

Paula de Cássia Buck

Correlação entre polimorfismo e atividade da enzima
conversora da angiotensina com o grau de hipertrofia
miocárdica nas formas familiar e não familiar em
pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

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

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Dr. Fábio Fernandes

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

Buck, Paula de Cássia

Correlação entre polimorfismo e atividade da enzima conversora da angiotensina com o grau de hipertrofia miocárdica nas formas familiar e não familiar em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica / Paula de Cássia Buck. -- São Paulo, 2006.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.
Área de concentração: Cardiologia.
Orientador: Fábio Fernandes.

Descritores: 1.Cardiomiopatia hipertrófica 2.Polimorfismo genético 3.Peptidil dipeptidase 4.Hipertrofia ventricular esquerda 5.Genótipo 6.Freqüência do gene 7.Genética

USP/FM/SBD-410/06

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

“Se queremos progredir, não devemos repetir a história, mas fazer uma nova história”

Mahatma Gandhi

DEDICATÓRIA

Ao meu querido esposo, José Roberto

Pelo amor, carinho, amizade, companheirismo, cumplicidade, incentivo, ensinamentos, compreensão nos momentos de ausência pela profissão e ajuda incondicional em todas as etapas da vida. Essa conquista também é sua.

Aos meus pais, Paulo e Rita

Que me deram a vida e nas etapas, dificuldades e tropeços, sacrifícios na formação, sempre me ensinaram a começar de novo, ter iniciativa, perseverança, independência e lutar sempre. Essa conquista também é de vocês.

Ao avô Ulisses (*in memoriam*) e ao meu irmão Paulo (*in memoriam*)

Estão orando e torcendo por mim onde estiverem. A saudade é grande.

Às avós Eliza e Áurea

Pelas orações, compreensão pela ausência e amor nos momentos mais difíceis da minha vida.

Aos meus sogros, Maria e José, ao cunhado Luís, aos enteados, Henrique e Heloisa e aos demais familiares, pelo apoio, incentivo e carinho nessa etapa da vida.

AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Charles Mady

Pelo incentivo em todas as etapas do meu desenvolvimento como ser humano, profissional e pesquisadora, desde o primeiro momento que me recebeu na família “Cardio Geral”, pela confiança em mim depositada – minha gratidão, admiração e respeito.

Ao meu orientador e amigo Dr. Fábio Fernandes

Pela amizade, carinho, incentivo, otimismo, dedicação, bom humor e apoio desde o início dessa fase tão importante e enriquecedora da minha vida.

Ao amigo Dr. Edmundo Arteaga

Não oficialmente, mas de coração e por merecimento – meu co-orientador – que desde a minha seleção, quando dizia ter escolhido “O Ronaldinho da Cardio Geral”, agora promovida a “Ronaldinho Gaúcho”, demonstrou interesse, conhecimento e dedicação para que eu conseguisse realizar esse projeto tão importante da minha vida.

Agradeço pelo apoio e amizade.

Aos amigos Dra. Bárbara M. Ianni, Dr. Félix A. Ramires, Dr. Luciano Nastari, Dra. Vera M. C. Salemi, pela amizade, apoio, compreensão, carinho, bom humor, incentivo, preocupação nos momentos bons e nos difíceis da minha vida pessoal e profissional, por me acolherem na família “Cardio Geral”.

Ao Prof. Dr. Whady Armindo Hueb, pelo apoio, amizade e sugestões, sempre oportunas.

Aos Amigos Dr. Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho e Dr. Afonso Y. Matsumoto, pela colaboração na atualização dos dados ecocardiográficos, bem como pelo apoio, amizade, dedicação e paciência em todo o nosso tempo de convivência.

À amiga Dra. Adriana Paula Tirone, pela amizade dedicada desde as primeiras experiências e viagens, orações, apoio nos momentos difíceis da vida pessoal e profissional. Apesar da distância está sempre presente.

À amiga Lucia Maria de Oliveira, pela amizade, atenção, sabedoria, dedicação, compreensão, perfeccionismo, equilíbrio, paciência e todo tempo dispensado para que concretizasse esse projeto importante da minha vida.

À amiga Simone Alves Dantas, pela amizade, colaboração e tempo dispensado na elaboração da apresentação.

Regina Deladore Batista, Wallace Pimentel de Souza e Daniel Martins Gregio, pela amizade e companheirismo.

Prof. Dr. José Eduardo Krieger, Dr. Alexandre da Costa Pereira, Dra. Edilamar M. Oliveira e Glória de Fátima Mota, pela realização da genotipagem do polimorfismo e dosagem da atividade da enzima conversora da angiotensina, que foi trabalhosa, complexa e dispendiosa, bem como pela oportunidade e conhecimentos transmitidos.

A Julia T. Fukushima, pela grande ajuda na análise estatística.

A Neusa Rodrigues Dini, Juliana Lattari Sobrinho e Eva M. Guiss de Oliveira, pelo apoio e dedicação.

A todos os meus agradecimentos!

SUMÁRIO

| | |
|--|------|
| LISTAS | i |
| Abreviaturas | ii |
| Figuras | iii |
| Gráficos | iii |
| Tabelas..... | iv |
| RESUMO | v |
| SUMMARY..... | viii |
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. OBJETIVOS | 8 |
| 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS | 10 |
| 3.1. Casuística | 11 |
| 3.1.1. Critério de inclusão..... | 11 |
| 3.1.2. Critérios de exclusão..... | 11 |
| 3.2. Métodos | 12 |
| 3.2.1. Ecocardiograma com Doppler | 12 |
| 3.2.2. Determinação do polimorfismo e da dosagem sérica da atividade da ECA | 15 |
| 3.2.3. Análise estatística | 25 |
| 3.2.4. Aspectos éticos | 26 |
| 4. RESULTADOS | 27 |
| 4.1. Epidemiológicos e clínicos | 28 |
| 4.2. Polimorfismo e atividade da ECA..... | 30 |

| | |
|---|----|
| 4.3. Ecocardiográficos | 31 |
| 4.3.1 Hipertrofia e índice de massa do VE | 31 |
| 4.3.2. Variáveis ecocardiográficas em relação ao polimorfismo e atividade da ECA | 36 |
| 5. DISCUSSÃO | 45 |
| Implicações clínicas..... | 51 |
| Limitações do estudo..... | 52 |
| 6. CONCLUSÕES | 53 |
| 7. REFERÊNCIAS..... | 55 |
| APÊNDICES | |

LISTAS

ABREVIATURAS

β -MHC: cadeia pesada da β -miosina cardíaca
AE: átrio esquerdo
alt: altura
ASE: do inglês *American Society of Echocardiography*
CF: classe funcional
CMH: cardiomiopatia hipertrófica
D: deleção
Dd: diâmetro diastólico
DNA: ácido desoxirribonucléico
dp: desvio padrão
ECA: enzima conversora da angiotensina
ECO: ecocardiograma
F: feminino
FE: fração de ejeção
g/m²: gramo por metro quadrado
HVE: hipertrofia ventricular esquerda
I: inserção
IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina
M: masculino
M: média
m²: metro quadrado
mg/dl: miligrama por decilitro
ml: mililitro
mm: milímetro
mmHg: milímetro de mercúrio
MS: morte súbita
N: não
n: número de pacientes
NYHA: *New York Heart Association*
p: valor de significância
PCR: reação em cadeia da polimerase (do inglês *polymerase chain reaction*)
PP: parede posterior
S: sim
Sc: superfície corpórea
SIV: septo interventricular
Tn C: troponina C
Tn I: troponina I
Tn T: troponina T
VE: ventrículo esquerdo

FIGURAS

- Figura 1** – Exemplo da determinação dos genótipos I/D do gene da ECA por PCR 20
- Figura 2** – Triplicata (3 *wells*) da amostra com o tampão e 1 *well* como controle negativo, no qual foi adicionado captopril 23

GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Exemplo de gráfico elaborado a partir da atividade enzimática de um paciente determinada de forma contínua em fluorímetro 24
- Gráfico 2** – Prevalência de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica nas formas familiar e não familiar nos diferentes genótipos 30
- Gráfico 3** – Comparação entre o índice de massa do ventrículo esquerdo e as formas familiar e não familiar 32
- Gráfico 4** – Pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica: formas familiar e não familiar em relação ao índice de massa do ventrículo esquerdo..... 33
- Gráfico 5** – Comparação entre a espessura do septo e as formas familiar e não familiar 34
- Gráfico 6** – Comparação entre a espessura da parede posterior e as formas familiar e não familiar 35
- Gráfico 7** – Distribuição entre os genótipos e o índice de massa do ventrículo esquerdo..... 36
- Gráfico 8** – Distribuição entre os genótipos e a espessura do septo..... 37
- Gráfico 9** – Distribuição entre os genótipos e a espessura da parede posterior 38
- Gráfico 10** – Comparação entre a atividade da enzima conversora da angiotensina e o índice de massa do ventrículo esquerdo 39

| | |
|--|----|
| Gráfico 11 – Comparação entre a atividade da enzima conversora da angiotensina e o índice de massa do ventrículo esquerdo nos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica na forma familiar..... | 40 |
| Gráfico 12 – Comparação entre a atividade da enzima conversora da angiotensina e o índice de massa do ventrículo esquerdo nos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica na forma não familiar..... | 41 |
| Gráfico 13 – Curva de regressão logística para o índice de massa ≥ 190 g/m ² segundo a atividade da enzima conversora da angiotensina em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica na forma familiar e não familiar | 42 |
| Gráfico 14 – Correlação entre a espessura do septo e a atividade da enzima conversora da angiotensina em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica nas formas familiar e não familiar | 43 |
| Gráfico 15 – Correlação entre a espessura da parede posterior e a atividade da enzima conversora da angiotensina em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica nas formas familiar e não familiar | 44 |

TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Caracterização da amostra: dados epidemiológicos e clínicos dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica nas formas familiar e não familiar | 29 |
| Tabela 2 - Média das variáveis: índice de massa do ventrículo esquerdo, septo interventricular, parede posterior e átrio esquerdo nas formas familiar e não familiar | 31 |

RESUMO

Buck PC. *Correlação entre polimorfismo e atividade da enzima conversora da angiotensina com o grau de hipertrofia miocárdica nas formas familiar e não familiar em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

FUNDAMENTOS: O polimorfismo e a atividade da enzima conversora da angiotensina (ECA) contribuem, de forma significativa, na expressão fenotípica e no prognóstico de pacientes com cardiomiopatia. OBJETIVOS: Determinar o polimorfismo da ECA, realizar a sua dosagem sérica e correlacioná-los com o grau de hipertrofia miocárdica e o índice de massa do ventrículo esquerdo em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH) nas formas familiar e não familiar. CASUÍSTICA E MÉTODO: Foram estudados 136 pacientes consecutivos com CMH (69 da forma familiar e 67 da forma não familiar) com média de idade de $40,53 \pm 17,45$ anos, sendo 76 do sexo masculino. Os indivíduos foram submetidos ao ecocardiograma para obtenção das medidas do septo interventricular, parede posterior e massa do ventrículo esquerdo e coleta de sangue para determinação do polimorfismo e dosagem sérica da atividade da ECA. RESULTADOS: Quanto ao genótipo do polimorfismo do gene da ECA, encontramos DD 47(35%), ID 71(52%) e II 18 (13%), sendo que do genótipo DD 34% na forma familiar e 36% na forma não familiar. A média da atividade da ECA foi de 56.414 ± 19.236 para os pacientes com CMH na forma familiar e de 55.085 ± 22.634 para a forma não familiar ($p = 0,714$). A média do índice de massa do ventrículo esquerdo na forma familiar foi 154 ± 63 g/m² e na forma não familiar foi 174 ± 57 g/m² ($p = 0,008$). A média do septo interventricular nas formas familiar e não familiar foi, respectivamente, 19 ± 5 mm e 21 ± 5 mm ($p = 0,020$). A média da parede posterior do ventrículo esquerdo nas formas familiar e não familiar foi, respectivamente, 10 ± 2 mm e 12 ± 3 mm ($p = 0,0001$). Não observamos correlação entre o polimorfismo e o grau

de hipertrofia miocárdica ($p = 0,651$). Houve correlação positiva entre a atividade da ECA e o índice de massa do ventrículo esquerdo ($p = 0,038$). Os pacientes com a forma familiar, pela curva de regressão logística, possuíam o risco de apresentar índice de massa $\geq 190 \text{ g/m}^2$, somente com o dobro do valor da atividade da ECA, quando comparados aos pacientes com a forma não familiar ($p = 0,022$). **CONCLUSÕES:** Não houve diferença estatisticamente significativa entre o genótipo do polimorfismo e da atividade da ECA nos pacientes com CMH nas formas familiar e não familiar. Não houve correlação entre o polimorfismo da ECA e o grau de hipertrofia miocárdica. Houve correlação positiva entre a atividade da ECA e o índice de massa do ventrículo esquerdo.

Descritores: Cardiomiopatia hipertrófica; polimorfismo genético; peptidil dipeptidase A; hipertrofia ventricular esquerda; genótipo; frequência do gene; genética

SUMMARY

Buck PC. *Correlation between polymorphism and activity of the angiotensin converting enzyme with the degree of myocardium hypertrophy in the familial and nonfamilial forms of the hypertrophic cardiomyopathy* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

BACKGROUND: The polymorphism and the activity of the angiotensin converting enzyme (ACE) contributes of significant form in the phenotypic expression and the prognostic of patients with cardiomyopathy. **OBJECTIVES:** To determine the ACE polymorphism and ACE plasma levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in the familial and nonfamilial forms and to correlate it with the degree of myocardium hypertrophy and with the left ventricular mass index. **PATIENTS AND METHODS:** 136 consecutive patients with HCM (69 of familial and 67 of nonfamilial forms) were studied. The mean age was 40.53 ± 17.45 years, 76 were male. The individuals were submitted to the Echo-Doppler for the measurement of interventricular septum, wall thickness and the left ventricular mass index. The blood samples were taken for extraction of the DNA for the polymerase reaction and measurement of ACE plasma levels. **RESULTS:** Regarding the genotype of the ACE gene polymorphism, we found DD 47 (35%), ID 71 (52%) and II 18 (13%), being that of genotype DD 34% in the familial and 36% in the nonfamilial forms. The mean of the activity of the ACE was 56.414 ± 19.236 for the patients with HCM in the familial form and 55.085 ± 22.634 in the non familial form ($p = 0.714$). The mean of the left ventricular mass index in the familial form was 154 ± 63 g/m² and in the nonfamilial form was 174 ± 57 g/m² ($p = 0.0080$). The mean of interventricular septum in the familial and nonfamilial forms was 19 ± 5 mm and 21 ± 5 mm ($p = 0.0200$), respectively. The mean of the wall thickness in the familial and nonfamilial forms was 10 ± 2 mm and 12 ± 3 mm ($p = 0.0001$), respectively. We did not observe correlation between the

polymorphism and the degree of myocardium hypertrophy ($p = 0.651$). A positive correlation between the activity of the ACE and the left ventricular mass index ($p = 0.038$) was observed. In patients with the familial form, using a logistic regression curve, they had the risk to present the left ventricular mass index ≥ 190 g/m², only with the double of the value of the activity of the ACE, when compared with the patients in the nonfamilial form ($p = 0.022$). CONCLUSIONS: There was no difference between the patients with HCM in the familial and nonfamilial forms regarding genotype of the polymorphism and activity of the ACE. There was no correlation between the polymorphism of the ACE with the degree of myocardium hypertrophy. Positive correlation with the activity of the ACE and the left ventricular mass index was observed.

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy; genetic polymorphism; peptidyl-dipeptidase A; hypertrophy left ventricular; genotype; gene frequency; genetics.

1. INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença primária do coração, caracterizada por hipertrofia miocárdica, sem dilatação ventricular, na ausência de outras situações anormais, cardíacas ou sistêmicas, que possam levar à hipertrofia ¹. Na maioria dos casos compromete o ventrículo esquerdo (VE), geralmente de forma assimétrica, com graus variados de gravidade e distribuição ².

A prevalência na população geral é de 0,2% e entre os portadores de cardiopatia é de 0,5% ³. Assim, com base nesta prevalência e na projeção intercensitária da população residente no nosso país em 2006 (186.770.613), temos um valor estimado de 373.541 portadores da doença ⁴.

A mortalidade anual dos pacientes com CMH é de 3%-4%, sendo maior que 6% em crianças ⁵. Quando comparada à de pacientes não selecionados observa-se mortalidade semelhante (0,5%-1,5%) à da população geral adulta ^{6, 7, 8}. No entanto, há subgrupos com maior morbimortalidade que estão relacionados com morte súbita (MS), piora da insuficiência cardíaca e fibrilação atrial com acidente vascular cerebral ⁹. Outros estudos sugerem ser a hipertrofia do VE marcador prognóstico na doença e observaram que a espessura da parede ventricular ≥ 30 mm estava associada com maior incidência de MS na CMH ^{10, 11}.

A CMH é uma doença geneticamente complexa, de evolução e prognósticos variados, apresentada com grande heterogeneidade fenotípica

^{6, 8} que vem suscitando intensa investigação há várias décadas. Teare (1958) ¹² descreveu a CMH em oito pacientes, nos quais observou-se alta incidência de MS, Braunwald *et al.* (1964) ¹³ e Frank *et al.* (1968) ¹⁴ descreveram várias famílias com CMH denotando uma transmissão hereditária da doença. Em 1989 demonstrou-se etiologia ligada a um gene alterado no cromossomo 14 ^{3, 15}.

São conhecidas alterações específicas nos genes codificadores das proteínas sarcoméricas que estão associadas a mudanças na estrutura e função ventricular e são transmitidas de forma autossômica dominante em 60% a 82% dos casos ⁹. As proteínas sarcoméricas envolvidas são: cadeia pesada da β -miosina cardíaca (β -MHC), troponina I (Tn I), troponina T (Tn T), troponina C (Tn C), α -tropomiosina, cadeias leves da miosina reguladora e essencial e proteína C de ligação à miosina cardíaca ^{7, 16}.

As mutações genéticas específicas estão associadas às mudanças em um aspecto particular da função da proteína sarcomérica e podem afetar a ativação dos miofilamentos e a contração. Por exemplo, algumas mutações da cadeia pesada da β -miosina e da troponina T relacionam-se com a maior incidência de morte prematura, quando comparadas a outras mutações ⁶.

Os genes mutantes da cadeia pesada da β -MHC, da proteína C de ligação à miosina e da troponina T respondem por aproximadamente 60%

a 70% dos casos ¹⁷.

Clark *et al.* (1973) ¹⁸ e van Dorp *et al.* (1976) ¹⁹, realizando estudo ecocardiográfico de familiares de pacientes com CMH, demonstraram ser esta doença autossômica dominante, com elevado mas variável grau de penetrância.

A CMH é, provavelmente, a doença cardiovascular mais freqüente transmitida geneticamente ^{12, 17}. Em nosso meio, Tirone *et al.* ²⁰ realizaram o primeiro estudo com enfoque nas alterações genéticas da forma familiar da CMH. Neste estudo demonstrou-se a importância do fator genético relacionado às mutações nos genes da β -miosina e da proteína C de ligação à miosina.

Embora a etiologia seja genética, alguns estudos descrevem também fatores ambientais para explicar a variedade da expressão fenotípica. Estes fatores isolados não ocasionariam a doença, mas afetariam a gravidade. Baseado nestes dados, o polimorfismo deleção/inserção (D/I) do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) aparece na literatura como sendo um importante fator modificador, caracterizado pelos alelos D e I, resultando em três genótipos distintos: II, ID e DD. É descrita prevalência em pacientes com CMH heterozigótica – 50%, homozigótica – 30% e II – 20% que está associada a diferentes níveis plasmáticos da ECA e sua atividade ^{6, 21, 22, 23}.

Observou-se, inicialmente, que a frequência do alelo D estava aumentada somente em famílias com alta incidência de MS e que havia relação com o aumento da hipertrofia cardíaca, demonstrada posteriormente²², sendo mais prevalente em pacientes com CMH quando comparada à dos parentes sem a doença ²⁴.

O genótipo DD é mais freqüente que ID ou II em pacientes de famílias com CMH que nas formas isoladas. É descrito em portadores de CMH com genótipo DD aumento de 6 vezes na massa do VE, quando comparado ao genótipo II. Além disso, o genótipo DD estava associado a maior hipertrofia do VE no septo interventricular, ápice e parede lateral. Na CMH a deleção homozigótica associava-se a maior nível sérico de atividade da ECA, risco adicional para infarto do miocárdio, cardiomiopatia dilatada, gravidade da hipertrofia, incidência de MS e de fibrilação atrial ^{25, 26, 27}. O genótipo DD parece ter papel significativo no grau de penetrância e na expressão fenotípica em pacientes com CMH ⁶.

A literatura mostra diferentes estudos com o polimorfismo da ECA em pacientes com CMH em diversas populações, comparando afetados e seus familiares não afetados e sua associação com as mutações das proteínas sarcoméricas. Concluíram que estes fatores estão presentes e influenciam a expressão fenotípica da hipertrofia e o prognóstico e que o

alelo D e o genótipo DD também são fatores predisponentes para expressar a CMH ^{24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33}.

A ECA participa da conversão da angiotensina I em angiotensina II (ação vasoconstritora) no coração e em outros sistemas e na hidrólise da bradicinina (ação vasodilatadora) ²³. A angiotensina II é um fator mediador importante na hipertrofia miocárdica secundária, no remodelamento pós-infarto do miocárdio e na insuficiência cardíaca. Tem efeito pró-fibrótico no miocárdio e, embora não esteja aumentada no sangue de pacientes com CMH, parece existir uma relação entre o fenótipo e o polimorfismo genético da ECA ³⁴.

A fibrose miocárdica intersticial interfere, principalmente, na contração e relaxamento ventricular e é considerada fator de evolução desfavorável em longo prazo, podendo estar envolvida na gênese da MS na CMH ⁹.

Unverferth *et al.* (1987) ³⁵ encontraram aumento significativo da fibrose no miocárdio dos portadores de CMH, principalmente no septo interventricular (SIV).

Outros estudos sugerem que a fibrose miocárdica é uma das principais causas de disfunção diastólica na CMH. A dilatação atrial, encontrada na grande maioria dos pacientes com a doença, estaria relacionada à diminuição da complacência ventricular e ao grau de fibrose.

Este achado tem importância clínica, pois dados da literatura demonstram que o aumento do diâmetro do AE está relacionado à piora funcional e dos sintomas^{36, 37}.

Sabendo-se dos efeitos da angiotensina II no miocárdio, da evidência da relação entre o fenótipo, do polimorfismo genético da ECA e do fato de não haver dados na literatura demonstrando correlação entre o polimorfismo e a atividade da ECA nas formas familiar e não familiar com o grau de hipertrofia miocárdica houve o interesse em desenvolver o presente estudo.

2. OBJETIVOS

- Determinar o polimorfismo da enzima conversora da angiotensina e realizar a sua dosagem sérica em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica nas formas familiar e não familiar.
- Correlacionar o polimorfismo e a atividade da enzima conversora da angiotensina com o grau de hipertrofia miocárdica e o índice de massa do ventrículo esquerdo.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

Foram selecionados 152 portadores de CMH, consecutivamente, em seguimento no Ambulatório da Unidade Clínica de Miocardiopatias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HC-FMUSP).

3.1.1. Critério de inclusão

- Ecocardiograma da época do estudo com diagnóstico de hipertrofia sem dilatação do VE, com espessamento da parede ventricular >15 mm nos portadores de CMH e >13 mm em familiares ³⁸.

3.1.2. Critérios de exclusão

- Uso de inibidores da ECA e/ou bloqueadores dos receptores tipo 1 da angiotensina II
- Hipertensão arterial (pressão sistólica maior que 139 mmHg e diastólica maior que 89 mmHg) ³⁹
- Co-morbidades (creatinina $\geq 1,5$ mg/dl, glicemia ≥ 126 mg/dl)

A forma familiar foi caracterizada por história de morte súbita, acometimento e/ou diagnóstico de CMH em parentes com menos de 40 anos até o 3º grau de parentesco ³³. Se esses critérios não fossem

encontrados eram definidos como forma não familiar.

Foram selecionados 81 pacientes com a forma não familiar e 71 com a forma familiar.

Dos 81 acometidos da forma não familiar, dez casos foram excluídos por fazerem uso de inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores tipo 1 da angiotensina II, na ocasião da realização do ecocardiograma e da coleta da amostra de sangue, e quatro por não haver alíquota suficiente de soro congelado e/ou DNA. Dos 71 pacientes acometidos com a forma familiar, dois foram excluídos, por não haver alíquota suficiente de soro congelado e/ou DNA.

3.2. Métodos

3.2.1. Ecocardiograma com Doppler

Foi realizado para avaliação da estrutura e função das câmaras cardíacas, com o paciente em decúbito lateral esquerdo, segundo técnica previamente descrita e incluiu análise das imagens nos modos M (unidimensional), bidimensional e análise espectral de fluxos cardíacos segundo a técnica de Doppler. O aparelho utilizado foi da marca *Acuson* modelo *Sequóia.512 (Mountainview, CA)*, utilizando-se transdutor multifrequencial (2-3,5 MHz). Todos os exames foram realizados por dois

observadores distintos e os resultados expressos pela média dos valores, gravados em papel termo-sensível e fitas de videocassete para eventual revisão e arquivados na Unidade Clínica de Miocardiopatias.

As imagens do ventrículo esquerdo, obtidas pela ecocardiografia bidimensional com a utilização de incidências padronizadas, foram utilizadas para avaliar, em tempo real, o padrão de contração regional e global da estrutura ventricular e também para orientar na aquisição do modo M. As medidas das dimensões internas do VE foram obtidas pelo modo M, no final da sístole e final da diástole, com auxílio de registro eletrocardiográfico simultâneo, de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) ³⁸, assim como as medidas das espessuras do septo interventricular e da parede livre no final da diástole. A técnica de Doppler também foi utilizada na detecção e quantificação de regurgitações valvares, assim como na detecção, quantificação e cálculos para a estimativa de gradientes de pressão intraventricular.

As medidas dos diâmetros internos do VE, obtidas no final da sístole e da diástole, permitiram os cálculos da fração de ejeção (em porcentagem), conforme metodologia já estabelecida ⁴⁰. Portanto, as variáveis ecocardiográficas estudadas foram: espessura do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da

diástole na região de maior espessura do ventrículo (em milímetros); diâmetro diastólico do átrio esquerdo (em milímetros) pela fórmula do cubo; diâmetro interno do VE no final da diástole (em milímetros); fração de ejeção do VE, também pela fórmula do cubo; gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo (em milímetros de mercúrio).

Foram utilizados os critérios de normalidade previamente estabelecidos para as medidas das dimensões ventriculares ⁴¹. A fração de ejeção foi considerada normal para valores acima de 0,60. Os valores anormais para septo e parede posterior foram >15 mm para os portadores de CMH e >13 mm para os familiares. O gradiente na via de saída do VE foi considerado significativo quando >30 mmHg.

A massa do ventrículo esquerdo foi obtida com o uso da fórmula:

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

onde:

Dd = diâmetro diastólico do VE, em cm

PP = espessura da parede posterior, em cm

SIV = espessura do septo interventricular, em cm ⁴²

O cálculo da superfície corpórea foi feito com o uso da fórmula:

$$\text{SC (m}^2\text{)} = \text{peso}^{0,425} \times \text{alt}^{0,725} \times 0,00718 \quad ^{43}$$

Posteriormente, foi indexada a massa do VE para a superfície corpórea, com o uso da fórmula:

$$\text{índice de massa do ventrículo esquerdo} = \text{massa/SC (g/m}^2\text{)}$$

3.2.2. Determinação do polimorfismo e da dosagem sérica da atividade da ECA

Foram colhidas amostras de sangue em dois tubos – um seco, para a dosagem sérica da atividade da ECA e outro com EDTA, para determinar o genótipo.

a) Estudo genético

Das amostras de sangue periférico armazenadas em tubos contendo anticoagulante (K3) foi realizada a extração do DNA genômico no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular – InCor - HC-FMUSP.

▪ Extração do DNA

- Material: 8 ml de sangue periférico coletado em tubo contendo K3.
- Hemólise: o sangue total foi transferido para um tubo Falcon de 50 ml, completado para 20 ml com tampão A (1 mM NH_4HCO_3 , 144 mM NH_4Cl), agitado no aparelho *Daigger Vortex Genie 2 TM* (A. Daigger & Co., Inc), sendo a seguir mantido a 4°C durante 10

- minutos e depois centrifugado a 4°C durante 10 minutos a 3000 rpm.
- Lavagem: descartou-se o sobrenadante, sendo a seguir adicionados 20 ml de tampão A e o sedimento leucocitário ressuspenso pela agitação (Vortex), mantido a 4°C durante 10 minutos e centrifugado a 4°C por mais 10 minutos a 3000 rpm.
 - Lise: descartou-se o sobrenadante, ressuspenso-se o sedimento leucocitário em 3 ml do tampão B (10 mM Tris HCl pH 8,0, 400 mM NaCl, 2 mM Na₂EDTA pH 8.0) + 200 µl de sulfato deodecil de sódio 10% + 500 µl de tampão C com proteinase K [2 µl de proteinase K 20 mg/ml diluída em 5 ml de tampão C (50µl de sulfato deodecil de sódio 10%, 2µl de Na₂ EDTA 0,5M pH 8.0, 488 ml de água destilada)] e mantido a 37°C (estufa) por aproximadamente 18 horas.
 - Precipitação: adicionou-se 1 ml de solução D (NaCl 6M), misturou-se vigorosamente durante 1 minuto (Vortex), centrifugou-se a 4°C durante 20 minutos a 3000 rpm, sendo a seguir transferido o sobrenadante para um tubo Falcon de 15 ml, adicionado 1 volume de etanol 100% (mantido a -20°C) e retirou-se o DNA precipitado, sendo transferido para um tubo de 1,5 ml contendo 1 ml de etanol 70% (mantido a -20°C), centrifugou-se a 4°C por 15 minutos a 13500 rpm, descartou-se o sobrenadante e deixou-se secar bem o tubo à temperatura ambiente.
 - Dosagem: para fazer a dosagem do DNA este deve estar solubilizado por 24 horas. Para isso adicionou-se ao DNA 1 ml de TE diluído uma vez (10 mM Tris, 1 mM EDTA, pH=8,0). Em seguida, utilizou-se o espectrofotômetro (*modelo Ultrospec III, da marca Pharmacia LKB*), para estimar a concentração. Foram utilizados 10 µl da solução de DNA e adicionados 990 µl de água ou TE, obtendo-se 1 ml de volume total no tubo de *Eppendorf* de

1,5 ml. Em cada cubeta de quartzo do espectrofotômetro foi colocado o volume total do tubo de *Eppendorf* (que contém o DNA que será dosado) e na cubeta chamada de "branca" utilizou-se o mesmo volume de água ou TE. Foram feitas leituras na densidade óptica (DO) de 260 nm (onde se tem o DNA puro) e 280 nm (onde se tem DNA misturado com RNA) e a relação DO_{260}/DO_{280} deveria estar entre 1,5 a 2,0 para se ter concentração adequada de DNA. A concentração do DNA em ng/ μ l foi estimada da seguinte forma: $DO_{260} \times \text{diluição} \times \text{fator}$, na qual a diluição foi calculada pelo volume total que havia no tubo de *Eppendorf* em μ l dividido pela quantidade da solução de DNA adicionada em μ l, obtendo $1000/10 = 100$. O fator do DNA é sempre 50.

b) Preparo das amostras para realização da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR)

A técnica de PCR consiste da síntese *in vitro* de seqüências definidas de DNA. A reação de síntese é enzimática e necessita de iniciadores (*primers*) que são oligonucleotídeos com cerca de 20 nucleotídeos para a amplificação de regiões específicas do DNA, O fragmento de DNA a ser amplificado, chamado seqüência alvo, é identificado por um par específico de *primers* que flanqueiam a região de interesse ⁴⁴.

A reação de PCR foi utilizada para amplificar a seqüência do gene da ECA. Foi utilizado um par de marcador (*primers*) para o gene completo da ECA (deleção + inserção):

- POLhACE1 – 5' CTG-GAG-ACC-ACT-CCC-ATC-CTT-TCT 3'

- POLhACE2 – 5' GAT-GTG-GCC-ATC-ACA-TTC-GTC-AGA-T 3'.

Foi utilizado um par de marcador (*primers*) para uma fração do gene da ECA (inserção):

- POLhACE3 – 5' TGG-GAC-CAC-AGC-GCC-CGC-CAC-TAC 3'
- POLhACE4 – 5' TCG-CCA-GCC-CTC-CCA-TGC-CCA-TAA 3'.

Para uma amostra colocou-se na placa de PCR 0,4 µl do DNA em solução com concentração de 100 ng/µl, bem no fundo de cada espaço da placa sem contaminar as laterais. Em seguida, preparou-se, em um tubo de *Eppendorf* de 1,7 ml, a mistura para a concentração de 100 ng/µl: 1,8 µl de tampão (250 mM cloreto de potássio (KCl), 12,5 mM cloreto de magnésio (MgCl₂), 50 mM Tris-hydrochloric acid (pH 9,0), 0,5% Triton X-100 e H₂O Milli-Q q.s.p. 13,4 ml) + dNTPs (que são as bases nitrogenadas-A/C/G/T), 0,4 µl do marcador 1 (solução de 5,0 pmole/µl), 0,4 µl do marcador 2 (solução de 5,0 pmole/µl), 0,5 µl de dimetil sulfóxido (solução a 99,5%), 6,5 µl de H₂O Milli-Q e 0,06 µl de Taq DNA polimerase (concentração de 5 U/µl).

Desta mistura distribuíram-se 9,6 µl em cada poço da placa de PCR (que já continha 0,4 µl do DNA), totalizando um volume final de reação

de 10 μ l (a concentração desta mistura no volume final de 10 μ l é de 50 mM de cloreto de potássio, 2,5 mM de cloreto de magnésio, 10 mM de Tris base pH 9,0, 0,1% Triton X-100 e 0,05 μ M de cada um dos dNTPs) ⁴⁵.

Colocou-se a placa de PCR no aparelho termociclador (*PTC-225/Peltier Thermal Cycler, da marca MJ Research Inc, Watertown, Massachussets, USA*), com a seguinte programação: um ciclo a 94°C por 1 min, 30 ciclos a 92°C por 30 segundos, 58°C por 3 min, 72°C por 1 min e um ciclo a 72°C por 10 min para o gene completo da ECA (deleção e inserção).

Como controle negativo usamos uma amostra com ausência de DNA. Após o término da reação, as amostras do PCR foram analisadas por eletroforese em gel de agarose de 1% ⁴⁶.

As amostras genotipadas como DD foram submetidas a uma segunda reação de PCR com a seguinte programação: um ciclo a 94°C por 1 min, 30 ciclos a 92°C por 30 segundos, 69°C por 3 min, 72°C por 1 min e um ciclo a 72°C por 10 min para confirmação do genótipo DD.

Como controle positivo, usamos uma amostra sabidamente II e como controle negativo usamos uma amostra com ausência de DNA. Após o término da reação as amostras do PCR foram analisadas por eletroforese

em gel de agarose de 1,8% e somente as amostras que continham o alelo I foram amplificadas (figura 1).

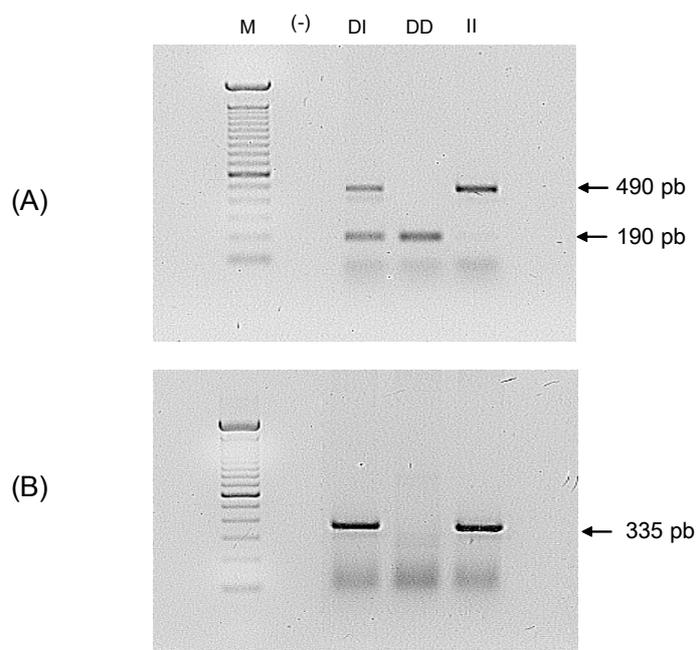


Figura 1 - Exemplo da determinação dos genótipos I/D do gene da ECA por PCR.

Gel de agarose 1% (A) e 1,8% (B) corado com brometo de etídeo

- (A): reação de PCR com utilização dos *primers* 1 e 2; M - marcador de peso molecular (100 pb DNA *ladder* / GIBCO BRL); (-) - controle negativo; DI - genótipo DI (190 pb e 490 pb); DD - genótipo DD (190 pb); II - genótipo II (490 pb);
- (B): reação de PCR com utilização dos *primers* 3 e 4; o produto de amplificação de 335 pb corresponde à região do gene que contém a inserção

b.1) Preparo do gel de agarose 1% e 1,8%

Para a concentração de 1% pesou-se 1,0 g de agarose e para a de 1,8% pesou-se 1,8 g; a seguir adicionou-se 100 ml de TAE (40 mM Tris-acetato, 1mM EDTA, pH=8,0). Dissolveu-se no aparelho de microondas com potência máxima por 3 min, adicionou-se 50 µl de brometo de etídeo (1 mg/ml), homogeneizou-se levemente e em seguida colocou-se a solução em placa de acrílico até a sua polimerização completa. Montou-se o gel em uma cuba horizontal de eletroforese, adicionando-se 500 ml de TAE diluído uma vez. A cuba que contém o gel foi, então, ligada a uma fonte de eletroforese (*GIBCO BRL Programmable Power Supply, modelo 4001P da marca Life Technologies*), com voltagem fixada em 100 Volts. Foram aplicados 12 µl das amostras, correndo-se o gel por 1 hora (o que determina o tempo de corrida é o tamanho do fragmento amplificado na reação de PCR).

b.2) Preparo das amostras do produto de PCR

Utilizou-se um corante chamado *running buffer* com a seguinte composição: 30% de glicerol, 0,25% de azul de bromofenol e 0,25% de xileno cianol e H₂O deionizada q.s.p. para 10 ml.

Para preparar as amostras a serem analisadas colocou-se 10 μl do produto de PCR e 2 μl de *running buffer*, obtendo-se assim um volume final de 12 μl . Em um tubo à parte foi feito o marcador com a seguinte composição: 1 μl de 100 *bp ladder* (250 ng), 0,9 μl de TE (10 mM Tris, 1 mM EDTA, pH = 8,2) diluído uma vez e 2 μl de *running buffer*. As amostras foram centrifugadas rapidamente e, a seguir, aplicou-se o volume total das amostras e do *ladder* 100 bp (12 μl) nos poços do gel. Deixou-se correr por 1 hora.

Em seguida foi retirado o gel da cuba e colocado no aparelho *Eagle Eye™ II (Stratagene®)*, que funciona com a emissão de raios ultravioleta (UV) que ao incidir no brometo de etídeo emite fluorescência captada por uma máquina fotográfica, transformando-a em imagem real.

Desta forma conseguimos analisar e genotipar cada indivíduo.

c) Dosagem sérica da atividade da ECA

Para o ensaio foram utilizados 3 μl de soro mantidos sob incubação a 4°C com uma solução de Abz-FRK (Dnp) P-OH (Abz = ácido ortho-aminobenzóico; Dnp = dinitrophenil) 15 μM em tampão (Tris-HCl 1 mM, NaCl 50 mM e ZnCl₂ 10 μM), em triplicata num volume final

de 200 μ l. Como controle negativo, a hidrólise do Abz-FRK(Dnp)P-OH foi abolida no homogeneizado de soro por 0,5 M de captopril (figura 2).

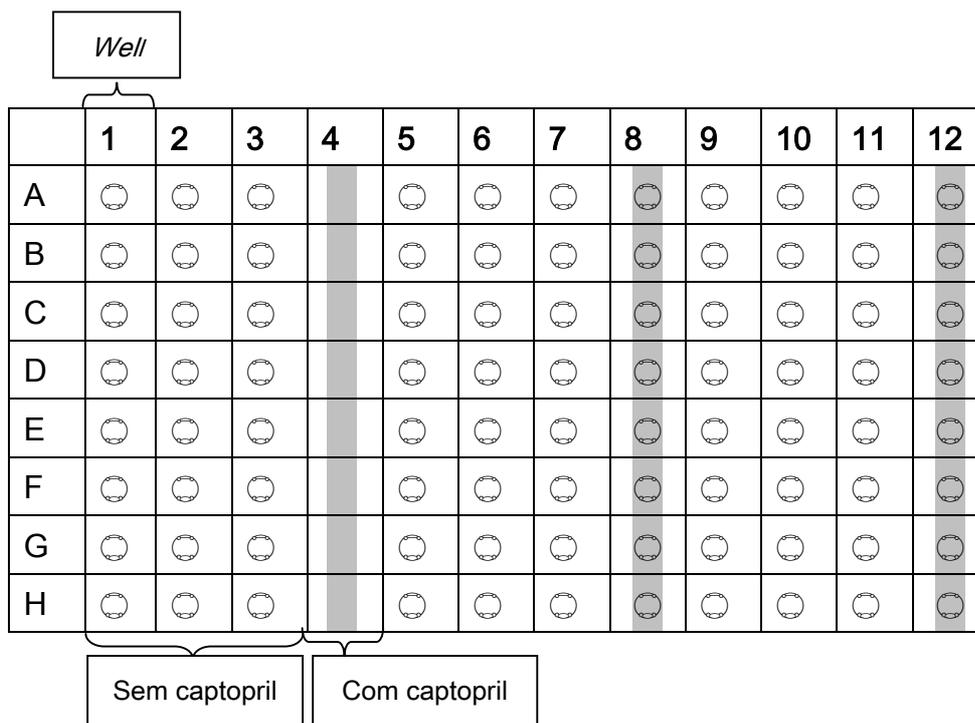


Figura 2 – Triplicata (3 *wells*) da amostra com o tampão e 1 *well* como controle negativo, no qual foi adicionado captopril

Numa segunda etapa a atividade enzimática foi determinada de forma contínua em fluorímetro ($\lambda_{em} = 420\text{nm}$ e $\lambda_{ex} = 320\text{ nm}$), isto é, medindo-se a fluorescência por 60 minutos (uma leitura por minuto), no aparelho *Wallac Victor 2 1420 Multilabel Counter (Perkin Elmer Life Sciences)*. Este método se baseia na utilização de um substrato fluorescente (Abz-FRK(Dnp)P-OH) que é clivado com alta afinidade pela

ECA ($K_{cat}/K_m = 45,4 \cdot 10^{-4} \cdot s^{-1}$)⁴⁷. Como controle negativo, a hidrólise do Abz-FRK(Dnp)P-OH foi abolida no homogeneizado de soro por 0,5 M de captopril.

A partir da leitura das amostras foi obtida uma curva de fluorescência por unidade de tempo e a inclinação desta curva resultou na atividade da ECA, que foi convertida em μmol de substrato hidrolisado por minuto (gráfico 1).

A atividade da ECA está expressa em $\text{uF} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$.

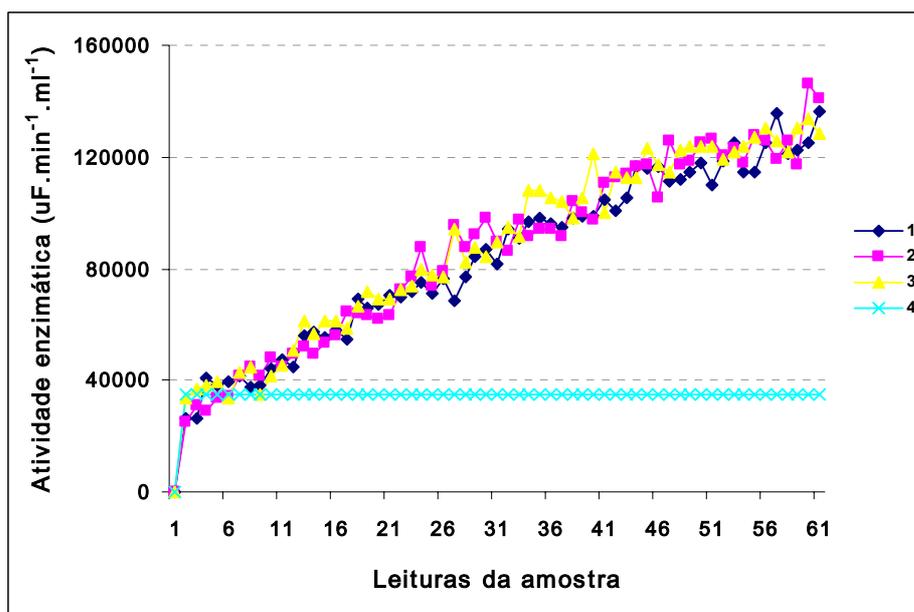


Gráfico 1 – Exemplo de gráfico elaborado a partir da atividade enzimática de um paciente determinada de forma contínua em fluorímetro ($\lambda_{em} = 420\text{nm}$ e $\lambda_{ex} = 320\text{ nm}$), isto é, medindo-se a fluorescência por 60 minutos (uma leitura por minuto)

3.2.3. Análise estatística

As variáveis qualitativas foram apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação destas variáveis com a massa do VE >190 g/m² foi avaliada com o teste qui-quadrado. A correlação das medidas ecocardiográficas com o polimorfismo e a atividade da ECA foi feita pelo teste de Spearman.

As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo média, desvio padrão, valores mínimos e máximos. As médias foram comparadas com o teste t-Student. As variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada foram utilizadas no ajuste do modelo de regressão logística.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes ⁴⁸.

3.2.4. Aspectos éticos

Este trabalho foi aprovado pela Comissão Científica do InCor-HC-FMUSP (SDC – 1387/98/082, reaberto em 2005) e pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq nº 360/98).

Todos os pacientes que participaram deste estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido após esclarecimento verbal sobre os objetivos e detalhes do estudo (conforme resolução do Conselho Nacional de Saúde 196, de 10/10/1996).

4. RESULTADOS

4.1. Epidemiológicos e clínicos

Foram avaliados 136 pacientes portadores de CMH, sendo 69 (50,74%) com a forma familiar e 67 (49,26%) com a forma não familiar.

A média da idade foi de 40,53 anos (variando de 3 a 96 anos; dp = 17,45), sendo 76 (55,88%) do sexo masculino e 60 (44,12%) do feminino.

Em relação à classe funcional da *New York Heart Association* (CF NYHA), 72 pacientes (54,14%) encontravam-se em CF I, 47 (35,34%) em II, 12 (9,02%) em III e 2 (1,50%) em IV.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre as formas familiar e não familiar com relação às variáveis gênero, idade e CF (tabela1).

Tabela 1 - Caracterização da amostra: dados epidemiológicos e clínicos dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica nas formas familiar e não familiar

| Variáveis | Forma | | p | |
|--------------|----------|--------------|----------|-------|
| | familiar | não familiar | | |
| n | 69 (51%) | 67 (49%) | - | |
| Idade (anos) | 38 ± 18 | 43 ± 7 | 0,062 | |
| Sexo | M | 35 (51%) | 41 (61%) | 0,219 |
| | F | 34 (49%) | 26 (39%) | 0,219 |
| CF | I | 35 (51%) | 38 (57%) | 0,281 |
| | II | 29 (42%) | 20 (30%) | 0,281 |
| | III | 4 (6%) | 8 (12%) | 0,281 |
| | IV | 1 (1%) | 1 (1%) | 0,281 |

4.2. Polimorfismo e atividade da ECA

Quanto ao genótipo do polimorfismo do gene da ECA, encontramos o seguinte resultado: DD 47 (34,81%), ID 71(51,85%) e II 18 (13,33%), sendo que do genótipo DD 34% na forma familiar e 36% na forma não familiar (gráfico 2).

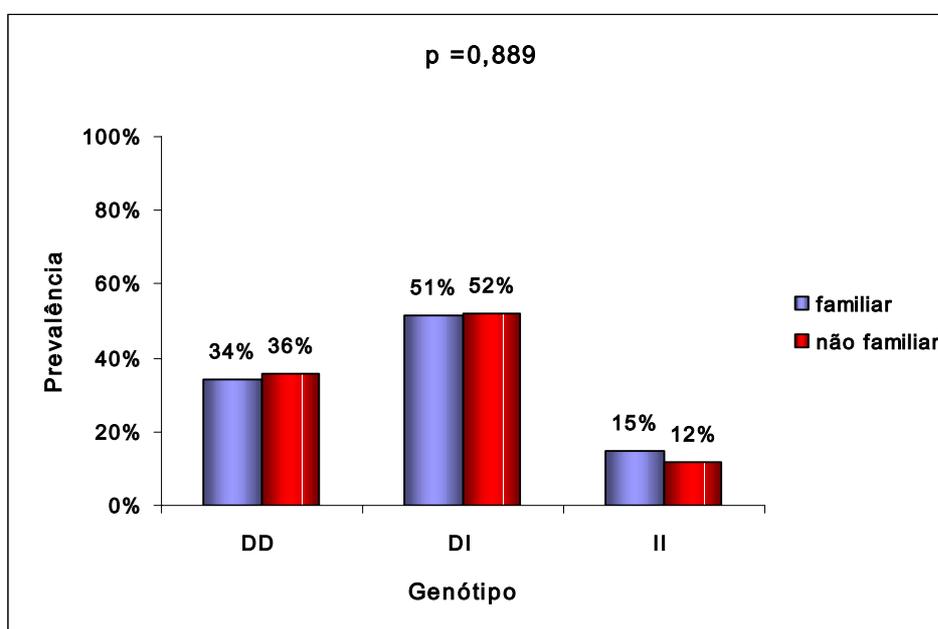


Gráfico 2 – Prevalência de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica nas formas familiar e não familiar nos diferentes genótipos

A média da atividade da ECA foi 56.414 para os pacientes com CMH na forma familiar (variando de 8.397 a 98.946; dp = 19.236), e na forma não familiar foi 55.085 (variando de 3.539 a 100.007; dp = 22.634) (p = 0,714).

4.3. Ecocardiográficos

4.3.1 Hipertrofia miocárdica e índice de massa do VE

A média do índice da massa do VE foi 164 g/m² (variando de 76 a 474; dp = 61). A média do índice da massa do VE para os pacientes com CMH na forma familiar foi 154 g/m² (variando de 76 a 374; dp = 63) e na forma não familiar foi 174 g/m² (variando de 98 a 474; dp = 57) (p = 0,0080). A média do septo foi 19 mm para os pacientes com CMH na forma familiar (variando de 13 a 39; dp = 5) e na forma não familiar foi 21 (variando de 13 a 41; dp = 5) (p = 0,020). A média da parede posterior para os pacientes com CMH na forma familiar foi 10 mm (variando de 6 a 19; dp = 2) e na forma não familiar 12 mm (variando de 7 a 22; dp = 3) (p = 0,0001).

A tabela 2 mostra as médias das variáveis ecocardiográficas nas formas familiar e não familiar.

Tabela 2 - Média das variáveis: índice de massa do ventrículo esquerdo (VE), septo interventricular (SIV), parede posterior (PP) e átrio esquerdo (AE) nas formas familiar e não familiar

| Variáveis | Forma | | | | p |
|---|----------|----|--------------|----|--------|
| | familiar | | não familiar | | |
| | média | dp | média | dp | |
| Índice de massa do VE (g/m ²) | 154 | 63 | 174 | 57 | 0,0080 |
| SIV (mm) | 19 | 5 | 21 | 5 | 0,0200 |
| PP (mm) | 10 | 2 | 12 | 3 | 0,0001 |
| AE (mm) | 42 | 8 | 44 | 9 | 0,5247 |

A forma não familiar apresentou maior índice de massa do VE, quando comparada à forma familiar, sendo estatisticamente significativa ($p = 0,0008$; gráfico 3).

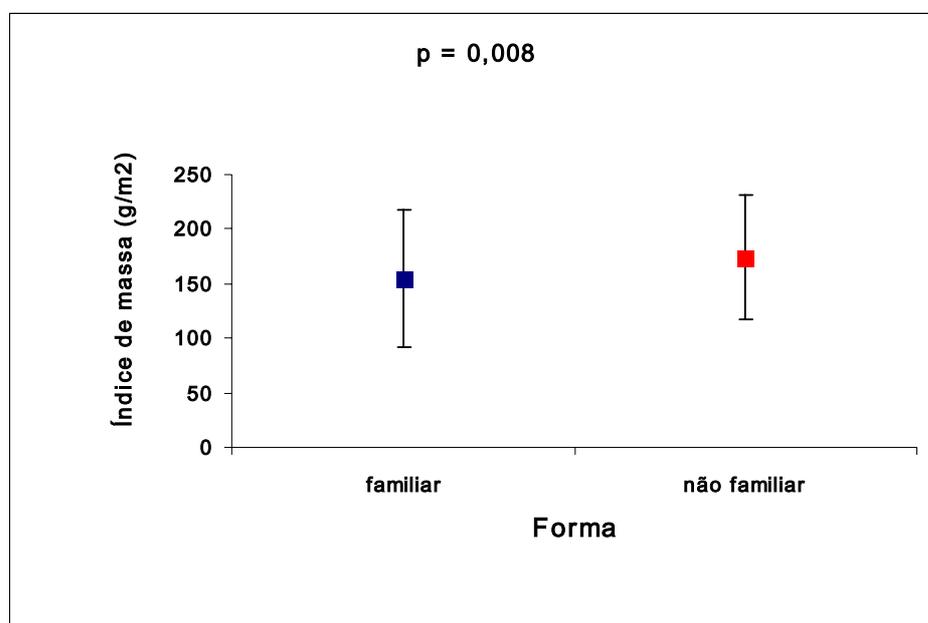


Gráfico 3 – Comparação entre o índice de massa do ventrículo esquerdo e as formas familiar e não familiar

Na forma familiar havia 13 pacientes (19%) e na forma não familiar 22 (33%) com o índice de massa do VE ≥ 190 g/m² ($p = 0,04$; gráfico 4).

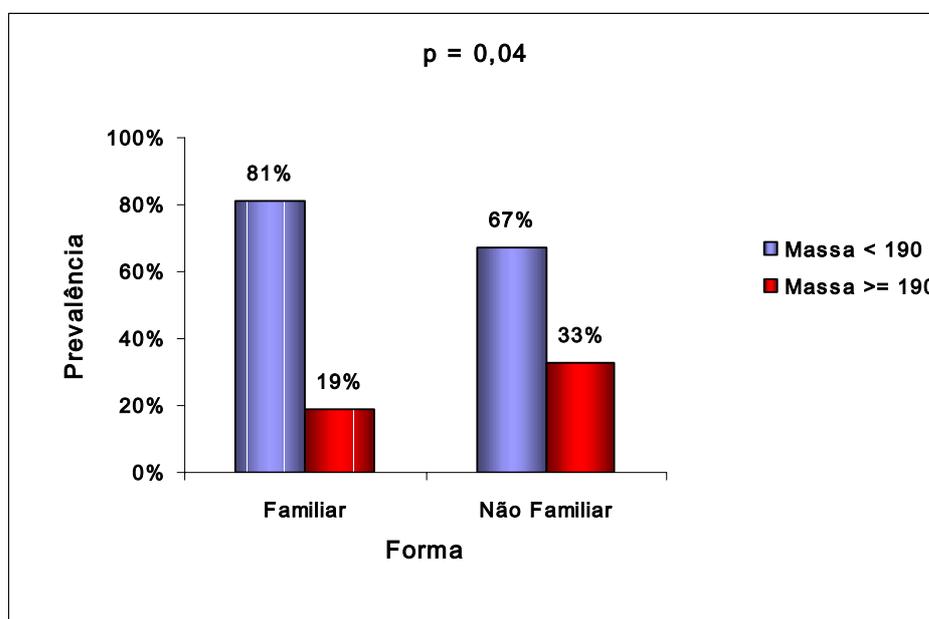


Gráfico 4 – Pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica: formas familiar e não familiar em relação ao índice de massa do ventrículo esquerdo

A forma não familiar apresentou maior grau de hipertrofia quando comparada à forma familiar sendo estatisticamente significante ($p = 0,018$; gráfico 5).

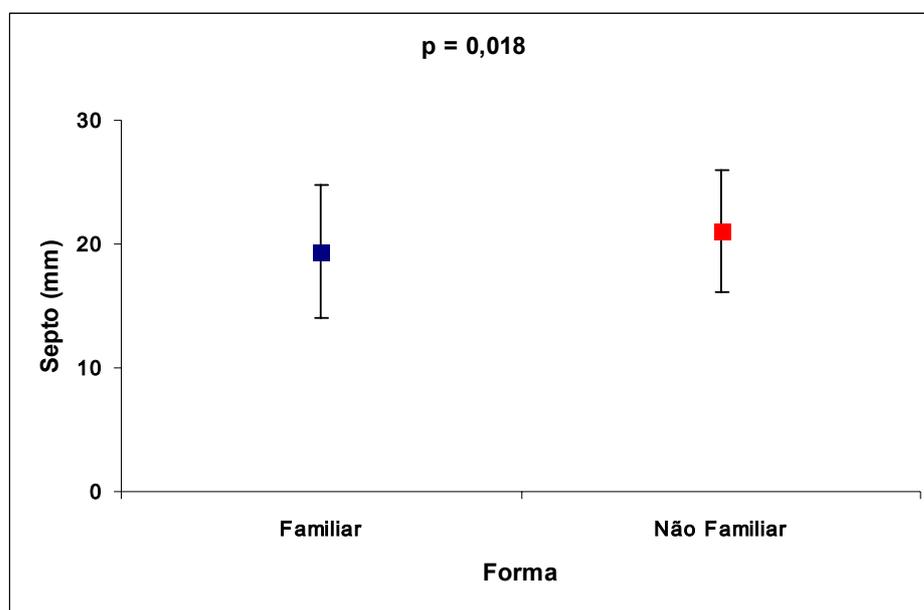


Gráfico 5 – Comparação entre a espessura do septo e as formas familiar e não familiar

A forma não familiar também apresentou maior espessura da parede posterior quando comparada à forma familiar, sendo estatisticamente significativa ($p = 0,0001$; gráfico 6).

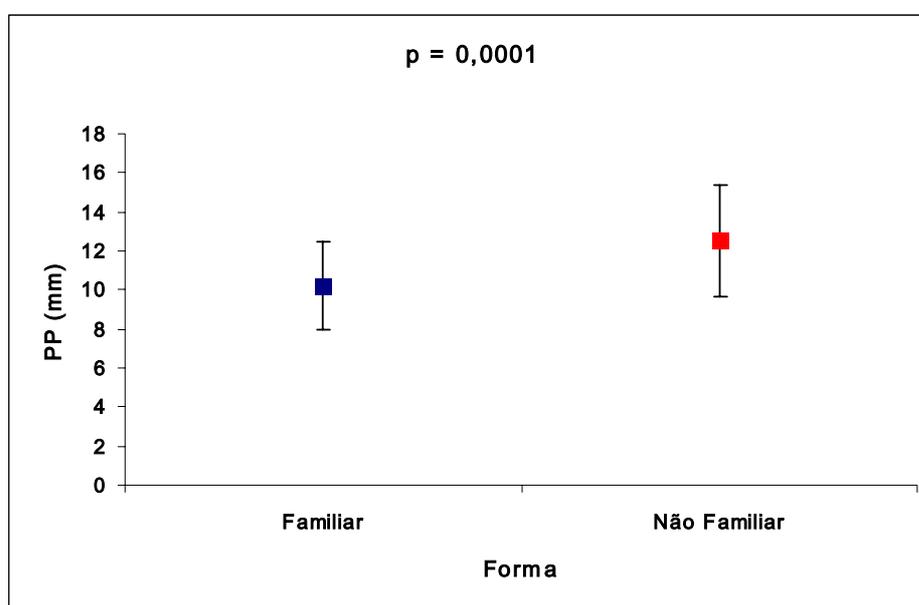


Gráfico 6 – Comparação entre a espessura da parede posterior e as formas familiar e não familiar

4.3.2. Variáveis ecocardiográficas em relação ao polimorfismo e atividade da ECA

A distribuição entre os três tipos de genótipo (DD, ID e II) e o índice de massa do VE não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,691$; gráfico 7).

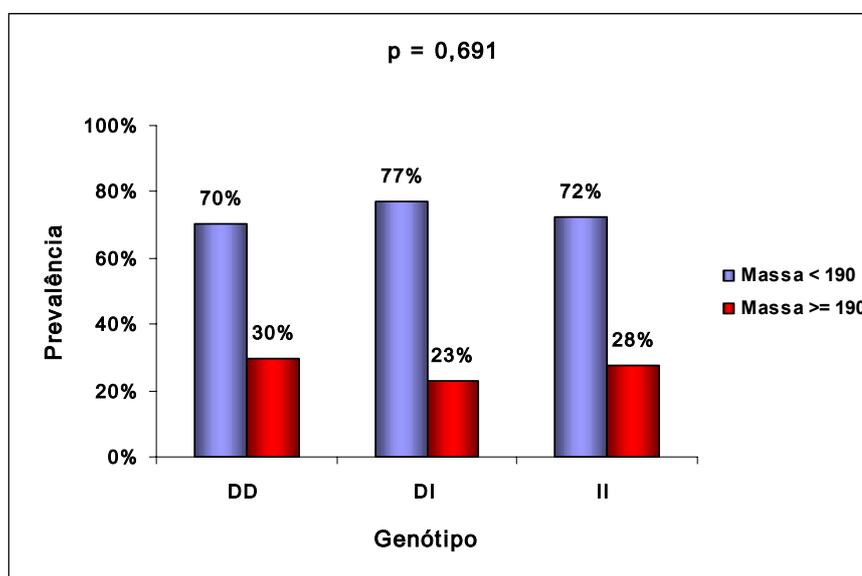


Gráfico 7 – Distribuição entre os genótipos e o índice de massa do ventrículo esquerdo

A distribuição entre os três tipos de genótipo (DD, ID e II) e a espessura do septo não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,651$; gráfico 8).

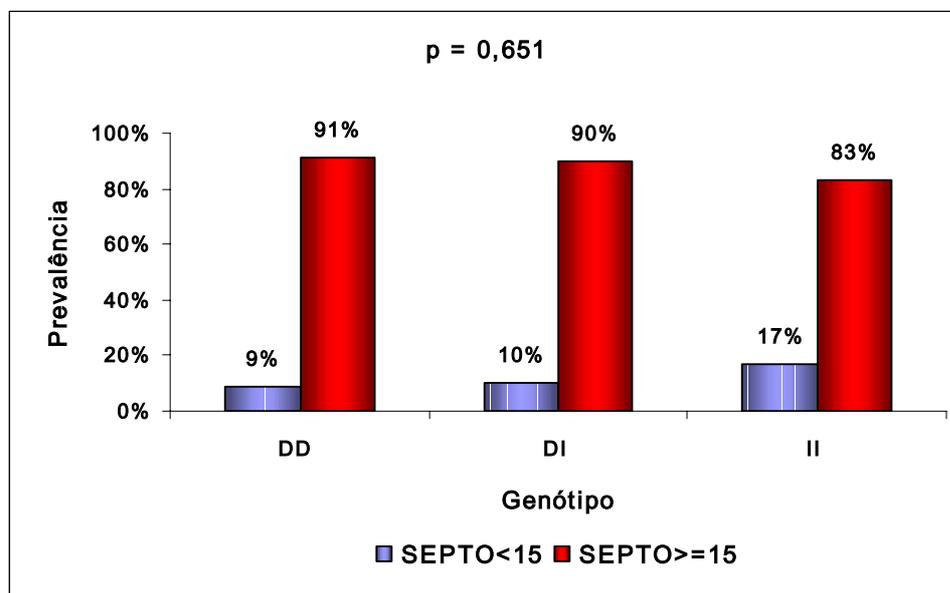


Gráfico 8 – Distribuição entre os genótipos e a espessura do septo

A distribuição entre os três tipos de genótipo (DD, ID e II) e a espessura da parede posterior não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,799$; gráfico 9).

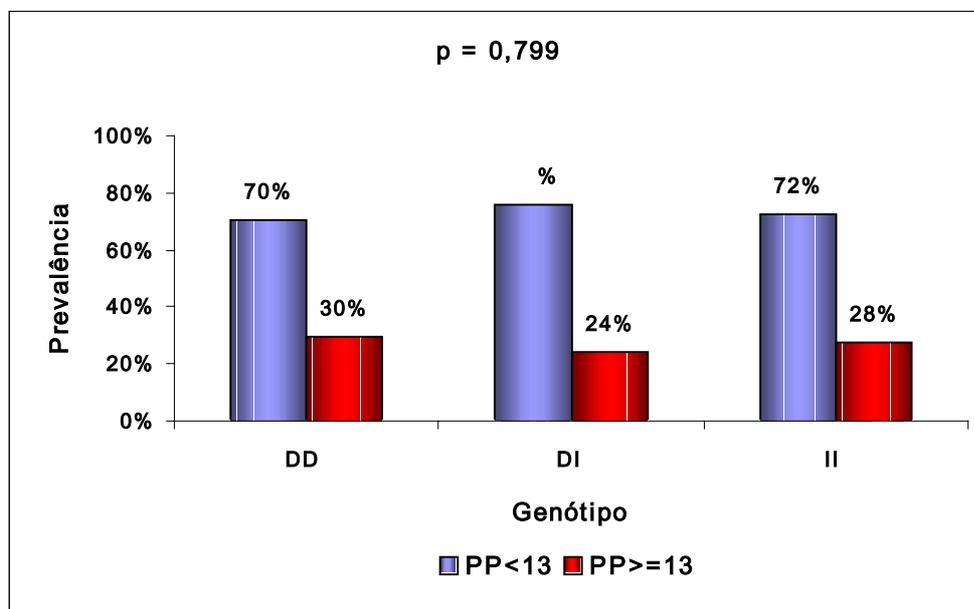


Gráfico 9 – Distribuição entre os genótipos e a espessura da parede posterior

A atividade da ECA em relação ao índice de massa do VE demonstrou que os pacientes com maior atividade da ECA apresentavam maior índice de massa do VE ($p = 0,038$; gráfico 10).

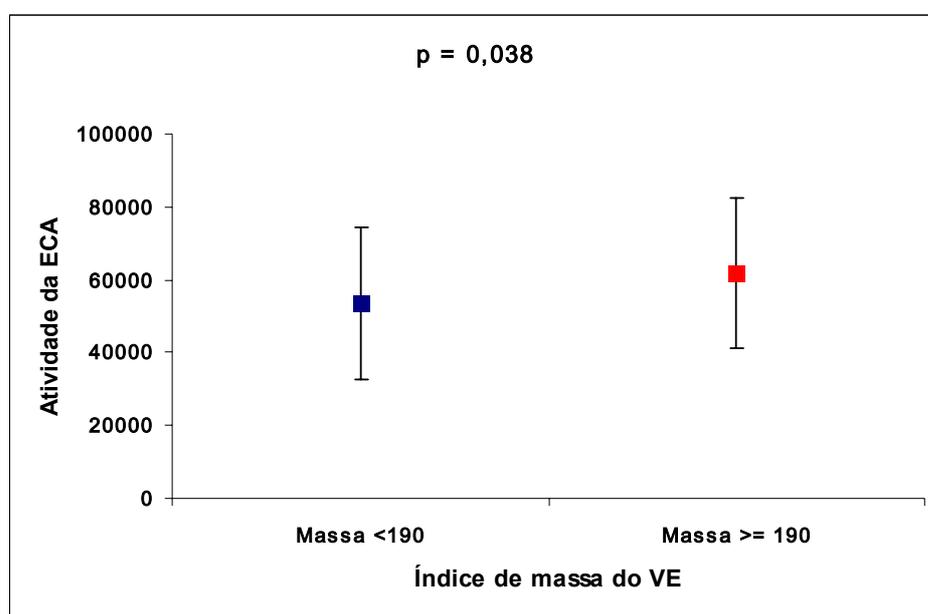


Gráfico 10 – Comparação entre a atividade da enzima conversora da angiotensina e o índice de massa do ventrículo esquerdo

A atividade da ECA nos pacientes com CMH na forma familiar quando analisados, separadamente, em relação ao índice de massa do VE demonstrou que os pacientes com maior atividade da ECA apresentavam maior índice de massa do VE ($p = 0,022$; gráfico 11).

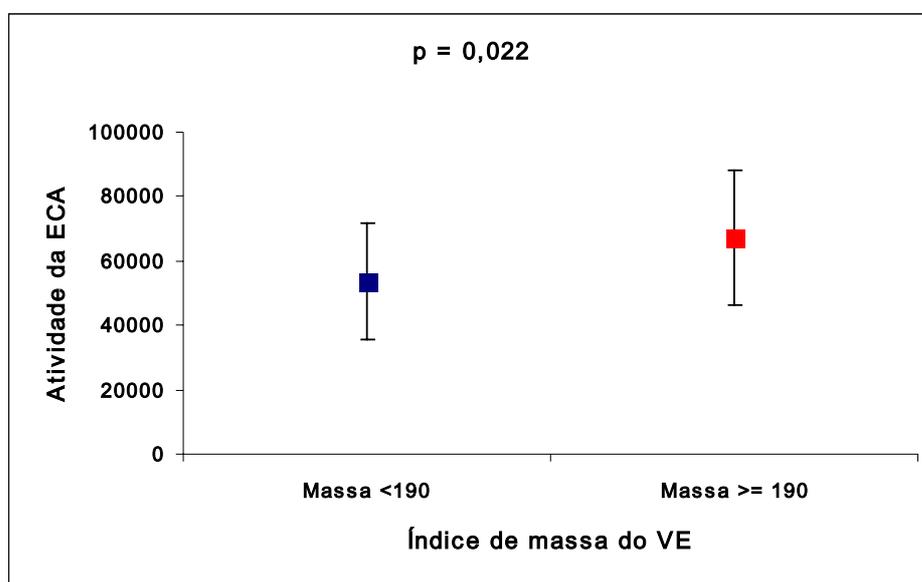


Gráfico 11 – Comparação entre a atividade da enzima conversora da angiotensina e o índice de massa do ventrículo esquerdo nos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica na forma familiar

A atividade da ECA nos pacientes com CMH na forma não familiar quando analisados, separadamente, em relação ao índice de massa do VE não demonstrou diferença estaticamente significativa ($p = 0,338$; gráfico 12).

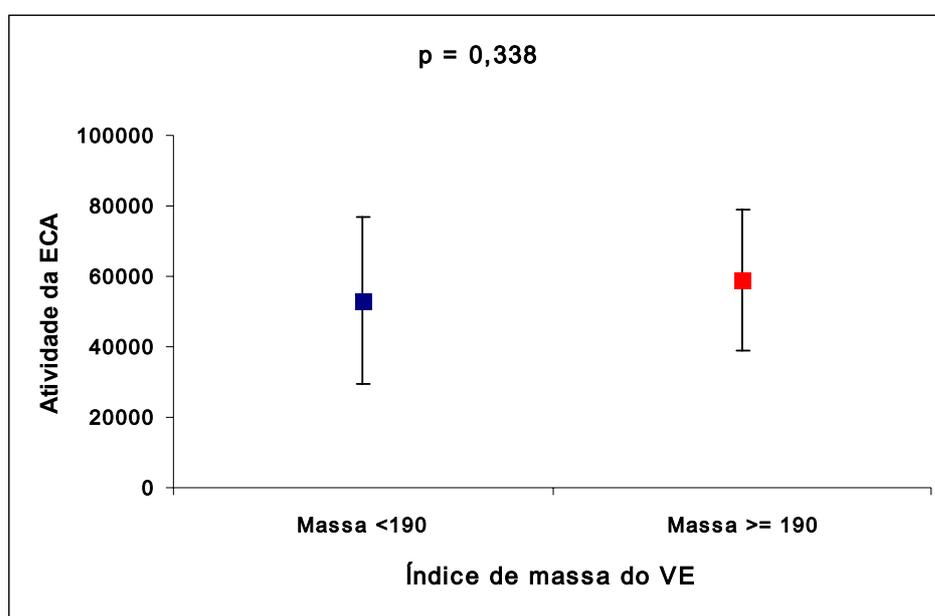


Gráfico 12 – Comparação entre a atividade da enzima conversora da angiotensina e o índice de massa do ventrículo esquerdo nos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica na forma não familiar

Nos pacientes com a forma familiar, pela curva de regressão logística, possuíam o risco de apresentar índice de massa VE ≥ 190 g/m², somente com o dobro do valor da atividade da ECA, quando comparados aos pacientes com a forma não familiar ($p = 0,022$; gráfico 13).

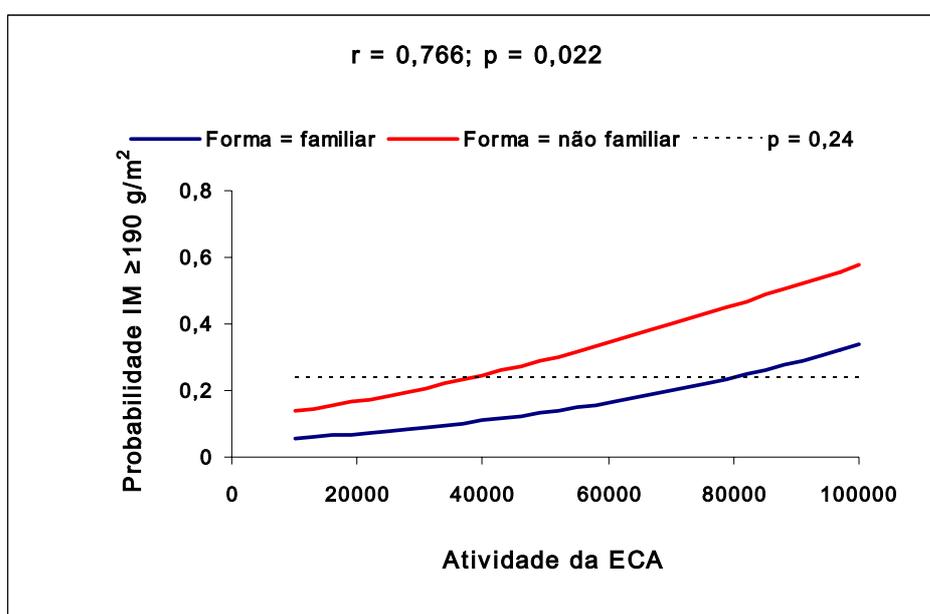


Gráfico 13 – Curva de regressão logística para o índice de massa ≥ 190 g/m² segundo a atividade da enzima conversora da angiotensina em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica nas formas familiar e não familiar

Não houve correlação entre a espessura do septo e a atividade da ECA ($p = 0,075$; gráfico 14).

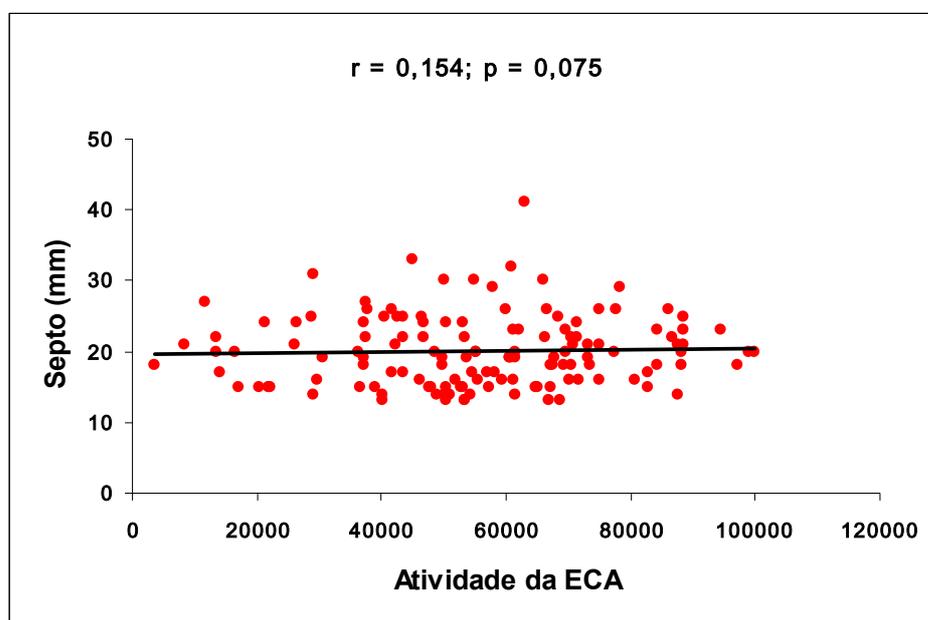


Gráfico 14 – Correlação entre a espessura do septo e a atividade da enzima conversora da angiotensina em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica nas formas familiar e não familiar

Não houve correlação entre a espessura da parede posterior e a atividade da ECA ($p = 0,183$; gráfico 15).

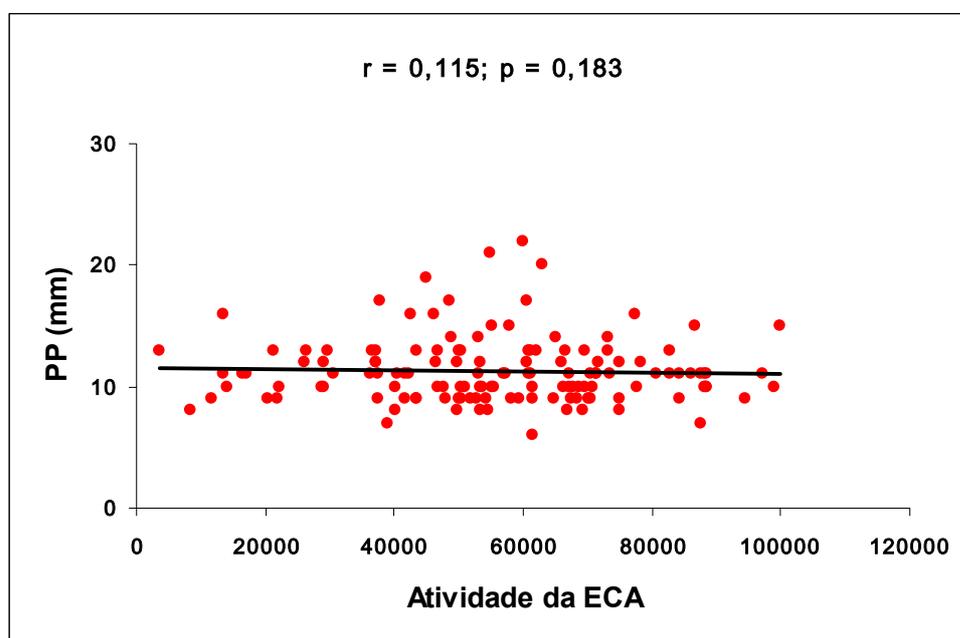


Gráfico 15 – Correlação entre a espessura da parede posterior e a atividade da enzima conversora da angiotensina em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica nas formas familiar e não familiar

5. DISCUSSÃO

Neste trabalho encontramos prevalência de 35% para o genótipo DD, 51% para ID e 13% para II. Por outro lado, o genótipo DD não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação às formas familiar e não familiar. Além disso, observamos que não houve diferença estatisticamente significativa do alelo D na forma familiar (86%) e na forma não familiar (88%). A prevalência do genótipo DD e sua relação com a hipertrofia miocárdica foi relatada em vários estudos. Contudo, raros são aqueles que analisaram a relação do genótipo da ECA com o grau de hipertrofia miocárdica nas formas familiar e não familiar da CMH ²⁹.

Neste estudo identificamos o genótipo do polimorfismo da ECA e sua dosagem sérica, correlacionamos o polimorfismo e a atividade da ECA com o grau de hipertrofia miocárdica e a massa do VE nos pacientes com CMH nas formas familiar e não familiar.

Marian *et al.* ²⁴ determinaram a frequência da distribuição do polimorfismo da ECA em 100 pacientes com CMH e 106 irmãos e descendentes não afetados e demonstraram maior incidência do alelo D nos parentes com CMH e que o genótipo DD estava presente em excesso nos pacientes com CMH, principalmente, naqueles com história de MS quando comparados aos não afetados.

Em adição, Yoneya *et al.* ²⁶ estudaram o polimorfismo do gene da ECA em 80 pacientes japoneses com CMH nas formas familiar e não familiar

e 88 irmãos e descendentes não afetados, mas com história familiar de CMH. Concluíram que o alelo D da ECA é um dos fatores de contribuição genética associado à hipertrofia cardíaca e que o genótipo DD da ECA pode ser um potencial marcador genético. Observaram dois pontos interessantes relativos ao polimorfismo I/D: a) a frequência do alelo D foi significativamente menor que a demonstrada nos europeus; b) a frequência do alelo D na forma não familiar foi mais alta do que na forma familiar e nos controles, mas não foi o que encontramos no nosso estudo.

Por outro lado, diferente dos resultados citados anteriormente, Yamada *et al.* ⁴⁹ observaram que o polimorfismo não estava relacionado com CMH em pacientes japoneses, que as variações deste polimorfismo não contribuíram para a origem ou progressão da doença e prevalência diferente dos outros estudos para os genótipos da ECA. Assim, identificaram o genótipo DD – 11%, ID – 45% e II – 44% nos 71 pacientes com CMH na forma não familiar. Encontraram também, DD – 14%, ID – 45% e II – 41% no grupo controle, mostrando que não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e os acometidos.

Lopez *et al.* ²⁹ estudaram o efeito do polimorfismo dos genes da ECA na expressão fenotípica de pacientes espanhóis com CMH em um grupo de 40 pacientes, 26 com a forma familiar e 14 com a forma não familiar, comparados a um grupo controle de 289 indivíduos saudáveis e

concluíram que o alelo D e o genótipo DD foram fatores predisponentes para expressar a CMH.

Nesta mesma linha de raciocínio, Doolan *et al.*³¹ estudaram a progressão da hipertrofia do VE e o polimorfismo do gene da ECA na CMH. O polimorfismo do gene da ECA demonstrou que o genótipo DD tem maior progressão da hipertrofia do VE quando comparado aos outros genótipos. A presença do polimorfismo DD pode ser um marcador importante para identificar indivíduos com CMH que, provavelmente, terão maior progressão da doença. Estes dados não coincidiram com os encontrados em nossa casuística, na qual não houve diferença estatisticamente significativa entre os tipos de genótipo e alelos nas formas familiar e não familiar e o grau de hipertrofia miocárdica avaliada pelo ecocardiograma.

Em adição, Perkins *et al.*³³, em uma coorte com 289 pacientes com CMH com a forma não familiar, avaliaram o polimorfismo da ECA nas alterações da doença e demonstraram que os pacientes com o genótipo DD têm maior nível da ECA, angiotensina II e, conseqüentemente, aumento da hipertrofia e da fibrose. Concluíram que o genótipo DD influencia o grau de hipertrofia do VE e a gravidade da doença. Estes dados indicam que a cardiomiopatia hipertrófica pode ser considerada uma doença poligênica com diferentes graus de mutação e penetrância, o que leva a diferentes genótipos e expressões fenotípicas. Em nosso meio, tal fato poderia ser

explicado pelo alto grau de miscigenação ao longo da nossa colonização. Nesta mesma linha de raciocínio, Tesson *et al.* ²⁸ demonstraram que o genótipo da ECA pode influenciar a expressão fenotípica da hipertrofia e que esta influência depende da mutação, reforçando o conceito de múltiplos modificadores genéticos em pacientes com CMH forma familiar. Dados semelhantes foram observados por Lechin *et al.* ²² com a demonstração de que o gene da ECA modifica a expressão fenotípica em pacientes com CMH.

Ortlepp *et al.* ³⁰ estudaram o polimorfismo genético no sistema renina-angiotensina-aldosterona associado à expressão da hipertrofia do VE na CMH. Observaram vários polimorfismos que influenciavam tanto a prevalência quanto o grau de hipertrofia do VE causada pela mutação do gene da proteína C de ligação à miosina.

Neste estudo observamos que os pacientes com CMH na forma não familiar apresentavam maior índice de massa do VE, maior grau de hipertrofia do septo e parede posterior, quando comparada à forma familiar. Acreditamos que a justificativa para este achado poderia ser o critério de inclusão usado em nosso estudo – espessamento da parede ventricular >15 mm nos pacientes e >13 mm em familiares. Todavia, quando fizemos a análise estatística, agrupando pacientes com CMH nas formas familiar e não

familiar com septo >15 mm, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,784$).

Além disso, observamos que os pacientes com maior atividade da enzima conversora da angiotensina apresentavam maior índice de massa do ventrículo esquerdo.

Sabe-se que a ECA participa da conversão da angiotensina I em angiotensina II e que esta é um fator mediador importante na hipertrofia e na fibrose miocárdica. Desta forma, estudo experimental de CMH utilizando losartan potássico demonstrou diminuição do acúmulo de colágeno no VE ⁵⁰. Dados semelhantes foram observados por Lin *et al.* ⁵¹ estudando camundongos modificados geneticamente para o gene troponina T. Estes autores observaram que o tratamento com losartan potássico levou à diminuição da fibrose miocárdica e à expressão do colágeno tipo I.

Estudo realizado em nosso meio ⁵² em pacientes com CMH utilizando losartan potássico revelou melhora clínica, avaliada pela classe funcional (NYHA), diminuição dos níveis plasmáticos do peptídeo natriurético tipo B e melhora da disfunção diastólica demonstrada pelo ecocardiograma. Estes resultados abrem perspectivas clínicas com o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona em pacientes com CMH.

Os dados observados no presente estudo permitiram individualizar e selecionar os pacientes com CMH que apresentavam maior atividade da

ECA e, conseqüentemente, maior índice de massa do VE ao tratamento com bloqueadores dos receptores da angiotensina II.

Além disso, pacientes com a forma familiar possuíam o risco de apresentar índice de massa do ventrículo esquerdo $\geq 190 \text{ g/m}^2$, somente com o dobro do valor da atividade da ECA, quando comparados aos pacientes com a forma não familiar. Portanto, acreditamos que o antagonismo da ECA pode ser diferente entre as formas familiar e não familiar. Novos estudos são necessários para avaliação desta possibilidade.

Implicações clínicas

▪ Papel da biologia molecular no diagnóstico e tratamento

A recente evolução das técnicas da genética molecular e sua aplicação decifrando as bases das doenças hereditárias têm facilitado as descobertas da medicina molecular e poderão ajudar na estratificação do prognóstico, inclusive dos assintomáticos. O diagnóstico de CMH, anteriormente, era estabelecido pelo ecocardiograma em adultos ou com a presença de sintomas. Com o advento da identificação das mutações genéticas o diagnóstico poderá ser realizado antes ou imediatamente após o nascimento, com apenas uma amostra de sangue. A identificação da mutação e do polimorfismo da ECA poderá indicar indivíduos com maior

risco de desenvolvimento de hipertrofia e fibrose antes e independente da presença de sintomas ⁶. A dosagem da atividade da ECA pode auxiliar na individualização e seleção dos pacientes para o uso do tratamento com bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

- **Papel da enfermagem**

As enfermeiras devem estar envolvidas em todos os aspectos do seguimento de pacientes com doenças genéticas, incluindo o diagnóstico, estratificação do risco de complicações, orientando o paciente e familiares, e auxiliando no seguimento em longo prazo.

Limitações do estudo

- Tamanho da amostra: o número de pacientes incluídos pode ser considerado pequeno se comparado ao valor estimado de portadores da doença existentes em nosso país; no entanto, ainda é uma doença subdiagnosticada.
- Custo elevado do método utilizado para a determinação do polimorfismo e dosagem sérica da atividade da ECA.

6. CONCLUSÕES

- Não houve diferença estatisticamente significativa entre o genótipo do polimorfismo e a atividade da enzima conversora da angiotensina nos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica nas formas familiar e não familiar.
- Não houve correlação entre o polimorfismo da enzima conversora da angiotensina com o grau de hipertrofia miocárdica. Houve correlação positiva entre a atividade da enzima conversora da angiotensina e o índice de massa do ventrículo esquerdo.

7. REFERÊNCIAS

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 1997;350:127-33.
2. Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *Am J Cardiol*. 1979;43:1242-4.
3. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92:785-9.
4. Ministério da Saúde - DATASUS - Informações de saúde: morbidade e mortalidade. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/infsaude/demogr./popresidente>
5. McKenna W, Deanfield J, Faruqi A, England D, Oakley C, Goodwin J., Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981;47:532-8.
6. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;92(5):1336-47.
7. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997;336:775-85.
8. Arteaga E, Ianni BM, Fernandes F, Mady C. Benign outcome in a long-term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. *Am Heart J*. 2005;149:1099-105.

9. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:308-13.
10. Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2001;357:420-4.
11. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:1778-85.
12. Teare RD. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20:1-10.
13. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: a description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation*. 1964;IV(suppl):IV-3-IV-119.
14. Frank S, Braunwald E. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation*. 1968;37:759-788.
15. Louie EK, Edwards LC. Hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis*. 1994;36:275-308.

16. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, Benaiche A, Isnard R, Dubourg O, Burban M, Gueffet JP, Millaire A, Desnos M, Schwartz K, Hainque B, Komajda M; EUROGENE Heart Failure Project. Hypertrophic Cardiomyopathy: Distribution of Disease Genes, Spectrum of Mutations, and Implications for a Molecular Diagnosis Strategy. *Circulation*. 2003;107:2227-32.
17. Marian AJ. On genetic and phenotypic variability of hypertrophic cardiomyopathy: nature versus nurture. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:331-4.
18. Clark CE, Henry WL, Epstein SE. Familial prevalence and genetic transmission of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *N Engl J Med*. 1973;289:709-14.
19. van Dorp WG, Ten Cate FJ, Vletter WB, Dohmen H, Roelandt J. Familial prevalence of asymmetric septal hypertrophy. *Eur J Cardiol*. 1976;4:349-57.
20. Tirone AP, Arteaga E, Pereira A da C, Krieger JE, Buck PC, Ianni BM, Mady C. Research of markers for the genes of the heavy chain of cardiac beta-myosin and myosin binding protein C in relatives of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84:467-72.

21. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, Schunkert H. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*. 1995;92:1387-8.
22. Lechin M, Quinones MA, Omran A, Hill R, Yu QT, Rakowski H, Wigle D, Liew CC, Sole M, Roberts R, et al. Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;92:1808-12.
23. Pfeufer A, Osterziel KJ, Urata H, Borck G, Schuster H, Wienker T, Dietz R, Luft FC. Angiotensin-converting enzyme and heart chymase gene polymorphisms in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1996;78:362-4.
24. Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet*. 1993; 342:1085-6.
25. Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Kinoshita M. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90:2622-8.
26. Yoneya K, Okamoto H, Machida M, Onozuka H, Noguchi M, Mikami T, Kawaguchi H, Murakami M, Uede T, Kitabatake A. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1995;130:1089-93.

27. Ishanov A, Okamoto H, Yoneya K, Watanabe M, Nakagawa I, Machida M, Onozuka H, Mikami T, Kawaguchi H, Hata A, Kondo K, Kitabatake A. Angiotensinogen gene polymorphism in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1997;133:184-9.
28. Tesson F, Dufour C, Moolman JC, Carrier L, al-Mahdawi S, Chojnowska L, Dubourg O, Soubrier E, Brink P, Komajda M, Guicheney P, Schwartz K, Feingold J. The influence of the angiotensin I converting enzyme genotype in familial hypertrophic cardiomyopathy varies with the disease gene mutation. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29:831-8.
29. Lopez-Haldon J, Garcia-Lozano JR, Martinez Martinez A, Nunez-Roldan A, Burgos Cornejo J. The effect of polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes on the phenotypic expression of Spanish patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Med Clin (Barc).* 1999;113:161-3.
30. Ortlepp JR, Vosberg HP, Reith S, Ohme F, Mahon NG, Schroder D, Klues HG, Hanrath P, McKenna WJ. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with expression of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a study of five polymorphic genes in a family with a disease causing mutation in the myosin binding protein C gene. *Heart.* 2002;87:270-5.
31. Doolan G, Nguyen L, Chung J, Ingles J, Semsarian C. Progression of left ventricular hypertrophy and the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2004;96:157-63.

32. Gilanowska G, Domal-Kwiatkowska D, Smolik S, Wilczewski P, Szarek J, Nowalany-Kozielska E, Mazurek U, Wodniecki J, Wilczok T. Familial hypertrophic cardiomyopathy. Insertion-deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor. *Kardiol Pol.* 2005;62:440-50.
33. Perkins MJ, Van Driest SL, Ellsworth EG, Will ML, Gersh BJ, Ommen SR, Ackerman MJ. Gene-specific modifying effects of pro-LVH polymorphisms involving the renin-angiotensin-aldosterone system among 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2005;26:2457-62.
34. Kawano H, Do YS, Kawano Y, Starnes V, Barr M, Law RE, Hsueh WA. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation.* 2000;101:1130-7.
35. Unverferth DV, Baker PB, Pearce LI, Lautman J, Roberts WC. Regional myocyte hypertrophy and increased interstitial myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1987;59:932-6.
36. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolaro A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;104:2517-24.
37. Yamaji K, Fujimoto S, Yutani C, Ikeda Y, Mizuno R, Hashimoto T, Nakamura S. Does the progression of myocardial fibrosis lead to atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Cardiovasc Pathol.* 2001;10:297-303.

38. Henry WL, DeMaria AN, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, Sahn DJ, Schiller NB, Tajik A, Teichholz LE, Weyman AE. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation*, 1980;62:212-7.
39. Gomes MAM, Nobre F, Amodeo C et al. IV Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82:7-14 (suplemento).
40. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesll H, Schnittger I. American Society of Echocardiography Committee on Standards, subcommittee on quantification of two-dimensional echocardiograms. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-67.
41. Vasan RS, Larson MG, Levy D, Evans JC, Benjamin EJ. Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits. *Circulation*. 1997;96:863-13.
42. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, Morehead A, Kitzman D, Oh J, Quinones M, Schiller NB, Stein JH, Weissman NJ. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1086-1119.
43. DuBois D, Dubois EF. A formula do estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1961;17:863
44. Mullis KB. The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Sci Am*. 1990;262:56-65.

45. Caulfield M, Lavender P, Farrall M, Munroe P, Lawson M, Turner P, Clark AJL. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med.* 1994;330:1629-33.
46. Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC, Sistonen P, Kinzler KW, Vogelstein B, Hamilton SR. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1994;331:213-21.
47. Alves MF, Araujo MC, Juliano MA, Oliveira EM, Krieger JE, Casarini DE, Juliano L, Carmona AK. A continuous fluorescent assay for the determinations of plasma and tissue angiotensin I-converting enzyme activity. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38:861-8.
48. Rosner, B. Fundamentals of biostatistics. 4^a edição. New York: Duxbury Press; 1994
49. Yamada Y, Ichihara S, Fujimura T, Yokota M. Lack of association of polymorphisms of the angiotensin converting enzyme and angiotensinogen genes with nonfamilial hypertrophic or dilated cardiomyopathy. *Am J Hypertens.* 1997;10(8):921-8.
50. Masutomo K, Makino N, Fushiki MS. Effects of losartan on the collagen degradative enzymes in hypertrophic and congestive types of cardiomyopathic hamsters. *Mol Cell Biochem.* 2001;224:19-27.
51. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, Youker K, Evans A, Entman M, Roberts R, Marian AJ. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;103(6):789-91.

52. Araujo AQ, Arteaga E, Ianni BM, Buck P, Rabello R, Mady C. Effect of Losartan on left ventricular diastolic function in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2005;96:1563-7.

APÊNDICES

Apêndice 1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no final deste)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Estudo dos marcadores genéticos em familiares de pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica

PESQUISADOR: Charles Mady

CARGO/FUNÇÃO: Supervisor INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 15.904

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;
 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos;
 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.
-
1. Será feito um exame de sangue para ver se existe algum traço da doença que seja parecido com o de algum membro de sua família; ao mesmo tempo, será feita uma avaliação clínica através do eletrocardiograma e do ecocardiograma.
 2. Avaliação clínica: consta de entrevista e exame físico
 - Colheita de amostra de sangue de rotina
 - Eletrocardiograma de rotina
 - Ecocardiograma de rotina
 3. Não existe nenhum desconforto nem riscos, uma vez que estes exames são feitos de forma rotineira em hospital.
 4. Será feita uma avaliação cardiológica e o paciente poderá saber precocemente se é portador ou não da doença.
 5. Não existem.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
 2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
 3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
 4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
 5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.
-

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Prof. Dr. Charles Mady
Instituto do Coração – Divisão Clínica – Equipe de Cardiopatias Gerais
Av. Dr. Eneas C. Aguiar, 44 – CEP:05403-900
Fone: 3069.5057 Fone/Fax: 30.69.5346

Dr. Edmundo Arteaga
Instituto do Coração – Divisão Clínica – Equipe de Cardiopatias Gerais
Av. Dr. Eneas C. Aguiar, 44 – CEP:05403-900
Fone: 3069.5057 Fone/Fax: 30.69.5346

Dra. Adriana P. Tirone
Instituto do Coração – Divisão Clínica – Equipe de Cardiopatias Gerais
Av. Dr. Eneas C. Aguiar, 44 – CEP:05403-900
Fone: 3069.5057 Fone/Fax: 30.69.5346

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa
São Paulo, de de 19 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

Apêndice 2

Mem. CC. 1560

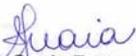
São Paulo, 06 de outubro de 2005.

Ao
Prof. Dr. Charles Mady

Ref.: Protocolo de Pesquisa 1387/98/082

A Comissão Científica do Instituto do Coração, apreciou na sessão 481/05/17 de 6.10.2005, a solicitação da reabertura do Protocolo de Pesquisa SDC 1387/98/082 "**Estudo dos Marcadores Genéticos Familiares em Pacientes Portadores de Cardiomiopatia Hipertrófica**", e foi o seguinte parecer: "**Aprovado**".

Atenciosamente,


Selma C. Quiaia Fortunato
Secretária da Comissão Científica
InCor - HC.FMUSP

Apêndice 3



Mem. CC. 0262



São Paulo, 23 de fevereiro de 2006.

Ao
Prof. Dr. Charles Mady

Ref.: Protocolo de Pesquisa SDC 1387/98/082

A Comissão Científica do Instituto do Coração, apreciou na sessão 488/06/02 de 23.02.2006, a solicitação para a utilização do material biológico do Protocolo de Pesquisa SDC 1387/98/082 “**Estudo dos Marcadores Genéticos Familiares em Pacientes Portadores de Cardiomiopatia Hipertrófica**”, conforme memorando CO2/mem_ca02 – L1-2006(UCM). Interessado: Prof. Dr. Charles Mady, e foi o seguinte parecer: “**Aprovado**”.

Atenciosamente,

Selma C. Quiaia Fortunato
Secretária da Comissão Científica
InCor - HC.FMUSP

Apêndice 4



APROVAÇÃO

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 27.03.06, **APROVOU**, *ad referendum*, autorização para utilização do material biológico armazenado para dosagem do nível da enzima conversora, prevista no Protocolo de Pesquisa nº **360/98**, intitulado "Estudo dos marcadores genéticos em familiares de pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica", apresentado pela COMISSÃO CIENTÍFICA E DE ÉTICA DO INCOR, tendo em vista não ter sido realizada na ocasião por falta de tempo hábil.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Charles Mady

CAPPesq, 27 de Março de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Apêndice 5



Ref: Mem. CC. 0305 - 23.02.06

Á

Comissão Científica e de Ética do InCor

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 11.04.06, tomou conhecimento da inclusão da Sra. Paula de Cássia Buck e Dr. Fábio Fernandes como co-pesquisadores no Protocolo de Pesquisa nº 360/98 intitulado: "Estudo dos marcadores genéticos familiares em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica".

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Charles Mady

CAPPesq, 11 de Abril de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Apêndice 6



Ref.: Mem. CC.0306 - 23.02.06

Á

Comissão Científica e de Ética do InCor

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 11.04.06, tomou conhecimento que o Protocolo de Pesquisa nº 360/98 "Estudo dos marcadores genéticos familiares em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica", será tese de doutorado da Sra. Paula Cássia Buck com o título "Correlação do poliformismo da enzima conversora da angiotensina (ECA) em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica com a hipertrofia septal", tendo como orientador o Dr. Fábio Fernandes.

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Charles Mady

São Paulo, 11 de Abril de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Apêndice 7

| Iniciais | Registro | DN | 1º cons. | Idade (anos) | Sexo M=1; F=2 | CF NYHA | ECO | | | | | Forma F=1; NF=2 | TRATAMENTO | | |
|----------|------------|----------|----------|-----------------|------------------|------------|------|-------|----|----|----|--------------------|------------|------|-------|
| | | | | | | | DATA | SEPTO | PP | AE | VE | | PROPA | VERA | AMIOD |
| ACO | 5022681-J | 20/03/37 | 16/09/83 | 46 | 1 | 1 | 1998 | 21 | 9 | 44 | 46 | 2 | 0 | 0 | 200 |
| ANP | 7039017-C | 04/12/36 | 28/05/02 | 67 | 1 | 1 | 2004 | 18 | 13 | 51 | 44 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| AFG | - | 15/10/43 | 7/1/1999 | 55 | 1 | 2 | 1999 | 39 | 19 | 57 | 35 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| MAS | 5357411-H | 07/01/84 | 16/08/01 | 17 | 1 | 3 | 2001 | 41 | 20 | 39 | 36 | 2 | 60 | 0 | 0 |
| AP | 5025105-B | 14/03/72 | 06/07/83 | 32 | 2 | 1 | 2005 | 29 | 12 | 34 | 37 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| AA | 2182474-J | 19/06/24 | 08/11/90 | 75 | 2 | 2 | 1999 | 17 | 11 | 38 | 37 | 2 | 0 | 240 | 0 |
| AH | 5211333-J | 29/03/45 | 28/09/96 | 54 | 1 | 3 | 1999 | 23 | 9 | 51 | 43 | 2 | 0 | 480 | 0 |
| AAS | 5026795-A | 01/07/82 | 23/02/05 | 23 | 1 | 1 | 2005 | 20 | 11 | 31 | 44 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| AAA | 55426667-F | 27/12/70 | 14/04/05 | 34 | 1 | 1 | 2005 | 31 | 12 | 44 | 42 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| AGM | 55339519-I | 27/02/65 | 28/03/03 | 38 | 1 | 1 | 2003 | 16 | 11 | 36 | 47 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| AHB | 5297910-E | 17/08/83 | 10/05/00 | 18 | 1 | 1 | 2001 | 18 | 9 | 38 | 40 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| ASP | 5297439-J | 29/11/51 | 25/04/00 | 51 | 1 | 1 | 2002 | 18 | 11 | 41 | 42 | 2 | 480 | 0 | 0 |
| ACNC | 55390636-k | 15/11/85 | 12/11/04 | 19 | 2 | 1 | 2004 | 29 | 15 | 32 | 35 | 2 | 120 | 0 | 0 |
| ACP | 3190497-H | 07/11/55 | 22/12/97 | 45 | 2 | 2 | 2000 | 14 | 9 | 50 | 47 | 1 | 240 | 160 | 0 |
| AFL | 5248828-A | 04/06/50 | 10/11/97 | 55 | 1 | 2 | 2005 | 26 | 22 | 47 | 38 | 2 | 240 | 240 | 0 |
| AMBL | 5254576-C | 18/09/65 | 16/03/98 | 33 | 2 | 4 | 1998 | 27 | 9 | 52 | 38 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| AGS | 2498219-G | 04/08/48 | 28/11/89 | 56 | 2 | 2 | 2005 | 19 | 13 | 45 | 50 | 2 | 240 | 320 | 0 |
| ACT | 5023472-D | 20/02/42 | 24/10/83 | 57 | 1 | 3 | 1999 | 26 | 10 | 45 | 45 | 1 | 0 | 240 | 0 |
| AJXG | 55397203-D | 12/07/53 | 16/08/05 | 52 | 1 | 1 | 2005 | 24 | 13 | 33 | 47 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| AB | 5289612-K | 26/10/61 | 04/11/99 | 38 | 1 | 2 | 1999 | 14 | 10 | 39 | 44 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| AMA | 5104352-C | 20/05/42 | 30/06/89 | 57 | 2 | 2 | 1999 | 17 | 9 | 50 | 35 | 1 | 320 | 0 | 0 |
| APBM | 55378796-E | 27/04/70 | 16/06/03 | 33 | 1 | 1 | 2003 | 18 | 10 | 34 | 46 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| AFT | 55370743-H | 24/09/58 | 24/06/02 | 43 | 1 | 1 | 2002 | 16 | 9 | 35 | 53 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| APG | 5133589-J | 20/02/25 | 17/01/99 | 74 | 2 | 1 | 1999 | 15 | 13 | 45 | 41 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| BTM | 5215388-C | 09/07/83 | 14/12/95 | 14 | 1 | 1 | 1999 | 22 | 11 | 41 | 46 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| CMC | 55424247-E | 03/05/85 | 08/03/05 | 19 | 1 | 1 | 2005 | 22 | 10 | 36 | 39 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| CFLC | - | 1965 | 1995 | 34 | 2 | 1 | 1999 | 13 | 8 | 33 | 37 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| CBC | 5207045-D | 25/07/65 | 14/07/95 | 34 | 2 | 3 | 1999 | 15 | 9 | 55 | 57 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| CP | 44201360-G | 20/07/51 | 24/06/02 | 52 | 1 | 1 | 2003 | 16 | 11 | 37 | 50 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| CFT | 5033150-G | 30/04/61 | 10/08/84 | 38 | 1 | 2 | 2000 | 20 | 10 | 51 | 56 | 1 | 0 | 0 | 200 |
| CO | 5100989-E | 28/07/48 | 18/04/89 | 51 | 2 | 2 | 1999 | 20 | 15 | 36 | 45 | 2 | 0 | 480 | 200 |
| CFV | 55395531-F | 27/02/52 | 08/06/05 | 53 | 1 | 1 | 2005 | 24 | 13 | 38 | 31 | 2 | 160 | 0 | 0 |
| CRRBF | 55374399-E | 02/06/83 | 09/12/99 | 16 | 1 | 1 | 1999 | 20 | 10 | 36 | 47 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| CMP | 55393196-I | 07/06/79 | 09/03/05 | 25 | 1 | 1 | 2005 | 30 | 13 | 34 | 37 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| CBP | 55436423-B | 14/11/61 | 25/10/05 | 44 | 2 | 1 | 2005 | 22 | 15 | 45 | 41 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| CRB | 5296258-G | 12/05/55 | 22/03/00 | 44 | 1 | 1 | 1999 | 14 | 9 | 38 | 39 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| CRABS | 55370735I | 27/09/57 | 12/08/02 | 44 | 2 | 1 | 2002 | 25 | 13 | 38 | 42 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| DLS | 5059293-A | 31/03/84 | 17/01/99 | 16 | 2 | 4 | 2000 | 13 | 10 | 48 | 36 | 2 | 0 | 160 | 0 |
| DFRF | 5357673-B | 04/02/60 | 23/05/01 | 41 | 2 | 1 | 2001 | 16 | 8 | 39 | 43 | 1 | 40 | 0 | 0 |
| DFA | 5357441-J | 25/07/54 | 25/04/01 | 47 | 2 | 2 | 2001 | 16 | 10 | 38 | 39 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| EBN | 5087387-J | 16/02/56 | 27/06/88 | 43 | 2 | 2 | 1999 | 22 | 9 | 57 | 45 | 1 | 80 | 160 | 0 |
| EMO | 55387407-I | 22/01/80 | 29/06/04 | 24 | 2 | 1 | 2004 | 26 | 17 | 41 | 29 | 2 | 0 | 80 | 0 |
| ETT | 5290078-F | 27/10/83 | 24/11/99 | 16 | 1 | 1 | 1999 | 22 | 11 | 36 | 43 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| EHC | 5272568-B | 05/09/76 | 26/01/99 | 24 | 1 | 1 | 2000 | 18 | 11 | 32 | 36 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| ERPS | 5200269-J | 16/06/72 | 24/02/95 | 27 | 2 | 1 | 1999 | 18 | 13 | 33 | 45 | 2 | 0 | 240 | 0 |
| ELSF | 55373674-I | 11/04/74 | 19/01/99 | 25 | 2 | 1 | 1999 | 15 | 9 | 38 | 43 | 1 | 0 | | 0 |
| EMI | 5114564-F | 15/04/39 | 06/03/90 | 59 | 2 | 1 | 1998 | 19 | 13 | 34 | 40 | 2 | 0 | 240 | 0 |
| EALN | 5005938-C | 15/08/46 | 10/01/79 | 52 | 1 | 3 | 1998 | 18 | 11 | 58 | 55 | 2 | 0 | 320 | 0 |

| Iniciais | Registro | Genótipo | Atividade da ECA | Observação | OUTRO |
|----------|------------|----------|------------------|---|--|
| | | | | | |
| ACO | 5022681-J | DI | 74911,7 | 0 | 0 |
| ANP | 7039017-C | DI | 37246,6 | 0 | Atenolol 100 |
| AFG | - | DI | 56457,6 | sem medicação | 0 |
| MAS | 5357411-H | II | 63070,8 | 0 | 0 |
| AP | 5025105-B | DI | 78336,1 | Hipertrofia infero-apical/sem medicação | 0 |
| AA | 2182474-J | DI | 82835,1 | FA com Varfarina | 0 |
| AH | 5211333-J | DD | 94452,1 | MP DDD 22/02/96 - Pouca melhora | HCTZ 50 |
| AAS | 5026795-A | II | 88283,6 | sem medicação | 0 |
| AAA | 55426667-F | DI | 29245,4 | 0 | Dilacorón 40 |
| AGM | 55339519-I | DD | 61082,2 | Forma familiar c/MS/sem medicação | 0 |
| AHB | 5297910-E | DD | 70505,9 | sem medicação | 0 |
| ASP | 5297439-J | DD | 84263,7 | 0 | 0 |
| ACNC | 55390636-k | DI | 57862,6 | 0 | 0 |
| ACP | 3190497-H | DI | 50171,2 | 0 | Gluciformin +HCTZ + Cloridrato de Amilorida |
| AFL | 5248828-A | DD | 59938,8 | Diabetes + HAS | Daonil |
| AMBL | 5254576-C | DI | 11825,2 | TEVE EI PÓS ALCOOLIZAÇÃO | 0 |
| AGS | 2498219-G | DD | 73137,2 | MPD Dez/00 | 0 |
| ACT | 5023472-D | DI | 77826,6 | Óbito em 23/07/2002 Ca de pulmão | Atenolol 100 + Anlodipina |
| AJXG | 55397203-D | DD | 21244,8 | 0 | Atenolol 100 + Dilacorón 160 + Gluciformin |
| AB | 5289612-K | II | 40113,2 | sem medicação | 0 |
| AMA | 5104352-C | DD | 41788,7 | 0 | HCTZ + Clonidrato de Amilorida |
| APBM | 55378796-E | DI | 88105,3 | 0 | Atenolo 50 |
| AFT | 55370743-H | DD | 51935,7 | sem medicação | 0 |
| APG | 5133589-J | DI | 36530,0 | 0 | Diltiazem + AAS + Sinva + HCTZ |
| BTM | 5215388-C | DD | 71388,0 | 0 | Atenolo 50 |
| CMC | 55424247-E | DI | 66231,4 | sem medicação | 0 |
| CFLC | - | DI | 53445,1 | sem medicação | 0 |
| CBC | 5207045-D | DD | 47893,2 | 0 | Atenolol 100 |
| CP | 44201360-G | DI | 80808,3 | sem medicação | 0 |
| CFT | 5033150-G | DD | 98946,1 | 0 | Furosemida 40 + Espiro 25 + Marevan 5 +Carvedilol 37,5 |
| CO | 5100989-E | DD | 100007,0 | NEO de Colon operado | 0 |
| CFV | 55395531-F | DD | 50347,1 | 0 | 0 |
| CRRBF | 55374399-E | II | 61440,3 | sem medicação | 0 |
| CMP | 55393196-I | II | 50200,6 | sem medicação | 0 |
| CBP | 55436423-B | DD | 86781,0 | 0 | Metropolol 100 + Furosemida 20 |
| CRB | 5296258-G | DI | 61459,5 | sem medicação | 0 |
| CRABS | 55370735I | DD | 43622,7 | 0 | Atenolol 100 |
| DLS | 5059293-A | DD | 68614,6 | Óbito em 01/02/2002 - MS | Atenolol 200 + Furosemida 40 |
| DFRF | 5357673-B | DI | 75055,8 | 0 | 0 |
| DFA | 5357441-J | DI | 55616,3 | 0 | Atenolol 50 |
| EBN | 5087387-J | II | 43533,5 | 0 | 0 |
| EMO | 55387407-I | II | 37694,5 | 0 | Furosemida 40 |
| ETT | 5290078-F | DI | 70582,2 | sem medicação | 0 |
| EHC | 5272568-B | DI | 67077,7 | sem medicação | 0 |
| ERPS | 5200269-J | DI | 3539,1 | 0 | 0 |
| ELSF | 55373674-I | DI | 64730,5 | sem medicação | 0 |
| EMI | 5114564- F | DD | 60781,7 | MP DDD 08/02/1996 + BEM | 0 |
| EALN | 5005938 C | DD | 97201,4 | 0 | Varfarina |

| Iniciais | Registro | DN | 1ª cons. | Idade (anos) | Sexo M=1; F=2 | CF NYHA | ECO | | | | | Forma F=1; NF=2 | TRATAMENTO | | |
|----------|------------|----------|----------|-----------------|------------------|------------|------|-------|----|----|----|--------------------|------------|------|-------|
| | | | | | | | DATA | SEPTO | PP | AE | VE | | PROPA | VERA | AMIOD |
| ETN | 5078439-I | 28/11/66 | 29/12/87 | 39 | 1 | 2 | 2005 | 17 | 10 | 51 | 49 | 2 | 0 | 480 | 0 |
| FAB | 5280144-J | 06/04/87 | 22/03/99 | 12 | 2 | 1 | 1999 | 13 | 8 | 37 | 44 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| FTLC | 5272569-A | 04/12/89 | 21/08/98 | 9 | 1 | 1 | 1998 | 19 | 6 | 33 | 36 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| FWA | - | 19/04/65 | 17/11/98 | 33 | 1 | 2 | 1998 | 15 | 10 | 36 | 45 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| FRB | - | 1931 | 1999 | 88 | 2 | 1 | 1999 | 18 | 11 | 38 | 45 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| FAFG | 5270280-D | 28/12/40 | 17/01/99 | 58 | 1 | 2 | 1998 | 22 | 10 | 50 | 44 | 1 | 0 | 0 | 200 |
| FAFGJ | - | 26/10/79 | 21/01/99 | 20 | 1 | 1 | 1999 | 25 | 11 | 39 | 38 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| FCL | 55329255-H | 21/02/53 | 18/06/02 | 46 | 1 | 1 | 1999 | 19 | 12 | 40 | 50 | 2 | 0 | 0 | 200 |
| GG | 55396497-C | 19/08/60 | 18/07/05 | 45 | 1 | 1 | 2005 | 24 | 13 | 42 | 37 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| GALS | 5101251-A | 08/11/49 | 24/04/89 | 49 | 2 | 2 | 1998 | 15 | 9 | 49 | 49 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| GOM | 5194319-I | 06/02/84 | 17/10/94 | 15 | 1 | 3 | 1999 | 23 | 9 | 38 | 34 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| HSP | 5262801-J | 09/10/46 | 05/08/98 | 53 | 2 | 2 | 1999 | 24 | 14 | 41 | 38 | 1 | 0 | 80 | 0 |
| IGC | 5353583-A | 08/08/43 | 04/12/00 | 57 | 2 | 2 | 2001 | 16 | 13 | 48 | 45 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| ICR | 55426241-A | 18/01/66 | 17/05/05 | 39 | 1 | 2 | 2005 | 20 | 17 | 62 | 40 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| IMSS | 55385185-I | 19/04/72 | 25/03/04 | 31 | 2 | 1 | 2004 | 30 | 21 | 40 | 30 | 2 | 240 | 0 | 0 |
| JAS | - | 19/06/54 | 13/07/99 | 45 | 1 | 2 | 1999 | 15 | 11 | 40 | 45 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| JMLA | 55424325-I | 22/05/22 | 08/03/05 | 82 | 2 | 2 | 2005 | 17 | 9 | 49 | 45 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| JF | 5221249-J | 12/07/66 | 18/01/96 | 29 | 1 | 2 | 1996 | 26 | 12 | 42 | 45 | 2 | 120 | 0 | 0 |
| JVBN | 5361149-E | 04/10/83 | 05/09/01 | 17 | 1 | 1 | 1999 | 18 | 9 | 47 | 42 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| JGM | 5185826-A | 12/09/48 | 03/05/94 | 45 | 1 | 3 | 1998 | 19 | 10 | 56 | 53 | 2 | 0 | 0 | 200 |
| JAPF | 55413600-H | 25/09/58 | 19/08/04 | 46 | 1 | 0 | 2004 | 20 | 11 | 46 | 47 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| JEA | - | 05/05/66 | 03/05/00 | 32 | 1 | 2 | 2000 | 15 | 9 | 42 | 43 | 1 | 80 | 0 | 0 |
| JFS | 5251957-G | 25/03/54 | 19/01/98 | 43 | 1 | 3 | 1998 | 15 | 10 | 43 | 43 | 2 | 320 | 0 | 0 |
| JGS | 5289672-E | 06/09/66 | 03/12/98 | 32 | 1 | 2 | 1999 | 27 | 9 | 45 | 45 | 1 | 400 | 240 | 0 |
| JLS | 5277580-A | 24/04/66 | 23/04/99 | 33 | 1 | 1 | 1999 | 25 | 10 | 45 | 46 | 2 | 80 | 0 | 0 |
| JNFS | - | 19/02/72 | 30/09/99 | 27 | 1 | 1 | 1999 | 15 | 9 | 42 | 43 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| JRS | 5276062-H | 12/08/69 | 28/01/99 | 30 | 1 | 1 | 1999 | 18 | 8 | 34 | 39 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| JPJ | 55386838-J | 07/11/47 | 02/06/04 | 56 | 1 | 1 | 2004 | 19 | 12 | 54 | 33 | 2 | 40 | 0 | 0 |
| LFS | 5021827-H | 15/05/83 | 09/08/83 | 17 | 1 | 1 | 2000 | 20 | 11 | 42 | 34 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| LS | 5173285-H | 13/01/46 | 12/01/05 | 59 | 1 | 1 | 2005 | 24 | 12 | 53 | 40 | 1 | 0 | 0 | 200 |
| LCA | 5245245-D | 17/03/48 | 29/08/97 | 49 | 2 | 2 | 2003 | 26 | 13 | 42 | 41 | 2 | 0 | 0 | 200 |
| LFF | 5230969-H | 15/09/59 | 21/11/96 | 41 | 2 | 2 | 2000 | 15 | 10 | 42 | 45 | 1 | 320 | 0 | 0 |
| LMFS | 55370741-J | 19/12/77 | 24/06/02 | 24 | 2 | 1 | 2002 | 15 | 13 | 44 | 45 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| LVRS | 5289367-D | 25/02/80 | 24/11/98 | 18 | 2 | 1 | 1998 | 19 | 17 | 35 | 40 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| LGC | 55374127-C | 05/03/72 | 29/10/02 | 30 | 1 | 1 | 2000 | 23 | 10 | 46 | 49 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| LCB | 5218686-K | 27/07/72 | 29/02/96 | 29 | 1 | 1 | 1996 | 16 | 12 | 32 | 39 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| LGBBS | 55425470-A | 05/05/81 | 16/03/05 | 23 | 1 | 1 | 2005 | 23 | 10 | 37 | 43 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| LHGA | 5094305-A | 25/07/67 | 17/01/99 | 36 | 1 | 1 | 2004 | 25 | 12 | 45 | 42 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| MF | 5021552-E | 28/10/32 | 29/07/83 | 72 | 1 | 2 | 2005 | 24 | 11 | 86 | 52 | 2 | 160 | 80 | 0 |
| MAJ | - | 08/12/04 | 07/04/00 | 96 | 2 | 2 | 2000 | 14 | 10 | 29 | 40 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| MASM | 3171430-G | 20/08/37 | 17/01/99 | 67 | 2 | 2 | 2005 | 26 | 11 | 43 | 35 | 2 | 80 | 0 | 0 |
| MAS | 55379827-E | 25/06/51 | 01/08/03 | 52 | 2 | 2 | 2002 | 20 | 13 | 44 | 36 | 2 | 0 | 160 | 0 |
| MDC | - | 30/04/44 | 04/03/99 | 55 | 2 | 2 | 1999 | 16 | 9 | 51 | 43 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| MLA | 5133704-I | 04/06/53 | 15/05/91 | 46 | 2 | 2 | 1999 | 21 | 10 | 30 | 46 | 1 | 0 | 320 | 0 |
| MSC | 55387976-B | 29/11/64 | 22/07/04 | 40 | 2 | 1 | 2005 | 19 | 11 | 36 | 42 | 2 | 60 | 0 | 0 |
| MELS | 5151550-D | 10/08/46 | 03/06/92 | 53 | 2 | 2 | 1999 | 30 | 12 | 48 | 53 | 1 | 200 | 0 | 200 |
| MFTG | 55370744-G | 02/10/62 | 24/06/02 | 40 | 2 | 2 | 2002 | 25 | 11 | 52 | 43 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| MHGS | 5085558-I | 17/08/43 | 19/05/88 | 45 | 2 | 2 | 1988 | 21 | 12 | 47 | 46 | 2 | 0 | 0 | 200 |

| Iniciais | Registro | Atividade | | Observação | OUTRO |
|----------|------------|-----------|---------|------------------------------------|---|
| | | Genótipo | da ECA | | |
| ETN | 5078439-I | DD | 14216,8 | 0 | Atenolol 100 + Furosemda 40 + Espiro 25 + Sinvastatina 10 |
| FAB | 5280144-J | DI | 40173,7 | sem medicação | 0 |
| FTLC | 5272569-A | DI | 61612,8 | sem medicação | 0 |
| FWA | - | DI | 50511,7 | sem medicação | 0 |
| FRB | - | DD | 73361,0 | sem medicação | 0 |
| FAFG | 5270280-D | II | 53299,3 | Óbito 28/06/2005 - Tu de intestino | 0 |
| FAFGJ | - | II | 40459,1 | 0 | Atenolol |
| FCL | 55329255-H | DD | 49772,7 | 0 | 0 |
| GG | 55396497-C | DI | 26400,3 | 0 | Atenolol 100 + Gardenal |
| GALS | 5101251-A | DI | 21824,8 | 0 | HCTZ |
| GOM | 5194319-I | DD | 84331,1 | 0 | Atenolol 300 |
| HSP | 5262801-J | II | 53221,3 | 0 | 0 |
| IGC | 5353583-A | DI | 29659,5 | 0 | Atenolol 100 |
| ICR | 55426241-A | DI | 48530,6 | 0 | Nadolol 160 |
| IMSS | 55385185-I | DI | 54881,3 | 0 | Verapamil suspenso há 7 dias |
| JAS | - | DI | 17205,0 | 0 | 0 |
| JMLA | 55424325-I | DI | 58225,1 | 0 | Metoprolol 100 + Furosemda 40 + Espiro 25 |
| JF | 5221249-J | DD | 75097,1 | 0 | Dilacoron 80 |
| JVBN | 5361149-E | DI | 67566,6 | sem medicação | 0 |
| JGM | 5185826-A | DI | 53651,1 | 0 | Varfarina |
| JAPF | 55413600-H | DI | 36280,9 | 0 | Atenolol 100 + Sertralina |
| JEA | - | DI | 20549,6 | 0 | Genfibrozila 600 |
| JFS | 5251957-G | DI | 22239,1 | 0 | 0 |
| JGS | 5269672-E | DI | 37522,3 | 0 | 0 |
| JLS | 5277580-A | II | 28683,7 | 0 | 0 |
| JNFS | - | DI | 52788,3 | sem medicação | 0 |
| JRS | 5276062-H | DD | 49745,1 | sem medicação | 0 |
| JPJ | 55386838-J | DD | 37096,7 | 0 | 0 |
| LFS | 5021827-H | DI | 16492,1 | 0 | Atenolol 150 |
| LS | 5173265-H | DI | 37213,2 | 0 | 0 |
| LCA | 5245245-D | DI | 66736,1 | 0 | 0 |
| LFF | 5230969-H | DI | 47716,2 | 0 | HCTZ + Clordrato de Amilorida |
| LMFS | 55370741-J | DD | 82809,3 | sem medicação | 0 |
| LVR5 | 5269367-D | DD | 60701,5 | sem medicação | 0 |
| LGC | 55374127-C | DI | 69738,0 | 0 | Atenolol 50 |
| LCB | 5218686-K | DI | 71834,4 | sem medicação | 0 |
| LGBBS | 55425470-A | DD | 88647,3 | sem medicação | 0 |
| LHGA | 5094305-A | II | 46548,0 | 0 | Atenolol 100 |
| MF | 5021552-E | DI | 71251,2 | 0 | HCTZ + Varfarina |
| MAJ | - | II | 51003,4 | sem medicação | 0 |
| MASM | 3171430-G | DI | 41577,8 | 0 | 0 |
| MAS | 55379827-E | DI | 69598,8 | 0 | 0 |
| MDC | - | DD | 59308,7 | 0 | Digoxina 0,125 + Slow K + AAS + Furosemda 40 |
| MLA | 5133704-I | DD | 70707,9 | 0 | 0 |
| MSC | 55387976-B | DD | 30562,0 | 0 | 0 |
| MELS | 5151550-D | DI | 65922,9 | 0 | 0 |
| MFTG | 55370744-G | DD | 88424,8 | 0 | Atenolol 50 |
| MHGS | 5085558-I | DI | 26075,3 | 0 | Atenolol 125 |

| Iniciais | Registro | DN | 1ª cons. | Idade (anos) | Sexo M=1; F=2 | CF NYHA | ECO | | | | | Forma F=1; NF=2 | TRATAMENTO | | |
|----------|------------|-----------|----------|-----------------|------------------|------------|------|-------|----|----|----|--------------------|------------|------|-------|
| | | | | | | | DATA | SEPTO | PP | AE | VE | | PROPA | VERA | AMIOD |
| MMMP | 5183529-I | 04/08/62 | 10/03/94 | 32 | 2 | - | 1987 | 15 | 10 | 30 | 42 | 2 | 0 | 160 | 0 |
| MMB | 2514525-B | 27/11/22 | 10/11/99 | 77 | 2 | 1 | 1999 | 13 | 12 | 40 | 44 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| MMFB | 5112192-C | 25/12/37 | 28/12/89 | 62 | 2 | 3 | 1999 | 21 | 14 | 50 | 47 | 1 | 240 | 0 | 200 |
| MPB | - | 12/09/62 | 12/03/99 | 37 | 2 | 1 | 1999 | 21 | 8 | 47 | 48 | 1 | 80 | 0 | 0 |
| MRBS | 55431847-A | 12/07/53 | 25/07/05 | 47 | 2 | 1 | 2000 | 13 | 9 | 33 | 36 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| MFB | 5201698-C | 20/05/73 | 29/03/95 | 26 | 2 | 1 | 1999 | 17 | 8 | 32 | 40 | 1 | 160 | 0 | 0 |
| MSC | 5287459-J | 05/03/92 | 03/08/99 | 7 | 1 | 1 | 1999 | 14 | 9 | 36 | 31 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| MT | 5290082-I | 04/03/78 | 19/05/99 | 21 | 1 | 1 | 1999 | 13 | 8 | 36 | 44 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| MAS | 5355410-H | 21/10/52 | 12/02/01 | 49 | 1 | 1 | 2002 | 25 | 16 | 44 | 38 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| MFS | 5172166-E | 04/01/28 | 14/05/02 | 74 | 1 | 2 | 2002 | 22 | 16 | 48 | 39 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| NFB | 5071126-G | 02/05/65 | 30/07/87 | 34 | 2 | 2 | 1999 | 26 | 11 | 55 | 61 | 1 | 0 | 160 | 0 |
| NMBA | 55370728-I | 28/10/58 | 05/08/02 | 44 | 2 | 1 | 2002 | 15 | 11 | 44 | 46 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| NPS | 55389147-J | 11/01/64 | 10/09/04 | 41 | 1 | 3 | 2005 | 23 | 13 | 55 | 48 | 2 | 120 | 0 | 0 |
| OS | 5023454-H | 28/09/52 | 25/10/83 | 31 | 1 | 2 | 2005 | 20 | 16 | 59 | 51 | 2 | 0 | 240 | 0 |
| ODF | - | 15/08/34 | 22/10/99 | 65 | 2 | 1 | 1999 | 14 | 14 | 47 | 40 | 1 | 160 | 0 | 0 |
| OMS | 3328585-H | 14/3/1946 | 4/2/2000 | 59 | 1 | 1 | 2005 | 22 | 13 | 48 | 44 | 2 | 0 | 240 | 0 |
| OKI | 4069443-J | 30/08/59 | 19/11/99 | 40 | 1 | 1 | 1999 | 22 | 11 | 46 | 45 | 1 | 160 | 0 | 0 |
| PAV | 5098457-D | 02/10/47 | 17/01/99 | 52 | 1 | 1 | 1999 | 21 | 11 | 58 | 44 | 2 | 160 | 0 | 200 |
| PECB | 5241849-G | 01/11/96 | 26/02/99 | 3 | 1 | 2 | 1999 | 21 | 7 | 26 | 28 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| RSG | - | 19/02/77 | 07/01/99 | 22 | 2 | 2 | 1999 | 33 | 19 | 44 | 46 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| RHF | 5156688-B | 14/05/35 | 02/09/92 | 65 | 2 | 1 | 2000 | 20 | 11 | 53 | 42 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| RN | 5154043-I | 20/02/71 | 27/07/92 | 28 | 2 | 3 | 1999 | 23 | 13 | 46 | 49 | 2 | 160 | 0 | 0 |
| RSS | 5243337-K | 01/09/75 | 30/07/97 | 23 | 2 | 1 | 1998 | 24 | 10 | 64 | 47 | 1 | 0 | 0 | 200 |
| RMBC | 5107821-K | 16/08/54 | 16/01/99 | 45 | 2 | 2 | 1999 | 19 | 10 | 51 | 42 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| RGS | 5283547-I | 20/02/70 | 03/03/00 | 29 | 2 | 2 | 2000 | 20 | 10 | 38 | 40 | 1 | 240 | 160 | 0 |
| RSG | 5267808-K | 21/07/73 | 04/11/98 | 25 | 2 | 2 | 1998 | 17 | 11 | 52 | 46 | 1 | 0 | 240 | 400 |
| SBS | 2232547-B | 16/12/47 | 13/12/01 | 53 | 2 | 2 | 2001 | 15 | 7 | 35 | 40 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| SM | 5015085-J | 09/05/30 | 02/07/82 | 69 | 1 | 2 | 1999 | 15 | 14 | 43 | 59 | 2 | 0 | 160 | 0 |
| STS | 55391431-H | 11/01/82 | 15/12/04 | 23 | 1 | 1 | 2005 | 32 | 11 | 33 | 44 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| SS | - | 17/02/60 | 08/02/00 | 39 | 1 | 1 | 1999 | 17 | 9 | 32 | 39 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| SFS | 5256072-F | 19/10/83 | 07/04/98 | 16 | 1 | 1 | 1999 | 25 | 9 | 40 | 45 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| TFF | 55392001-F | 18/05/86 | 12/01/05 | 18 | 1 | 1 | 2005 | 20 | 15 | 27 | 38 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| VJN | 55393257-E | 02/12/47 | 24/02/05 | 58 | 2 | 1 | 2005 | 16 | 16 | 53 | 52 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| VF | 5357443-H | 25/10/64 | 02/05/01 | 37 | 1 | 1 | 2001 | 18 | 8 | 45 | 47 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| VRB | 5001996-G | 16/11/60 | 29/06/78 | 40 | 1 | 2 | 1999 | 14 | 11 | 57 | 74 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| VLP | 5008761-E | 13/12/47 | 16/01/99 | 57 | 2 | 1 | 2004 | 14 | 10 | 39 | 43 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| VOM | 5194318-J | 06/02/84 | 17/10/94 | 15 | 1 | 2 | 1999 | 21 | 10 | 37 | 40 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| WRB | 5242239-G | 18/06/65 | 02/07/97 | 34 | 1 | 3 | 1999 | 19 | 12 | 56 | 49 | 1 | 240 | 0 | 0 |
| WD | 5241126-K | 27/10/38 | 14/10/99 | 61 | 1 | 2 | 1999 | 16 | 9 | 40 | 44 | 1 | 320 | 0 | 0 |
| ZC | 5200233-C | 07/03/38 | 20/02/95 | 57 | 1 | - | 1996 | 15 | 11 | 46 | 40 | 2 | 480 | 0 | 0 |

| Iniciais | Registro | Genótipo | Atividade da ECA | Observação | OUTRO |
|----------|------------|----------|------------------|-------------------------------------|---|
| MMMP | 5183529-I | DI | 67227,4 | 0 | 0 |
| MMB | 2514525-B | DI | 53322,1 | 0 | HCTZ + Cloridrato de Amilorida |
| MMFB | 5112192-C | DI | 73265,0 | Óbito 04/02/2003 - Complicações AVC | Varfarina |
| MPB | - | DD | 87397,6 | 0 | 0 |
| MRBS | 55431847-A | DI | 50309,6 | sem medicação | 0 |
| MFB | 5201698-C | DI | 54506,3 | 0 | Atenolol 25 |
| MSC | 5287459-J | DD | 54301,8 | sem medicação | 0 |
| MT | 5290082-I | DD | 66765,8 | sem medicação | 0 |
| MAS | 5355410-H | DI | 42537,3 | sem medicação | 0 |
| MFS | 5172166-E | DD | 13374,7 | 0 | Furosemida 40 + Metildopa 750 + Nifedipina 40 + AAS |
| NFB | 5071126-G | DI | 86060,9 | Óbito em 04/05/2001 | Furosemida + Varfarina |
| NMBA | 55370728-I | DI | 53020,3 | sem medicação | 0 |
| NPS | 55389147-J | DD | 61998,4 | 0 | 0 |
| OS | 5023454-H | DD | 77308,6 | 0 | Dilacoron 160 + Bezafibrato |
| ODF | - | II | 48752,5 | 0 | AAS |
| OMS | 3328585-H | DI | 46896,5 | 0 | 0 |
| OKI | 4069443-J | II | 37407,3 | 0 | 0 |
| PAV | 5098457-D | DI | 42322,9 | MPD 1999 | Atenolol 50 |
| PECB | 5241849-G | DD | 87525,3 | sem medicação | 0 |
| RSG | - | DI | 44923,6 | sem medicação | 0 |
| RHF | 5156688-B | DD | 13435,7 | sem medicação | 0 |
| RN | 5154043-I | DI | 61312,4 | MPD 22/11/1995 | 0 |
| RSS | 5243337-K | DI | 46769,3 | 0 | Atenolol 100 |
| RMBC | 5107821-K | DD | 67745,1 | sem medicação | 0 |
| RGS | 5283547-I | DD | 55320,9 | 0 | Dilacoron |
| RSG | 5267808-K | DI | 57126,2 | 0 | 0 |
| SBS | 2232547-B | II | 39113,9 | sem medicação | 0 |
| SM | 5015085-J | DD | 65176,3 | Óbito em 10/01/2000 | 0 |
| STS | 55391431-H | DI | 61005,2 | sem medicação | 0 |
| SS | - | DI | 43582,6 | sem medicação | 0 |
| SFS | 5256072-F | DI | 68296,0 | sem medicação | 0 |
| TFF | 55392001-F | DI | 55243,8 | sem medicação | 0 |
| VJN | 55393257-E | DI | 46220,9 | 0 | Carvedilol 25 + Espironolactona 25 + Digoxina 0,25 |
| VF | 5357443-H | DD | 69385,3 | sem medicação | 0 |
| VRB | 5001996-G | DD | 87501,4 | Óbito em 10/09/2006 / sem medicação | 0 |
| VLP | 5008761-E | DI | 29084,8 | sem medicação | 0 |
| VOM | 5194318-J | DD | 88530,2 | 0 | Atenolol 100 |
| WRB | 5242239-G | DI | 60718,2 | 0 | 0 |
| WD | 5241126-K | II | 70131,0 | 0 | Diltiazem 120 |
| ZC | 5200233-C | II | 57432,4 | 0 | 0 |