se utilizarmos o ponto de corte mais baixo, proposto por Ilercil e cols. (2001), a prevalência da HVE sobe para 16,5% na população estudada.

Quanto aos parâmetros ecocardiográficos estudados, o valor médio da massa ventricular esquerda foi de 151,4,± 42,9g. O índice de massa do VE médio foi de 87 ± 20,9, quando a indexação foi feita pela área de superfície corpórea. Levando em consideração os 20,8% de obesos em nossa amostra, fizemos também análise da massa indexada pela/altura^{2,13} e, para avaliação da distribuição desses valores, realizamos transformação logarítmica para conseguirmos uma distribuição mais simétrica.

As tabela 9 e 10 apresentam os valores das medidas ecocardiográficas analisadas em nosso trabalho para cada genótipo da ECA e do angiotensinogênio, respectivamente: massa indexada pela área de superfície corpórea, massa indexada pela altura^{2,13}, tempo de relaxamento isovolumétrico, tempo de desaceleração, relação E/A, velocidade de E' em

região septal e lateral do anel mitral ao Doppler tecidual e relação E/ E' em região septal e lateral do anel mitral.

Os valores dos índices de massa para cada genótipo da ECA são apresentados no gráfico 1. Após análise univariada, não foi demonstrada diferença estatística significativa entre os genótipos avaliados. Portanto não houve associação entre os genótipos da ECA e o índice de massa do VE em nosso estudo. Também não houve associação, quando avaliamos fração de ejeção e os vários parâmetros de função diastólica analisados.

Os valores dos índices de massa para cada genótipo do angiotensinogênio são apresentados no gráfico 2. Após análise univariada, não foi demonstrada diferença estatística significativa entre os 3 genótipos.

Quanto aos padrões geométricos do VE, em nosso estudo, houve predominância do padrão normal, como era esperado, para a amostra de uma população geral. Quando consideramos os critérios de Devereux e cols., encontramos 91% com ventrículo de padrão geométrico normal; 4,7% com padrão de hipertrofia concêntrica; 2% com hipertrofia excêntrica e 2,3% com remodelamento concêntrico. Quando utilizamos o ponto de corte de Ilercil e cols., os resultados foram: 81,6% com padrão normal; 14,2% com hipertrofia concêntrica; 2,3% com hipertrofia excêntrica e 2% com remodelamento concêntrico. As frequências e percentagens de cada padrão geométrico encontradas para cada genótipo da ECA e do angiotensinogênio são apresentadas nas tabelas 13 e 14, respectivamente.

Não houve associação entre os padrões geométricos do VE e os genótipos da ECA e do angiotensinogênio estudados.

Tabela 1. Características principais da amostra de acordo com os genótipos da enzima de conversão da angiotensina

VARIÁVEL	TOTAL	DD	DI	II	p
Idade anos	51,4 (10,4)	51,1 (10,4)	51,7 (10,1)	51,0 (11,4)	0,76
PAS mmHg	130,2 (20,2)	130,0 (18,2)	131,1 (20,1)	127,2 (17,7)	0,18
PAD mmHg	85,4 (12,0)	85,4 (11,9)	86,0 (12,1)	83,2 (11,3)	0,11
IMC Kg/m ²	26,5 (4,7)	26,3 (4,5)	26,5 (4,7)	27,2 (4,9)	0,29
Relação C/Q	0,88 (0,30)	0,88 (0,10)	0,89 (0,40)	0,87 (0,10)	0,70
Glicemia mg/dl	96,3 (27,5)	96,5 (29,8)	96,6 (27,9)	95,1 (20,8)	0,90
Acido Úrico mg/dl	5,2 (1,3)	5,2 (1,3)	5,2 (1,3)	5,0 (1,2)	0,25
Colesterol total mg/dl	202,8 (46,0)	202,7 (58,5)	202,4 (39,4)	204,6 (41,1)	0,90
LDL Colesterol mg/dl	124,5 (33,7)	122,2 (32,6)	125,2 (34,3)	126,2 (33,5)	0,53
HDL Colesterol mg/dl	46,3 (11,7)	46,3 (11,7)	45,9 (11,9)	47,6 (11,9)	0,40

Todas as variáveis são médias (Desvio padrão). ECA = enzima de conversão da angiotensina; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; IMC = índice de massa corpórea; Relação C/Q = relação cintura/quadril.

Tabela 2. Características principais da amostra de acordo com os genótipos do angiotensinogênio

VARIÁVEL	TOTAL	MM	MT	TT	p
Idade anos	51,9 (10,4)	51,6 (9,5)	51,7 (10,5)	50,9 (10,6)	0,67
PAS mmHg	130,2 (19,2)	128,9 (18,6)	129,5 (19,3)	131,6 (19,4)	0,34
PAD mmHg	85,4 (12,0)	85,3 (11,3)	85,0 (12,9)	85,8 (11,2)	0,75
IMC Kg/m ²	26,5 (4,7)	26,2 (4,2)	26,3 (4,6)	27,0 (4,9)	0,16
Relação C/Q	0,88 (0,30)	0,88 (0,09)	0,89 (0,45)	0,88 (0,10)	0,58
Glicemia mg/dl	96,3 (27,5)	94,3 (21,0)	96,2 (26,4)	97,6 (31,4)	0,55
Acido Úrico mg/dl	5,2 (1,3)	5,1 (1,3)	5,2 (1,3)	5,2 (1,3)	0,84
Colesterol total mg/dl	202,8 (46,0)	200,6 (40,2)	204,5 (53,2)	202,1 (39,9)	0,70
LDL Colesterol mg/dl	124,5 (33,7)	128,8 (34,0)	125,9 (33,7)	124,4 (33,6)	0,53
HDL Colesterol mg/dl	46,3 (11,7)	45,6 (12,0)	45,6 (10,8)	47,4 (12,4)	0,17

Todas as variáveis são médias (Desvio padrão). PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; IMC = índice de massa corpórea; Relação C/Q = relação cintura/quadril.

Tabela 3. Frequência de distribuição dos genótipos da enzima de conversão da angiotensina

GENÓTIPOS	TOTAL	PERCENTUAL
DD	191	29,1
DI	360	55,0
II	104	15,9

Tabela 4. Frequência de distribuição dos genótipos da enzima de conversão da angiotensina por sexo

GENÓTIPO	SEXO MASCULINO	SEXO FEMININO
DD total (%)	92 (32,3)	99 (26,8)
DI total (%)	156 (54,7)	204 (55,1)
II total (%)	37 (13,0)	67 (18,1)

Tabela 5. Frequência de distribuição dos genótipos do angiotensinogênio

GENÓTIPOS	TOTAL	PERCENTUAL
MM	130	19,8
MT	277	42,3
TT	248	37,9

Tabela 6. Frequência de distribuição dos genótipos do angiotensinogênio por sexo

GENÓTIPO	SEXO MASCULINO	SEXO FEMININO
DD total (%)	67 (23,5)	63 (17,0)
DI total (%)	112 (39,3)	165 (44,6)
II total (%)	106 (37,2)	142 (38,4)

Tabela 7. Frequência de indivíduos hipertensos para cada genótipo da enzima de conversão da angiotensina

GENÓTIPO	HIPERTENSOS	NORMOTENSOS	TOTAL
DD total (%)	89 (46,6)	102 (53,4)	191
DI total (%)	172 (47,8)	188 (52,2)	360
II total (%)	48 (46,2)	56 (53,8)	104

p = 0,94

Tabela 8. Frequência de indivíduos hipertensos para cada genótipo do angiotensinogênio

GENÓTIPO	HIPERTENSOS	NORMOTENSOS	TOTAL
MM total (%)	55 (42,3)	75 (57,7)	130
MT total (%)	127 (45,8)	150 (54,2)	277
TT total (%)	127 (51,2)	121 (48,8)	248

p = 0,22

Tabela 9. Variáveis ecocardiográficas para cada genótipo da enzima de conversão da angiotensina

VARIÁVEL	TOTAL	DD	DI	II	p
Massa/m ²	87 (21)	88 (20)	86,5 (21,9)	87 (19,2)	0,75
Logaritmo (Massa/alt ^{2,13})	1,72 (0,13)	1,73 (0,13)	1,71 (0,13)	1,74 (0,12)	0,22
ERP	0,37 (0,04)	0,36 (0,04)	0,37 (0,04)	0,36 (0,04)	0,41
TRIV ms	76,7 (13,7)	77,7 (13,5)	76,5 (13,8)	75,9 (13,5)	0,50
TD ms	212,6 (44,44)	210,3 (43,6)	214,7 (46,2)	209,6 (39,5)	0,43
Relação E/A	1,12 (0,33)	1,11 (0,33)	1,12 (0,33)	1,15 (0,33)	0,44
ES cm/s	9,9 (2,5)	9,9 (2,9)	9,9 (2,3)	9,9 (2,6)	0,99
E/ES	7,4 (1,87)	7,3 (2,0)	7,4 (1,7)	7,6 (2,0)	0,49
EL cm/s	13,2(3)	13,1 (3,4)	13,3 (2,8)	13,1 (3)	0,74
E/EL	5,5 (1,4)	5,5 (1,5)	5,5 (1,4)	5,6 (1,4)	0,89
Fração ejeção %	71,3 (5,0)	71,3 (5,1)	71,3 (4,9)	71,2 (5,3)	0,98

Todas as variáveis são médias (Desvio Padrão). ECA = enzima de conversão da angiotensina; Massa/m² = massa ventricular esquerda indexada pela área de superfície corpórea; Massa/alt^{2,13} = massa ventricular esquerda indexada pela altura^{2,13}; ERP= Espessura relativa da parede; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico; TD = tempo de desaceleração; E/A = velocidade da onda E/ velocidade da onda A pelo fluxo mitral; ES = velocidade E' na região septal do anel mitral pelo Doppler tecidual em metros/segundos; EL = velocidade E' na região lateral do anel mitral pelo Doppler tecidual em metros/segundos

Tabela 10. Variáveis ecocardiográficas para cada genótipo do angiotensinogênio

VARIÁVEL	TOTAL	MM	MT	TT	p
Massa/m ²	87 (20,1)	88,7 (23,6)	87,4 (20,7)	85,6 (19,7)	0,39
Logaritmo (Massa/alt ^{2,13})	1,72 (0,13)	1,72 (0,13)	1,72 (0,13)	1,72 (0,13)	0,86
ERP	0,36 (0,04)	0,37 (0,04)	0,36 (0,04)	0,37 (0,04)	0,22
TRIV ms	76,7 (13,7)	76,2 (13,0)	76,9 (14,1)	76,8 (13,6)	0,22
TD ms	212,6 (44,4)	219,5 (54,2)	211,5 (40,1)	210,3 (43,2)	0,16
Relação E/A	1,1 (0,33)	1,1 (0,37)	1,1 (0,32)	1,1 (0,33)	0,9
ES cm/s	9,9 (2,5)	9,7 (2,9)	9,9 (2,3)	10 (2,6)	0,77
E/ES	7,4 (1,9)	7,49 (1,8)	7,4 (1,7)	7,4 (2,1)	0,99
EL cm/s	13,2 (3)	12,6 (3,6)	13,3 (2,9)	13,4 (2,9)	0,17
E/EL	5,5 (1,4)	5,8 (1,6)	5,5 (1,4)	5,4 (1,3)	0,24
Fração ejeção %	71,3 (5,0)	71,3 (5,1)	71,3 (4,9)	71,2 (5,3)	0,4

Todas as variáveis são médias (Desvio Padrão). Massa/m² = massa ventricular esquerda indexada pela área de superfície corpórea; Massa/altura^{2,13} = massa ventricular esquerda indexada pela alt^{2,13}; ERP = Espessura relativa da parede; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico; TD = tempo de desaceleração; E/A = velocidade da onda E/ velocidade da onda A pelo fluxo mitral; ES = velocidade E' na região septal do anel mitral pelo Doppler tecidual em metros/segundos; EL = velocidade E' na região septal do anel mitral pelo Doppler tecidual em metros/segundos.

Tabela 11. Frequência de distribuição dos padrões geométricos do ventrículo esquerdo para cada genótipo da ECA pelo critério de Devereux

VARIÁVEL	DD	DI	II
Normal total (%)	163 (29,2)	312 (55,8)	84 (15,0)
HCVE total (%)	9 (31,0)	13 (44,8)	7 (24,2)
Hipertrofia excêntrica total (%)	2 (16,7)	8 (66,6)	2 (16,7)
Remodelamento concêntrico total (%)	3 (21,4)	8 (57,2)	3 (21,4)

p = 0,73

Tabela 12. Frequência de distribuição dos padrões geométricos do ventrículo esquerdo para cada genótipo da ECA pelo critério de Ilercil

VARIÁVEL	DD	DI	II
Normal total (%)	143 (28,5)	283 (56,5)	75 (15,0)
HCVE total (%)	29 (33,3)	42 (48,3)	16 (18,4)
Hipertrofia excêntrica total (%)	2 (14,3)	10 (71,4)	2 (14,3)
Remodelamento concêntrico total (%)	3 (25,0)	6 (50,0)	3 (25,0)

p = 0,60

Tabela 13. Frequência de distribuição dos padrões geométricos do ventrículo esquerdo para cada genótipo do angiotensinogênio pelo critério de Devereux

VARIÁVEL	MM	MT	TT
Normal total (%)	110 (19,7)	235 (42,0)	214 (38,3)
HCVE total (%)	6 (20,7)	12 (41,4)	11 (37,9)
Hipertrofia excêntrica total (%)	3 (25,0)	7 (58,3)	2 (16,7)
Remodelamento concêntrico total (%)	3 (21,4)	5 (35,7)	6 (42,9)

p = 0,85

Tabela 14. Frequência de distribuição dos padrões geométricos do ventrículo esquerdo para cada genótipo do angiotensinogênio pelo critério de Ilercil

VARIÁVEL	MM	MT	TT
Normal total (%)	99 (19,8)	207 (41,3)	195 (38,9)
HCVE total (%)	17 (19,5)	40 (46,0)	30 (34,5)
Hipertrofia excêntrica total (%)	3 (21,4)	8 (57,2)	3 (21,4)
Remodelamento concêntrico total (%)	3 (25,0)	4 (33,3)	5 (41,7)

p = 0,81

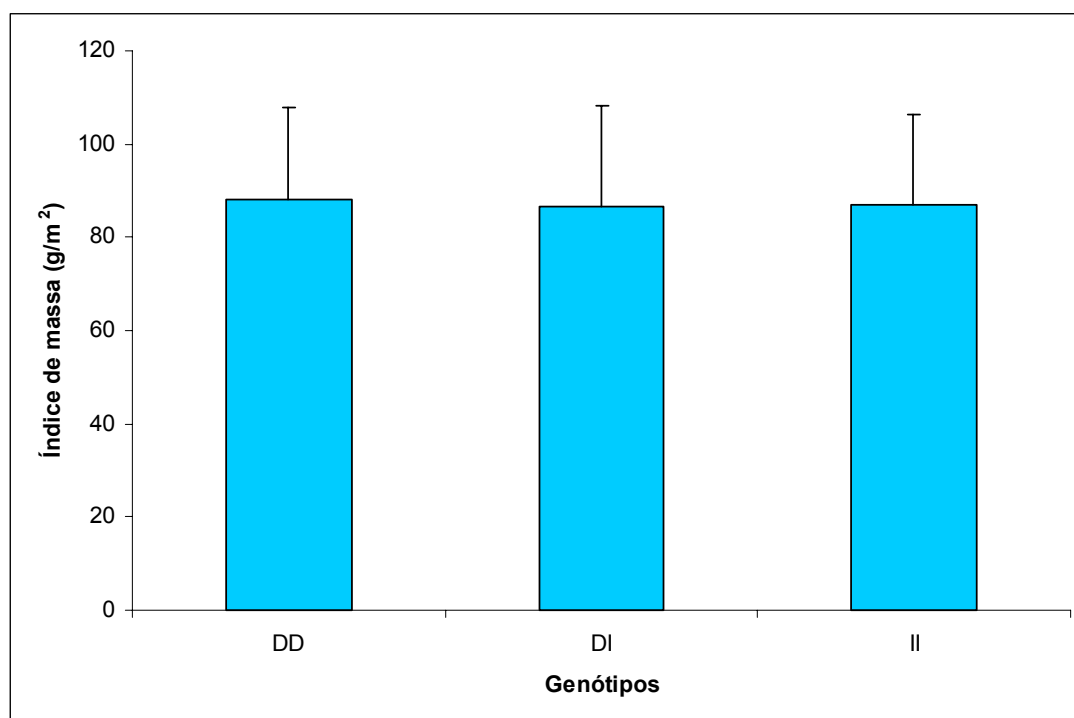


Figura 1. Média e desvio padrão dos índices de massa dos genótipos DD, DI e II da Enzima de conversão da angiotensina.

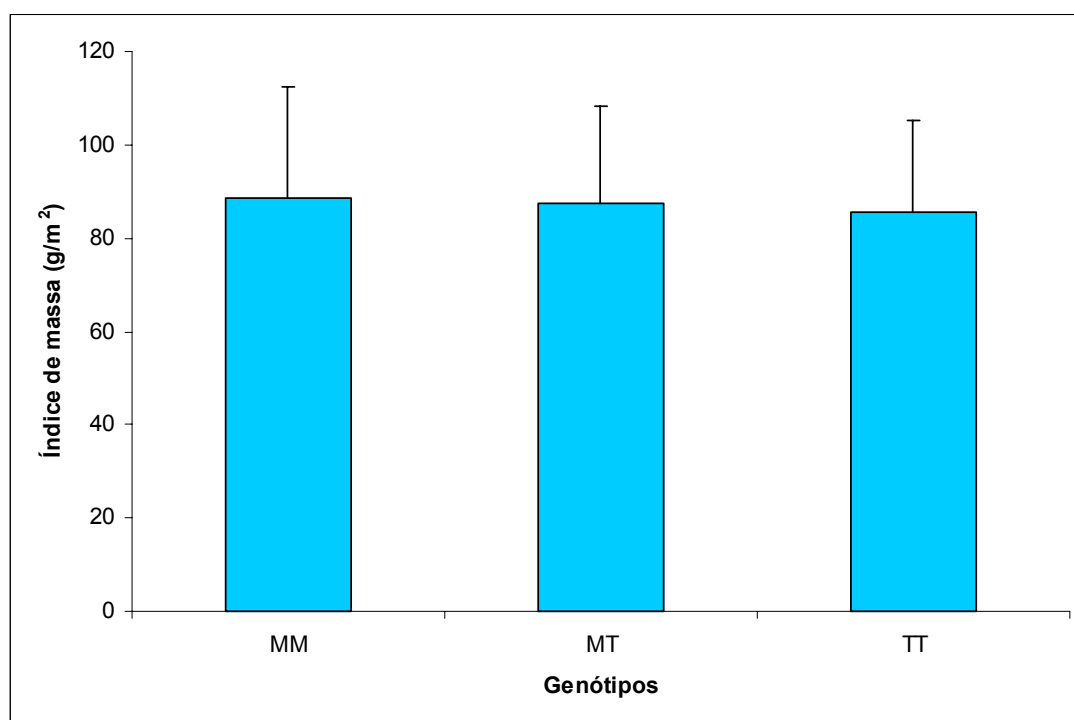


Figura 2. Média e desvio padrão dos índices de massa dos genótipos MM, MT e TT do angiotensinogênio.

5 DISCUSSÃO

Como foi citado previamente, a HVE é um forte e independente fator de risco cardiovascular. Devido ao seu caráter silencioso e cronicamente causar efeitos cardiovasculares deletérios e aumentar o risco de morte súbita, foi recentemente proposto por Gardin e Lauer (2004) que a HVE deva ser considerada uma categoria de doença subclínica. Torna-se, portanto, relevante avaliar os fatores que levam à HVE, devido às suas implicações epidemiológicas e clínicas.

Realizamos ecocardiograma em 652 indivíduos obtidos de forma randômica da população geral da área metropolitana de Vitória (Espírito Santo), com idade média de $51,4 \pm 10,4$ anos com predominância do sexo feminino (59%), e investigamos a existência de correlação entre massa e função do VE e os polimorfismos I/D do gen da ECA e M235T do gen do AGT.

Dos 652 indivíduos que foram submetidos ao ecocardiograma em nosso estudo, 6,7% tinham HVE, segundo critérios ecocardiográficos de Devereux. Essa percentagem sobe para 16,%, quando utilizamos os critérios propostos por Ilercil em seu estudo populacional realizado em 2001 e já em uso em diversos estudos na literatura mais recente. Em outros trabalhos, a prevalência de HVE na população pode alcançar valores de 19% em homens e 16% em mulheres como relatado por Levy e cols. (1987). Embora a razão para essa discrepância entre esses valores não seja clara, ela pode ser explicada, de certa forma, pela natureza multifatorial das causas de hipertrofia miocárdica, e principalmente por se tratar de populações diferentes do ponto de vista geográfico e étnico. Outra possível explicação

pode ser o fato de, nos últimos anos, a tecnologia dos aparelhos de ecocardiograma ter evoluído consideravelmente no que diz respeito à resolução das imagens e à definição das interfaces, e isso pode implicar medidas discordantes entre os estudos.

A HVE é uma resposta homeostática do coração, decorrente de sobrecarga de pressão ou de volume, de perda de massa contrátil (infarto do miocárdio prévio) ou decorrente de mutações genéticas de proteínas contráteis (ou outras) (Hill e cols. 2000). Um dos mecanismos apontados como regulador da hipertrofia é o sistema renina-angiotensina (Lee e Lindpainter 1993).

Embora a hipertensão arterial seja claramente um estímulo importante na patogênese da hipertrofia miocárdica, sua magnitude não apresenta correlação estreita com a massa do VE. Essa dissociação entre a pressão arterial e o grau de hipertrofia miocárdica indica que, junto com o estresse hemodinâmico, outros fatores influenciam a natureza do remodelamento miocárdico durante a patogênese da hipertrofia cardíaca (Lee e Lindpainter 1993). A predisposição genética é um dos fatores não-hemodinâmicos que se correlaciona com essa associação não-linear entre magnitude da hipertensão e grau de HVE (Carluccio e cols. 2001).

Há relatos de vários trabalhos na literatura que foram realizados com o objetivo de elucidar os possíveis mecanismos genéticos que têm influência na HVE. Vários polimorfismos têm sido relatados em gens do SRA e representam fatores genéticos que afetam tanto o sistema circulante quanto o local (Crisan e Carr 2000). Essas variantes genéticas do SRA que levam a

um aumento dos níveis de angiotensina II representam hoje uma área de intensa pesquisa da influência genética na hipertrofia cardíaca, e os resultados desses estudos têm sido contraditórios.

Em nosso trabalho, a distribuição dos genótipos da ECA observada foi de 29,1%; 55,0% e 15,9% para DD, DI e II, respectivamente, muito semelhante às frequências observadas por Lindpaintner e cols. (1996) numa investigação em larga escala numa grande amostra do Estudo Framingham.

Não houve, em nossa amostra, associação entre os genótipos da ECA estudados e hipertensão arterial, o que corrobora os achados prévios de Pereira e cols. (2003) e de Agerholm-Larsen e cols. (2000) que realizaram uma metanálise incluindo 46 estudos com um total de 32715 indivíduos brancos.

Não encontramos tampouco associação entre os genótipos do angiotensinogênio e HAS. A tendência para aumento progressivo da pressão arterial observada no presente estudo comparando-se os genótipos MM, MT e TT, respectivamente, não atingiu significância enquanto que no estudo anterior, quando 1505 indivíduos foram estudados, estes resultados foram significativos enfatizando a dificuldade de se avaliar a contribuição individual de variantes genéticas na determinação de fenótipos complexos.

Em nossa casuística, também não houve associação entre polimorfismo I/D do gen da ECA e hipertrofia miocárdica, tal como ocorreu em estudos anteriores realizados com um número menor de indivíduos como Kupari e cols. (1994) que avaliaram 86 indivíduos normais; Jalil e cols. (1999) que estudaram 117 indivíduos normotensos; Gomez-Angelats e cols.

(2000) que avaliaram 71 pacientes hipertensos e Lopez-Contreras e cols. (2000) que estudaram 82 pacientes com hipertensão arterial. Outro estudo importante devido ao grande número da amostra, que também não encontrou associação entre genótipo I/D da ECA e HVE, foi o trabalho realizado por Lindpaintner e cols. (1996) que avaliaram ecocardiograficamente 2439 indivíduos de raça branca do Estudo Framingham. Nosso trabalho foi realizado em uma região geográfica diferente do estudo de Lindpaintner e cols. e numa população miscigenada que reflete a realidade brasileira.

Ao contrário desses estudos, há também na literatura diversos trabalhos que encontraram associação entre polimorfismo I/D da ECA e HVE (Iwai e cols. 1994, Pontremoli e cols. 1996, Gharavi e cols. 1996, Perticone e cols. 1999, Hernandez e cols. 2003). Esses estudos, porém, foram feitos com um número pequeno de indivíduos, o que limita a avaliação da presença da associação. Outra explicação pode ser o fato de a maioria desses estudos terem avaliado indivíduos com um estímulo hemodinâmico (hipertensão arterial ou atividade física em atletas) que possa ter contribuído para a associação.

Também não encontramos associação entre os genótipos do angiotensinogênio e HVE. Esse achado corrobora resultados de estudos prévios realizados com um número menor de pacientes (Shlyakhto e cols. 2001 e Linhart e cols. 2000).

Outra explicação para os resultados conflitantes com alguns estudos realizados previamente seria a caracterização de hipertrofia cardíaca quando

utilizado o eletrocardiograma, que é um exame complementar de baixa sensibilidade para o diagnóstico de HVE (Hammond e cols. 1988). Schunkert e cols. (1994), num estudo com 1428 indivíduos obtidos por seleção randômica, encontraram associação entre o genótipo I/D da ECA e a hipertrofia cardíaca. Esse trabalho, porém utilizou critérios eletrocardiográficos para caracterizar o fenótipo HVE o que limita a interpretação dos achados. Em nosso estudo, optamos por realizar ecocardiograma nos indivíduos de nossa amostra, por este ser considerado exame de ótima sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da hipertrofia ventricular esquerda e para a quantificação da massa do VE (Devereux e Reichek 1977, Liebson e Savage 1986), e por ser exame já bem estabelecido para determinação da função sistólica (Sahn e cols. 1978) e diastólica do VE (Appleton e cols.1997).

Outro achado importante em nosso estudo foi a ausência de associação entre polimorfismo I/D da ECA e do M235T do angiotensinogênio e função sistólica e diastólica do VE. Nossa análise estatística não encontrou diferença significativa entre os genótipos estudados. A investigação dessa associação é importante pelo fato de a HVE influenciar na estrutura e na função do ventrículo esquerdo. Nosso estudo não concordou com os achados de Clarkson e cols. (1997), que avaliaram 100 indivíduos com hipertensão essencial e evidenciaram associação entre esse polimorfismo e a massa ventricular esquerda e a função diastólica do VE. Por outro lado, concordamos com os resultados de Wong e cols. (1995) que estudaram 92 indivíduos normotensos e hipertensos, brancos, com idade variando entre 30

e 80 anos, e concluíram que as variantes dos genótipos da ACE e do AGT não contribuíram para a disfunção diastólica. Nosso resultado também foi semelhante aos resultados do trabalho realizado por Linhart e cols. (2000), que estudaram 110 indivíduos do sexo masculino normotensos e saudáveis, com idade entre 18 e 34 anos, que foram submetidos à avaliação ecocardiográfica do VE, e concluíram que o polimorfismo I/D do gen da ECA e M235T do gen do angiotensinogênio não são determinantes importantes de estrutura e função do VE. É conhecido que alterações em nível molecular ocorrem com outros componentes do SRA (tais como receptores tipo 1 e 2 da angiotensina II) durante o desenvolvimento da disfunção ventricular esquerda (Davis e cols. 2000). É possível que seja essa uma das justificativas para a ausência de associação entre os genótipos estudados em nosso trabalho e os parâmetros de função ventricular esquerda avaliados.

Existem alguns fatores que podem explicar por que uma associação pode ser vista em uma população e não ser evidenciada em outras. Em epidemiologia genética, a origem da população e os métodos de seleção dos participantes do estudo são pontos críticos, e diferenças nesses fatores podem explicar, pelo menos em parte, os resultados controversos encontrados na literatura (Kauma e cols. 1998).

Embora nossos resultados não tenham associado genótipo da ECA e HVE, há evidências do fator hereditariedade na patogênese da hipertrofia cardíaca, como concluíram Busjahn e cols. (1997) que avaliaram 132 pares de gêmeos, evidenciando a influência do genótipo DD da ECA na espessura

da parede posterior do VE, independentemente da pressão arterial. Nesse mesmo estudo, porém, o polimorfismo M/T do AGT não teve efeito demonstrável nas dimensões cardíacas. Como foi citado anteriormente, outras variantes genéticas podem estar envolvidas no desenvolvimento da HVE.

A busca de polimorfismos genéticos que possam explicar, pelo menos em parte, por que alguns indivíduos têm mais hipertrofia miocárdica independentemente da sobrecarga hemodinâmica é de fundamental importância, pois esses polimorfismos já foram apresentados como preditores para tratamentos específicos como, por exemplo, inibidores da ECA e bloqueadores da angiotensina II (Cadman e cols. 2003). Nosso estudo tentou englobar polimorfismos de dois genes na tentativa de elucidar melhor a influência genética na hipertrofia miocárdica. A principal implicação clínica de estudos dessa natureza é, portanto, o entendimento de como esses polimorfismos podem influenciar a resposta terapêutica às drogas.

Limitações do estudo

Por motivos operacionais, apesar de todos os esforços, não conseguimos alcançar o mesmo número de indivíduos presentes na fase I do Projeto Mônica, realizado no ano de 1999 em Vitória (Espírito Santo). Foi previsto um retorno de aproximadamente 60% dos 1507 participantes iniciais. No final da coleta de dados 682 participantes concordaram em repetir os exames. Apesar disso, o número que conseguimos é bem maior que o da grande maioria dos estudos citados previamente na literatura

médica a respeito do mesmo tema. E numa população miscigenada como a presente na América Latina, é o estudo que tem o maior número de casos.

Na segunda fase do estudo, a amostra não foi representativa da população geral da cidade de Vitória. Houve maior predominância de hipertensos em relação à fase I do projeto. Isso pode ser explicado pela maior tendência dos pacientes considerados doentes de retornar para refazer os exames.

Outra observação importante é o maior número de mulheres no estudo. Isso pode ser devido à predominância de mulheres em relação a homens na cidade de Vitória no último censo geográfico do ano 2000. Esse problema pode ser minimizado fazendo-se as análises estatísticas em separado para cada sexo.

Outra limitação do nosso estudo foi que, embora a avaliação da função diastólica pelo Doppler seja bem estabelecida na literatura, como foi relatado anteriormente, esse método é uma avaliação indireta das propriedades de relaxamento ativo e passivo do miocárdio. Além disso, outros fatores, como frequência cardíaca, idade e condições de pré-carga, podem também alterar os resultados do fluxo transmitral. Tentamos amenizar o problema da frequência cardíaca elevada, realizando os exames de ecocardiograma, após repouso de aproximadamente 10 minutos e com frequência cardíaca abaixo de 100 batimentos por minuto. Incluímos também a análise do fluxo pelo Doppler tecidual registrado no miocárdio adjacente ao anel mitral, pois a análise dos parâmetros de função diastólica por essa

técnica minimiza os efeitos das variações dos parâmetros ao Doppler mitral causados pela idade, além de ser relativamente independente da pré-carga.

Para evitar uma excessiva carga de exames aos indivíduos participantes do estudo, optamos por não realizar a avaliação da função diastólica pelo fluxo venoso pulmonar, pois essa técnica na literatura apresenta menor acurácia preditiva da pressão diastólica final de VE aumentada (Ommen e cols. 2000), e requer um treinamento relativamente longo. Por isso achamos melhor não aumentar o tempo de realização do exame ecocardiográfico em indivíduos que já tinham sido submetidos a uma série de outros exames clínicos e laboratoriais.

6 CONCLUSÕES

- 1- Em nosso estudo, não encontramos associação entre o polimorfismo I/D da enzima de conversão da angiotensina e o polimorfismo M235T do angiotensinogênio e massa ventricular esquerda.
- 2- Não foi encontrada associação entre os parâmetros ecocardiográficos de função ventricular esquerda sistólica e diastólica e os genótipos da ECA e angiotensinogênio avaliados.

7 REFERÊNCIAS

- Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE Gene Polymorphism in Cardiovascular Disease: Meta-Analyses of Small and Large Studies in Whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(2):484-92.
- Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of Left and Right Ventricular Diastolic Function: A Technical Guide for Obtaining Optimal Flow Velocity Recordings. *J Am Soc Echocardiography* 1997;10:271-91.
- Busjahn A, Knoblauch H, Knoblach M, Bohlender J, Menz M, Faulhaber HD, et al. Angiotensin-Converting Enzyme and Angiotensinogen Gene Polymorphisms, Plasma Levels, Cardiac Dimensions. A Twin Study. *Hypertension* 1997;29[part 2]:165-170.
- Cadman P, O'Connor D. Pharmacogenomics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12(1):61-70.
- Carluccio M, Soccio M, De Caterina R. Aspects of gene polymorphisms in cardiovascular disease: the renin-angiotensin system. *Eur J Clin Invest* 2001;31(6):476-88.
- Clarkson PB, Prasad N, MacLeod C, Burchell B, MacDonald TM. Influence of the angiotensin converting enzyme I/D gene polymorphisms on left ventricular diastolic filling in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1997;15(9):995-1000.

- Crisan D, Carr J. Angiotensin I-Converting Enzyme. Genotype and Disease Association. *J Mol Diagn* 2000;2(3):105-15.
- Danser AHJ, Koning MMG, Admiraal PJJ, Sassen LMA, Derkx FHM, Verdouw PD, et al. Production of angiotensin I and II at tissue sites in intact pigs. *Am J Physiol* 1992;263:H429-H37.
- Danser AHJ, Schalekamp MADH, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GAJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme in the Human Heart. *Circulation* 1995;92:1387-8.
- Davis GK, Millner RWJ, Roberts DH. Angiotensin converting enzyme (ACE) gene expression in the human left ventricle: effect of ACE gene insertion/deletion polymorphism and left ventricular function. *Eur J Heart Fail* 2000;2:253-6.
- De Simone G, Kizer JR, Chinali M, Roman MJ, Bella JN, Best LG, et al. Normalization for body size and population-attributable risk of left ventricular hypertrophy. The Strong Heart Study. *Am J Hypertens* 2002;18(2):191-6.
- De Simone G. Concentric or eccentric hypertrophy: how clinically relevant is the difference? [editorial] *Hypertension* 2004;43:714-5.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Hypertrophy: Comparison to necropsy Findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.

- Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Hammond IW, et al. Standardization of M-Mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1222-30.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiography Determination of left ventricular mass in Man. Anatomic Validation of the Method. *Circulation* 1977;55(4):613-8.
- Devereux RB, Roman MJ, Palmieri V, Liu JE, Lee ET, Best LG, et al. Prognostic implications of ejection fraction from linear echocardiographic dimensions: The Strong Heart Study. *Am Heart J* 2003;146:527-34.
- Diet F, Graf C, Mahnke N, Wassmer G, Predel HG, PalmaHohmann I, et al. ACE and angiotensinogen gene genotypes and left ventricular mass in athletes. *Eur J Clin Invest* 2001;31(10):836-42.
- Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12):2201-15.
- Evans AE, Poirier O, Kee F, Lecerf L, McCrum E, Falconer T, et al. Polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease. *Q J Med* 1994;87:211-4.
- Feigenbaum H, Armstrong WS, Ryan T. Echocardiography. 6^a edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2005.

- Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the Heart. A New Therapeutic Target? *Circulation* 2004;109:1580-89.
- Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-8.
- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler Echocardiographic Applications for the Study of Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(4):865-75.
- Gardin JM, Lauer MS. Left Ventricular Hypertrophy: The Next Treatable, Silent Killer? *JAMA* 2004;292(19):2396-8.
- Gharavi AG, Lipkowitz MD, Diamond JA, Jhang JS, Phillips RA. Deletion polymorphism angiotensin-converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;77(15):1315-9.
- Gomez-Angelats E, de la Sierra A, Enjuto M, Sierra C, Oriola J, Francino A, et al. Lack of association between ACE gene polymorphism and left ventricular in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2000;14(1):47-9.
- Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, Lutas EM, Spitzer MC, Crowley JS, et al. The Prevalence and Correlates of Echocardiographic Left Ventricular Hypertrophy Among Employed Patients With Uncomplicated Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(3):639-50.

- Hernandez D, de la Rosa A, Barragan A, Barrios Y, Salido E, Torres A, et al. The ACE/DD genotype is associated with the extent of exercise-induced left ventricular growth in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(3):527-32.
- Hernández D, Lacalzada J, Salido E, Linares J, Barragán A, Lorenzo V, et al. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: Role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int* 2000;58(2):889-97.
- Hill JA, Karimi M, Kutschke W, Davisson RL, Zimmerman K, Wang Z, et al. Cardiac Hypertrophy Is Not a Required Compensatory Response to Short-Term Pressure Overload. *Circulation* 2000;101(24):2863-9.
- Ilercil A, O`Grady MJ, Roman MJ, Paranicas M, Lee ET, Welty TK, et al. Reference Values for Echocardiographic Measurements in Urban and Rural Populations of Differing Ethnicity: The Strong Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14:601-11.
- Iwai N, Ohmichi N, Kinoshita M. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:2622-8.
- Jalil JE, Piddo AM, Cordova S, Chamorro G, Braun S, Jalil R, et al. Prevalence of the angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism, plasma angiotensin converting enzyme activity, and left

ventricular mass in a normotensive Chilean population. *Am J Hypertens* 1999;12(7):697-704.

- Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71:169-80.
- Karjalainen J, Kujala UM, Stolt A, Mantysaari M, Vitasalo M, Kainulainen K, et al. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(2):494-9.
- Kauma H, Ikaheimo M, Savolainen MJ, Kiema TR, Rantala AO, Lilja M, et al. Variants of Renin-angiotensin system genes and echocardiographic left ventricular mass. *Eur Heart J* 1998;19(7):1109-17.
- Kim S, Iwao H. Molecular and Cellular Mechanisms of Angiotensin II – Mediated Cardiovascular and Renal Diseases. *Pharmacol Rev* 2000; 52(1):11-34.
- Kim HS, Lee MM, Oh BH, Kim KI, Han KH, Park SK, et al. Synergistic effect of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene on cardiac hypertrophy. *Int J Cardiol* 2000;72(2):151-61.
- Kimura M, Yokota M, Fujimura T, Kato S, Hirayama H, Tsunekawa A, et al. Association of a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with left-ventricular hypertrophy in Japanese women with

hypertension; multicenter study of 1919 subjects. *Cardiology* 1997;88(4):309-14.

- Kohno M, Yokokawa K, Minami M, Kano H, Yasunari K, Hanehira T, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and regression of left ventricular hypertrophy in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 1999;106(5):544-9.
- Kupari M, Perola M, Koskinen P, Virolainen J, Karhunen PJ. Left ventricular size, mass, and function in relation to angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in humans. *Am J Physiol* 1994;267:H1107-11.
- Lee YA, Lindpainter K. Role of the cardiac rennin-angiotensin system in hypertensive cardiac hypertrophy. *Eur Heart J* 1993;14:42-8.
- Lechin M, Quinones MA, Omran A, Hill R, Yu QT, Rakowski H, et al. Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92(7):1808-12.
- Left ventricular hypertrophy. An underappreciated coronary risk factor [editorial]. *BMJ* 1995;311:273-4.
- Lessa I, Fonseca J. Race, compliance to treatment and/or consultation and control of arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol* 1997;68:443-9.

- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;22:1561-6.
- Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic Criteria for Left Ventricular Hypertrophy: The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987;59:956-60.
- Liao Y, Cooper RS, Mensah GA, McGee DL. Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. *Circulation* 1995;92(4):805-10.
- Liebson PR, Savage DD. Echocardiography in Hypertension: A Review. I. Left Ventricular Wall Mass, Standardization, and Ventricular Function. *Echocardiography* 1986;3(3):181- 217.
- Lindpaintner K, Lee M, Larson M, Rao VS, Pfeffer MA, Ordovas JM, et al. Absence of Association or Genetic Linkage between the Angiotensin-Converting-Enzyme and Left Ventricular Mass. *N Engl J Med* 1996;334(16):1023-28.
- Linhart A, Sedlacek K, Jachymova M, Jindra A, Beran S, Vondracek V, et al. Lack of association of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes polymorphism with left ventricular structure in young normotensive men. *Blood Press* 2000;9(1):47-51.
- Lopez-Contreras J, Blanco-Vaca F, Borrás X, Carreras F, Pons-Llado G, Gallego F, et.al. Usefulness of the I/D angiotensin-converting enzyme

genotype for detecting the risk of left ventricular hypertrophy in pharmacologically treated hypertensive men. *J Hum Hypertens* 2000;14(5):327-31.

- Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, Detection, and Prognosis. *Circulation* 2000;102:470-9.
- Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico – 2000. Características Gerais da População: Resultado da Amostra. Consulta eletrônica. Disponível em : <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em abril de 2005.
- Montgomery H. Should the contribution of ACE gene polymorphism to left ventricular hypertrophy be reconsidered? [editorial]. *Heart* 1997; 77:489-90.
- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
- Nakahara K, Matsushita S, Matsuoka H, Inamatsu T, Nishinaga M, Yonawa M, et al. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene affects heart weight. *Circulation* 2000;101(2):148-51.
- Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler

imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-1797.

- Ortlepp JR, Breithardt O, Ohme F, Hanrath P, Hoffmann R. Lack of association among five genetic polymorphisms of the rennin-angiotensin system and cardiac hypertrophy in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001;141(4):671-6.
- Pereira AC, Mota GFA, Cunha RS, Herkenhoff FL, Mill JG, Krieger JE. Angiotensinogen 235T Allele "Dosage" Is Associated With Blood Pressure Phenotypes. *Hypertension* 2003;41(1):25-30.
- Perticone F, Maio R, Cosco C, Ceravolo R, Iacopino S, Chello M, et al. Hypertensive left ventricular remodeling and ACE-gene polymorphism. *Cardiovasc Res* 1999;43(1):192-9.
- Perticone F, Ceravolo R, Cosco C, Trapasso M, Zingone A, Malatesta P, et al. Deletion Polymorphism of Angiotensin-Converting Enzyme Gene and Left Ventricular Hypertrophy in Southern Italian Patients. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(2):365-9.
- Pontremoli R, Sofia A, Tirota A, Ravera M, Nicoletta C, Viazzi F, et al. The deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. *Jam Soc Nephrol* 1996;7(12):2550-8.

- Post WS, Larson MG, Meyers RH, Galderisi M, Levy D. *Hypertension* 1997;30:1025-8.
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-6.
- Russ AP, Maerz W, Ruzicka V, Stein U, Gross W. Rapid detection of the hypertension-associated Met235->Thr allele of the human angiotensinogen gene. *Hum Mol Genet* 1993;2:609-610.
- Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A.- The Committee on M-Mode Standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations Regarding Quantitation in m-Mode Echocardiography: results of a Survey of Echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;6:1072-83.
- Sasaki M, Oki T, Iuchi A, Tabata T, Yamada H, Manabe K, et al. Relationship between the angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M-mode and pulsed Doppler echocardiographic studies. *J Hypertens* 1996;14(12):1403-8.

- Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35(2):580-6.
- Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population; The Trombo Study. *Eur Heart J* 1999;20(6):429-38.
- Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stander M, Perz S, Keil U, et al. Association Between A Deletion Polymorphism Of The Angiotensin-Converting-Enzyme Gene And Left Ventricular Hypertrophy. *N Engl J Med* 1994;330(23):1634-8.
- Serneri GGN, Boddi M, Coppo M, Chechi T, Zarone N, Moira M, et al. Evidence for the Existence of a Functional Cardiac Renin-Angiotensin System in Humans. *Circulation* 1996;94:1886-93.
- Sethi AA, Nordestgaard BG, Agerholm-Larsen B, Frandsen E, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen Polymorphisms and Elevated Blood Pressure in the General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Hypertension* 2001;37(3):875-81.
- Shlyakhto EV, Shwartz EI, Nefedova YB, Zukova AV, Vinnic TA, Conrady AO. Lack of association of the renin-angiotensin system genes polymorphisms and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Blood Press* 2001;10(3):135-41.

- Singer DRJ, Missouris CG, Jeffery S. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism. What to Do About All the Confusion? *Circulation* 1996;94:236-9.
- Tang W, Devereux RB, Rao DC, Oberman A, Hopkins PN, Kitzman DW, et al. Associations between angiotensinogen gene variants and left ventricular mass and function in the HyperGEN study. *Am Heart J* 2002;143(5):854-60.
- Tuntall-Pedoe H, for the WHO MONICA Project. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988;41:105-14.
- Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141(3):334-41.
- Vasan RS, Larson MG, Levy D, Evans JC, Benjamin EJ. Distribution and Categorization of Echocardiographic Measurements in Relation to Reference Limits. The Framingham Heart Study: Formulation of a Height and Sex-Specific Classification and Its Prospective Validation. *Circulation* 1997;96:1863-73.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:871-8.

- Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler Imaging: A Useful Echocardiographic Method for the Cardiac Sonographer to Assess Systolic and Diastolic Ventricular Function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14(12):1143-52.
- Wong KK, Summers KM, Burstow DJ, West MJ. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes in patterns of left ventricular hypertrophy and in diastolic dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:438-40.