

POLIMORFISMOS GENÉTICOS E MACE

Autores: Monteiro, Joel Ponte; Mendonça, Maria Isabel; Pereira, Andreia; Rodrigues, Ricardo; Neto, Micaela Rodrigues; Sousa, Ana Célia; Henriques, Eva; Rodrigues, Mariana; Ornelas, Ilídio; Freitas, Carolina; Pereira, Décio; Palma dos Reis, Roberto

1) *Unidade de Investigação, Serviço de Cardiologia, Hospital Central do Funchal;* 2) *Faculdade de Ciências médicas de Lisboa*

INTRODUÇÃO

Vários estudos têm avaliado, com resultados por vezes contraditórios, os polimorfismos genéticos associados ao aparecimento de doença das artérias coronárias (DAC). Por outro lado, desconhecem-se os polimorfismos associados ao aparecimento de complicações “major” após o diagnóstico desta doença.

OBJETIVO

Determinar as variantes genéticas associadas com eventos adversos após o diagnóstico de doença coronária.



MÉTODOS

1549 doentes
(53,3±8,0 anos)



79,1% sexo masculino

Follow up médio de 55,4 meses



Com doença epicárdica significativa (>50% em pelo menos um vaso)

Determinaram-se os com MACE (necessidade de revascularização após o acidente índice, EAM, AVC, Insuficiência Cardíaca e Mortalidade de causa cardiovascular).

Analisou-se depois, por estudo de casos (doentes com MACE) e controlos (doentes sem MACE), 33 polimorfismos genéticos, eventualmente ligados ao aparecimento de MACE.

RESULTADOS

Tabela 1 - Características basais da população

Variáveis	MACE (n=466)	Sem MACE (n=1083)	Valor p
Sexo masculino, n (%)	362 (77,7)	863 (79,7)	0,374
Idade, anos	53,7 ± 7,6	53,1 ± 8,1	0,177
Exercício físico*, n (%)	334 (71,7)	647 (59,7)	<0,0001
Álcool>300gr/semana, n (%)	104 (22,4)	154 (14,4)	<0,0001
Fumador, n (%)	198 (42,5)	522 (48,2)	0,039
HTA, n (%)	345 (74)	758 (70)	0,107
VOP>10m/s, n (%)	100 (21,5)	196 (18,1)	0,123
Diabetes, n (%)	188 (40,3)	339 (31,3)	0,001
Dislipidemia, n (%)	431 (92,5)	969 (89,5)	0,065
IMC>30kg/m ² , n (%)	166 (35,6)	353 (32,6)	0,247
Frequência cardíaca, bat./min.	70,5 ± 13,3	68 ± 12,1	0,001

MACE – Major adverse coronary events; HTA – Hipertensão arterial; VOP – Velocidade de onda de pulso; IMC – Índice de massa corporal; bat./min. – Batimentos por minuto; *<40min/semana; Valores contínuos apresentados pela média±desvio padrão; Estatisticamente significativo para p<0,05.

RESULTADOS

Tabela 2 - Características bioquímicas da população

Variáveis	MACE (n=466)	Sem MACE (n=1083)	Valor p
Leucócitos, 10 ³ /μl	7,2 (3,4 – 24,6)	7,1 (3,1 – 18,5)	0,041
Fibrinogénio, mg/dl	393,5 (153,3 – 832)	384 (91 – 761)	0,035
Homocisteína, μmol/L	12,8 (4 – 48,7)	12,1 (3,7 – 220,2)	0,001
Lipoproteína (a), mg/dl	27,4 (1,1 – 219)	18,5 (0,5 – 241)	0,002
Apolipoproteína B, mg/dl	97,3 (4,9 – 245,2)	93,0 (4,9 – 256,9)	0,002
Triglicéridos, mg/dl	145 (105 – 208)	139 (101 – 212)	0,300
Glicose, mg/dl	109 (67 – 393)	105 (53 – 458)	0,001
PCR>4mg/L, n (%)	209 (44,8)	304 (28,1)	<0,0001
DC 3 vasos, n (%)	149 (34,3)	195 (19)	<0,0001
Clearance Cr.# <60ml/min, n (%)	52 (11,2)	70 (6,5)	0,002
Dupla anti-agregação, n (%)	141 (30,5)	507 (46,9)	<0,0001
Estatinas, n (%)	109 (66,5)	378 (74,7)	0,040
Angina estável, n (%)	106 (22,7)	225 (20,8)	0,385

MACE – Major adverse coronary events; PCR – Proteína C reactiva; # (Cockcroft-Gault); Valores apresentados pela mediana (mínimo - máximo); exceto para os triglicéridos que foi apresentado pela mediana (Percentil 25 – Percentil 75) Estatisticamente significativo para p<0,05.

RESULTADOS

Tabela 3 - Variantes genéticas associadas com eventos secundários

Genes	MACE (n=466)	Sem MACE (n=1083)	Odds ratio (IC 95%)	Valor p
TCF21 CG+CC	435 (93,3%)	976 (90,1%)	1,538 (1,015 – 2,331)	0,041
IGF2BP2 TT	57 (12,2%)	96 (8,9%)	1,433 (1,012 – 2,028)	0,042
HNF4A CC	350 (75,1%)	714 (65,9%)	1,559 (1,221 – 1,992)	0,004
PON192 QQ	254 (54,5%)	517 (47,7%)	1,312 (1,055 – 1,631)	0,015
Locus 9p21 CC	169 (36,3%)	329 (30,4%)	1,304 (1,037 – 1,640)	0,023

Tabela 4 – Modelo multivariado* ajustado para MACE

Genes	Odds ratio (IC 95%)	Valor p
PON192 QQ	1,441 (1,003 – 2,072)	0,048
Locus9p21 CC	1,743 (1,194 – 2,544)	0,004
Diabetes	1,710 (1,176 – 2,486)	0,005
Dupla anti-Ag*	0,498 (0,341 – 0,729)	<0,0001
Constante	0,240	<0,0001

*Método Forward Wald (SPSS vs. 19.0) as variáveis: Hipertensão arterial; Diabetes; Tabagismo; Dislipidemia; IMC>30; Estatinas; Angina estável. *Anti-Ag – Anti-agregação; MACE – Major adverse coronary events; IC – Intervalo de confiança; Valores significativos para $p < 0,05$.

RESULTADOS

- 466 doentes (30,1%) tiveram eventos secundários durante o seguimento.
- Os factores genéticos que se associaram significativamente com a ocorrência de MACE após a alta com o diagnóstico de EAM, foram TCF21 CG+CC; HNF4A CC; PON 192 QQ e Locus 9p21 CC
- Todos os outros polimorfismos não apresentaram relação com o aparecimento de complicações “major” após o enfarte do miocárdio.
- Na análise multivariada, os genes HNF4A e PON192 foram protetores de eventos adversos após o diagnóstico de doença coronária com $OR=0,185$ e $OR=0,795$, respetivamente.





CONCLUSÕES

O presente trabalho realça a possibilidade dos polimorfismos genéticos poderem não só prever o aparecimento de DAC, mas também o aparecimento das suas complicações.

Refira-se que, em alguns casos, factores genéticos descritos como levando ao aparecimento de doença das artérias coronárias estão também associados por análise multivariada com a ocorrência de eventos adversos após o diagnóstico de doença coronária.

