



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Alyne Freitas Pereira Gondar

**Avaliação dos polimorfismos genéticos da enzima conversora de
angiotensina e aldosterona sintase nos indivíduos com
cardiomiopatia hipertrófica**

Rio de Janeiro

2017

Alyne Freitas Pereira Gondar

Avaliação dos polimorfismos genéticos da enzima conversora de angiotensina e aldosterona nos indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Mourilhe Rocha

Coorientadora: Prof.^a Dra. Dayse Aparecida Silva

Rio de Janeiro

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

G636 Gondar, Alyne Freitas Pereira
Avaliação dos polimorfismos genéticos da enzima conversora de angiotensina e aldosterona nos indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica / Alyne Freitas Pereira Gondar. – 2017.
76 f.

Orientador: Ricardo Mourilhe Rocha.
Coorientadora: Dayse Aparecida Silva

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Miocárdio – Doenças – Teses. 2. Cardiomiopatia hipertrófica. 3. Polimorfismo (Genética) – Teses. 4. Polimorfismo genético. 5. Enzima conversora de angiotensina – Teses. 6. Citocromo P-450 CYP11B2. I. Rocha, Ricardo Mourilhe. II. Silva, Dayse Aparecida. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.127

Bibliotecária: Angela da Silva Velho – CRB-7/ 4780

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Alyne Freitas Pereira Gondar

Avaliação dos polimorfismos genéticos da enzima conversora de angiotensina e aldosterona sintase em indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 20 de junho de 2017.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Mourilhe Rocha
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ
Coorientadora: Prof.^a Dra. Dayse Aparecida da Silva
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Banca Examinadora: _____
Prof.^a Dra. Marcia Bueno Castier
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Alfredo de Souza Bonfim
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Antônio José Lagoeiro Jorge
Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2017

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação de mestrado aos meus pais: meus exemplos de caráter, amor, bondade e generosidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus que torna tudo possível e me permitiu chegar até aqui.

Agradeço a querida professora Prof^a Dr^a Andrea Araújo Brandão, que ainda no meu período de formação em cardiologia no HUPE, me despertou o desejo de prosseguir os estudos através do mestrado. Muito obrigada pelo incentivo!

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Ricardo Mourilhe Rocha pela orientação, paciência e disponibilidade em me conduzir nesse processo árduo que é realização da pesquisa clínica no nosso país.

Agradeço a minha co-orientadora Prof^a Dr^a Dayse Aparecida da Silva por todas orientações e suporte nesse período de convivência.

Agradeço ao Prof. Dr. Roberto Pozzan, por suas contribuições na análise estatística deste trabalho.

Agradeço, especialmente, às minhas queridas amigas Ana Luiza Ferreira Sales e Thereza Cristina Pereira Gil por toda ajuda e apoio irrestrito nesse período de convivência. Muito obrigada pela amizade, pelo carinho e pelas palavras de encorajamento durante a realização deste trabalho. Vocês foram fundamentais!

Agradeço, imensamente, à equipe da Clínica IC-HUPE por todo esforço empenhado na realização deste trabalho especialmente aos queridos enfermeiros Merien Nogueira Pina da Cunha Rocha, Fabio Maia Abrahão e a bióloga Simone Offrede.

Agradeço aos meus amigos queridos que me ajudaram de diversas formas, me aconselhando e encorajando, especialmente às queridas amigas de residência e de vida, Alinne Gimenez Ferreira e Kezia Silva Ataíde.

Agradeço à minha família, meus pais, irmãos e cunhados - meus companheiros em todas as batalhas da vida.

RESUMO

GONDAR, Alyne Freitas Pereira. **Avaliação dos polimorfismos genéticos da enzima conversora de angiotensina e aldosterona nos indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica**. 2017. 76 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Os polimorfismos genéticos da enzima de conversão da angiotensina (PGECA) e da aldosterona sintase (PGA) podem influenciar a expressão fenotípica nos indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica (CMH). Este estudo teve por objetivo determinar a distribuição das variantes do PGECA e PGA e correlacionar com parâmetros clínicos, eletrocardiográficos, laboratoriais e ecocardiográficos nos indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica. Foram incluídos 61 pacientes com diagnóstico de CMH e avaliados através de entrevista, exame físico, realização de exames laboratoriais, eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico e identificação das variantes do da PGECA e PGA. Como resultado observou-se que a amostra era composta homogeneamente de indivíduos de ambos os sexos, idade média de $48,41 \pm 14,59$ anos, majoritariamente branca (52,5%). Referiram história familiar de CMH (39,3%), hipertensão arterial sistêmica (47,5%), sintomas (86,9%) e, a maioria utilizava medicamento (93,4%). Somente 6,6% dos indivíduos apresentava fibrilação atrial (FA), 14,8% bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e a média do intervalo QTc foi $442,20 \pm 31,28$ ms. Os tipos ecocardiográficos mais prevalentes foram os tipos II e III. A espessura média do VE foi de $18 \pm 3,48$ mm, o diâmetro médio do AE foi de $44,31 \pm 6,43$ mm e a massa do ventrículo esquerdo (VE) indexada $147,63 \pm 45,14$ g/m². A frequência dos genótipos do PGECA foi DD (24,59%), DI (60,65%), II (14,75%) e do PGA TT (39,34%), TC (54,09%), CC (6,55%). Houve prevalência dos genótipos DD (60%) e TT (58,3%) em indivíduos do gênero masculino e, no feminino, dos genótipos II (55,6%) e CC (75%) e maior de relato de história familiar de CMH no genótipos DI (45,9%) e TT (45,8%). Observou-se uma prevalência do sintoma dispneia nos indivíduos com PGECA DD e DI (66,7% e 75,7%) e com PGA CC e TC (100% e 69,7%). HAS esteve presente mais frequentemente nos genótipos DD do PGECA (53,3%) e CC do PGA (75%). Houve significância estatística entre o genótipo CC do PGA e uso de antiarrítmico ($p=0,039$). FA foi observada em maior prevalência nos indivíduos com genótipo TC (9,1%) e II (22,2%), BRE nos genótipos DD (26,7%) e TT (25%) e o maior intervalo de QTc observado no genótipo DD do PGECA ($447,87 \pm 27,57$ ms). Houve, em maior frequência, disfunção diastólica grau II, nos indivíduos dos subtipos DD e II da PGECA (53,3% e 55,6%, respectivamente) e subtipo CC da PGA (75%), porém, sem significância estatística. Houve correlação da forma obstrutiva da CMH com o genótipo CC da PGA ($p=0,035$). Concluímos que polimorfismo da ECA mais frequente em nossa população amostral é o DI, enquanto que o polimorfismo da aldosterona é o TC. Os indivíduos com o genótipo CC do polimorfismo da aldosterona sintase apresentaram mais gradiente obstrutivo e também são os que mais utilizam medicações antiarrítmicas ($p=0,035$ e $p=0,039$, respectivamente).

Palavras-chave: Cardiomiopatia hipertrófica. Polimorfismo genético. Enzima conversora de angiotensina. Citocromo P-450 CYP11B2. Aldosterona sintase.

ABSTRACT

GONDAR, Alyne Freitas Pereira. **Evaluation of angiotensin-converting enzyme and aldosterone synthase genetic polymorphisms in individuals with hypertrophic cardiomyopathy**. 2017. 76 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Genetic polymorphisms of angiotensin converting enzyme and aldosterone synthase may influence phenotypic expression in individuals with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The aim of this study it is to determine the distribution of genetic polymorphism variants of angiotensin converting enzyme (ACE) and aldosterone synthase (CYP11B2) in individuals with hypertrophic cardiomyopathy and correlate with clinical, eletrocardiography and echocardiographic data. The patients (n=61) were evaluated through an interview, physical examination, laboratory tests, electrocardiogram, transthoracic echocardiogram and identification of variants of ACE e CYP11B2 genetic polymorphism. The population sample was homogeneously composed of males and females, mean age of 48.41 ± 14.59 years, white individuals (52.5%). A family member with HCM were reported in 39.3%. The most prevalent comorbidity was systemic arterial hypertension (47.5%). The majority (86.9%) of the individuals were symptomatic and makes use of medication (93.4%). Only 6.6% have atrial fibrillation (AF), 14.8% presented left budle branch block (LBBB), and the mean QTc interval was 442.20 ± 31.28 ms. The most prevalent echocardiographic type were types II and III. The mean left ventricular (LV) wall thickness was 18 ± 3.48 mm, the mean left atrium (LA) diameter was 44.31 ± 6.43 mm and the indexed left ventricular (LV) mass was 147.63 ± 45.14 g/m². The frequency of the ACE polymorphism genotypes was DD (24.59%), ID (60.65%), II (14.75%) and aldosterone synthase polymorphism TT (39.34%), TC (54.09%), CC (6.55%). There was a prevalence of DD (60%) and TT (58.3%) genotypes in male and genotypes II (55.6%) and CC (75%) in female. A family member with HCM were reported more often in individuals with the DI genotypes (45.9%) and TT (45.8%). A prevalence of the dyspnea symptom was observed in individuals with DD and DI (66.7% and 75.7%) and with CC and TC (100% and 69.7%). Systemic arterial hypertension is more frequently present in DD (53.3%) and CC (75%).). AF were more often in TC (9.1%) and II (22.2%), LBBB in DD (26.7%) and TT (25%) and the bigger QTc interval in DD (447.87 ± 27.57 ms). There was statistical significance when correlating the CC genothype and antiarrhythmic use ($p = 0.039$). There was a tendency of individuals with DD and II to present grade II diastolic dysfunction (53.3% and 55.6%, respectively) and, also, CC genotype, however, without statistical significance. There was a correlation between the obstructive form of HCM and the CC genotype ($p = 0.035$). In conclusion, the most common ACE polymorphism in our sample population is DI and aldosterone synthase polymorphism is CT. Individuals with the CC genotype of the aldosterone synthase polymorphism showed a more obstructive gradient and are who most antiarrhythmic drugs uses. ($p=0.035$ e $p=0.039$, respectively).

Keywords: Cardiomyopathy, hypertrophic. Polymorphism, genetic. Angiotensin converting enzyme. Cytochrome P-450 CYP11B2. Aldosterone synthase.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Tipos ecocardiográficos na CMH segundo classificação de Maron.....	32
Figura 2 – Frequência dos polimorfismos da ECA (PGECA) na população estudada.....	39
Figura 3 – Frequência dos genótipos do polimorfismo genético aldosterona sintase.....	40
Figura 4 – Frequência dos subtipos ecocardiográficos de acordo com os polimorfismos da ECA e da aldosterona sintase.....	40
Figura 5 – CMH obstrutiva e os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela	1 –	Características clínicas que auxiliam no diagnóstico diferencial entre cardiopatia hipertensiva e cardiomiopatia hipertrófica.....	27
Tabela	2 –	Classificação da doença cardíaca pela <i>New York Heart Association</i> (NYHA).....	29
Tabela	3 –	Características gerais da população estudada.....	36
Tabela	4 –	Sintomas na população estudada.....	37
Tabela	5 –	Tratamento realizado na amostra populacional.....	38
Tabela	6 –	Dados do exame físico da amostra populacional.....	38
Tabela	7 –	Dados laboratoriais da amostra populacional.....	38
Tabela	8 –	Parâmetros eletrocardiográficos da amostra populacional.....	39
Tabela	9 –	Dados ecocardiográficos na população estudada.....	41
Tabela	10 –	Gênero e polimorfismos da ECA e aldosterona sintase.....	42
Tabela	11 –	Sintomas de acordo com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase.....	43
Tabela	12 –	História familiar de CMH e MS de acordo com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase.....	43
Tabela	13 –	Classe funcional (NYHA) de acordo com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase.....	44
Tabela	14 –	Comorbidades e polimorfismos da ECA e da aldosterona sintase.....	44
Tabela	15 –	Tratamentos realizados e polimorfismos da ECA e aldosterona sintase.....	45
Tabela	16 –	Parâmetros do exame físico de acordo com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase.....	46
Tabela	17 –	Dados eletrocardiográficas da população estudada de acordo com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase.....	47
Tabela	18 –	Parâmetros laboratoriais de acordo com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase.....	47
Tabela	19 –	Forma ecocardiográfica e os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase.....	48
Tabela	20 –	Regurgitação mitral e polimorfismos da ECA e aldosterona sintase.....	49

Tabela 21 – Disfunção diastólica de VE e polimorfismos da ECA e aldosterona sintase.....	50
Tabela 22 – Outros parâmetros ecocardiográficos e polimorfismos da ECA e aldosterona sintase.....	51
Tabela 23 – Distribuição dos polimorfismos da ECA e aldosterona sintase nos diferentes estudos.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
BRA	Bloqueador de receptor de angiotensina
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
Clínica IC-HUPE	Clínica de insuficiência cardíaca e cardiomiopatias do Hospital Universitário Pedro Ernesto
CMH	Cardiomiopatia hipertrófica
DAC	Doença arterial coronariana
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucleico)
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
FA	Fibrilação atrial
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCV	Vírus C da hepatite
HTLV	Vírus T-linfotrópico humano
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
MS	Morte súbita
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica

pb	Pares de base
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação de cadeia de polimerase)
PGA	Polimorfismo da aldosterona sintase
PGECA	Polimorfismo da enzima conversora de angiotensina
QTc	Intervalo QT corrigido
rpm	rotações por minuto
SIV	Septo interventricular
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TAE	Tris-Acetato-EDTA
TLH	Tampão de lise de hemácias
TSVE	Trato de via de saída de VE
VE	Ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

C	<i>Celsius</i>
cm	Centímetro
mg	Miligrama
mL	Mililitro
μL	Microlitro
μM	Micrometro
ng	Nanograma
%	Porcentagem

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	15
1	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2	OBJETIVOS.....	23
2.1	Objetivo primário.....	23
2.2	Objetivo secundário.....	23
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	24
3.1	Desenho do estudo.....	24
3.2	Desenvolvimento do estudo.....	24
3.3	Fonte de financiamento.....	25
3.4	Amostra do estudo.....	25
3.5	Procedimentos de investigação.....	25
3.6	Critérios de inclusão.....	27
3.7	Critérios de exclusão.....	27
3.8	Variáveis avaliadas.....	28
3.8.1	<u>Dados clínicos.....</u>	28
3.8.2	<u>Dados eletrocardiográficos.....</u>	30
3.8.3	<u>Dados laboratoriais.....</u>	30
3.8.4	<u>Dados ecocardiográficos.....</u>	31
3.8.5	<u>Tipagem dos polimorfismos.....</u>	32
3.9	Análise estatística.....	35
4	RESULTADOS.....	36
4.1	Características gerais da população.....	36
4.2	Características clínicas, laboratoriais e eletrocardiográficas da população.....	37
4.3	Perfil genético da amostra populacional.....	39
4.4	Dados ecocardiográficos da amostra populacional.....	40
4.5	Correlação dos dados clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos com os polimorfismos genéticos da ECA e aldosterona sintase.....	41
5	DISCUSSÃO.....	52

CONCLUSÕES	61
REFERÊNCIAS	62
ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP)....	69
ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 1 (TCLE 1).....	72
ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 2 (TCLE 2).....	75

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença cardíaca primária, genética, caracterizada por hipertrofia do ventrículo esquerdo na ausência de outras condições cardíacas ou sistêmicas que justifiquem a magnitude dessa hipertrofia.¹

Tem características fisiopatológicas complexas e, por esta razão, apresentações clínicas heterogêneas. Caracteriza-se por diferentes graus de hipertrofia dos miócitos, sendo o principal sítio de hipertrofia, o septo interventricular em seu segmento basal anterior. A apresentação clínica pode variar de acordo com o local e a gravidade da hipertrofia muscular.

A CMH é transmitida de forma genética autossômica dominante em aproximadamente 60% dos casos e é relacionada a mutações nos genes do sarcômero, responsável pelo sistema contrátil do coração.¹ No restante dos casos, ainda não há etiologia definida. Acredita-se que a doença possa ser causada por mutações genéticas espontâneas ainda não conhecidas.

A penetrância clínica é extremamente variável, e indivíduos da mesma família, com a mesma mutação gênica, podem apresentar expressão fenotípica distinta, sugerindo que genes modificadores e fatores locais e/ou ambientais possam interferir na extensão e nas características da hipertrofia miocárdica que se desenvolve. Os genes modificadores por si só não causariam a doença, mas afetariam a expressão fenotípica da CMH.^{2,3}

Os polimorfismos genéticos são alterações no genoma presentes na população e que não são letais. Eles tem sido amplamente estudados em diversas doenças. Em especial, os polimorfismos do sistema renina-angiotensina-aldosterona representam uma atrativa hipótese como potencial modificador da cardiomiopatia hipertrófica.⁴

A frequência e influência do polimorfismo genético da enzima conversora de angiotensina (ECA) nos indivíduos portadores de CMH é um tema ainda pouco explorado, especialmente na população brasileira e não há registro de análise do polimorfismo do receptor da aldosterona sintase em nossa população.

Os estudos que associam os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase, são em sua maioria, realizados em populações estrangeiras. Por esta razão, não se sabe a frequência e a influência desses polimorfismos na população brasileira.

A importância deste estudo consiste em contribuir para a melhor definição do perfil genético dos indivíduos portadores de CMH na população brasileira, bem como também, avaliar a sua influência na expressão fenotípica da CMH nesses indivíduos.

1 REVISÃO DA LITERATURA

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é definida como uma doença cardíaca primária, genética, autossômica dominante, caracterizada por um ventrículo esquerdo (VE) espessado na ausência de outras condições cardíacas ou sistêmicas capazes de produzir hipertrofia de evidente magnitude, como por exemplo, estenose valvar aórtica, hipertensão arterial sistêmica e outras expressões do coração do atleta.⁵

Estudos epidemiológicos descrevem a prevalência do fenótipo da CMH em torno de 0,2% na população geral (1:500) nos Estados Unidos da América, perfazendo cerca de 500.000 portadores desta doença neste país. No entanto, dados epidemiológicos mais recentes, obtidos em dois grandes estudos e que envolveram portadores assintomáticos, sugerem um número muito maior.^{6,7} A prevalência é semelhante entre os gêneros, com uma discreta preponderância no gênero masculino e similar entre os diferentes grupos étnicos.¹ No Brasil, de acordo com os dados do IBGE (2010), estima-se cerca de 338 mil portadores da doença.⁸

A CMH é uma doença de características fisiopatológicas complexas, o que se reflete em apresentações clínicas heterogêneas. Tem como principal característica diferentes graus de hipertrofia dos miócitos, em uma ou mais regiões da parede de VE. Geralmente o principal sítio de hipertrofia é a porção anterior do septo basal. A apresentação clínica pode variar de acordo com o local e a gravidade da hipertrofia muscular.⁹

São muitas as possíveis anormalidades cardíacas relacionadas à CMH: hipertrofia muscular com ou sem obstrução ao trato de saída do ventrículo esquerdo; disfunção diastólica de VE; isquemia microvascular; inervação simpática anômala; fibrose miocárdica; diferentes graus de insuficiência da valva mitral; distúrbios do metabolismo celular e arritmogênese multifatorial.¹⁰⁻¹² Em aproximadamente 70% dos casos a obstrução do trato de saída do VE está presente, seja em repouso ou provocada por esforço físico. Um terço dos indivíduos tem obstrução em repouso devido ao movimento anterior sistólico da valva mitral e outro terço, somente durante manobras provocativas capazes de modificar a pré e/ou pós-carga ou determinar aumento da contratilidade.¹ A obstrução do trato de saída do VE é o principal determinante dos sintomas referidos pelos indivíduos com CMH: dispneia, cansaço, dor torácica, palpitações, pré- síncope e síncope.¹³

As características macroscópicas mais exuberantes do coração de indivíduos com CMH são: hipertrofia ventricular esquerda e cavidade do VE de tamanho pequeno ou normal.

Todos os padrões possíveis de hipertrofia de VE têm sido relatados. A hipertrofia miocárdica pode ser difusa e concêntrica ou afetar um ou mais segmentos isolados do VE.⁹ A hipertrofia miocárdica é assimétrica em dois terços dos casos, sendo o septo interventricular (SIV) e a parede ântero-lateral desproporcionalmente mais espessos que o segmento posterior da parede livre do VE.^{14,15} O padrão de acometimento afetando predominantemente a região apical do VE é relativamente comum no Japão, estimando-se que represente 25% dos pacientes japoneses com CMH.^{16,17} O acometimento concomitante dos ventrículos esquerdo e direito está presente em cerca de 30% dos casos.¹⁶

As principais características microscópicas incluem a hipertrofia acentuada dos cardiomiócitos com perda do alinhamento paralelo, aumento das ramificações laterais e junções frequentes. O desarranjo das fibras musculares normalmente é acompanhado por aumento de fibrose intersticial difusa ou local, possivelmente devido à perda de cardiomiócitos consequente à isquemia miocárdica, necrose ou apoptose; e mais recentemente considerada decorrente da participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e de outros mediadores neuro-humorais (endotelina e norepinefrina).¹⁸ Em cerca de 50% dos pacientes com CMH as artérias coronárias intramiocárdicas apresentam paredes espessadas, lúmen reduzido e aumento das células musculares lisas e de colágeno nas camadas média e íntima.⁹

Na microscopia eletrônica, observa-se acentuada desorganização das miofibrilas e dos miofilamentos e as bandas Z são extremamente espessadas e desalinhas. Os cardiomiócitos hipertrofiados apresentam aumento e desorganização do aparelho contrátil (sarcômeros), mitocôndrias e glicogênio, sendo também comum o encontro de discos intercalares grandes e irregulares.⁹

Observa-se nos indivíduos portadores de CMH uma marcada hipertrofia da parede do ventrículo esquerdo, na ausência de outras causas de hipertrofia, desarranjo dos miócitos e fibrose.¹⁹⁻²¹ Embora a relação entre estes processos não seja bem conhecida, o desarranjo dos miócitos e a fibrose parecem contribuir para a progressão para insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares e morte súbita.^{22,23} A fibrilação atrial ocorre em cerca de 20% dos casos e pode ocasionar sintomas de insuficiência cardíaca e aumento do risco de acidente vascular encefálico.²⁰ A morte súbita acomete cerca de 1% dos pacientes por ano e a detecção dos pacientes sob risco é um dos maiores desafios clínicos.²⁴

A cardiomiopatia hipertrófica pode se expressar em qualquer fase da vida, desde a infância até idade superior a 80 anos. A história natural é benigna na maioria dos pacientes, com uma vida próxima da normalidade. Entretanto, evoluções adversas, incluindo morte súbita (MS), sintomas limitantes secundários à obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo, sintomas relacionados às alterações da função diastólica, insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares ocorrem em alguns pacientes.^{1,19,20}

A maior parte dos indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica é assintomática ou então oligossintomática. O diagnóstico é muitas vezes incidental ou, então, resultado de uma busca ativa em parentes de portadores com CMH. O ecocardiograma transtorácico é o exame complementar de imagem mais importante, pois permite diagnóstico e monitorização da CMH a um custo acessível. Porém o diagnóstico também pode ser obtido através de outros exames complementares como a ressonância nuclear magnética e tomografia computadorizada.¹

O tratamento medicamentoso é, em geral, necessário para controle dos sintomas. No entanto, as evidências mundiais acerca do tema são escassas e o tratamento medicamentoso se baseia em estudos de pequeno porte e experiência de alguns serviços especializados.²⁵⁻²⁷ Quando os sintomas são refratários ao tratamento clínico, de acordo com as características anatômicas do paciente, são propostos procedimentos invasivos tais como miectomia, alcoolização septal e implante de marca-passo bicameral.^{19,28-31}

Cardiomiopatia hipertrófica e a genética

Em cerca de 50-60% dos casos a CMH é transmitida de forma genética autossômica dominante e é relacionada a mutações nos genes do sarcômero, responsável pelo sistema contrátil do coração. No restante dos casos, ainda não há etiologia definida, podendo ser devido a mutações genéticas espontâneas ainda não reconhecidas. Atualmente já foram identificadas alterações em 11 genes diferentes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco. São eles: gene da cadeia pesada da Beta-miosina cardíaca (35% a 55% dos casos); gene da troponina T cardíaca (15% dos casos); gene da alfa-tropomiosina (5% dos casos); gene da proteína C de ligação à miosina (20% a 25% dos casos); gene da troponina I cardíaca (5%); gene da cadeia leve da miosina reguladora; gene da cadeia leve da miosina essencial; gene da actina; gene da titina; e gene da cadeia pesada da alfa-miosina cardíaca. Já foram identificadas mais de 400 mutações e mais da metade delas ocorre nos genes da cadeia pesada da miosina, proteína C de ligação à miosina e da troponina T. As demais são de ocorrência mais rara.^{32,33}

A penetrância clínica é extremamente variável, e indivíduos da mesma família, com a mesma mutação gênica, podem apresentar expressão fenotípica distinta, sugerindo que genes modificadores e fatores locais e ambientais possam interferir na extensão e nas características da hipertrofia miocárdica que se desenvolve. Os genes modificadores por si só não causariam a doença, mas afetariam a expressão fenotípica da CMH.^{2,3}

Os Polimorfismos Genéticos

A partir da década de 90, diversos estudos começaram a demonstrar a importância das alterações genéticas e sua relação com fatores relacionados ao desenvolvimento de doenças, tais como a insuficiência cardíaca (IC) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS).^{34,35}

Os polimorfismos genéticos são alterações não letais presentes no genoma. Eles tem sido amplamente estudados em diversas doenças. Em especial, os polimorfismos do sistema renina-angiotensina-aldosterona representam uma possível hipótese como potencial modificador da cardiomiopatia hipertrófica.⁴

Sistema Renina-angiotensina-aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está amplamente relacionado à fisiopatologia de duas condições clínicas: insuficiência cardíaca e hipertensão arterial sistêmica. A angiotensina II é um potente vasoconstritor que eleva a pré e a pós-carga, piorando a hemodinâmica cardíaca além de promover o remodelamento cardíaco através da hipertrofia miocítica, apoptose e fibrose intersticial. Promove também a secreção de aldosterona que tem importante papel no aumento da deposição de colágeno.⁹

O SRAA influencia a homeostase da volemia, do sódio e do tônus vascular.^{36,37} A renina, com origem nas células justaglomerulares, atua no angiotensinogênio sintetizado pelo fígado, formando a angiotensina I (AI), que pela ação da enzima conversora da angiotensina (ECA) presente nos pulmões e tecidos vasculares é convertida em angiotensina II (AII). A AII age por meio dos receptores AT1 e AT2 expressos em diversos tecidos. Ambos pertencem à classe de receptores acoplados à proteína G. Por meio do receptor AT1, a AII interfere no controle da pressão arterial promovendo vasoconstrição, liberação de aldosterona pelas adrenais e estimulando a retenção de sal nos túbulos renais.^{38,39}

Os componentes do SRAA são todos expressos no miocárdio, cuja expressão é modulada por estímulos hipertróficos, o que dá suporte ao conceito de que existe um SRAA local com implicações na patogênese da hipertrofia.

Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) e o Polimorfismo de Inserção/Deleção

A enzima conversora da angiotensina (ECA) é produzida principalmente pelas células endoteliais dos pulmões, cuja função é clivar o decapeptídeo angiotensina I, liberando o octapeptídeo angiotensina II, mediante a exclusão de dois aminoácidos da porção carboxi-terminal.⁴⁰

O gene da ECA possui 17kb, incluindo 26 éxons e 25 íntrons e localiza-se no cromossomo 17q23.⁴¹ Crisan e Carr, a partir de estudos sobre o sequenciamento do gene da ECA, revelaram um polimorfismo de Inserção/Deleção de 287pb de uma sequência Alu no íntron 16, o qual se correlacionou com alterações na concentração sérica da enzima.^{7,40,42} Diante dessa alteração, surgiram dois alelos: o alelo D correspondente à ausência da inserção; e o alelo I, que possui a inserção Alu, caracterizando então, três genótipos: DD (deleção/deleção), DI (deleção/inserção) e II (inserção/inserção).

As variantes polimórficas desses genótipos determinam diferentes concentrações no nível sérico da ECA, desempenhando importante papel na patogênese de doenças como HAS, IC e, possivelmente, na CMH. Acredita-se que o alelo D seja o responsável por aproximadamente 50% da variação dos níveis plasmáticos da ECA.^{43,44} Logo, indivíduos portadores do genótipo DD possuem maiores concentrações séricas da ECA, enquanto que aqueles com genótipo II expressam menores concentrações.³⁶⁻⁴¹

Os polimorfismos genéticos do SRAA, em especial o PGECA, tem sido estudados na HAS que é uma doença poligênica e multifatorial. Não há consenso em relação ao genótipo mais prevalente na população hipertensa, porém, alguns estudos demonstram que o genótipo DD já foi correlacionado com maior risco de hipertensão essencial e aumento da pressão em idosos.^{45,46}

Na insuficiência cardíaca, condição clínica em que o sistema renina-angiotensina-aldosterona está amplamente associado à sua fisiopatologia, observa-se, por exemplo, respostas diferentes aos inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II. Essas medicações tem comprovado efeito na redução da morbimortalidade nesses pacientes. Porém, observa-se, que a utilização destas medicações não se traduz em efeito benéfico semelhante em todos os pacientes.⁴⁷ Acredita-se que genótipos diferentes dos polimorfismos sejam os responsáveis por essa desigual resposta a terapêutica ou, então, a um pior prognóstico da doença.

Andersson et al. mostraram em seu estudo que havia um pior prognóstico com genótipo DD da PGECA em indivíduos com cardiomiopatia dilatada.⁴⁸ Outro estudo que evidenciou a influência de polimorfismos diferentes na IC foi o de Cuoco et al. Neste estudo

foi demonstrado que a presença do genótipo DD estaria associada com um início precoce de sintomas e uma pior sobrevida dos pacientes com IC.⁴⁹

Albuquerque et al. em seu estudo sobre o impacto do polimorfismo genético da ECA em pacientes portadores de insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica, observou uma distribuição dos polimorfismos genéticos diferentes dos estudos presentes na literatura internacional, bem como diferenças significativas entre as variantes do polimorfismo da ECA e a evolução dos parâmetros ecocardiográficos nestes pacientes ao longo de cinco anos.⁵⁰ Duque et al. observaram também diferenças na distribuição de polimorfismos genéticos, bem como diferenças evolutivas de parâmetros ecocardiográficos, tais como fração de ejeção e diâmetros cavitários de VE, em pacientes portadores de IC isquêmica que apresentavam diferentes polimorfismos.⁵¹

O PGECA também tem sido associado às diferenças fenotípicas na CMH. Alguns estudos descrevem que indivíduos com CMH e genótipo DD apresentam níveis plasmáticos e teciduais mais elevados da ECA, hipertrofia do ventrículo esquerdo mais acentuada e maior predisposição à morte súbita cardiovascular.^{52,53} Atualmente, os fatores que determinam as características morfológicas e a evolução clínica dos portadores de CMH ainda não se encontram completamente esclarecidos, acredita-se, porém, que os polimorfismos exerçam possível influência nos diferentes fenótipos encontrados.⁵⁴

Polimorfismo da Aldosterona sintase

O polimorfismo genético da aldosterona sintase (CYP11B2 ou PGA) também está associado ao desenvolvimento de CMH. O gene correspondente para esta enzima situa-se no cromossoma 8, banda 8q22. O *up-regulation* desta enzima está associada a um aumento de produção de aldosterona que promove a fibrose miocárdica. A fibrose miocárdica progressiva irá resultar em um remodelamento ventricular progressivo e hipertrofia, que promove o mecanismo para a hipertrofia septal progressiva e aumento da massa ventricular.⁵⁵

A secreção de aldosterona é regulada primariamente pelo sistema renina-angiotensina. É sintetizado a partir de desoxicorticosterona por uma enzima mitocondrial do citocromo P450, a aldosterona sintase (CYP11B2). A aldosterona pode induzir diretamente hipertrofia das células do miocárdio através da ativação dos receptores mineralocorticóides. Assim, as variações genéticas na regulação da síntese de aldosterona pode influenciar a estrutura e função ventricular esquerda.⁵⁶

Os alelos variantes do PGA são o T e C, sendo possíveis, três genótipos diferentes: CC, TT e TC. O alelo C é o que está associado a uma maior atividade da aldosterona sintase

e, também a alterações estruturais, remodelamento, resposta vasodilatadora e massa ventricular.⁵⁶

Este polimorfismo também tem sido associado a IC e HAS, além da CMH. Estudos de prevalência de hipertensão arterial realizados com duas diferentes amostras populacionais sugerem associação entre o genótipo TC do polimorfismo da Aldosterona sintase com a HAS idiopática. Porém, não há consenso sobre a associação deste polimorfismo com a HAS.⁵⁷⁻⁵⁹

Em relação a IC, McNamara et al., acompanharam prospectivamente 364 indivíduos da raça negra com IC e observaram uma pior sobrevida relacionada ao alelo C.⁶⁰

Existem poucos estudos que associam este polimorfismo com a CMH e demonstram resultados conflitantes em relação ao alelo mais associado a CMH e determinante para o aumento da massa ventricular.^{56,61}

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

2.1 Objetivo primário

Determinar a frequência dos polimorfismos genéticos da ECA e da aldosterona sintase em indivíduos com CMH.

2.2 Objetivo secundário

Correlacionar os polimorfismos genéticos da ECA e aldosterona sintase com parâmetros clínicos, eletrocardiográficos, laboratoriais e ecocardiográficos em indivíduos com CMH.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, realizado na clínica de IC-HUPE a partir de 2014. Este estudo foi desenvolvido através de entrevista com os pacientes, realização de exames complementares, tais como exames laboratoriais, eletrocardiograma e ecocardiograma transtorácico e, também, análise dos prontuários médicos destes pacientes. As informações obtidas foram relacionadas com os dados da análise genética das variantes do polimorfismo genéticos da ECA e Aldosterona sintase.

3.2 Desenvolvimento do Estudo

O trabalho foi iniciado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (anexo 1). Foi elaborado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – anexo 2 e 3) aprovado pela Comissão Científica e pelo Comitê de Ética, para a prévia assinatura dos pacientes antes de qualquer procedimento relacionado ao estudo.

Os pacientes do estudo são acompanhados no ambulatório da clínica insuficiência cardíaca e cardiomiopatia (clínica IC-HUPE), do serviço de cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e são, rotineiramente, acompanhados e avaliados por equipe médica de cardiologistas clínicos. Os dados clínicos foram coletados pela autora deste trabalho e outras duas médicas do serviço de cardiologia do HUPE.

Os serviços envolvidos foram a clínica de insuficiência cardíaca e cardiomiopatias do Hospital Universitário Pedro Ernesto (clínica IC-HUPE) e o Laboratório de Diagnósticos por DNA do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes da UERJ onde toda a análise genética foi realizada. Ambos os serviços são ligados à Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

A clínica IC-HUPE foi estabelecida em 1996 e atualmente é responsável pelo acompanhamento de aproximadamente 1.500 pacientes. Possui uma infra-estrutura para armazenamento dos prontuários médicos dos pacientes nela atendidos e, também, de *software* específico para atendimento de pacientes – Consultório Digital (fornecido pela Sociedade Brasileira de Cardiologia) – onde são armazenadas todas as informações referentes ao pacientes, descrição das consultas e tratamentos realizados.

A equipe multidisciplinar da clínica IC-HUPE possui cinco médicos cardiologistas,

responsáveis pelo atendimento clínico-cardiológico, uma nutricionista, dois enfermeiros e uma bióloga, estes últimos responsáveis pela coleta, armazenamento e transporte das amostras laboratoriais.

O Laboratório de Diagnósticos por DNA do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes da UERJ, situado no Campus Maracanã e fundado em 1996 realiza tipagem de regiões polimórficas do DNA para fins de investigação de relação familiar e conta com quadro de pessoal altamente qualificado constituído por biólogos e biomédicos especializados em genotipagem humana por DNA, sob a liderança de mestres e doutores na área. Desde a sua criação, mais de 140.000 pessoas foram genotipadas em regiões polimórficas do DNA, relacionando-se com a emissão de quantitativo superior a 35.000 laudos periciais.

As atividades da pesquisa foram centralizadas em um único local, a clínica de IC-HUPE. Alguns indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica em acompanhamento no INC foram convidados a comparecer a clínica IC-HUPE para participar do nosso estudo.

3.3 Fonte de financiamento

Este estudo faz parte de um projeto desenvolvido pelo serviço de cardiologia do HUPE intitulado: *Cardiomiopatia hipertrófica: análise do perfil epidemiológico, clínico, genético, laboratorial e de imagem de uma população do estado do Rio de Janeiro*, que conta com o financiamento parcial da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (CAAE: 23561113.2.0000.5259).

3.4 Amostra do estudo

A previsão inicial da amostra era de 46 indivíduos, amostra representativa da população do estado do Rio de Janeiro. Foram incluídos, no total, 61 indivíduos.

3.5 Procedimentos de investigação

No estudo, foram avaliados 72 indivíduos com diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica, de forma consecutiva, de março de 2014 até julho de 2016. Devido a falha na obtenção de informações necessárias para as análises, 11 indivíduos foram excluídos do estudo.

Os pacientes foram orientados quanto a participação do estudo, a coleta de dados clínicos através da anamnese e exame físico, coleta laboratorial para avaliação dos polimorfismos genéticos da ECA e da aldosterona sintase, realização de exames complementares, para coleta de dados eletrocardiográficos e ecocardiográficos, além do uso

do seu histórico médico, e iniciaram a participação após a assinatura do TCLE, aprovado pela Comissão Científica e pelo Comitê de Ética (em anexo A e B).

Foram coletadas amostras biológicas dos pacientes por profissional especializado (enfermeiros ou bióloga do ambulatório da clínica IC-HUPE). Essas amostras foram armazenadas em geladeira sob uma temperatura de 5 a 15° Celsius (C) e, posteriormente, encaminhadas para o Laboratório de Biologia Molecular para processamento e estudo do material. Através da técnica de reação em cadeia de polimerase (*PCR*), foi feita a pesquisa para identificação dos genótipos por técnica de eletroforese em gel de agarose.

A informação do genótipo só foi conhecida ao final da coleta dos dados. Nenhum dos médicos assistentes tinha conhecimento dessa informação durante as consultas realizadas.

No caso de informações incompletas não fornecidas na entrevista e/ou no prontuário, o paciente foi contactado por telefone ou convidado a realizar uma segunda visita médica para complementar as informações. Na impossibilidade de conseguir esses dados, o paciente foi excluído do estudo.

Em nossa população amostral, todos os pacientes foram submetidos a pelo menos um dos exames de imagem utilizados para diagnóstico da cardiomiopatia hipertrófica: o ecocardiograma transtorácico e/ou a ressonância nuclear magnética, que se fez necessária somente em alguns casos para confirmação diagnóstica.

Segundo a diretriz europeia de cardiomiopatia hipertrófica, o diagnóstico desta condição é definido por uma espessura ≥ 15 mm em um ou mais segmentos miocárdicos do VE por técnica de exame de imagem, seja pela ecocardiografia, ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada na ausência de condição que possa justificar tamanho aumento da espessura miocárdica.¹

Algumas condições podem simular a hipertrofia miocárdica observada na cardiomiopatia hipertrófica, como por exemplo, a cardiopatia hipertensiva. Para o diagnóstico diferencial entre doença hipertensiva do coração e cardiomiopatia hipertrófica, usamos os critérios propostos pela Sociedade Europeia de Cardiologia:

Tabela 1 – Características clínicas que auxiliam no diagnóstico diferencial entre cardiopatia hipertensiva e cardiomiopatia hipertrófica

Caraterísticas clínicas que favorecem o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica
Eletrcardiograma de 12 derivações sem alterações ou com voltagem aumentada isoladamente sem a presença de alteração de repolarização ventricular
Regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo após 6-12 meses de controle rigoroso da pressão arterial
Características clínicas que favorecem o diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica
História familiar de CMH
Hipertrofia de ventrículo direito
Disfunção diastólica grave
Espessura máxima da parede do VE ≥ 15 mm (em brancos); ≥ 20 mm (em pretos)
Alteração de repolarização ventricular, doença de condução ou ondas Q no ECG de 12 derivações
Presença de realce tardio em algumas regiões do VD ou localizada em alguns segmentos da parede de VE em seu segmento mais espessado na ressonância nuclear magnética

Legenda: CMH - cardiomiopatia hipertrófica; VE - ventrículo esquerdo; VD - ventrículo direito; ECG - eletrcardiograma
Referência: adaptado da diretriz europeia de cardiomiopatia hipertrófica 2014¹

3.6 Critérios de inclusão

- Indivíduos maiores de 18 anos
- Diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica através do método de imagem (ecocardiografia ou ressonância nuclear magnética)
- Informação médica completa, incluindo exames e tratamentos realizados, disponível no prontuário da clínica IC-HUPE e/ou colhidos nas entrevistas
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e capacidade para compreendê-lo

3.7 Critérios de exclusão

- Pacientes sem registro médico adequado e com impossibilidade de contato telefônico

3.8 Variáveis avaliadas

As variáveis avaliadas foram as demográficas, clínicas, terapêuticas, laboratoriais, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e genéticas – polimorfismo da ECA e da aldosterona sintase.

3.8.1 Dados Clínicos

Os dados clínicos foram coletados através de entrevista e exame físico dos indivíduos e/ou extraídos do prontuário médico de acompanhamento médico. As informações foram reunidas e digitalizadas em uma planilha de *Excel* de banco de dados que incluía 66 campos diferentes. As variáveis clínicas são listadas a seguir:

a) Características do paciente: idade, gênero, cor;

A cor foi observada pelo próprio médico assistente e classificada como branco, preto ou não branco/não preto. Como na clínica IC-HUPE essa definição sempre foi realizada pelo médico assistente, foi adotado o mesmo critério.

b) Características de acompanhamento médico;

- Idade do diagnóstico;
- Presença ou ausência de sintomas;
- Dor torácica;
- Palpitação;
- Síncope;
- Dispneia;
- Outras.

Na presença de sintomas, questionou-se objetivamente sintomas mais comumente descritos nos indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica e também se havia algum outro tipo de sintoma não mencionado.

c) Idade do início dos sintomas;

d) Classe funcional de acordo com classificação proposta pela *New York Heart Association* (NYHA) na momento da consulta;

Tabela 2 – Classificação da doença cardíaca pela *New York Heart Association* (NYHA)

Capacidade funcional	Avaliação objetiva
Classe I	Pacientes com doença cardíaca, mas que não resulte em limitação da atividade física. A atividade física usual não provoca fadiga, palpitações, dispneia ou angina.
Classe II	Pacientes com doença cardíaca resultando em leve limitação da atividade física. Sentem-se confortáveis em repouso. A atividade física habitual provoca fadiga, palpitação, dispneia ou angina.
Classe III	Pacientes com doença cardíaca resultando em grande limitação da atividade física. Sentem-se confortáveis em repouso. Atividades físicas menos intensas que a habitual provocam fadiga, palpitação, dispneia ou angina.
Classe IV	Pacientes com doença cardíaca resultando em incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Os sintomas da insuficiência cardíaca ou angina podem estar presentes mesmo em repouso. Caso qualquer atividade física seja realizada, o desconforto é aumentado.

Referência: adaptado de Libby et al. Braunwald Tratado de Doenças Cardiovasculares 8ª edição Rio de Janeiro: Elsevier, 2010 (p.619)⁹

e) Comorbidades;

- Hipertensão arterial sistêmica (HAS);
- Diabetes mellitus (DM);
- Dislipidemia (DLP);
- Doença arterial coronariana (DAC);
- Outras.

Para as comorbidades analisadas, o diagnóstico do médico assistente foi utilizado. Assim, o relato da presença de HAS, DM, DLP, DAC era suficiente. A presença dos dispositivos implantáveis (MP e CDI) e outros procedimentos (miectomia e alcoolização septal) seguiu o mesmo critério.

f) Presença de dispositivos implantáveis;

- Marca-passo (MP);
- Cardiodesfibrilador Implantável (CDI).

g) Realização prévia de miectomia ou alcoolização septal;

h) História familiar de CMH: indagou-se sobre parentes com histórico de CMH e/ou morte súbita (MS);

i) Dados do exame físico - informações coletadas no momento da consulta;

- Frequência cardíaca (FC);
- Pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD);
- Dados antropométricos – peso, altura e, a partir desses dados, calculado o índice de massa corporal (IMC), segundo a fórmula: $IMC (kg/m^2) = \text{peso}$

(kg)/altura (m²).

- j) Medicação em uso: se estava em uso, ou não, de outras medicações cardiovasculares;
- Betabloqueadores;
 - Inibidor da enzima conversora de angiotensina/bloqueador receptor de angiotensina II (ECA/BRA);
 - Diuréticos;
 - Antiarrítmicos;
 - Estatina;
 - Anticoagulantes orais;
 - Ácido Acetilsalicílico (AAS);
 - Bloqueadores de canal de cálcio.

3.8.2 Dados eletrocardiográficos

- a) Presença de QRS maior que 120 ms, com padrão de bloqueio de ramo esquerdo;
- b) Presença fibrilação atrial;
- c) Intervalo QTc.

Foi realizado eletrocardiograma de 12 derivações para avaliação do intervalo QT, e cálculo do intervalo QTc, bem como avaliação de presença de bloqueio de ramo esquerdo. O intervalo QT foi medido da seguinte forma: do início do complexo QRS até o final da onda T, na derivação com o intervalo mais longo, sem incluir a onda U, caso esta esteja presente. O intervalo QT foi corrigido de acordo com a frequência cardíaca, ou seja, a duração do intervalo RR no ECG. A fórmula utilizada para esse cálculo foi a equação de Bazett,⁶² que corrige o QT (QTc) da seguinte forma: $QTc = QT / \sqrt{RR}$, sendo considerados normais valores de QTc até 440 ms. Nos pacientes portadores de fibrilação atrial, utilizou-se a média de dez batimentos diferentes.

3.8.3 Dados laboratoriais

Os exames laboratoriais foram solicitados para avaliação de anemia e disfunção renal crônica. Foram considerados valores de normalidade, os seguintes valores de referência: hematócrito (mulher 36-48% e homem 40-54%), e hemoglobina (mulher 12,0-16,0 g/dL e homem 13,0-18,0 g/dL), ureia <50mg/dL, creatinina 0,5-1,2 mg/dL, potássio 3,6-5,5 mEq/L.

- a) Hematócrito
- b) Hemoglobina
- c) Ureia

- d) Creatinina
- e) Potássio

3.8.4 Dados ecocardiográficos

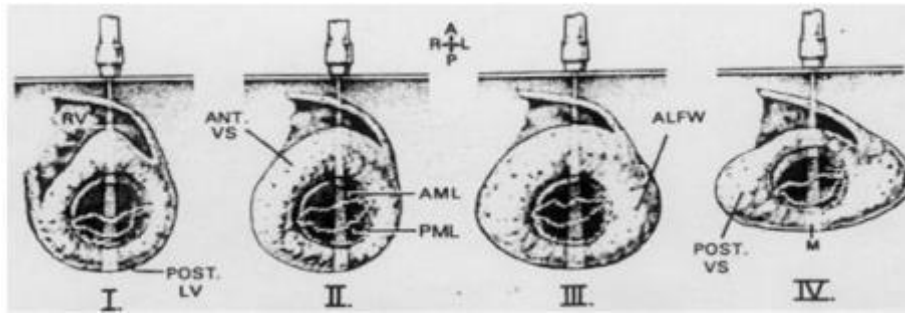
Os exames ecocardiográficos foram realizados no serviço de ecocardiografia do HUPE, no equipamento da marca Philips iE33 xMatriz, utilizando o transdutor setorial X5-1, com faixa de frequência operacional estendida de 1 a 5 MHz. As imagens foram analisadas pela equipe de ecocardiografia do HUPE.

- a) Características ecocardiográficas:
 - Quanto a forma ecocardiográfica: tipo I, tipo II, tipo III e tipo IV;
 - Medida do segmento de maior espessura (em milímetros);
 - Presença e quantificação de regurgitação valvar mitral;
 - Função sistólica de ventrículo esquerdo (VE);
 - Diâmetro do átrio esquerdo – não indexado (AE) (em milímetros);
 - Análise da função diastólica de VE;
 - Obstrução ou ausência de obstrução no trato de saída do VE (TSVE);
 - Massa de VE (em grama) e massa de VE indexada pela superfície corporal.

A avaliação quanto a forma da cardiomiopatia hipertrófica seguiu a classificação proposta por Maron⁶³ que classifica as formas de cardiomiopatia hipertrófica em quatro tipos de acordo com os segmentos acometidos:

- Tipo I: hipertrofia que acomete o septo basal
- Tipo II: hipertrofia que acomete todo o septo
- Tipo III: hipertrofia que acomete segmentos septal, anterior, e ântero-lateral
- Tipo IV: hipertrofia apical

Figura 1: Tipos ecocardiográficos na CMH segundo classificação de Maron



Referência: Reant P, Donal E, Schnell F, Reynaud A, Daudin M, Pillois X, Dijos M, Landelle M, Peyrou J, Cornolle C, Laurent F, Montaudon M, Roudaut R, Lafitte S. Clinical and imaging description of the Maron subtypes of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;31(1):47-55.⁶⁴

A função sistólica de VE foi avaliada pelo método de *Teichholtz*. Considerou-se função sistólica de VE preservada indivíduos com fração de ejeção acima de 52 % para homens e acima de 54% para mulheres. Para átrio esquerdo foi considerado normal o valor de até 38mm para mulheres e 40mm para homens. Os valores referência para massa de VE indexada pela superfície corporal, foram até o valor de 95 g/m² para mulheres e 115 g/m².⁶⁵

A análise da função diastólica, avaliação e quantificação da regurgitação mitral seguiu os parâmetros ecocardiográficos recomendados pela *American Society of Echocardiography* (ASE).⁶⁶

Para fins de análise da obstrução em trato de saída de VE utilizou-se os Doppler contínuo e pulsado para avaliação do gradiente intraventricular. Considerou-se forma obstrutiva da cardiomiopatia hipertrófica quando o gradiente excedia 30mmHg em repouso ou à manobra de Valsalva.¹

3.8.5 Tipagem dos polimorfismos

Através de sangue coletado de cada paciente foi realizada a genotipagem da amostra que pode ser dividida em 3 subtipos cada polimorfismo:

a) Polimorfismo da enzima conversora de angiotensina, sendo três subtipos:

- DD: alelo D + alelo D
- DI: alelo D + alelo I
- II: alelo I + alelo I

b) Polimorfismo da aldosterona sintase, sendo três subtipos:

- TT: alelo T + alelo T
- TC: alelo T + alelo C

– CC: alelo C + alelo C

Análise Genética

A análise das variantes do polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) e aldosterona sintase (rs1799998) foi realizada a partir de amostras de sangue venoso periférico, coletadas em tubos tipo *Vaccuntainer* com anticoagulante, na Clínica IC-HUPE por enfermeiros ou bióloga experientes. Após armazenamento sob uma temperatura de 5 a 15 grau *Celsius* (°C), as amostras foram enviadas para o Laboratório de Diagnósticos por DNA da UERJ para as análises genéticas.

Extração do DNA

A extração do DNA foi realizada pelo método de *Salting-out* que é realizado da seguinte forma: uma alíquota de sangue total (2 mL) é transferida para um tubo cônico. Adicionam-se 2 mL de tampão de lise de hemácias (TLH), homogeneizando-se a solução contida no tubo e centrifugando-a a 3.000 rpm (rotações por minuto) por 5 minutos. Terminada a centrifugação descarta-se o sobrenadante. Observa-se a presença de um *pellet* que é desprendido manualmente e a este são acrescentados 500 µL de tampão de lise de célula e 30 µL de proteinase K (20mg/ml). Homogeneiza-se o tubo manualmente e incuba-se a 37°C por 12 horas. Após a digestão, adicionam-se 300 µL de NaCl 6M e faz-se o agito da solução por cerca de 30 segundos. O tubo é centrifugado por 10 minutos a 3.000 rpm. O sobrenadante é transferido para um novo tubo cônico, adiciona-se a este 1 mL de etanol gelado, homogeneiza-se o tubo e descarta-se o etanol. Observa-se a precipitação de DNA após o descarte do álcool. Ao precipitado são adicionados 300 µL de TE e a amostra é mantida a -20°C.

Análise do polimorfismo Inserção/Deleção do gene da ECA

Após a extração, o polimorfismo é genotipado pela reação de polimerização em cadeia (PCR) em termociclador Verity (Life Technologies), utilizando os iniciadores Senso 5'CTGGAGCCACTCCCATCCTTTCT3' e 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'.

Cerca de 50 ng do DNA de cada indivíduo foram adicionados às reações de PCR, contendo tampão Platinum 1X [20 mM Tris-HCl (pH 8,4), 50 mM KCl; 0,15 mM de MgCl₂; 20 µM de cada Dntp], 1U da enzima TaqPlatinum DNA polimerase (Invitrogen®, Carlsbad, CA, EA) e 1µM dos iniciadores. As reações foram submetidas a 35 ciclos de 1 minuto a 95°C, 1 minuto a 63°C, 2 minutos a 72°C, com uma incubação inicial de 5 minutos a 96°C e

extensão final de 72°C por 10 minutos.

Os produtos de amplificação, 490 pares de base (pb) no caso do alelo I (inserção) e 190 pb no caso do alelo D (deleção) foram identificados por eletroforese em gel de agarose, corado com brometo de etídeo. Para essa análise, são preparadas alíquotas contendo 3 µL de tampão de amostra e 5-7 µL do DNA extraído. Esse volume é aplicado em um gel de agarose a 2% em tampão TAE 1X (Tris-Acetato-EDTA). No gel também é aplicada uma amostra da escala de alelos de 50 pb como referência de tamanho molecular. O gel é submetido à eletroforese horizontal realizada a 4 volts/cm em tampão TAE 1X, por 40 min. Após a corrida, os produtos de amplificação (alelos) são visualizados em transiluminador de luz ultravioleta.

Análise do polimorfismo da Aldosterona Sintase

Foram utilizadas as técnicas da reação em cadeia da polimerase, associada à técnica de fragmentação de DNA com enzimas de restrição (PCR-RFLP) para detectar o polimorfismo -344T/C CYP11B2 com ligeiras modificações do método utilizado por Gu et al.⁶⁷ O PCR para o polimorfismo -344T / C foi realizada utilizando iniciador senso 5'-GTG TCA GGG GGG CAG GTA-3 ' e iniciador anti-senso 5'-CGT GGG AGG GTC TGG ACT-3'. O DNA foi amplificado durante 35 ciclos com desnaturação a 94° C durante 30 segundos, anelamento a 60° C durante 30 seg e extensão a 72° C durante 1 minuto. Os produtos da PCR amplificados de 228 pb foram digeridos com uma endonuclease de restrição, *HaeIII* a 37 ° C durante 16 horas.

3.9 Análise estatística

Todos os dados obtidos foram analisados por computador *Apple-Macintosh*, através do programa estatístico *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows*, versão 17.0 de 2008. Em todos os testes utilizados, fixou-se em 0,05 ou 5% ($p < 0,05$) como nível de rejeição da hipótese de nulidade e intervalo de confiança de 95%. As medidas de tendência central foram expressas como média \pm desvio padrão.

Foram utilizados os seguintes testes estatísticos:

- a) Teste do Chi-quadrado (χ^2): utilizado para a comparação das distribuições de frequência das variáveis de amostras independentes.
- b) Análise de Variância (ANOVA): utilizado para a comparação das médias de variáveis de três ou mais amostras que apresentem distribuição normal e haja homogeneidade das variâncias pelo teste de Levene.
- c) Teste de Tukey: usado na complementação da Análise de Variância para a comparação das médias das variáveis duas a duas.
- d) O N amostral foi calculado pela seguinte fórmula:

$$n = \frac{\sigma^2 \cdot p \cdot q \cdot N}{e^2 \cdot (N-1) + \sigma^2 \cdot p \cdot q} \quad (68)$$

4 RESULTADOS

4.1 Características gerais da população

A população amostral do nosso estudo apresentou uma idade média de $48,41 \pm 14,59$ anos (variação: 18-76 anos). A média de idade do início dos sintomas da CMH foi $37,41 \pm 14,66$ anos e de realização do diagnóstico foi de $38,92 \pm 16,30$ anos. A amostra era composta, homogeneamente, de indivíduos de ambos os sexos e, em sua maioria, de cor branca (52,5%). Não foram observados pacientes de origem asiática.

Em relação às outras doenças, 68,9% dos indivíduos apresentavam alguma comorbidade. A mais prevalente foi a hipertensão arterial sistêmica (47,5%), seguida pela dislipidemia (37,7%). Outras comorbidades (29,5%) também foram relatadas, tais como anemia (1), doença renal crônica (2), tabagismo atual (1), ex-tabagista (2), ex-etilismo (1), asma brônquica (2), doença pulmonar obstrutiva crônica (1), hipotireoidismo (4), doença arterial obstrutiva periférica (1), Fator V de Leiden (1), infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) (1) e hepatite C (1).

As características gerais da população estudada encontram-se descritas na Tabela 3.

Tabela 3 – Características gerais da população estudada

Características	n = 61 (100%) / Média ± DP
Idade (anos)	48,41 ± 14,59
Sexo masculino	31 (50,8%)
Cor	
Branca	32 (52,5%)
Preta	15 (24,6%)
NBNP	14 (23%)
Idade do diagnóstico (anos)	38,92 ± 16,30
Idade de início dos sintomas (anos)	37,41 ± 14,66
Comorbidades	42 (68,9%)
HAS	29 (47,5%)
DM	6 (9,8%)
DAC	11 (18%)
Dislipidemia	23 (37,7%)
Outras	18 (29,5%)
História familiar CMH	24 (39,3%)
História familiar MS	10 (16,4%)

Legenda: Desvio padrão (DP); Não branca/não preta (NBNP); hipertensão arterial sistêmica (HAS); diabetes mellitus (DM); doença arterial coronariana (DAC); cardiomiopatia hipertrófica (CMH); morte súbita (MS)

Nota: Variáveis contínuas: média ± desvio padrão, variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

4.2 Características clínicas, laboratoriais e eletrocardiográficas da população

Em relação aos sintomas, observou-se que a maioria (86,9%) dos indivíduos relatava algum tipo de sintoma. Os sintomas mais relatados foram dispneia/cansaço (67,2%), palpitações (50,8%) e dor torácica (47,5%). Houve relato de outros sintomas como, por exemplo, edema em membros inferiores (6,6%). Ao se classificar os indivíduos de acordo com a classificação funcional proposta pela NYHA, a maioria dos indivíduos encontrava-se em classe funcional II no momento da entrevista e nenhum em classe funcional IV (tabela 4).

Tabela 4 – Sintomas na população estudada

Característica clínica	n = 61 (100%)
Sintomas	53 (86,9%)
Dor torácica	29 (47,5%)
Dispneia	41 (67,2%)
Palpitações	31 (50,8%)
Síncope	10 (16,4%)
Outros	4 (6,6%)
Classe funcional (NYHA)	
CF I	16 (26,2%)
CF II	43 (70,5%)
CF III	2 (3,3%)
CF IV	0

Legenda: classe funcional (CF); *New York Heart Association* (NYHA)

Nota: Variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

Quanto ao uso de medicamentos, praticamente a totalidade dos pacientes utilizava algum tipo de medicamento (93,4%). O betabloqueador é o medicamento mais utilizado (83,6%), seguido de IECA/BRA (45,9%) e estatina (36,1%). Em relação aos procedimentos invasivos realizados para alívio dos sintomas decorrentes da obstrução do TSVE, dois (3,3%) indivíduos já haviam sido submetidos a alcoolização e um (1,6%) indivíduo à miectomia. Um total de dois (3,3%) dispositivos implantáveis foram observados, sendo dois cardiodesfibriladores implantáveis (CDI). Nenhum indivíduo portava marca-passo (tabela 5).

Tabela 5 – Tratamento realizado na amostra populacional

Tratamento	n = 61 (100%)
Uso de medicamento	57 (93,4%)
Betabloqueador	51 (83,6%)
IECA/BRA	28 (45,9%)
Diurético	18 (29,5%)
Bloqueador canal de cálcio	15 (24,6%)
Antiarrítmico	8 (13,1%)
Estatina	22 (36,1%)
AAS	9 (14,8%)
ACO	7 (11,5%)
Intervenções realizadas	
Miectomia	1 (1,6%)
Alcoolização	2 (3,3%)
CDI	2 (3,3%)
MP	0

Legenda: inibidor da enzima conversora de angiotensina/bloqueador receptor de angiotensina II (IECA/BRA); ácido acetilsalicílico (AAS); anticoagulante oral (ACO); cardiodesfibrilador implantável (CDI); marca-passo (MP)

Nota: Variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

No exame físico dos indivíduos com CMH, pode-se notar um bom controle dos níveis pressóricos, bem como da frequência cardíaca. Em relação ao IMC, a média dos indivíduos encontrava-se na faixa do sobrepeso (tabela 6).

Tabela 6 – Dados do exame físico da amostra populacional

Dados de exame físico	Média ± DP
PAS (mmHg)	119,69 ± 19,17
PAD (mmHg)	71,97 ± 11,74
FC (bpm)	67,85 ± 11,86
IMC (kg/m ²)	27,26 ± 4,13

Legenda: desvio padrão (DP); pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD); frequência cardíaca (FC); índice de massa corporal (IMC)

Nota: Variáveis contínuas: média ± desvio padrão

Fonte: A autora, 2017

As médias dos principais parâmetros laboratoriais ficaram dentro dos valores de normalidade. Somente um paciente tinha anemia e dois doença renal crônica (tabela 7).

Tabela 7 – Dados laboratoriais da amostra populacional

Dados laboratoriais	Média ± DP
Hematócrito (%)	43,43 ± 3,43
Hemoglobina (g/dL)	14,12 ± 1,36
Ureia (mg/dL)	32,08 ± 10,63
Creatinina (mg/dL)	0,92 ± 0,22
Potássio (mEq/L)	4,38 ± 0,37

Nota: Variáveis contínuas: média ± desvio padrão

Fonte: A autora, 2017

Em relação aos parâmetros eletrocardiográficos, 14,8% apresentaram QRS > 120ms com padrão de bloqueio de ramo esquerdo, 6,6% fibrilação atrial e, em relação ao intervalo QTc a média foi $442,20 \pm 31,28$ ms (tabela 8).

Tabela 8 – Parâmetros eletrocardiográficos da amostra populacional

Dados eletrocardiográficos	n = 61 (100%) / Média ± DP
BRE	9 (14,8%)
FA	4 (6,6%)
QTc (ms)	$442,20 \pm 31,28$

Legenda: bloqueio de ramo esquerdo (BRE); FA - fibrilação atrial; QTc - intervalo QT corrigido

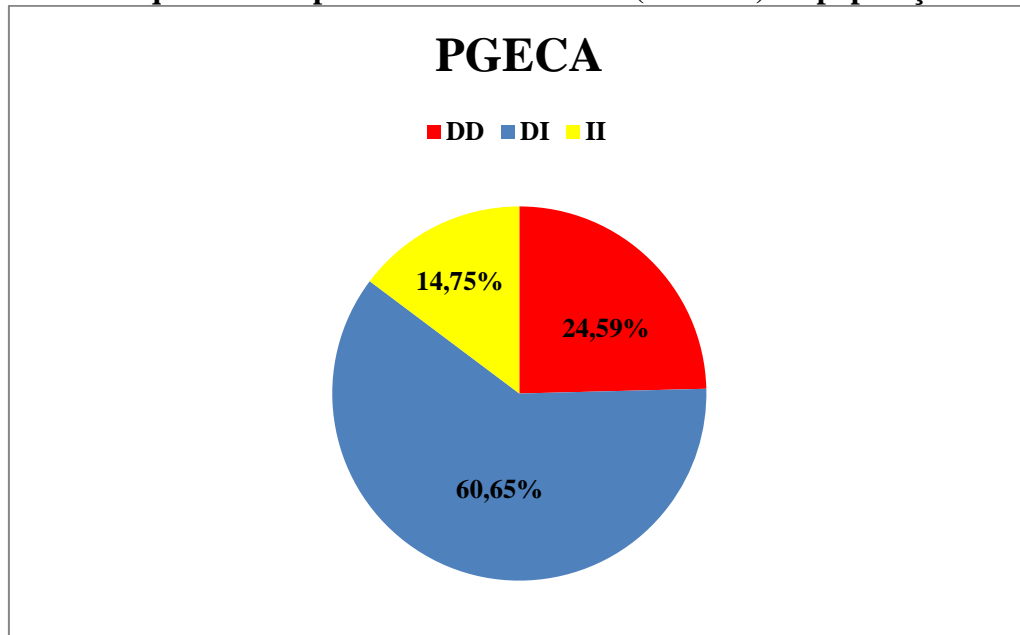
Nota: Variáveis contínuas: média ± desvio padrão, variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

4.3 Perfil genético da amostra populacional

Todos os três genótipos possíveis (DD, DI e II) foram encontrados na população estudada, embora o genótipo II tenha sido observado em apenas nove pacientes (Figura 2).

Figura 2 – Frequência dos polimorfismos da ECA (PGECA) na população estudada

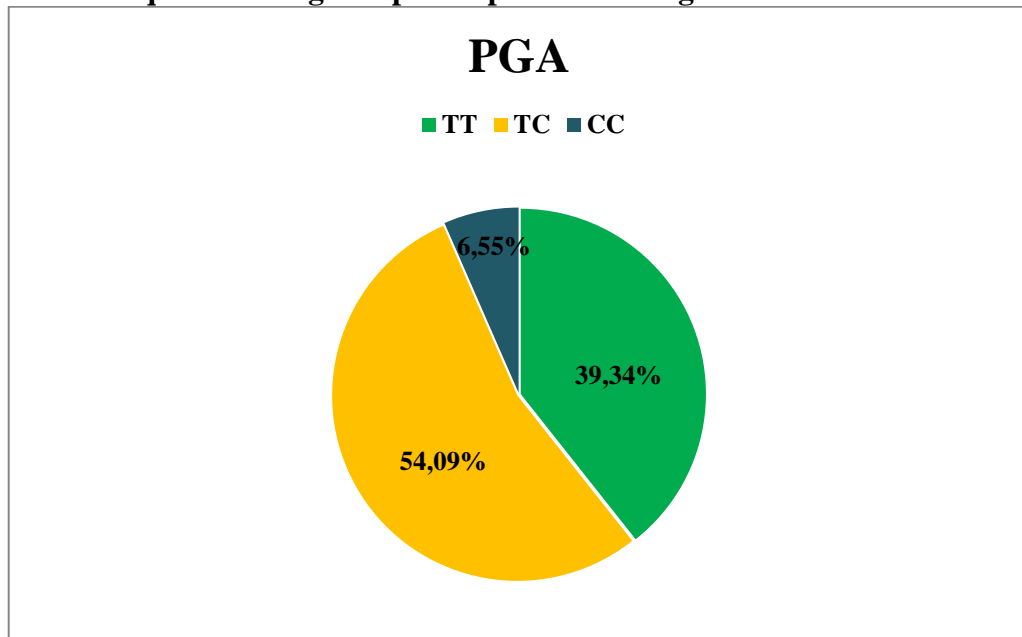


Legenda: polimorfismo da enzima conversora de angiotensina (PGECA)

Fonte: A autora, 2017

Todos os três genótipos possíveis da aldosterona (TT, TC e CC) foram encontrados na população estudada, com menor número para o genótipo CC – somente quatro pacientes. O genótipo TC foi o mais prevalente (Figura 3).

Figura 3 – Frequência dos genótipos do polimorfismo genético aldosterona sintase

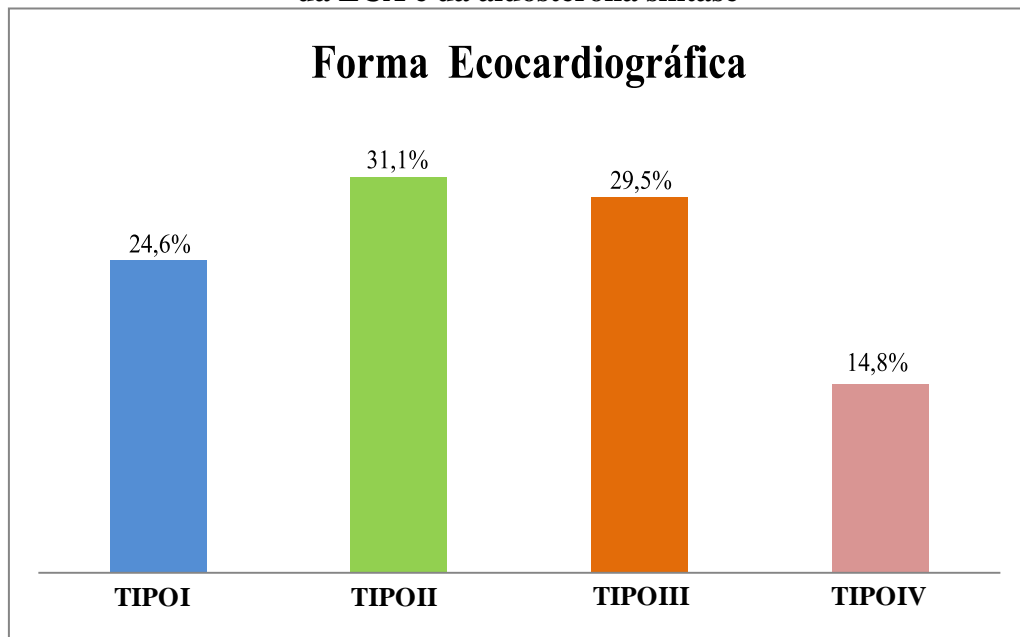


Legenda: polimorfismo da aldosterona sintase (PGA)
Fonte: A autora, 2017

4.4 Dados ecocardiográficos da amostra populacional

Todos os pacientes realizaram ecocardiograma transtorácico e foram classificados em quatro tipos de acordo com a classificação proposta por Maron.⁶² Dessa forma verificou-se que as formas mais prevalentes são os tipos II e III (31,1% e 29,5%, respectivamente). A figura 4 demonstra a frequência de cada tipo.

Figura 4 – Frequência dos subtipos ecocardiográficos de acordo com os polimorfismos da ECA e da aldosterona sintase



Legenda: Tipo I - septo basal; Tipo II - todo septo; Tipo III - septo + outra parede; Tipo IV - outras localizações
Fonte: A autora, 2017

Apenas um paciente da nossa amostra populacional apresentou disfunção sistólica de VE. A disfunção diastólica, que é importante causa dispneia no indivíduo com CMH foi observada em número maior em na população amostral. Verificou-se um equilíbrio na prevalência de indivíduos com disfunção diastólica grau I (44,3%) e disfunção diastólica grau II (39,3%). Em relação a regurgitação mitral, houve uma prevalência de indivíduos que apresentavam regurgitação mitral leve (55,7%), seguida de regurgitação mitral mínima (31,1%). As medidas de massa de ventrículo esquerdo, diâmetro de átrio esquerdo e espessura do segmento de VE mais espesso estão descritas na tabela 9.

Tabela 9 – Dados ecocardiográficos na população estudada

Dados ecocardiográficos	n = 61 (100%) / Média ± DP
Disfunção sistólica de VE	1 (1,6%)
Função diastólica de VE	
Normal	4 (6,6%)
DDG I	27 (44,3%)
DDG II	24 (39,3%)
DDG III	1 (1,6%)
DDG IV	0
Prejudicada	5 (8,2%)
Regurgitação mitral	
Ausência de RM	3 (4,9%)
RM mínima	19 (31,1%)
RM leve	34 (55,7%)
RM moderada	5 (8,2%)
RM grave	0
Obstrução TSVE	24 (39,3%)
Massa de VE (g)	270,31 ± 84,49
Massa de VE indexada (g/m²)	147,63 ± 45,14
Espessura do VE (mm)	18 ± 3,48
Diâmetro do AE (mm)	44,31 ± 6,43

Legenda: ventrículo esquerdo (VE); disfunção diastólica grau I (DDG I); disfunção diastólica grau II (DDG II); disfunção diastólica grau III (DDG III); disfunção diastólica grau IV (DDG IV); regurgitação mitral (RM); átrio esquerdo (AE)

Nota: Variáveis contínuas: média ± desvio padrão, variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

4.5 Correlação dos dados clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos com os polimorfismos genéticos da ECA e aldosterona sintase

Observamos que, em nossa amostra populacional, não houve significância estatística na correlação das cores com os PGECA e PGA. Semelhantemente em relação ao gênero, não houve uma prevalência com significância estatística do polimorfismo genético da ECA ou Aldosterona relacionado a algum gênero. Houve, porém, uma tendência de prevalência dos genótipos DD e TT em indivíduos do gênero masculino e, no feminino, dos genótipos II e CC (tabela 10).

Tabela 10 – Gênero e cor de acordo com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase

Polimorfismo da ECA						
Gênero	Total (n=61)	DD (n=15)	DI (n=37)	II (n=9)	Teste estatístico	p
Masculino	31 (50,8%)	9 (60%)	18 (48,6%)	4 (44,4%)	$\chi^2 = 0,722$	0,697
Feminino	30 (49,2%)	6 (40%)	19 (51,4%)	5 (55,6%)		
Cor						
Branco	32 (52,5%)	9 (60%)	19 (51,4%)	4 (44,4%)	$\chi^2 = 0,780$	0,941
Negro	15 (24,6%)	3 (20%)	9 (24,3%)	3 (33,3%)		
NBNP	14 (23%)	3 (20%)	9 (24,3%)	2 (22,2%)		
Polimorfismo da aldosterona sintase						
Gênero	Total (n=61)	TT (n=24)	TC (n=33)	CC (n=4)	Teste estatístico	p
Masculino	31 (50,8%)	14 (58,3%)	16 (48,5%)	1 (25%)	$\chi^2 = 1,681$	0,431
Feminino	30 (49,2%)	10 (41,7%)	17 (51,5%)	3 (75%)		
Cor						
Branco	32 (52,5%)	11 (45,8%)	20 (60,6%)	1 (25%)	$\chi^2 = 5,728$	0,220
Negro	15 (24,6%)	9 (37,5%)	5 (15,2%)	1 (25%)		
NBNP	14 (23%)	4 (16,7%)	8 (24,2%)	2 (50%)		

Legenda: não branco/não preto (NBNP)

Nota: Variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

Em relação aos sintomas, notou-se que, apesar de grande número de indivíduos sintomáticos em nossa amostra populacional, não houve uma prevalência com significância estatística de algum sintoma relacionado a um genótipo específico. Observou-se, porém, uma prevalência do sintoma dispneia nos indivíduos com PGECA DD e DI e com PGA TC e CC (tabela 11).

Tabela 11 – Sintomas de acordo com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase

Polimorfismo da ECA						
Variável clínica	Total (n=61)	DD (n=15)	DI (n=37)	II (n=9)	Teste estatístico	p
Sintomas	53 (86,9%)	20 (83,3%)	29 (87,9%)	4 (100%)	$\chi^2 = 0,898$	0,638
Dor torácica	29 (47,5%)	9 (60%)	17 (45,9%)	3 (33,3%)	$\chi^2 = 1,700$	0,427
Dispneia	41 (67,2%)	10 (66,7%)	28 (75,7%)	3 (33,3%)	$\chi^2 = 5,892$	0,053
Palpitações	31 (50,8%)	9 (60%)	18 (48,6%)	4 (44,4%)	$\chi^2 = 0,722$	0,697
Síncope	10 (16,4%)	3 (20%)	4 (10,8%)	3 (33,3%)	$\chi^2 = 2,868$	0,238
Idade de início dos sintomas	37,41 (±14,66)	38,13 (±16,63)	36,19 (±15,18)	41,43 (±5,79)	F = 0,383	0,684

Polimorfismo da aldosterona sintase						
Variável clínica	Total (n=61)	TT (n=24)	TC (n=33)	CC (n=4)	Teste estatístico	p
Sintomas	53 (86,9%)	20 (83,3%)	29 (87,9%)	4 (100%)	$\chi^2 = 0,898$	0,638
Dor torácica	29 (47,5%)	10 (41,7%)	16 (48,5%)	3 (75%)	$\chi^2 = 1,553$	0,460
Dispneia	41 (67,2%)	14 (58,3%)	23 (69,7%)	4 (100%)	$\chi^2 = 2,902$	0,234
Palpitações	31 (50,8%)	11 (45,8%)	19 (57,6%)	1 (25%)	$\chi^2 = 1,908$	0,385
Síncope	10 (16,4%)	6 (25%)	3 (9,1%)	1 (25%)	$\chi^2 = 2,797$	0,247
Idade de início dos sintomas	37,41 (±14,66)	32,80 (±14,59)	39,63 (±14,15)	43,75 (±16,37)	F = 1,756	0,183

Nota: Variáveis contínuas: média ± desvio padrão, variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

Conforme demonstrado em tabela 12, um número expressivo relatou história familiar de CMH. Houve uma tendência de maior de relato de história familiar de CMH em indivíduos com os genótipos DI (45,9%) e TT (45,8%), porém sem significância estatística.

Tabela 12 – História familiar de CMH e MS de acordo com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase

Polimorfismo da ECA						
História familiar	Total (n=61)	DD (n=15)	DI (n=37)	II (n=9)	Teste estatístico	p
CMH	24 (39,3%)	4 (26,7%)	17 (45,9%)	3 (33,3%)	$\chi^2 = 1,822$	0,402
MS	10 (16,4%)	3 (20%)	6 (16,2%)	1 (11,1%)	$\chi^2 = 0,326$	0,849

Polimorfismo da aldosterona sintase						
História familiar	Total (n=61)	TT (n=24)	TC (n=33)	CC (n=4)	Teste estatístico	p
CMH	24 (39,3%)	11 (45,8%)	12 (36,4%)	1 (25%)	$\chi^2 = 0,891$	0,640
MS	10 (16,4%)	6 (25%)	4 (12,1%)	0	$\chi^2 = 2,521$	0,284

Legenda: cardiomiopatia hipertrófica (CMH); morte súbita (MS)

Nota: Variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

Os indivíduos sintomáticos foram classificados de acordo com as classes funcionais propostas pela NYHA. Observou-se que 70,5% da amostra populacional encontrava-se em CF II. Não houve significância estatística entre os genótipos (tabela 13).

Tabela 13 – Classe funcional (NYHA) de acordo com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase

Polimorfismo da ECA						
Classe funcional	Total (n=61)	DD (n=15)	DI (n=37)	II (n=9)	Teste estatístico	p
CF I	16 (26,2%)	4 (26,7%)	10 (27%)	2(22,2%)	$\chi^2 = 2,314$	0,678
CF II	43 (70,5%)	11 (73,3%)	26 (70,3%)	6 (66,7%)		
CF III	2 (3,3%)	0	1 (2,7%)	1 (11,1%)		
CF IV	0	0	0	0		
Polimorfismo da aldosterona sintase						
Classe funcional	Total (n=61)	TT (n=24)	TC (n=33)	CC (n=4)	Teste estatístico	p
CF I	16 (26,2%)	6 (25%)	10 (30,3%)	0	$\chi^2 = 8,183$	0,085
CF II	43 (70,5%)	17 (70,8%)	23 (69,7%)	3 (75%)		
CF III	2 (3,3%)	1 (4,2%)	0	1 (25%)		
CF IV	0	0	0	0		

Legenda: classe funcional (CF)

Nota: Variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

A comorbidade mais prevalente em todos os genótipos foi a HAS, seguida de DLP. A HAS está presente mais frequentemente nos genótipos DD (53,3%) do PGECA e CC (75%) do PGA (tabela 14).

Tabela 14 – Comorbidades e polimorfismos da ECA e da aldosterona sintase

Polimorfismo da ECA						
Variável clínica	Total (n=61)	DD (n=15)	DI (n=37)	II (n=9)	Teste estatístico	p
Comorbidade	42 (68,9%)	10 (66,7%)	26 (70,3%)	6 (66,7%)	$\chi^2 = 0,088$	0,957
HAS	29 (47,5%)	8 (53,3%)	18 (48,6%)	3 (33,3%)	$\chi^2 = 0,948$	0,622
DM	6 (9,8%)	0	4 (10,8%)	2 (22,2%)	$\chi^2 = 3,233$	0,199
DAC	11 (18%)	3 (20%)	8 (21,6%)	0	$\chi^2 = 2,342$	0,310
DLP	23 (37,7%)	4 (26,7%)	16 (43,2%)	3 (33,3%)	$\chi^2 = 1,743$	0,783
Polimorfismo da aldosterona sintase						
Variável clínica	Total (n=61)	TT (n=24)	TC (n=33)	CC (n=4)	Teste estatístico	p
Comorbidade	42(68,9%)	16(66,7%)	23(69,7%)	3(75%)	$\chi^2 = 0,135$	0,935
HAS	29 (47,5%)	10 (41,7%)	16 (48,5%)	3 (75%)	$\chi^2 = 1,553$	0,460
DM	6 (9,8%)	3 (12,5%)	3 (9,1%)	0	$\chi^2 = 0,649$	0,723
DAC	11 (18%)	2 (8,3%)	9 (27,3%)	0	$\chi^2 = 4,314$	0,116
DLP	23 (37,7%)	8 (33,4%)	12 (36,4%)	3 (75%)	$\chi^2 = 4,517$	0,341

Legenda: hipertensão arterial sistêmica (HAS); diabetes mellitus (DM); doença arterial coronariana (DAC); dislipidemia (DLP)

Nota: Variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

Em relação ao tratamento do indivíduo com CMH, notou-se número expressivo de uso do medicamento betabloqueador por todos os seis subtipos de polimorfismos, porém, sem significância estatística. Houve significância estatística quando correlacionou-se o subtipo CC do PGA e uso de antiarrítmico ($p=0,039$). Verificou-se que estes indivíduos utilizam mais antiarrítmicos (tabela 15).

Tabela 15 – Tratamentos realizados e polimorfismos da ECA e aldosterona sintase

Polimorfismo da ECA						
Tratamento	Total (n=61)	DD (n=15)	DI (n=37)	II (n=9)	Teste estatístico	p
Uso de medicamento	57 (93,4%)	15 (100%)	35 (94,6%)	7 (77,8%)	$\chi^2 = 4,737$	0,094
Betabloqueador	51 (83,6%)	13 (86,7%)	31 (83,8%)	7 (77,8%)	$\chi^2 = 0,326$	0,849
IECA/BRA	28 (45,9%)	7 (46,7%)	18 (48,6%)	3 (33,3%)	$\chi^2 = 0,688$	0,709
Diurético	18 (29,5%)	3 (20%)	12 (32,4%)	3 (33,3%)	$\chi^2 = 0,867$	0,648
Bloqueador de canal de cálcio	15 (24,6%)	5 (33,3%)	8 (21,6%)	2 (22,2%)	$\chi^2 = 0,821$	0,663
Antiarrítmico	8 (13,1%)	2 (13,3%)	5 (13,5%)	1 (11,1%)	$\chi^2 = 0,038$	0,981
Estatina	22 (36,1%)	4 (26,7%)	15 (40,5%)	3 (33,3%)	$\chi^2 = 0,925$	0,630
AAS	9 (14,8%)	2 (13,3%)	6 (16,2%)	1 (11,1%)	$\chi^2 = 0,182$	0,913
ACO	7 (11,5%)	0	6 (16,2%)	1 (11,1%)	$\chi^2 = 2,764$	0,251
Intervenções						
Miectomia	1 (1,6%)	0	0	1 (11,1%)	$\chi^2 = 5,874$	0,053
Alcoolização	2 (3,3%)	1 (6,7%)	1 (2,7%)	0	$\chi^2 = 0,887$	0,642
CDI	2 (3,3%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	0	$\chi^2 = 0,887$	0,642
Polimorfismo da aldosterona sintase						
Tratamento	Total (n=61)	TT (n=24)	TC (n=33)	CC (n=4)	Teste estatístico	p
Uso de medicamento	57 (93,4%)	23 (95,8%)	30 (90,9%)	4 (100%)	$\chi^2 = 0,850$	0,654
Betabloqueador	51 (83,6%)	22 (91,7%)	26 (78,8%)	3 (75%)	$\chi^2 = 1,913$	0,384
IECA/BRA	28 (45,9%)	8 (33,3%)	17 (51,5%)	3 (75%)	$\chi^2 = 3,309$	0,191
Diurético	18 (29,5%)	5 (20,8%)	12 (36,4%)	1 (25%)	$\chi^2 = 1,653$	0,438
Bloqueador de canal de cálcio	15 (24,6%)	4 (16,7%)	9 (27,3%)	2 (50%)	$\chi^2 = 2,333$	0,311
Antiarrítmico	8 (13,1%)	4 (16,7%)	2 (6,1%)	2 (50%)	$\chi^2 = 6,483$	0,039
Estatina	22 (36,1%)	7 (29,2%)	12 (36,4%)	3 (75%)	$\chi^2 = 3,126$	0,209
AAS	9 (14,8%)	5 (20,8%)	4 (12,1%)	0	$\chi^2 = 1,579$	0,454
ACO	7 (11,5%)	2 (8,3%)	4 (12,1%)	1 (25%)	$\chi^2 = 0,967$	0,617
Intervenções						
Miectomia	1 (1,6%)	1 (4,2%)	0	0	$\chi^2 = 1,567$	0,457
Alcoolização	2 (3,3%)	1 (4,2%)	0	1 (25%)	$\chi^2 = 7,130$	0,028
CDI	2 (3,3%)	2 (8,3%)	0	0	$\chi^2 = 3,188$	0,203

Legenda: inibidor da enzima conversora de angiotensina/bloqueador receptor de angiotensina II (IECA/BRA); ácido acetilsalicílico (AAS); anticoagulante oral (ACO); cardiodesfibrilador implantável (CDI); marca-passo (MP)

Nota: Variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

Nossa amostra populacional mostrou um bom controle pressórico, bem como da frequência cardíaca. Não se observou significância estatística ao se correlacionar tais parâmetros do exame físico com algum genótipo (tabela 16).

Tabela 16 – Parâmetros do exame físico de acordo com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase

Polimorfismo da ECA						
Variável clínica	Total (n=61)	DD (n=15)	DI (n=37)	II (n=9)	Teste estatístico	p
PAS (mmHg)	119,69 (±19,17)	120,13 (±19,55)	120,46 (±20,02)	115,78 (±16,26)	F = 0,215	0,807
PAD (mmHg)	71,97 (±11,74)	69,67 (±10,47)	72,73 (±12,93)	72,67 (±8,74)	F = 0,374	0,690
FC (bpm)	67,85 (±11,86)	67,33 (±13,29)	69,11 (±11,82)	63,56 (±9,43)	F = 0,806	0,451
IMC (kg/m ²)	27,26 (±4,13)	27,52 (±3,40)	27,01 (±4,54)	27,81 (±3,72)	F = 0,169	0,845
Polimorfismo da aldosterona sintase						
Variável clínica	Total (n=61)	TT (n=24)	TC (n=33)	CC (n=4)	Teste estatístico	P
PAS (mmHg)	119,69 (±19,17)	115,58 (±13,84)	122,03 (±22,66)	125,00 (±13,11)	F = 0,948	0,393
PAD (mmHg)	71,97 (±11,74)	70,25 (±10,26)	72,94 (±12,90)	74,25 (±11,58)	F = 0,437	0,648
FC (bpm)	67,85 (±11,86)	66,54 (±13,02)	68,21 (±11,28)	72,75 (±10,50)	F = 0,494	0,613
IMC (kg/m ²)	27,26 (±4,13)	26,82 (±4,54)	27,39 (±3,97)	28,77 (±3,12)	F = 0,411	0,665

Legenda: desvio padrão (DP); pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD); frequência cardíaca (FC); índice de massa corporal (IMC)

Nota: Variáveis contínuas: média ± desvio padrão

Fonte: A autora, 2017

Em relação aos dados eletrocardiográficos, observou-se uma maior proporção de BRE em indivíduos genótipo DD da PGECA. O intervalo QTc foi maior no subtipo DD do PGECA. Apesar de não haver significância estatística, houve uma tendência de maior prevalência de FA em indivíduos II do PGA. (tabela 17).

Tabela 17 – Dados eletrocardiográficas da população estudada de acordo com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase

Polimorfismo da ECA						
Variável eletrocardiográfica	Total (n=61)	DD (n=15)	DI (n=37)	II (n=9)	Teste estatístico	p
BRE	9 (14,8%)	4 (26,7%)	3 (8,1%)	2 (22,2%)	$\chi^2 = 3,391$	0,184
FA	4 (6,6%)	0	2 (5,4%)	2 (22,2%)	$\chi^2 = 4,737$	0,094
QTc (ms)	442,20 ($\pm 31,28$)	447,87 ($\pm 27,57$)	441,89 ($\pm 32,65$)	434,00 ($\pm 32,79$)	F = 0,549	0,581

Polimorfismo da aldosterona sintase						
Variável eletrocardiográfica	Total (n=61)	TT (n=24)	TC (n=33)	CC (n=4)	Teste estatístico	p
BRE	9 (14,8%)	6 (25%)	3 (9,1%)	0	$\chi^2 = 3,537$	0,171
FA	4 (6,6%)	1 (4,2%)	3 (9,1%)	0	$\chi^2 = 0,850$	0,654
QTc (ms)	442,20 ($\pm 31,28$)	440,75 ($\pm 30,86$)	443,61 ($\pm 33,45$)	439,25 ($\pm 16,58$)	F = 0,075	0,928

Legenda: intervalo QT corrigido (QTc); bloqueio de ramo esquerdo (BRE); fibrilação atrial (FA)

Nota: Variáveis contínuas: média \pm desvio padrão, variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

Os dados laboratoriais demonstrados na tabela 18, evidenciam que os parâmetros laboratoriais avaliados ficaram dentro dos valores de normalidade.

Tabela 18 – Parâmetros laboratoriais de acordo com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase

Polimorfismo da ECA						
Variável clínica	Total (n=61)	DD (n=15)	DI (n=37)	II (n=9)	Teste estatístico	p
Hematócrito (%)	43,43 ($\pm 3,43$)	44,28 ($\pm 2,81$)	43,41 ($\pm 3,52$)	42,08 ($\pm 3,91$)	F = 1,151	0,324
Hemoglobina (g/dL)	14,12 ($\pm 1,36$)	14,36 ($\pm 1,27$)	14,13 ($\pm 1,35$)	13,65 ($\pm 1,58$)	F = 0,749	0,477
Ureia (mg/dL)	32,08 ($\pm 10,63$)	33,60 ($\pm 10,85$)	31,70 ($\pm 11,58$)	31,11 ($\pm 5,66$)	F = 0,208	0,813
Creatinina (mg/dL)	0,92 ($\pm 0,22$)	0,94 ($\pm 0,16$)	0,90 ($\pm 0,22$)	0,97 ($\pm 0,27$)	F = 0,420	0,659
Potássio (mEq/L)	4,38 ($\pm 0,37$)	4,36 ($\pm 0,27$)	4,38 ($\pm 0,43$)	4,4 ($\pm 0,33$)	F = 0,037	0,964

Polimorfismo da aldosterona sintase						
Variável clínica	Total (n=61)	TT (n=24)	TC (n=33)	CC (n=4)	Teste estatístico	p
Hematócrito (%)	43,43 ($\pm 3,43$)	42,97 ($\pm 3,78$)	43,84 ($\pm 3,33$)	42,77 ($\pm 1,83$)	F = 0,520	0,598
Hemoglobina (g/dL)	14,12 ($\pm 1,36$)	14,09 ($\pm 1,37$)	14,20 ($\pm 1,39$)	13,55 ($\pm 1,23$)	F = 0,414	0,663
Ureia (mg/dL)	32,08 ($\pm 10,63$)	27,92 ($\pm 5,77$)	35,03 ($\pm 12,79$)	32,75 ($\pm 4,92$)	F = 3,364	0,041
Creatinina (mg/dL)	0,92 ($\pm 0,22$)	0,89 ($\pm 0,24$)	0,94 ($\pm 0,21$)	0,93 ($\pm 0,15$)	F = 0,315	0,731
Potássio (mEq/L)	4,38 ($\pm 0,37$)	4,41 ($\pm 0,37$)	4,36 ($\pm 0,39$)	4,30 ($\pm 0,32$)	F = 0,214	0,808

Nota: Variáveis contínuas: média \pm desvio padrão, variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

Em relação a forma ecocardiográfica proposta por Maron, observou-se, em nossa amostra populacional, um equilíbrio entre os tipos II e III. Não houve significância estatística quando se verificou a correlação de algum tipo ecocardiográfico com os polimorfismos da ECA e Aldosterona sintase, conforme demonstra tabela 19.

Tabela 19 – Forma ecocardiográfica e os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase

Polimorfismo da ECA						
Forma ecocardiográfica	Total (n=61)	DD (n=15)	DI (n=37)	II (n=9)	Teste estatístico	p
Tipo I	15 (24,6%)	3 (20%)	8 (21,6%)	4 (44,4%)	$\chi^2 = 4,211$	0,648
Tipo II	19 (31,1%)	4 (26,7%)	13 (35,1%)	2 (22,2%)		
Tipo III	18 (29,5%)	6 (40%)	11 (29,7%)	1 (11,1%)		
Tipo IV	9 (14,8%)	2 (13,3%)	5 (13,5%)	2 (22,2%)		
Polimorfismo da aldosterona sintase						
Forma ecocardiográfica	Total (n=61)	TT (n=24)	TC (n=33)	CC (n=4)	Teste estatístico	p
Tipo I	15 (24,6%)	6 (25%)	8 (24,2%)	1 (25%)	$\chi^2 = 2,680$	0,848
Tipo II	19 (31,1%)	9 (37,5%)	10 (30,3%)	0		
Tipo III	18 (29,5%)	6 (25%)	10 (30,3%)	2 (50%)		
Tipo IV	9 (14,8%)	3 (12,5%)	5 (15,2%)	1 (25%)		

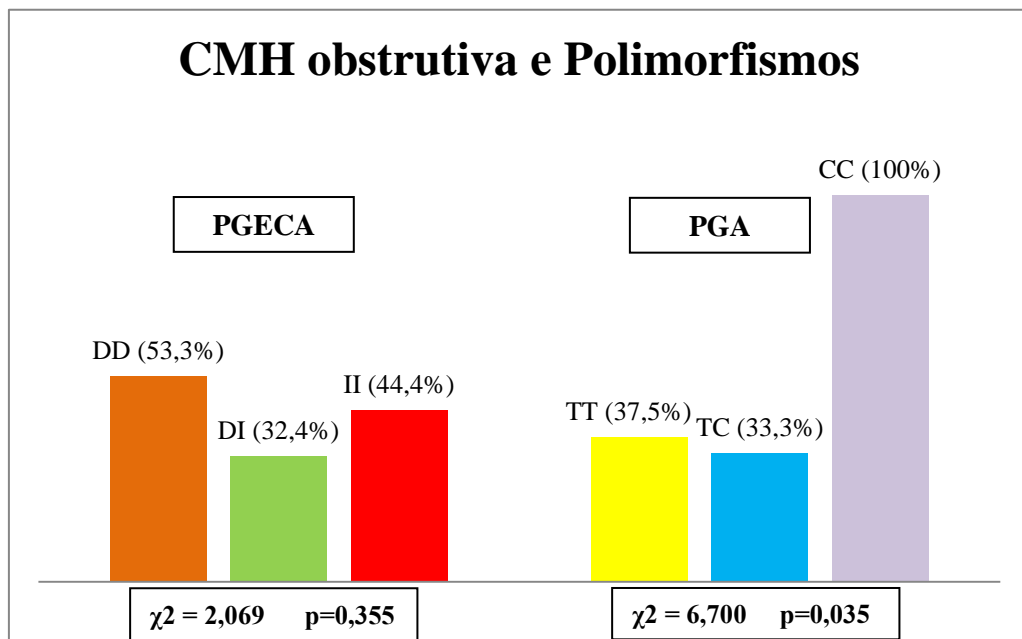
Legenda: Tipo I - septo basal; Tipo II - todo septo; Tipo III - septo + outra parede; Tipo IV - outras localizações

Nota: Variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

Em nossa amostra populacional verificou-se um número maior de indivíduos com gradiente obstrutivo naqueles com genótipo CC do PGA, com significância estatística (figura 5).

Figura 5: CMH obstrutiva e os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase



Legenda: polimorfismo genético da enzima conversora de angiotensina (PGECA); polimorfismo genético da aldosterona sintase (PGA)

Fonte: A autora, 2017

Apesar de não haver significância estatística, houve uma tendência da amostra populacional apresentar em maior frequência regurgitação mitral de grau leve (tabela 20).

Tabela 20 – Regurgitação mitral e polimorfismos da ECA e aldosterona sintase

Polimorfismo da ECA						
Regurgitação mitral	Total (n=61)	DD (n=15)	ID (n=37)	II (n=9)	Teste estatístico	p
Ausência de RM	3 (4,9%)	0	3 (8,1%)	0	$\chi^2 = 3,767$	0,708
RM mínima	19 (31,1%)	4 (26,7%)	11 (29,7%)	4 (44,4%)		
RM leve	34 (55,7%)	9 (60%)	21 (56,8%)	4 (44,4%)		
RM moderada	5 (8,2%)	2 (13,3%)	2 (5,4%)	1 (11,1%)		
RM grave	0	0	0	0		
Polimorfismo da aldosterona sintase						
Regurgitação mitral	Total (n=61)	TT (n=24)	TC (n=33)	CC (n=4)	Teste estatístico	p
Ausência de RM	3 (4,9%)	2 (8,3%)	1 (3,0%)	0	$\chi^2 = 5,284$	0,508
RM mínima	19 (31,1%)	8 (33,3%)	11 (33,3%)	0		
RM leve	34 (55,7%)	13 (54,2%)	17 (51,5%)	4 (100%)		
RM moderada	5 (8,2%)	1 (4,2%)	4 (12,1%)	0		
RM grave	0	0	0	0		

Legenda: regurgitação mitral (RM)

Nota: Variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

Conforme demonstrado na tabela 21, notou-se uma maior tendência da amostra populacional apresentar disfunção diastólica de VE grau I e II (44,3% e 39,3%, respectivamente). Houve uma tendência a apresentar disfunção diastólica grau II, os indivíduos dos genótipos DD e II da PGECA (53,3% e 55,6%, respectivamente) e genótipo CC da PGA (75%), porém, sem significância estatística.

Tabela 21 – Disfunção diastólica de VE e polimorfismos da ECA e aldosterona sintase

Polimorfismo da ECA						
Função diastólica de VE	Total (n=61)	DD (n=15)	ID (n=37)	II (n=9)	Teste estatístico	p
Normal	4 (6,6%)	2 (13,3%)	2 (5,4%)	0	$\chi^2 = 6,811$	0,557
DDG I	27 (44,3%)	4 (26,7%)	20 (54,1%)	3 (33,3%)		
DDG II	24 (39,3%)	8 (53,3%)	11 (29,7%)	5 (55,6%)		
DDG III	1 (1,6%)	0	1 (2,7%)	0		
DDG IV	0	0	0	0		
Prejudicada	5 (8,2%)	1 (6,7%)	3 (8,1%)	1 (11,1%)		
Polimorfismo da aldosterona sintase						
Função diastólica de VE	Total (n=61)	TT (n=24)	TC (n=33)	CC (n=4)	Teste estatístico	p
Normal	4 (6,6%)	2 (8,3%)	2 (6,1%)	0	$\chi^2 = 4,165$	0,842
DDG I	27 (44,3%)	11 (45,8%)	15 (45,5%)	1 (25%)		
DDG II	24 (39,3%)	8 (33,3%)	13 (39,4%)	3 (75%)		
DDG III	1 (1,6%)	1 (4,2%)	0	0		
DDG IV	0	0	0	0		
Prejudicada	5 (8,2%)	2 (8,3%)	3 (9,1%)	0		

Legenda: ventrículo esquerdo (VE); disfunção diastólica grau I (DDG I); disfunção diastólica grau II (DDG II); disfunção diastólica grau III (DDG III); disfunção diastólica grau IV (DDG IV)

Nota: Variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

Na correlação dos polimorfismos genéticos com outros parâmetros ecocardiográficos, tais como, massa de VE, espessura do segmento mais espesso do VE e diâmetro do átrio esquerdo, não se observou significância estatística na verificação de tais correlações (tabela 22).

Tabela 22 – Outros parâmetros ecocardiográficos e polimorfismos da ECA e aldosterona sintase

Polimorfismo da ECA						
Variável ecocardiográfica	Total (n=61)	DD (n=15)	DI (n=37)	II (n=9)	Teste estatístico	p
Massa de VE (g)	270,31 (±84,69)	267,60 (±91,36)	268,43 (±89,63)	282,55 (±53,21)	F = 0,107	0,898
Massa VE indexada (g/m ²)	147,63 (±45,14)	140,87 (±44,38)	148,45 (±48,24)	155,53 (±34,76)	F = 0,305	0,738
Diâmetro AE (mm)	44,31 (±6,43)	45,47 (±5,20)	43,32 (±6,46)	46,44 (±7,97)	F = 1,177	0,315
Espessura VE (mm)	18 (±3,48)	16,93 (±3,86)	18,16 (±3,42)	19,11 (±2,89)	F = 1,210	0,306
Polimorfismo da aldosterona sintase						
Variável ecocardiográfica	Total (n=61)	TT (n=24)	TC (n=33)	CC (n=4)	Teste estatístico	p
Massa de VE (g)	270,31 (±84,69)	273,42 (±83,59)	271,39 (±88,03)	242,70 (±78,21)	F = 0,225	0,799
Massa VE indexada (g/m ²)	147,63 (±45,14)	149,62 (±41,64)	147,78 (±48,27)	134,45 (±48,47)	F = 0,189	0,828
Diâmetro AE (mm)	44,31 (±6,43)	44,58 (±7,58)	43,76 (±5,77)	47,25 (±4,11)	F = 0,552	0,579
Espessura VE (mm)	18 (±3,48)	18,42 (±3,52)	17,82 (±3,60)	17,00 (±2,44)	F = 0,374	0,690

Legenda: ventrículo esquerdo (VE); átrio esquerdo (AE) Nota: Variáveis contínuas: média ± desvio padrão
Fonte: A autora, 2017

5 DISCUSSÃO

Este estudo é, até o presente momento, o único que correlaciona os polimorfismos genéticos da ECA e da aldosterona sintase com características clínicas, eletrocardiográficas, laboratoriais e ecocardiográficas de indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica em uma população brasileira.

O gene da enzima conversora de angiotensina, assim como o da aldosterona sintase, tem um comportamento de co-dominância. Portanto, são três os genótipos possíveis para cada um deles. Desta forma, a análise genética para identificação da PGECA classificou os indivíduos em três diferentes genótipos: DD, DI e II. Em relação ao polimorfismo da aldosterona sintase, os indivíduos foram classificados em três tipos diferentes de genótipos: TT, TC e CC. Todos os três genótipos possíveis da PGECA foram encontrados na população estudada, embora o genótipo II tenha sido observado em apenas nove pacientes. Todos os três genótipos possíveis da aldosterona sintase também foram encontrados na população estudada, com menor número para o genótipo CC – somente quatro pacientes. Em nossa população amostral, observamos uma frequência maior do genótipo DI (60,65%) da PGECA. Em relação ao polimorfismo da aldosterona sintase houve prevalência do genótipo TC (54,09%). A frequência dos polimorfismos da ECA e aldosterona sintase nos indivíduos portadores de CMH difere nos estudos existentes na literatura internacional. A tabela 23 sintetiza as frequências de alguns desses estudos.

Tabela 23 – Distribuição dos polimorfismos da ECA e aldosterona sintase nos diferentes estudos

Autor, ano	País	N	DD	DI	II
Marian et al, 1993	EUA	100	44 (44%)	49 (49%)	7 (7%)
Yamada Y et al, 1997	Japão	71	8 (11,26%)	32 (45,07%)	31 (43,66%)
Ortlepp et al, 2002	Reino Unido	26	6 (23,07%)	14 (53,84%)	6 (23,07%)
Ogimoto A et al, 2002	Japão	138	21 (15,21%)	64 (46,37%)	53 (38,40%)
Kawaguchi et al, 2003	Japão	80	13 (16,25%)	41 (51,25%)	26 (32,50%)
Perkins et al, 2005	EUA	389	110 (28%)	193 (50%)	86 (22%)
Buck et al, 2006	Brasil	136	47 (35%)	71 (52%)	18 (13%)
Kaya et al, 2010	Turquia	63	21 (33%)	34 (54%)	8 (13%)
Kolder et al, 2012	Holanda	100	23 (23%)	48 (48%)	29 (29%)
Rani et al, 2016	India	132	27 (20,46%)	89 (67,42%)	16 (12,12%)
Gondar et al, 2017	Brasil	61	15 (24,59%)	37 (60,65%)	9 (14,75%)

Polimorfismo da aldosterona sintase					
Autor, ano	País	N	TT	TC	CC
Ortlepp et al, 2002	Reino Unido	26	8 (30,76%)	14 (53,84%)	4 (15,38%)
Chai et al, 2006	Holanda	69	14 (20,2%)	45 (65,21%)	10 (14,49%)
Kolder et al, 2012	Holanda	100	36 (36%)	43 (43%)	21 (21%)
Orenes-Piñero et al, 2014	Espanha	159	42 (26,4%)	81 (50,9%)	36 (22,6%)
Gondar et al, 2017	Brasil	61	24 (39,34%)	33 (54,09%)	4 (6,55%)

Nota: Variáveis categóricas: n (%)

Fonte: A autora, 2017

Os estudos que avaliaram os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase revelaram prevalência dos genótipos DI e TC, respectivamente. Em nosso estudo, nota-se distribuição de genótipos semelhante aos descritos na literatura médica.

No estudo realizado por Marian et al. que avaliou a distribuição do polimorfismo da ECA em 100 indivíduos com CMH e 106 parentes não afetados, houve uma maior frequência do genótipo DI em sua amostra populacional, no entanto, ficou demonstrada uma maior incidência do alelo D nos indivíduos com CMH e que o genótipo DD estava presente em excesso nos pacientes com CMH.⁵²

O estudo de Yamada et al. verificou distribuição do PGECA diferente ao observado no

nosso estudo. Identificaram o genótipo DD em 11%, DI em 45% e II em 44% da coorte de 71 indivíduos com CMH sem relato de história familiar da doença. Ainda verificou 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.⁶⁹

A pesquisa realizada por Buck et al, o único estudo brasileiro encontrado na literatura que correlaciona CMH e polimorfismos da ECA, apresentou uma maior frequência do genótipo DI, porém, a distribuição dos outros genótipos se mostrou ligeiramente diferente.⁷⁰

Um estudo realizado por Ortlepp et al demonstraram um percentual de DI semelhante ao nosso estudo.⁷¹ Neste estudo, avaliou-se a associação de cinco polimorfismos com o grau de hipertrofia de VE na CMH em uma família de 26 indivíduos com CMH e mutação na proteína C de ligação da miosina e 100 indivíduos no grupo controle. Verificou-se uma frequência de DI e TC semelhantes ao de nosso estudo, porém em relação a distribuição dos outros genótipos houve diferenças.

Em um estudo mais recente, com 157 indivíduos com CMH, Rani et al avaliaram a influência de polimorfismos como fator modificador em duas doenças cardiovasculares, na CMH e na cardiomiopatia dilatada, em população na Índia. Este estudo demonstrou uma maior prevalência do genótipo DI (67,42%). A distribuição dos genótipos se assemelhou com a de nossa coorte.²

A metanálise realizada por Rong Luo et al, que inclui alguns desses estudos acima citados, concluiu que houve uma maior frequência de PGECA DI indivíduos com CMH, no entanto, ao comparar com os genótipos dos grupos controles, concluiu que o alelo D e, portanto, o genótipo DD como possível fator de risco para CMH.⁷²

Esses estudos demonstram que ainda não está estabelecido quais genótipos dos polimorfismo da ECA e da aldosterona sintase são mais frequentes nos portadores de CMH. Na comparação do nosso estudo com ao de Buck et al, notamos maior frequência do genótipo DI e uma pequena diferença na distribuição dos outros genótipos. Em relação ao polimorfismo da aldosterona sintase, não encontramos registro na literatura sobre a população brasileira.

Dados clínicos e polimorfismos

A população amostral do nosso estudo apresentou uma idade média de 48,41±14,59 anos e foi observada uma igual prevalência de CMH entre os indivíduos do gênero masculino e feminino, em contraposição a uma pequena preponderância no gênero masculino descrita na literatura.^{1,3,64,73,74}

Em relação a cor, a nossa amostra populacional, apesar de miscigenada, foi classificada em sua maioria como de cor branca e não se observou indivíduos de origem asiática. Na maioria dos estudos existentes, não observa-se prevalência de CMH em algum grupo étnico ou cor.⁷⁵⁻⁷⁷ Observamos dois estudos interessantes com amostra populacionais grandes, que divergiram quanto a prevalência de CMH em determinado grupo de indivíduos. No estudo de Perkins et al com 389 indivíduos com CMH, 85% eram de cor branca.⁷³ Em outro grande estudo populacional recente sobre causas de morte súbita entre atletas americanos, verificou-se que a CMH estava presente mais comumente entre os americanos de origem africana e outras minorias (42%) e em menor número em indivíduos de cor branca (31%).⁷⁸ Não encontramos estudo que forneça informações sobre tal prevalência em população brasileira.

Ao se correlacionar as cores dos indivíduos da nossa pesquisa com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase, observamos que não houve significância estatística. Semelhantemente em relação ao gênero, não houve uma prevalência com significância estatística do polimorfismo genético da ECA ou aldosterona sintase relacionado a algum gênero. Houve, porém, uma tendência de prevalência dos genótipos DD e TT em indivíduos do gênero masculino e, no feminino, dos genótipos II e CC. Os genótipos que tiveram mais classificados de cor branca foram os DD da PGECA e TC da PGA. Não encontramos dados na literatura que correlacionem cor e gênero em indivíduos com CMH e os polimorfismos aqui estudados.

A média de idade do início dos sintomas da CMH foi $37,41 \pm 14,66$ anos e a média de idade da realização do diagnóstico foi de $38,92 \pm 16,30$ anos. A média de idade de diagnóstico do nosso estudo contrasta com a média de um grande estudo populacional recente realizado nos EUA que demonstra uma média de idade da realização do diagnóstico de 50 anos de idade.⁷⁹ Isso, provavelmente, se deve ao fato de que nosso estudo foi realizado em centro terciário de saúde, para onde são referenciados indivíduos mais jovens e sintomáticos, para tratamento especializado.

A literatura médica existente relata que a maior parte dos indivíduos com CMH são assintomáticos¹, porém, a maioria (86,9%) dos indivíduos da nossa coorte populacional relatava sintomas. O sintoma mais relatado foi a dispneia/cansaço (67,2%), seguido de palpitação (50,8%) e dor torácica (47,5%). Os indivíduos em sua maioria 70,5% encontravam-se em classe funcional II. Não houve uma prevalência com significância estatística de algum sintoma relacionado a um genótipo específico. Observou-se, porém, uma prevalência do sintoma dispneia nos indivíduos com PGECA DD e DI e com PGA CC e TC.

No estudo de Perkins et al, com amostra populacional de 389 indivíduos com CMH em acompanhamento em centro de referência para tratamento desta doença, notou-se que 56% dos indivíduos eram sintomáticos e já referiam algum sintoma cardiovascular na época do diagnóstico.⁷³ Em relação ao polimorfismo da aldosterona sintase, Perkins et al forneceram informação dos genótipos TT e CC apenas. Demonstrou que 51% (42 indivíduos) que apresentavam o genótipo CC eram sintomáticos e 56% (64 indivíduos) do genótipo TT também apresentavam sintomas cardiovasculares no momento do diagnóstico.

Em relação a classe funcional, observamos poucos relatos na literatura que correlacionem polimorfismos utilizando esta classificação. O estudo de Orenes Pinero et al que envolveu 159 indivíduos com CMH e avaliação de dois polimorfismos do sistema renina angiotensina aldosterona, sendo um deles o polimorfismo da aldosterona sintase. Descreveu que 45,2% dos indivíduos com CMH encontravam-se em classe funcionais de II a IV, ou seja, eram sintomáticos, porém não correlacionou nenhum polimorfismo com este dado. Buck et al descreveram em seu estudo com polimorfismos da ECA e indivíduos com CMH, que a maior parte (51%) da população amostral (n=136) encontrava-se em classe funcional I, porém não associou este parâmetro clínico com o polimorfismo da ECA.^{70,74}

Como a CMH é uma doença que pode ter origem familiar, questionou-se sobre história familiar de outros membros acometidos na família de CMH e/ou história de morte súbita. Referiram parentes com CMH 39,3% dos indivíduos e 16,4%, história de morte súbita na família. Houve uma tendência de maior de relato de história familiar de CMH em indivíduos com os genótipos DI (45,9%) e TT (45,8%), porém sem significância estatística. Houve diferença nos resultados de outros estudos, como por exemplo no estudo de Marian et al.⁵² que observou que genótipo DD estava presente em excesso nos indivíduos com CMH comparados a indivíduos não afetados e, principalmente, naqueles com história de MS quando comparados aos não afetados. Perkins et al, em seu estudo com 389 indivíduos com CMH, observou que 31% de sua amostra populacional tinha história familiar de CMH e 14% história de MS.⁷³ Ao correlacionar os genótipos DD, DI e II com esses dados, não observou diferença entre os grupos. Os seus resultados foram semelhantes entre os genótipos: relatavam história familiar de CMH 28% dos indivíduos com genótipo DD, 33% com genótipo DI e 30% com genótipo II. Em relação a história familiar de MS, 15% dos indivíduos com genótipo DD, 13% com DI e 16% com genótipo II.

Em relação às outras doenças co-existentes na nossa coorte, 68,9% dos indivíduos apresentavam alguma comorbidade além da CMH. A mais prevalente foi a hipertensão arterial sistêmica (47,5%). O que poderia ser um fator confundidor no diagnóstico diferencial

das duas condições, visto que, em nosso país existe um número expressivo de pacientes hipertensos mal controlados.⁸⁰ Apesar da maioria dos estudos sobre CMH excluir indivíduos hipertensos, optamos por incluí-los pelas seguintes razões: nossa amostra populacional mostrou um bom controle pressórico com monoterapia ou uso de duas medicações anti-hipertensivas na sua maioria, o que corrobora com o diagnóstico de CMH e não da cardiopatia hipertensiva. Além disso, seguimos as recomendações descritas em diretriz para o diagnóstico diferencial das duas condições, inclusive com a realização de ressonância nuclear magnética nos indivíduos com ecocardiograma transtorácico não elucidativo. Ao incluirmos indivíduos com as duas comorbidades, aproximamos os resultados da realidade da população com CMH: a coexistência de HAS. E, visto que os polimorfismos do SRAA também influenciam na gênese da hipertrofia em indivíduos hipertensos, consideramos necessária a investigação da real influência destes polimorfismos em nossa coorte. Os estudos que correlacionam o PGECA com a hipertensão arterial descrevem, em sua maioria, que o polimorfismo genético mais associado à HAS é o genótipo DD.^{43,81} Também correlacionam este genótipo ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular em indivíduos hipertensos. Observamos, em nossa coorte de indivíduos com CMH, que a maioria apresentava o genótipo DI. Tal dado demonstra que a doença promotora da hipertrofia do VE em nossa amostra populacional, de fato, não é a hipertensão arterial sistêmica e sim, a cardiomiopatia hipertrófica.

As medicações mais comumente utilizadas em indivíduos sintomáticos com CMH são os betabloqueadores e bloqueadores de canal de cálcio.¹ Praticamente a totalidade dos pacientes utilizava algum tipo de medicamento (93,4%), sendo o betabloqueador o medicamento mais utilizado (83,6%). Os bloqueadores de canal de cálcio foram utilizados em menor escala na nossa coorte (24,6%). Observamos que outras medicações como IECA/BRA e estatinas também eram utilizadas por parcela considerável da nossa coorte, em razão desta também apresentar outras comorbidades como a hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. Houve associação, com significância estatística ($p=0,039$), do genótipo CC do PGA e uma maior utilização de antiarrítmicos. Não encontramos tal associação descrita na literatura.

Dados eletrocardiográficos e polimorfismos

A fibrilação atrial, que é importante fator de morbidade e mortalidade foi observada em apenas 6,6% da nossa coorte, em contraste com outros estudos que demonstram uma porcentagem maior de fibrilação atrial.^{82,83} Tem sido descrito associação do polimorfismo da aldosterona sintase com remodelamento atrial em indivíduos hipertensos, bem como o desenvolvimento de FA em indivíduos portadores de insuficiência cardíaca. O estudo de

Orenes-Piñero et al concluiu que o polimorfismo da aldosterona sintase foi preditor independente para desenvolvimento de FA em indivíduos com CMH, sendo este fator de risco mais relacionado a presença do alelo C. Não demonstrou, no entanto, qual genótipo estaria mais relacionado. No estudo prospectivo realizado por Ogimoto et al, observou-se que os indivíduos com o genótipo II da PGECA, desenvolveram mais FA. Concluíram, então, que este genótipo é importante fator de risco para o desenvolvimento desta arritmia.^{74,84} Em nosso estudo houve uma maior prevalência de FA em indivíduos com genótipo TC da PGA, porém, nenhum indivíduo com genótipo CC apresentava FA. Em relação a PGECA, o genótipo que mais apresentou FA foi o II, corroborando com o resultado do estudo acima mencionado.

Dentre os indivíduos pesquisados, 14,8% apresentaram QRS > 120ms e padrão de bloqueio de ramo esquerdo. Não houve correlação estatisticamente significativa com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase. Notamos, no entanto, que a maioria que apresentou BRE, era genótipo DD ou TT.

A média do intervalo QTc foi $442,20 \pm 31,28$ ms, um pouco acima da faixa considerada normal. O prolongamento do intervalo QT nos indivíduos com CMH já foi descrito em outros estudos.⁸⁵⁻⁸⁷ É estabelecido que o prolongamento do intervalo QT é fator pró-arrítmico em portadores de síndrome do QT longo, bem como nos prolongamentos de intervalo QT induzidas iatrogenicamente por drogas. Maron et al descreveu que o intervalo QT e a dispersão do intervalo QT estão aumentados em indivíduos com CMH comparado a uma população controle, porém, não aumentaram o risco de morte súbita.⁸⁷ Já Gray et al, em seu estudo sobre avaliação do prolongamento do intervalo QT como preditor de risco de MS em portadores de CDI concluiu que nesses indivíduos, o prolongamento do intervalo QT era maior em indivíduos que apresentaram choque apropriado. E que, portanto, o prolongamento do intervalo QT é um preditor clínico de evento adverso nessa população. Sugeriu, em seu estudo, que a potencial associação entre o prolongamento do intervalo QT em CMH e MS poderia ter outras causas, como, por exemplo, causas genéticas.⁸⁸ Em nosso estudo, observou-se um intervalo QTc maior nos indivíduos de genótipo DD ($447,87 \pm 27,57$ ms), o que poderia sugerir um maior risco de MS nestes indivíduos. O estudo Kaya et al descreveu a relação entre PGECA e a dispersão do intervalo QTc em indivíduos com CMH e grupo controle. Concluiu que o grupo com CMH tinha um intervalo QTc maior que o grupo controle, sendo maior nos genótipos II (466 ± 51 ms) e DD ($465,29$ ms) do que em indivíduos com genótipo DI (451 ± 44 ms) e, na análise da dispersão do intervalo QTc, o genótipo DD mostrou maior dispersão (41 ± 11 ms) que os outros genótipos, comparada a II (25 ± 15 ms) e DI (28 ± 14 ms).⁸⁹

Dados ecocardiográficos e polimorfismos

Todos os indivíduos da nossa coorte realizaram ecocardiograma transtorácico e foram classificados em quatro subtipos ecocardiográficos de acordo com a classificação proposta por Maron. Dessa forma, verificou-se que as formas mais prevalentes foram os tipos II e III (31,1% e 29,5%, respectivamente). Nosso resultado divergiu da encontrada por Maron et al que demonstrou maior prevalência do subtipo III (50%) e somente uma porcentagem menor do subtipo II (20%).⁶³ Porém, em um estudo mais recente e que utilizou esta mesma classificação, Réant et al, em pesquisa que envolveu 271 indivíduos com CMH, observou uma prevalência maior de tipo II (47%), seguida do tipo III (35%), sendo este último subtipo de pior prognóstico, frequentemente mais obstrutivo e caracterizado por uma massa e espessura de VE maior que os outros subtipos.⁶⁴ Não houve significância estatística quando se verificou a correlação de algum subtipo ecocardiográfico com os polimorfismos da ECA e aldosterona sintase. Houve uma tendência do genótipo CC estar mais relacionado ao subtipo III, o subtipo mais obstrutivo. Corroborando com o resultado que encontramos de que este mesmo genótipo é o que mais obstrução tem ($p=0,035$). Não foi encontrado nenhum estudo na literatura que correlacionasse os tipos ecocardiográficos, classificados segundo a classificação de Maron, com os polimorfismos pesquisados neste estudo.

A disfunção diastólica é importante causa de sintoma como dispneia/cansaço no indivíduo com CMH. Ao se avaliar este parâmetro ecocardiográfico, verificou-se que houve um equilíbrio na prevalência de indivíduos com disfunção diastólica grau I (44,3%) e disfunção diastólica grau II (39,3%). Houve uma tendência dos genótipos PGECA DD e II e, também do genótipo CC do PGA apresentarem CF II (NHYA). Em relação a regurgitação mitral, a maior parte da amostra populacional (55,7%) regurgitação mitral leve. Apesar de não haver significância estatística, houve uma tendência da amostra populacional apresentar mais regurgitação mitral de grau leve, principalmente os genótipos DD e DI da PGECA e TT e TC da PGA. Não encontramos na literatura estudos que correlacionem gravidade da regurgitação mitral e diferentes graus de disfunção diastólica nos indivíduos com CMH com os polimorfismos estudados.

Em nossa pesquisa, a média da massa de VE indexada pela superfície corporal foi de $147,63 \pm 45,14$ g/m² e espessura do segmento de VE mais espesso foi de $18 \pm 3,48$ mm. No PGECA e PGA o aumento da massa miocárdica não se mostrou com significância estatística. Nossos resultados foram diferentes dos encontrados nos estudos de Buck et al, Chai et al e Ortlepp et al. Buck et al demonstraram uma média de massa de VE de 154 ± 63 g/m² em indivíduos com CMH e história familiar e de 174 ± 57 g/m² em indivíduos com CMH sem

história familiar de CMH. Chai et al demonstram que indivíduos TC tinham massa de VE maior ($178 \pm 8 \text{ g/m}^2$) do que os outros dois genótipos (CC, $152 \pm 16 \text{ g/m}^2$ e TT $169 \pm 10 \text{ g/m}^2$). Ortlepp et al forneceram somente os resultados de dois genótipos, o DD da PGECA e o CC da PGA. O genótipo DD apresentou massa de VE 302,8 g e o genótipo CC, 323,6g.^{70,71,90}

Doolan et al estudaram a progressão da hipertrofia do VE e o polimorfismo do gene da ECA na CMH e demonstraram que o genótipo DD tem maior progressão da hipertrofia de VE quando comparado aos outros genótipos. Postulou, então, que a presença do polimorfismo DD pode ser um marcador importante para identificar indivíduos com CMH e que, provavelmente, terão maior progressão da doença.⁵⁸ Perkins et al, demonstraram em sua coorte de 289 de indivíduos com CMH que os indivíduos com genótipo DD têm maior nível da ECA, angiotensina II, e conseqüentemente, aumento da hipertrofia e da fibrose.⁷³

Nos indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica, o átrio esquerdo é habitualmente aumentado. Isso se deve a alguns fatores, dentre eles a regurgitação mitral decorrente do movimento anterior sistólico da valva mitral e pressões de enchimento aumentadas. Em nossa amostra populacional, essa característica se confirmou. A média do tamanho do AE foi de $44,31 \pm 6,43 \text{ mm}$ e, ao se correlacionar com os polimorfismos genéticos, não verificou-se significância estatística entre tamanho da átrio esquerdo e os diferentes polimorfismos. Porém observou-se um aumento maior em genótipos CC e II. O estudo de Buck et al, encontrou aproximadamente a mesma média que a encontrada em nosso estudo. Indivíduos com CMH e história familiar para CMH, tinham um AE de $42 \pm 8 \text{ mm}$ e os indivíduos com CMH sem história para CMH, um AE $44 \pm 9 \text{ mm}$.

Evidenciou-se um aumento de indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica do tipo obstrutiva naqueles que apresentavam genótipo CC do polimorfismo da Aldosterona sintase ($p=0,035$). Estudos demonstram que o alelo C está associado a uma maior atividade da aldosterona sintase e estão associadas a alterações estruturais, remodelamento, resposta vasodilatadora e massa ventricular.⁵⁶ Nosso resultado foi diferente do observado por Chai et al, que verificou que o genótipo TC ($54,8 \pm 6 \text{ mmHg}$) tem um gradiente obstrutivo maior que os outros genótipos da PGA (CC, $33,6 \pm 8,6 \text{ mmHg}$ e TT, $53,0 \pm 8,3 \text{ mmHg}$).⁹⁰

Dentre as limitações do nosso estudo podemos destacar a pequena amostra populacional e o fato da pesquisa ter sido realizada em centro terciário, o que tende a selecionar indivíduos mais graves. São necessários outros estudos para avaliação da real influência dos polimorfismos genéticos da ECA e aldosterona sintase em população brasileira.

CONCLUSÕES

Evidenciou-se um aumento de indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica do tipo obstrutiva naqueles com genótipo CC do polimorfismo da aldosterona sintase. Em nosso estudo, a totalidade dos indivíduos com este genótipo teve gradiente obstrutivo.

Observou-se uma distribuição de genótipos, tanto da ECA como da aldosterona sintase, semelhante aos outros estudos encontrados na literatura.

Em nossa população amostral, o polimorfismo genético da ECA mais prevalente foi o DI.

O polimorfismo genético da aldosterona sintase mais prevalente em nossa população amostral foi o TC.

No polimorfismo da ECA, observou-se mais indivíduos masculinos com genótipo DD e, no genótipo II, mais indivíduos do sexo feminino. Houve prevalência de cor branca entre os indivíduos com genótipos DD. O sintoma dispneia foi mais prevalente nos indivíduos DD e DI. História familiar de CMH, foi mais prevalente no genótipo DI. Todos os genótipos apresentavam, em maior prevalência, em classe funcional II (NYHA). Observou-se maior frequência de HAS no genótipo DD.

No polimorfismo da aldosterona sintase, houve prevalência do genótipo TT no sexo masculino e CC no feminino. A cor branca foi observada em maior frequência nos indivíduos de genótipo TC. O sintoma dispneia foi mais prevalente nos indivíduos CC e TC. História familiar de CMH, foi mais prevalente no genótipo TT. Todos os genótipos, em maior prevalência, em classe funcional II (NYHA). Observou-se maior frequência de HAS no genótipo CC. O genótipo CC utiliza mais medicação antiarrítmica.

A fibrilação atrial foi observada em maior prevalência nos indivíduos com genótipo TC e II, o bloqueio de ramo esquerdo foi mais frequente nos genótipos DD e TT e o maior intervalo de QTc observado no genótipo DD do PGECA.

Os subtipos ecocardiográficos mais frequentes foram os tipos II e III. Os genótipos DD e CC foram os que mais apresentaram regurgitação mitral de grau leve. A disfunção diastólica grau II esteve mais presente nos indivíduos com genótipo DD e II do PGECA e CC do PGA. Os tamanhos maiores de átrio esquerdo foram observados em II e CC.

REFERÊNCIAS

1. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Oct 14;35(39):2733-79.
2. Rani B, Kumar A, Bahl A, Sharma R, Prasad R, Khullar M. Renin-angiotensin system gene polymorphisms as potential modifiers of hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. *Mol Cell Biochem*. 2017 Mar;427(1-2):1-11.
3. Kolder IC, Michels M, Christiaans I, Ten Cate FJ, Majoor-Krakauer D, Danser AH, et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms in phenotypic expression of MYBPC3-related hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet*. 2012 Oct;20(10):1071-7.
4. Lechin M, Quiñones MA, Omran A, Hill R, Yu QT, Rakiwski H, et al. Angiotensin-converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92:1808-12.
5. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2003; Nov 5; 42(9):1687-713.
6. Maron BJ, Gardin JM, Flack M, 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 Aug 15;92(4):785-9.
7. Arteaga E, Tirone AP. Cardiomiopatia hipertrófica. *Rev Soc Cardiol Estado de Sao Paulo* 2004; 3:476-87.
8. Serrano C, Timerman A, Stefanini E. Tratado de Cardiologia SOCESP – 2^a.ed. – Barueri, SP: Manole, 2009. 1v.: 1181-207.
9. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald Tratado de Doenças Cardiovasculares 8^a edição Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 2v.: 1763-74.
10. Force T, Bonow RO, Houser SR, Solaro RJ, Hershberger RE, Adhikari B, et al. Research Priorities in Hypertrophic Cardiomyopathy: Report of a Working Group of the National Heart Lung and Blood Institute. *Circulation* 2010 Sep 14;122(11): 1130-3.
11. Cannon RO III, Rosing DR, Maron BJ, Leon MB, Bonow RO, Watson RM, et al. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures.

- Circulation 1985 Feb;71(2):234-43.
12. Nihoyannopoulos P, Karatasakis G, Frenneaux M, McKenna WJ, Oakley CM. Diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: relation to exercise capacity. *J Am. Coll Cardiol* 1992;19: 536-40.
 13. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995 Oct 1;92:1680-92.
 14. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996 Mar 1; 93(5):841-2.
 15. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997 Jul 12; 350(9071):127-33.
 16. Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: pathology and pathogenesis. *Histopathology* 1995 Jun; 26(6):493-500.
 17. Reddy V, Korcarz C, Weinert L, Al-Sadir J, Spencer KT, Lang RM. Apical Hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1998 Nov 24; 98(21):2345.
 18. Roberts R, Sigwart U. Current concepts of the pathogenesis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005 Jul 12; 112(2):293-6.
 19. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002 Mar 13; 287(10):1380-20.
 20. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013 Jan 19;381(9862):242- 55.
 21. Bittencourt MI, Rocha RM, Albanesi Filho FM. Cardiomiopatia hipertrófica. *Rev Bras Cardiol*. 2010; 23(1):17-24.
 22. Popovic ZB, Kwon DH, Mishra M, Buakhamsri A, Greenberg NL, Thamilarasan M, et al. Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008 Dec;21(12): 1299-305.
 23. Ho CY, López B, Coelho-Filho OR, Lakdawala NK, Cirino AL, Jarolim P, et al. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2010 Aug 5; 363(6):552-63.
 24. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec 13; 58(25):2703-38.
 25. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997 Mar 13;336(11):775-85.
 26. Marian AJ. Contemporary treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J*

- 2009;36(3):194-204.
27. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivotto. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J* (2012) Jul; 33 (14):1724-33.
 28. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995 Jul 22;346(8969):211-4.
 29. Fifer MA, Sigwart U. Controversies in cardiovascular medicine. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: alcohol septal ablation. *Eur Heart J* 2011 May;32(9):1059-64.
 30. Spirito P, Maron BJ. Perspectives on the role of new treatment strategies in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999 Mar 15;33(4):1071-5.
 31. Lacovoni A, Spirito P, Simon C, Lascone M, Di Dedda G., De Filippo P, et al. A contemporary European experience with surgical septal myectomy hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012 Aug;33(16):2080-7.
 32. Taylor MR, Carniel E, Mestroni L. Familial hypertrophic cardiomyopathy: clinical features, molecular genetics and molecular genetic testing. *Expert Rev Mol Diagn* 2004 Jan;4(1):99- 113.
 33. Marian AJ. Genetic determinants of cardiac hypertrophy. *Curr Opin Cardiol* 2008 May; 23(3):199-205.
 34. Balieiro HM, Brito SR, Brandão R, Bernardez S, Mesquita ET. O avanço do polimorfismo genético na insuficiência cardíaca. *Rev.SOCERJ*. 2008; 21(4):247-53.
 35. Rola MG, Ferreira LB. *Univ. Ci. Saúde, Brasília*. Jan./jun.2008 v.6, n.1, p.57-68.
 36. Lima SG, Hatagima A, Da Silva NL. Sistema Renina-Angiotensina: é Possível Identificar Genes de Suscetibilidade à Hipertensão? *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89(6):427-33.
 37. Rigatto KV, Bohlke M, Irigoyen MC. Sistema renina angiotensina: da Fisiologia ao Tratamento. *Rev Soc Cardiol do Rio Grande do Sul*. 2004 Set/Out/Dez;3:1-5.
 38. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2010;31(6):541-50.
 39. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med (Berl)*. 2008 Jun;86(6):615-21.
 40. Bonfim-Silva R, Rios DL. Polimorfismos genéticos do sistema renina angiotensina-aldosterona na doença arterial coronariana e na hipertensão arterial sistêmica. *Rev Univ Vale do Rio Verde*. 2012;10(1):28-40.
 41. Sayed-Tabatabaei FA, Schut AF, Hofman A, Bertoli-Avella AM, Vergeer J, Witteman JC, et al. A study of gene-environment interaction on the gene for angiotensin converting enzyme: a combined functional and population based approach. *J Med Genet*. 2004 Feb; 41(2): 99- 103.

42. Crisan D, Carr J. Angiotensin I converting enzyme: genotype and disease associations. *J Mol Diagn*, 2000 Aug;2(3):105-15.
43. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1766-72.
44. Nakai K, Itoh C, Miura Y, Hotta K, Musha T, Itoh T, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. *Circulation*. 1994 Nov;90(5):2199-202.
45. Bortolotto LA, Safar ME. Perfil da pressão arterial ao longo da árvore arterial e genética da hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2006 Mar;86(3):166-9.
46. Freitas SR, Cabello PH, Moura-Neto RS, Dolinsky LC, Bóia MN. Análise combinada de fatores genéticos e ambientais na hipertensão essencial em um município da região amazônica. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(4): 447-51.
47. Johnson G, Carson P, Francis GS, Cohn JN. Influence of prerandomization (baseline) variables on mortality and on reduction of mortality by enalapril. Veterans Affairs Cooperatives Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure (V-HeFT II). V-Heft VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993 Jun;87(6 suppl):VI32-9.
48. Andersson B, Sylvén C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Jul;28(1):162-7.
49. Cuoco MA, Pereira AC, de Freitas HF, de Fátima Alves da Mota G, Fukushima JT, Krieger JE, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism modulation of onset of symptoms and survival rate of patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2005 Mar 10;99(1):97-103.
50. Albuquerque FN, Brandão AA, Silva DA, Mourilhe-Rocha R, Duque GS, Gondar AF, et al. Angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism: its impact on cardiac remodeling. *Arq. Bras. Cardiol*. 2014 Jan;102(1):70-9.
51. Duque GS, Silva DA, Albuquerque FN, Schneider RS, Gimenez A, Pozzan R, Rocha RM, Albuquerque DC. Influence of angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism on echocardiographic data of patients with ischemic heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Nov;107(5):446-54.
52. Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet*. 1993 Oct 30;342(8879):1085-6.
53. 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 Aug;96(2):157-63.
54. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I - converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet*, 1992

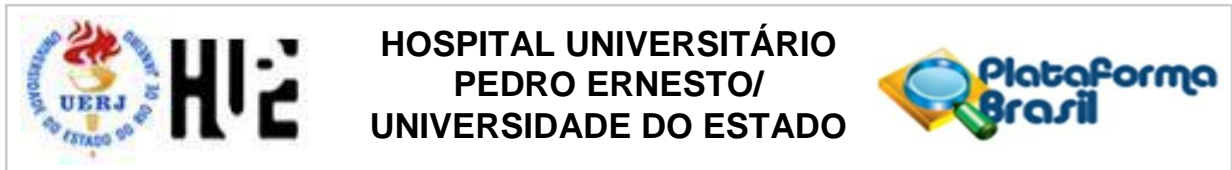
Jul;51(1):197-205.

55. Orenes-Piñero E, Hernández-Romero D, Jover E, Valdés M, Lip GY, Marín F. Impact of polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system on hypertrophic cardiomyopathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011 Dec;12(4):521-30.
56. Kupari M, Hautanen A, Lankinen L, Koskinen P, Virolainen J, Nikkila H, et al. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. *Circulation.* 1998 Feb 17; 97(6):569-75.
57. Henderson So, Haiman Ca, Mack W. Multiple Polymorphisms in the renin-angiotensin- aldosterone system (ACE, CYP11B2, AGTR1) and their contribution to hypertension in African Americans and Latinos in the multiethnic cohort. *Am. J. Med. Sci.* 2004 Nov;328(5):266-73.
58. Rossi E, Regolisti G, Perazzoli F, Negro A, Davoli S, Nicoli D, et al. -344C/T polymorphism of CYP11B2 gene in Italian patients with idiopathic low renin hypertension. *Am J Hypertens.* 2001 Sep;14(9 Pt 1):934-41.
59. Stella P, Bigatti G, Tizzoni L, Barlassina C, Lanzani C, Bianchi G, et al. Association between aldosterone synthase (CYP11 B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jan 21;43(2):265-70.
60. McNamara DM, Tam SW, Sabolinski ML, Tobelmann P, Janosko K, Taylor AL, et al. Aldosterone synthase promoter polymorphism predicts outcome in African Americans with heart failure: results from the A-HeFT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Sep 19;48(6):1277-82.
61. Schunkert H, Hengstenberg C, Holmer SR, Broeckel U, Luchner A, Muscholl MW, et al. Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure. *Circulation.* 1999 May 4;99(17):2255-60.
62. Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira-Filho HG, Kruse JCL, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol* 2016; 106(4Supl.1):p.2
63. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol.* 1981 Sep;48(3):418-28.
64. Reant P, Donal E, Schnell F, Reynaud A, Daudin M, Pillois X, et al. Clinical and imaging description of the Maron subtypes of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015 Jan;31(1):47-55.
65. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan; 28(1): 1-39e14.
66. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J. Am Soc. Echocardiogr.* 2009 Feb;22(2): 107-33.

67. Gu D, Ge D, He J, Li B, Chen J, Liu D, et al. Haplotypic analyses of the aldosterone synthase gene CYP11B2 associated with stage-2 hypertension in northern Han Chinese. *Clin Genet*. 2004;66:409-16.
68. Gil AC. *Como Elaborar Projetos de Pesquisa*. 5ª ed. São Paulo: Atlas, 2010, 200p.
69. 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 Aug;10(8):921-8.
70. Buck PC, Fernandes F, Arteaga E, Matsumoto AY, Araujo AQ, Oliveira EM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme activity and polymorphism with echocardiographic measures in familial and nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy. *Braz J Med Biol Res*. 2009 Aug;42(8):717-21.
71. Ortlepp JR, Vosberg HP, Reith S, Ohme F, Mahon NG, Schröder D, et al. 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 Mar;87(3):270-5.
72. Rong L, Xiaoping L, Yuegun W, Yongging L, Yun D, Yonggi W, et al. The influence of angiotensin converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms on hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One*. 2013 Oct 25;8(10):e77030.
73. Perkins MJ, Van Driest SL, Ellsworth EG, Will ML, Gersh BJ, Ommen SR, et al. 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 Nov;26(22):2457-62.
74. Orenes-Piñero E, Hernández-Romero D, Romero-Aniorte AI, Martínez M, García-Honrubia A, Caballero L, et al. Prognostic value of two polymorphisms in non-sarcomeric genes for the development of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *QJM*. 2014 Aug;107(8):613-21.
75. Nistri S, Thiene G, Basso C, Corrado D, Vitolo A, Maron BJ. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in a young male military population. *Am J Cardiol* 2003 Apr 15;91(8):1021-3, A8.
76. Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med* 2004 Jan 1;116(1):14-8.
77. Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, Paranicas M, Okin PM, Best LG, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004 Jun 15;93(12):1510-4.
78. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. Demographics and Epidemiology of Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: From the United States National Registry. *Am J Med*. 2016 Nov;129(11):1170-7.
79. Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, Farzaneh-Far R, Olivotto I. Occurrence of

- Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol.* 2016 May 15;117(10):1651-4.
80. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3Supl.3):p.3
 81. Higaki J, Baba S, Katsuya T, Ishikawa K, Mannami T, Ogata J, et al. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men: The Suita Study. *Circulation.* 2000 May 2;101(17):2060-5.
 82. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc.* 2014 Jun 25;3(3):e001002.
 83. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Hirota T, Hayato K, Yamasaki N, et al. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Results from Kochi RYOMA Study. *Circ J.* 2009 Sep;73(9):1599-605.
 84. Ogimoto A, Hamada M, Nakura J, Miki T, Hiwada K. Relation between angiotensin-converting enzyme II genotype and atrial fibrillation in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Hum Genet.* 2002;47(4):184-9.
 85. Johnson JN, Grifoni C, Bos JM, Saber-Ayad M, Ommen SR, Nistri S, et al. Prevalence and clinical correlates of QT prolongation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2011 May;32(9):1114-20.
 86. Jouven X, Hagege A, Charron P, Carrier L, Dubourg O, Langlard JM, et al. Relation between QT duration and maximal wall thickness in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2002 Aug;88(2):153-7.
 87. Maron BJ, Leyhe MJ 3rd, Casey SA, Gohman TE, Lawler CM, Crow RS, et al. Assessment of QT dispersion as a prognostic marker for sudden death in a regional nonreferred hypertrophic cardiomyopathy cohort. *Am J Cardiol* 2001 Jan 1;87(1):114-5, A9.
 88. Gray B, Ingles J, Medi C, Semsarian C. Prolongation of the QTc interval predicts appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapies in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2013 Apr;1(2):149-55.
 89. Kaya CT, Gurlek A, Altin T, Kilickap M, Karabulut HG, Turhan S, et al. The relationship between angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism and QT dispersion in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2010 Sep;11(3):192-7.
 90. Chai W1, Hoedemaekers Y, van Schaik RH, van Fessem M, Garrelds IM, Saris JJ, et al. Cardiac aldosterone in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006 Dec;7(4):225-30.

ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP)

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Cardiomiopatia hipertrófica: análise do perfil epidemiológico, clínico, genético, laboratorial e de imagem de uma população no estado do Rio de Janeiro

Pesquisador: RICARDO MOURILHE ROCHA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 23561113.2.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 500.142

Data da Relatoria: 13/11/2013

Apresentação do Projeto:

Cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença genética cardíaca mais comum no coração, presente em cerca de 0,2% da população mundial. CMH é também a principal causa de morte súbita em jovens com idade inferior a 35 anos. CMH tem como características fisiopatológicas a presença de diferentes graus de hipertrofia miocárdica simétrica ou assimétrica, fibrose e deformação dos cardiomiócitos. O gatilho para fibrose na CMH não foi elucidado. Fibrose esta relacionada a apoptose dos miócitos com subsequente substituição por matriz extra celular, o que resulta em isquemia microvascular e hipertrofia. Embora de grande importância para esta patologia a quantificação da fibrose miocárdica é de difícil estimativa. Ressonância magnética (RM) cardíaca usando contraste com gadolínio pode identificar áreas de fibrose miocárdica com grande definição espacial. Os antagonistas da aldosterona, em pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica, parecem inibir os sinalizadores para promoção de fibrose miocárdica. Não há evidências, no entanto, de que essas drogas tenham efeitos benéficos na CMH.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

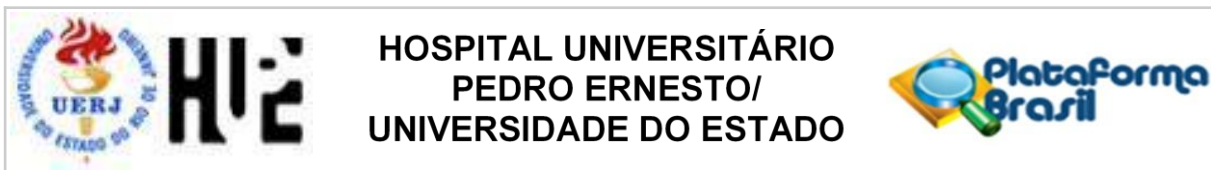
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

Fax: (21)2264-0853

E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 500.142

Este estudo objetiva avaliar se a utilização de antagonistas da aldosterona pode diminuir as áreas de fibrose miocárdica na ressonância magnética miocárdica (RM) de pacientes portadores de CMH em um Hospital Universitário do estado do Rio de Janeiro. Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, cego, com placebo. Após consentimento informado, serão incluídos 46 pacientes com idade superior a 18 anos e diagnóstico de CMH pelo ecocardiograma transtorácico (ECO) ou pela RM. Pacientes em uso regular de antagonista da aldosterona, insuficiência renal, hiperpotassemia ou quaisquer outras contra indicações ao uso de inibidores da aldosterona serão excluídos. Todos os pacientes realizarão uma RM de coração e um ECO antes da randomização. Após os exames os pacientes serão randomizados para receber espironolactona 25mg ou placebo.

Novas RM cardíaca/ECO serão realizadas em seis, doze e dezoito meses. Será observada resposta das duas populações ao uso de espironolactona ou placebo em 18 meses.

Neste período serão realizadas consultas ambulatoriais para monitorizar tratamento e dispensação da droga em estudo. Serão colhidas amostras de sangue regularmente para monitorização dos níveis de potássio e função renal. Além disso, serão avaliados níveis séricos de aldosterona, análise das possíveis mutações genéticas para CMH, polimorfismo da ECA e da espironolactona, dosagem de biomarcadores e micro-RNA relacionados a fibrose miocárdica.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar se a utilização de antagonistas de aldosterona pode diminuir as áreas de fibrose miocárdica na RM cardíaca e no ecocardiograma em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Hipersensibilidade, hipercalcemia, insuficiência renal e ginecomastia dolorosa induzida pela espironolactona, conforme informado na bula do medicamento.

Benefícios: Diminuição das áreas de fibrose miocárdica que pioram o prognóstico desses pacientes com cardiomiopatia hipertrófica.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

Fax: (21)2264-0853

E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 500.142

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para o conhecimento da CMH

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em conformidade

Recomendações:

Aprovado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

RIO DE JANEIRO, 18 de Dezembro de 2013

Assinador por: ANTONIO FELIPE SANJULIANI
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

Fax: (21)2264-0853

E-mail: cep-hupe@uerj.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 1 (TCLE 1)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PESQUISA: Cardiomiopatia hipertrófica: análise do perfil epidemiológico, clínico, genético, laboratorial e de imagem de uma população no estado do Rio de Janeiro

As informações contidas nesta folha, tem por objetivo firmar acordo escrito com o (a) voluntária (o) para participação da pesquisa acima referida, autorizando sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos a que ela (e) será submetida (o).

1) Natureza da pesquisa: Esta pesquisa tem como finalidade definir se o uso de espironolactona (antagonista da aldosterona) é capaz de diminuir as áreas de fibrose miocárdica em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica (CMH).

2) Participantes da pesquisa: Serão avaliados 50 pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica diagnosticada pelo ecocardiograma ou pela ressonância magnética cardíaca. Serão incluídos pacientes com idade superior a 18 anos, portadores de cardiomiopatia hipertrófica que não fazem uso de espironolactona. Os participantes da pesquisa necessariamente devem ter nível de potássio no sangue inferior a 5meq/l e função renal normal (nível de creatinina no sangue inferior a 2,5meq/l). Serão excluídos pacientes portadores de hipersensibilidade (alergia) a medicação do estudo (espironolactona).

3) Envolvimento na pesquisa: Você tem liberdade de se recusar a participar e ainda de se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para você. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone dos pesquisadores responsáveis pelo projeto e, se necessário, por meio do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.

4) Sobre as coletas ou entrevistas: Ao aceitar participar desta pesquisa, você deverá comparecer regularmente as consultas marcadas na clínica e Insuficiência cardíaca no serviço de cardiologia no segundo andar do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE). No início do Estudo, serão colhidas amostras e sangue para análise do genoma (em busca das principais mutações responsáveis pela cardiomiopatia hipertrófica), pesquisa de polimorfismos da ECA e aldosterona, biomarcadores de fibrose, micro-RNA, marcadores de função renal e níveis séricos de potássio. Periodicamente novas coletas de sangue serão necessárias para monitorização de níveis de potássio e função renal. Além disso serão realizadas avaliações evolutivas dos biomarcadores de fibrose, níveis de aldosterona e micro-RNA.

Serão realizados exames de ecocardiograma transtorácico bi e tridimensional para quantificação das áreas de fibrose miocárdica e avaliação da função diastólica. Serão quatro exames realizados com intervalo de seis meses. Os exames serão realizados por um dos pesquisadores do estudo no laboratório de ecocardiografia no segundo andar do HUPE.

Além disso, serão realizadas quatro ressonâncias magnéticas cardíacas, também com intervalo de seis meses. Tais exames serão fundamentais para a quantificação das áreas de fibrose miocárdica. Esses exames serão realizados no serviço de ressonância magnética do centro de diagnóstico por Imagem do Estado do Rio de Janeiro “Rio Imagem” na Av. Presidente Vargas 1733, Centro.

5) Protocolo experimental

Trata se de um estudo prospectivo, randomizado, cego, com placebo, com intervenção. Após consentimento informado, serão incluídos 50 pacientes (conforme cálculo amostral) com idade superior a 18 anos com diagnóstico de CMH pelo Ecocardiograma transtorácico (presença de hipertrofia muscular com espessura superior a 15mm em qualquer segmento do ventrículo esquerdo,

na ausência de quaisquer outra doença sistêmica que a justifique), ou pela ressonância magnética miocárdica.

Pacientes em uso regular de antagonistas da aldosterona, insuficiência renal (definidos por nível sérico de creatinina superiores a 2.5mg/dl ou clearance de creatinina inferior a 30 ml/kg/min), hiperpotassemia (potássio sérico superior a 5meq/l) ou quaisquer outras contra indicações ao uso de antagonistas da aldosterona serão excluídos.

Todos os pacientes farão ecocardiograma transtorácico antes da randomização com o objetivo de confirmar o diagnóstico de CMH e observação do padrão da função diastólica.

Todos os pacientes realizarão uma RM de coração e um ecocardiograma antes da randomização (“T zero”).

Após os exames, os pacientes serão randomizados para receber espironolactona 25mg ou placebo.

Novos exames serão realizados em seis meses (“T 6”), 12 meses (“T 12”) e 18 meses (“T18”).

Também no décimo oitavo mês após a randomização será realizado novo exame ecocardiográfico para reavaliação da função diastólica.

Será observada resposta das duas populações ao uso de espironolactona ou placebo em relação a quantificação da fibrose miocárdica pela RM e pelo ecocardiograma.

Serão colhidas amostras de sangue antes da randomização para avaliação de níveis séricos de potássio, função renal, aldosterona, análise das possíveis mutações genéticas, dosagem de biomarcadores relacionados a fibrose miocárdica PIIP, PINP, ICTP, PICP, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 e TIMP-1 e micro- RNA(mir-21 e mir-29).

As principais mutações envolvidas na CMH e que serão pesquisadas em amostras de sangue colhidas antes da randomização são: mutações nos genes MYH7 e MYBPC3(correspondem a cerca de 70% das mutações para MCH), mutações em proteínas filamentosas como troponina T, troponina I e tropomiosina (menos de 10% dos casos), proteínas nao sarcoméricas: TCAP (teletonina), MYOZ2 (miosenina 2 ou calsarcina 1), ANKRD1 (anquirina), PLN (fosfolamban cardíaca), JPH2 (junctofilina 2) e CAV3 (caveolina 3)

Nos primeiros três meses serão colhidas amostras de sangue mensalmente para monitorização dos níveis séricos de potássio e escórias nitrogenadas.

No sexto, décimo segundo e décimo oitavo meses após a randomização serão colhidas amostras de sangue para análise dos níveis de aldosterona, biomarcadores, micro-RNA e monitorização de potássio e função renal.

A cada nova coleta de sangue os pacientes serão reavaliados em consultas médicas ambulatoriais para monitorização do tratamento e tolerância clínica ao uso da droga.

A dispensação das medicações aos pacientes (espironolactona ou placebo) será realizada a cada consulta médica. O número de comprimidos será equivalente ao número de dias até a próxima consulta médica com dez comprimidos excedentes. As medicações excedentes assim como as embalagens vazias deverão ser entregues ao médico responsável a cada consulta médica.

Em presença de quaisquer contra – indicações a manutenção do tratamento com espironolactona (intolerância clínica, mastalgia, insuficiência renal ou hiperpotassemia) será suspensa medicação do estudo (espironolactona ou placebo).

6) Riscos e desconforto: Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética na Pesquisa com Seres Humanos conforme resolução n. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – Brasília – DF. Podem ocorrer alergia ao medicamento em estudo (espironolactona). Aumento dos níveis de potássio do sangue que podem propiciar arritmias no coração. Piora da função renal. Aumento e dolorimento das mamas. Todos esses efeitos adversos serão monitorizados por consultas médicas regulares e coletas periódicas de amostras de sangue. Em presença de quaisquer destes eventos adversos implicara em descontinuação do tratamento.

7) Confidencialidade: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Os dados da (o) voluntária (o) serão identificados com um código, e não com o nome. Apenas os

membros da pesquisa terão conhecimento dos dados, assegurando assim sua privacidade.

8) **Benefícios:** Ao participar desta pesquisa você poderá ou não apresentar diminuição das áreas de fibrose miocárdica. O que pode diminuir os riscos de arritmias cardíacas e pode melhorar o prognóstico de sua doença. Além disso, esperamos que este estudo contribua com informações importantes que deve acrescentar elementos importantes à literatura, onde o pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos.

9) **Pagamento:** Você não terá nenhum tipo de despesa ao autorizar sua participação nesta pesquisa, bem como nada será pago pela participação.

10) **Liberdade de recusar ou retirar o consentimento:** Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem penalizastes.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para permitir sua participação nesta pesquisa. Portanto, preencha os itens que seguem:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, RG _____ após a leitura e compreensão destas informações, entendo que a é voluntária, e que ele(a) pode sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Rio de Janeiro, _____ / _____ / _____

Telefone para contato: _____

Nome do Voluntário: _____

Assinatura do Responsável:

Assinatura do Pesquisador:

Assinatura do pesquisador assistente:

Contatos: RICARDO MOURILHE ROCHA, MÁRCIA CASTIER, THEREZA CRISTINA PEREIRA GIL, ANA LUIZA SALES FERREIRA, ALYNE GONDAR. Telefones: 2868-8673; 2868-8439; 2868-8513

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 2 (TCLE 2)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

PESQUISA: Cardiomiopatia hipertrófica: análise do perfil epidemiológico, clínico, genético, laboratorial e de imagem de uma população no estado do Rio de Janeiro – avaliação do polimorfismo genético nos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

As informações contidas nesta folha, tem por objetivo firmar acordo escrito com o (a) voluntária (o) para participação da pesquisa acima referida, autorizando sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos a que ela (e) será submetida (o).

1) Natureza da pesquisa: Esta pesquisa tem como finalidade avaliar a frequência dos polimorfismos genéticos nos pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica (CMH).

2) Participantes da pesquisa: Serão avaliados pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica diagnosticada pelo ecocardiograma ou pela ressonância magnética cardíaca. Serão incluídos pacientes com idade superior a 18 anos, portadores de cardiomiopatia hipertrófica.

3) Envolvimento na pesquisa: Você tem liberdade de se recusar a participar e ainda de se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para você. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone dos pesquisadores responsáveis pelo projeto e, se necessário, por meio do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.

4) Sobre as coletas ou entrevistas: Ao aceitar participar desta pesquisa, você deverá comparecer regularmente as consultas marcadas na Clínica de Insuficiência Cardíaca no serviço de cardiologia no segundo andar do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE). No início do estudo, serão colhidas amostras de sangue para análise do genoma em busca das principais mutações responsáveis pela cardiomiopatia hipertrófica e pesquisa de polimorfismos genéticos, tais como da ECA e aldosterona. Serão realizados exames de imagem, ecocardiograma transtorácico bi e tridimensional para da espessura parietal do ventrículo esquerdo (VE), avaliação da função sistólica e diastólica, quantificação do gradiente em via de saída de VE, regurgitação mitral e quaisquer outras mensurações necessárias. Os exames serão realizados por um dos pesquisadores do estudo no laboratório de ecocardiografia no segundo andar do HUPE.

5) Protocolo experimental Após consentimento informado, serão incluídos 65 pacientes com idade superior a 18 anos com diagnóstico de CMH pelo ecocardiograma transtorácico (presença de hipertrofia muscular com espessura superior a 15mm em qualquer segmento do ventrículo esquerdo, na ausência de quaisquer outra doença sistêmica que a justifique), ou pela ressonância magnética miocárdica.

6) Riscos e desconforto: Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética na Pesquisa com Seres Humanos conforme resolução n. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – Brasília – DF.

7) Confidencialidade: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Os dados da (o) voluntária (o) serão identificados com um código, e não com o nome. Apenas os membros da pesquisa terão conhecimento dos dados, assegurando assim sua privacidade.

8) Pagamento: Você não terá nenhum tipo de despesa ao autorizar sua participação nesta pesquisa, bem como nada será pago pela participação.

9) Liberdade de recusar ou retirar o consentimento: Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem penalizastes.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para permitir sua participação nesta pesquisa. Portanto, preencha os itens que seguem:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, RG _____ após a leitura e compreensão destas informações, entendo que a é voluntária, e que ele(a) pode sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Rio de Janeiro, _____ / _____ / _____

Telefone para contato: _____

Nome do Voluntário: _____

Assinatura do Responsável:

Assinatura do Pesquisador:

Assinatura do pesquisador assistente:

Contatos: RICARDO MOURILHE ROCHA, MÁRCIA CASTIER, THEREZA CRISTINA PEREIRA GIL, ANA LUIZA SALES FERREIRA, ALYNE GONDAR. Telefones: 2868-8673; 2868-8439; 2868-8513