



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE NUTRIÇÃO

MARLA DARLENE MACHADO VALE

**AVALIAÇÃO DE ADIPOSIDADE, FUNÇÃO CARDÍACA E ASSOCIAÇÃO COM
POLIMORFISMO DE INSERÇÃO/DELEÇÃO DA ENZIMA CONVERSORA DE
ANGIOTENSINA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Porto Alegre

2024

MARLA DARLENE MACHADO VALE

**AVALIAÇÃO DE ADIPOSIDADE, FUNÇÃO CARDÍACA E ASSOCIAÇÃO COM
POLIMORFISMO DE INSERÇÃO/DELEÇÃO DA ENZIMA CONVERSORA DE
ANGIOTENSINA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de bacharela em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Gabriela Corrêa Souza
Coorientadora: Profa. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Vale, Marla Darlene Machado
AVALIAÇÃO DE ADIPOSIDADE, FUNÇÃO CARDÍACA E
ASSOCIAÇÃO COM POLIMORFISMO DE INSERÇÃO/DELEÇÃO DA
ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA / Marla Darlene Machado Vale.
-- 2024.

54 f.

Orientadora: Gabriela Corrêa Souza.

Coorientadora: Ida Vanessa Doederlein Schwartz.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2024.

1. Polimorfismo Genético. 2. Insuficiência
Cardíaca. 3. Adiposidade. I. Souza, Gabriela Corrêa,
orient. II. Schwartz, Ida Vanessa Doederlein,
coorient. III. Título.

MARLA DARLENE MACHADO VALE

**AVALIAÇÃO DE ADIPOSIDADE, FUNÇÃO CARDÍACA E ASSOCIAÇÃO COM
POLIMORFISMO DE INSERÇÃO/DELEÇÃO DA ENZIMA CONVERSORA DE
ANGIOTENSINA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado à Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título
de bacharela em Nutrição.

Aprovado em: 7 de fevereiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Lavínia Schuler-Faccini
UFRGS

Profa. Dra. Thaís Steemburgo
UFRGS

Profa. Dra. Gabriela Corrêa Souza
UFRGS

*Dedico este trabalho aos meus
queridos pais e amigos inspiradores, cujo
apoio, incentivo e atenção foram
fundamentais.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, cujo apoio incondicional e incentivo constante foram fundamentais para minha jornada acadêmica e profissional. Agradeço também ao meu namorado e seus pais pelo constante apoio e confiança em mim durante todo o processo. Sua presença e encorajamento foram fontes de motivação para enfrentar os desafios que surgiram.

Minha gratidão se estende às minhas orientadoras, Gabriela Souza e Ida Schwartz, por acreditarem em meu potencial e por todo o suporte e orientação fornecidos ao longo do desenvolvimento deste projeto. Suas contribuições foram essenciais para o meu crescimento profissional e para a confiança que adquiri na área escolhida. Expresso minha gratidão à professora Fernanda Sperb-Ludwig, que generosamente dedicou seu tempo e conhecimento para auxiliar neste trabalho. Seu apoio e orientação não apenas enriqueceram este projeto, mas também se revelaram uma fonte inspiradora para o meu desenvolvimento como aluna, profissional e pesquisadora.

Gostaria de agradecer especialmente a Édina Caroline Ternus Ribeiro, que sempre acreditou em mim e se tornou um dos pilares fundamentais nesta caminhada. Sua constante confiança, apoio e orientação foram essenciais para o sucesso deste projeto de pesquisa. Não posso deixar de mencionar Ingrid Knobloch, cuja colaboração e presença durante a coleta de dados e na elaboração deste projeto foram inestimáveis.

Também gostaria de agradecer aos amigos que fizeram parte da minha trajetória na universidade, em especial a Milena Menezes Machado, Júlia Freitas Leite, Débora Dapper, Henrique Santos dos Santos, Eduarda Delatorres Machado e Henrique Leal de Oliveira. E, além desses amigos universitários, desejo estender meu sincero agradecimento a Laís Dechen Camboim, que esteve ao meu lado desde o início dessa jornada, durante o ensino fundamental. O apoio incondicional e o encorajamento deles foram fundamentais para enfrentar os obstáculos que surgiram ao longo do caminho.

Por fim, expresso minha gratidão à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e a todos os funcionários e professores que, diariamente, trabalham incansavelmente para oferecer um ensino público de qualidade. Agradeço pela oportunidade de aprendizado e crescimento proporcionada por esta instituição. Mais uma vez, meu sincero agradecimento a todos os mencionados, pois sem o apoio e contribuição de cada um, este trabalho não teria sido possível.

RESUMO

Introdução: O polimorfismo genético de inserção e deleção (I/D) do gene da enzima conversora de angiotensina (ECA - rs4340) é um dos fatores associado à patogênese e progressão da insuficiência cardíaca (IC). Portadores do alelo D (deleção) e genótipo DD podem manifestar formas mais graves da IC e maior risco de excesso de peso. **Objetivo:** Avaliar adiposidade, função cardíaca e associação com polimorfismo da ECA em pacientes com IC. **Métodos:** Estudo transversal com indivíduos ambulatoriais ≥ 18 anos diagnosticados com IC há pelo menos três meses. A análise genética foi feita por reação em cadeia da polimerase seguida de eletroforese em gel de agarose. A avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi realizada através de ecocardiografia (método de Simpson). O estado nutricional foi determinado por meio do índice de massa corporal, enquanto que a adiposidade foi avaliada por meio da bioimpedância elétrica (BIA), circunferência da cintura (CC), razão da cintura-quadril (RCQ) e cintura-estatura (RCE). O histórico clínico foi retirado do prontuário. As associações entre as variáveis de interesse foram analisadas por regressão de Poisson com estimador robusto, utilizando modelos ajustados para fatores de confusão. **Resultados:** Foram incluídos 71 indivíduos, com a média de idade $55,8 \pm 13,0$ anos, maioria eram homens (66,2%), com classe funcional I e II (90,9%) e mediana da FEVE de 30% (24-40). A prevalência de sobrepeso foi de 38%, obesidade grau I de 23,9% e grau II e III de 12,7%, sendo que 50,7% apresentaram excesso de adiposidade pela BIA. Foram encontrados 88 alelos D (alelo de risco) e 54 alelos I. Quanto aos genótipos da ECA, 38,1% foram DD, 47,8% ID e 14,1% II. O alelo D (DD/ID *versus* II) associou-se à FEVE (RP 0,995; IC95% 0,991–1,000; $p=0,048$) e cardiomiopatia dilatada (CMD) (RP 1,283; IC95% 1,039–1,583; $p=0,021$). O genótipo DD *versus* ID foi associado à etiologia da IC (isquêmica (RP 0,755; IC95% 0,591-0,964; $p=0,024$) e CMD (RP 1,216; IC95% 1,032-1,433; $p=0,020$)). Comparado com II, associou-se à FEVE (RP 0,989; IC95% 0,980-0,998; $p=0,013$) e CMD (RP 1,610; IC95% 1,260-1,992; $p<0,001$). Não houve associação independente com adiposidade. Limitações incluem tamanho amostral, especialmente no grupo genótipo II, relacionado à predominância do alelo D. **Conclusão:** A presença do alelo D do polimorfismo de I/D da ECA foi associado à FEVE e a causa da IC. Apesar do excesso de peso ser prevalente na amostra, não foram encontradas associações independentes com o polimorfismo da ECA.

PALAVRAS-CHAVE: Polimorfismo Genético; Insuficiência Cardíaca; Adiposidade.

ABSTRACT

Introduction: Genetic insertion/deletion (I/D) polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE - rs4340) gene is one of the factors associated with the pathogenesis and progression of heart failure (HF). Carriers of the D allele (deletion) and DD genotype may manifest more severe forms of HF and a higher risk of overweight. **Objective:** To evaluate adiposity, cardiac function, and their association with ACE polymorphism in HF patients. **Methods:** Cross-sectional study with outpatient individuals ≥ 18 years diagnosed with HF for at least three months. Genetic analysis was performed by polymerase chain reaction followed by agarose gel electrophoresis. Left ventricular ejection fraction (LVEF) evaluation was conducted via echocardiography (Simpson's method). Nutritional status was determined by body mass index, while adiposity was assessed through bioelectrical impedance analysis (BIA), waist circumference (WC), waist-to-hip ratio (WHR), and waist-to-height ratio (WHtR). Clinical history was retrieved from medical records. Associations between variables of interest were analyzed by Poisson regression with robust estimator, using models adjusted for confounding factors. **Results:** 71 individuals were included, with a mean age of 55.8 ± 13.0 years, majority were men (66.2%), with functional class I and II (90.9%), and median LVEF of 30% (24-40). The prevalence of overweight was 38%, grade I obesity was 23.9%, and grade II and III were 12.7%, with 50.7% showing excess adiposity by BIA. 88 D alleles (risk allele) and 54 I alleles were found. Regarding ACE genotypes, 38.1% were DD, 47.8% ID, and 14.1% II. The D allele (DD/ID versus II) was associated with LVEF (RP 0.995; 95% CI 0.991–1.000; $p=0.048$) and dilated cardiomyopathy (DCM) (RP 1.283; 95% CI 1.039–1.583; $p=0.021$). The DD genotype versus ID was associated with the etiology of HF (ischemic (RP 0.755; 95% CI 0.591-0.964; $p=0.024$) and DCM (RP 1.216; 95% CI 1.032-1.433; $p=0.020$)). Compared to II, it was associated with LVEF (RP 0.989; 95% CI 0.980-0.998; $p=0.013$) and DCM (RP 1.610; 95% CI 1.260-1.992; $p<0.001$). There was no independent association with adiposity. Limitations include sample size, especially in the II genotype group, related to the predominance of the D allele. **Conclusion:** The presence of the D allele of the ACE I/D polymorphism was associated with LVEF and the cause of HF. Despite the prevalence of overweight in the sample, no independent associations with ACE polymorphism were found.

KEYWORDS: Genetic Polymorphism; Heart Failure; Adiposity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Principais etiologias da insuficiência cardíaca | 16 |
|---|----|

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------|--|
| AII | Angiotensina II |
| BB | Betabloqueador |
| BIA | Bioimpedância Elétrica |
| BRA | Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina |
| CC | Circunferência da Cintura |
| CMD | Cardiomiopatia Dilatada |
| DAC | Doença Arterial Coronariana |
| DAVD | Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito |
| DLP | Dislipidemia |
| DM | Diabetes Mellitus |
| ECA | Enzima Conversora de Angiotensina |
| EC | <i>Enzyme Commission Numbers</i> |
| FEVE | Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo |
| IC | Insuficiência Cardíaca |
| ICFEp | Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada |
| ICFEr | Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida |
| ICFEi | Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária |
| I/D | Inserção/Deleção |
| IECA | Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina |
| IAM | Infarto Agudo do Miocárdio |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| INRA | Inibidores da Neprilisina e dos Receptores da Angiotensina |
| HAS | Hipertensão Arterial Sistêmica |
| NC | Não Compactado |
| NPs | Sistema de Peptídeos Natriuréticos |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| OMIM | Online Mendelian Inheritance in Man |
| RCE | Razão da circunferência da Cintura-Estatura |
| RCQ | Razão da circunferência da Cintura-Quadril |
| SNS | Sistema Nervoso Simpático |
| SRAA | Sistema Renina Angiotensina e Aldosterona |
| PB | Pares de Bases Nitrogenadas |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 11 |
| 1.1 JUSTIFICATIVA | 13 |
| 1.2 OBJETIVOS | 14 |
| 1.2.1 OBJETIVO GERAL..... | 14 |
| 1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 14 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 15 |
| 2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA | 15 |
| 2.1.2 FATORES GENÉTICOS | 18 |
| 2.1.2.1 POLIMORFISMO DE INSERÇÃO/DELEÇÃO DO GENE DA ECA..... | 19 |
| 2.1.2.1.1 POLIMORFISMO DE INSERÇÃO/DELEÇÃO DO GENE DA ECA E ALTERAÇÕES NA COMPOSIÇÃO CORPORAL EM DOENÇAS CARDIOVASCULARES..... | 20 |
| 3 ARTIGO | 22 |
| 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 23 |
| REFERÊNCIAS | 24 |
| APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS..... | 28 |
| ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA | 30 |

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica multifatorial que envolve fatores ambientais e predisposições genéticas, caracterizada pela redução da função cardíaca que ocasiona um aporte sanguíneo inadequado para abastecer as necessidades metabólicas teciduais, resultando na redução do débito cardíaco ou no aumento dos níveis pressóricos para compensar esse déficit (Bochi *et al.*, 2009; Hunt *et al.*, 2010; Mcdonagh *et al.*, 2021; Rohde *et al.*, 2018). Dentre os inúmeros fatores envolvidos na patogênese e na progressão da doença, está o polimorfismo genético da Enzima Conversora de Angiotensina-I (Albuquerque *et al.*, 2014; Mengqi *et al.*, 2016; Suciupetrescu *et al.*, 2021).

A enzima conversora de angiotensina I (ECA – EC 3.4.15.1) desempenha um papel fundamental no mecanismo compensatório para controle da pressão arterial e homeostase cardiovascular, uma vez que, é um enzima-chave no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que regula a função cardíaca (Dostal *et al.*, 1999; Duque *et al.*, 2016; Pachocka *et al.*, 2020). A ECA é expressa em grande parte do epitélio vascular de vários órgãos com a função primordial de converter a angiotensina I em angiotensina II (AII), a qual tem propriedades vasoconstritoras, pró-inflamatórias e trombóticas, além de promover retenção de sal e, conseqüentemente, aumentar a pressão arterial e ocasionar a disfunção sistólica, fibrose e remodelamento cardíaco (Rohde *et al.*, 2018; Schut *et al.*, 2004). Também, tem o papel de inibir a diferenciação das células adiposas, e conseqüentemente diminuir a adipogênese, o que limita a capacidade de armazenamento do tecido adiposo e proporciona a deposição ectópica de lipídios, como por exemplo nos cardiomiócitos, o que pode ocasionar disfunção cardíaca e IC (Hamzeh *et al.*, 2017; Khamlaoui *et al.*, 2020; Song & Songming, 2015).

O gene da ECA (OMIM 106180) que codifica essa enzima está localizado no braço longo (q) do cromossomo 17 (17q23.3), o qual é composto de 26 éxons e 25 íntrons (Chamsipasha *et al.*, 2014; Oni-orisan *et al.*, 2014; Schut *et al.*, 2004). O polimorfismo deste gene (rs4340), resulta na presença (inserção – alelo I) ou ausência (deleção – alelo D) de uma sequência *alu* de 287 pares de bases no íntron 16, o qual tem sido associado à incidência da IC e a rápida progressão da doença através do aumento da concentração da ECA circulante (Albuquerque *et al.*, 2014; Jonsson *et al.*, 1994; Skrzynia *et al.*, 2015).

O polimorfismo I/D da ECA expressa-se em três genótipos: dois homozigotos, II e DD e um genótipo heterozigoto, ID (Bert *et al.*, 1996; Schut *et al.*, 2004; Suciupetrescu *et al.*, 2021). A atividade dessa enzima é aumentada por um alelo D e diminuída por um alelo I, de maneira que, os indivíduos que apresentem deleção em ambos alelos podem manifestar maior

gravidade da IC (Albuquerque *et al.*, 2014; Lyngkaran *et al.*, 2016; Skrzynia *et al.*, 2015; Taylor *et al.*, 2014).

Ademais, o genótipo DD foi associado ao risco de excesso de peso na população em geral por conta da interação da enzima com o crescimento e a função dos adipócitos mediante a sua expressão no tecido adiposo e de seu produto de conversão (Jonsson *et al.*, 1994; Khamlaoui *et al.*, 2020; Song & Songming, 2015). Independentemente do motivo inicial do estresse cardíaco, o coração responderá com um conjunto de mecanismos adaptativos para manter sua função de bombeamento, sendo um deles o aumento da expressão da ECA e do angiotensinogênio, que contribuirá para os desfechos negativos da doença (Finck *et al.*, 1991; Oni-orisan *et al.*, 2014; Schut *et al.*, 2004). De acordo com alguns estudos, os indivíduos com IC crônica apresentam um aumento da expressão cardíaca da ECA de até três vezes mais quando comparado com os indivíduos sem IC (Poirier *et al.*, 2009; Studer *et al.*, 1994).

Estima-se que 29% a 40% dos pacientes com IC apresentam sobrepeso, e 30% a 49% são obesos (Rohde *et al.*, 2018). Sabe-se, que o estado nutricional contribui para o agravamento da doença, uma vez que, o excesso de peso está associado a alterações hemodinâmicas e anatômicas do sistema cardiovascular (Khamlaoui *et al.*, 2020; Jonsson *et al.*, 1994). Também, o índice de massa corporal (IMC) acima de 25 kg/m² favorece os desfechos negativos, através da correlação da obesidade e sua duração com o desenvolvimento do remodelamento, fibrose cardíaca, queda da função sistólica ventricular esquerda, dilatação biventricular e aumento da concentração da ECA circulante, devido à superalimentação e aumento do tecido adiposo (Lavie *et al.*, 2016; Poirier *et al.*, 2009; Rohde *et al.*, 2018; Satish *et al.*, 2002).

1.1 JUSTIFICATIVA

Embora estudos prévios tenham evidenciado a associação do polimorfismo de I/D da ECA com a predisposição para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Pachocka *et al.*, 2020), entretanto, existe uma lacuna na literatura científica ao abordar essa interação de forma específica em pacientes com IC, levando em consideração fatores da composição corporal.

Dessa forma, a realização deste estudo reside na relevância clínica de compreender a interação entre o polimorfismo de I/D da ECA, função cardíaca e adiposidade na IC, além da possibilidade de fornecer subsídios para aprimorar o manejo da patologia, por meio do entendimento do impacto desses fatores no estresse cardíaco, massa gorda e agravamento da doença. Além disso, busca-se compreender como o alelo D e genótipo DD desse polimorfismo podem atuar como indicador de agravamento da função cardiovascular e fornecer possíveis alvos terapêuticos na IC.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a relação entre adiposidade, função cardíaca e associação com polimorfismo gênico de I/D do gene da ECA em indivíduos com IC.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a frequência alélica do polimorfismo gênico de I/D da ECA em pacientes com IC.
- Avaliar a associação entre o alelo D e genótipo DD do polimorfismo gênico de I/D da ECA e a adiposidade em pacientes com IC.
- Avaliar a associação do alelo D e genótipo DD do polimorfismo gênico de I/D da ECA com a classe funcional e a FEVE em pacientes com IC.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A IC é uma condição clínica multifatorial resultante de processos patológicos que ocasionam lesões ou sobrecarga no miocárdio, levando ao aumento das pressões intracardíacas e a um débito cardíaco inadequado, tanto em repouso quanto durante o exercício (Ponikowski *et al.*, 2016). Essa condição manifesta-se por meio de sintomas como dispneia, edema e fadiga, que podem ser acompanhados por sinais, como pressão venosa elevada, crepitações pulmonares e edema periférico (McDonagh *et al.*, 2021).

A IC afeta aproximadamente 64 milhões de pessoas em todo o mundo, e sua prevalência continua crescendo (McDonagh *et al.*, 2021). Esse aumento pode ser atribuído ao envelhecimento da população, a crescente carga de comorbidades e aos fatores de risco associados à IC (McDonagh *et al.*, 2021), tornando a prevenção da IC um importante objetivo de saúde pública.

Apesar dos avanços terapêuticos, a IC ainda é uma doença grave, com taxa de sobrevida após 5 anos do diagnóstico de 35% (Rodhe *et al.*, 2018). A mortalidade tardia após um ano, entre os portadores de IC crônica, está relacionada com a classificação pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), sendo maior em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) com FEVE < 40%, seguida por IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi) com FEVE 40-49% e IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) com FEVE ≥ 50% (McDonagh *et al.*, 2021, Rodhe *et al.*, 2018).

A ICFEp é caracterizada principalmente por disfunção diastólica e frequentemente está associada a danos cardíacos causados por comorbidades como obesidade, doença renal crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica (Ponikowski *et al.*, 2016). Por outro lado, a ICFEr é predominantemente caracterizada por disfunção sistólica, resultante de danos cardíacos diretos, como síndrome coronariana aguda, cardiomiopatia ou doença valvular (McDonagh *et al.*, 2021; Ponikowski *et al.*, 2016).

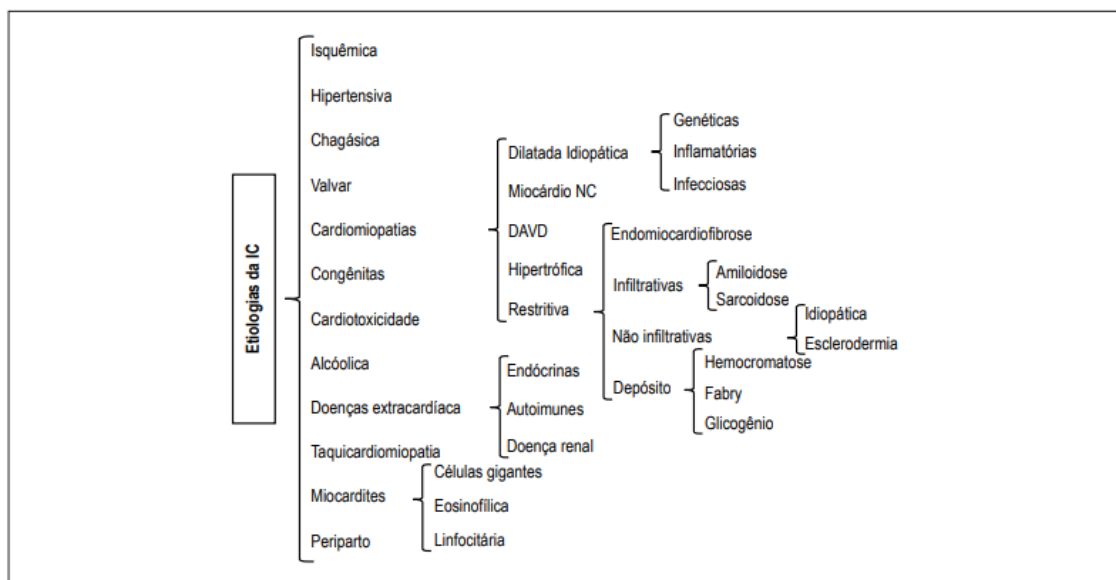
A fisiopatologia da IC envolve a participação de sistemas neuro-hormonais, incluindo o Sistema Nervoso Simpático (SNS), o SRAA e o sistema de Peptídeos Natriuréticos (NPs). Inicialmente, esses sistemas são ativados com a finalidade de aumentar a contratilidade do miocárdio, o enchimento dos ventrículos e a vasoconstrição periférica, visando manter a perfusão adequada dos órgãos vitais (Edmdim *et al.*, 2009). Entretanto, a ativação prolongada

desses sistemas está associada à progressão da IC e a um prognóstico desfavorável (Mascolo *et al.*, 2022).

De fato, a estimulação contínua do SNS e do SRAA pode ocasionar danos cardíacos, incluindo o aumento da pós-carga e pré-carga ventricular esquerda, elevação da frequência cardíaca, fibrose e apoptose (Mascolo *et al.*, 2022). Ademais, a ativação do receptor adrenérgico justaglomerular renal β_1 contribui para a ativação do sistema SRAA, resultando em remodelamento cardíaco (Castiglione *et al.*, 2022; Mascolo *et al.*, 2022). Um dos principais mediadores do sistema SRAA é a AII, cujo papel é fundamental na promoção da vasoconstrição arterial, remodelamento vascular, retenção de água e sal, estresse oxidativo, fibrose miocárdica e aumento dos níveis plasmáticos de aldosterona, contribuindo para a deterioração da FEVE (Mascolo *et al.*, 2022; Ponikowski *et al.*, 2016).

As etiologias da IC são diversas e podem variar em diferentes regiões do mundo (Rodhe, *et al.*, 2018). Compreender a etiologia específica da doença desempenha um papel fundamental na abordagem clínica, permitindo um tratamento personalizado e eficaz para cada indivíduo. A figura 1 ilustra, de forma simplificada, as principais causas de IC.

Figura 1- Principais etiologias da insuficiência cardíaca



Fonte: Rodhe *et al.* (2018, p. 447).

Os pilares do tratamento da IC envolvem quatro categorias principais de medicamentos: diuréticos tiazídicos ou antagonistas dos receptores mineralocorticoides, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos canais de cálcio (BRA) ou inibidores

da neprilisina e dos receptores da angiotensina (INRA) e betabloqueadores (BB) (Do *et al.*, 2014).

Os diuréticos, administrados de forma intensiva e precoce, reduzem a congestão, melhorando clinicamente e reduzindo o tempo de internação e a incidência de re-hospitalização (Rodhe *et al.*, 2018). Os IECAs têm efeito direto no SRAA, inibindo a conversão da angiotensina I em II, o que resulta na redução da morbidade e da mortalidade em pacientes com IC crônica (ICC) e em casos de intolerância ou alergia, os BRAs podem ser indicados como alternativa (Tang *et al.*, 2004; Rodhe *et al.*, 2018). Os INRAs atuam no SRAA e na endopeptidase neutra, inibindo a degradação de peptídeos natriuréticos e bradicinina, em comparação com o IECA, o INRA mostrou-se superior na redução de internações, morte súbita e mortalidade geral (Rodhe *et al.*, 2018). Por último, os BBs são considerados agentes de primeira linha no tratamento da ICFEr, proporcionando benefícios clínicos significativos na redução de taxas de re-hospitalização por IC, mortalidade global, morte por IC e morte súbita (Rodhe *et al.*, 2018).

Além disso, o desenvolvimento da IC está associado a diversos fatores de risco clínicos e estilo de vida, incluindo idade, sexo, tabagismo, doença arterial coronariana (DAC), infarto agudo do miocárdio (IAM), HAS, diabetes mellitus (DM) e obesidade (Meijers & Boer, 2019). Estudos demonstraram que a HAS está relacionada a um risco três vezes maior de desenvolvimento futuro de IC em jovens, enquanto o risco é 1,4 vezes maior em idosos (Tromp *et al.*, 2011). Também, alguns desses endofenótipos, tais como DAC e IAM, suscetíveis à influência de fatores de risco cardiovasculares associados ao estilo de vida, como práticas alimentares inadequadas, tabagismo, consumo de álcool, inatividade física e privação de sono, são passíveis de modificação e podem, portanto, ser alvos relevantes na prevenção da patologia (Meijers & Boer, 2019; Oort, *et al.*, 2020).

Outrossim, a prevalência da IC está em ascensão e apresenta uma ameaça substancial à saúde, em parte devido ao rápido aumento dos índices de sobrepeso e obesidade (Aggarwal *et al.*, 2018). Isso ocorre devido ao acúmulo de tecido adiposo, particularmente na região visceral e na gordura pericárdica, resultando em um aumento do débito e da carga de trabalho cardíaco. Estima-se que 29% a 40% dos indivíduos com IC estão em sobrepeso, e 30% a 49% são obesos (Rohde *et al.*, 2018). No entanto, dados recentes indicam que atualmente 39% da população mundial está com excesso de peso, e 13% está classificada como obesa (Lopez-Jimenez *et al.*, 2022).

Os estudos recentes apontam uma relação dose-dependente entre o aumento do IMC e o risco de IC, sendo a obesidade considerada uma das principais causas de IC (Aggarwal *et al.*, 2018). Apesar dos estudos majoritariamente demonstrarem que indivíduos com sobrepeso ou leve/moderadamente obesos apresentam melhor prognóstico na IC (conhecido como o paradoxo da obesidade na IC), é essencial considerar a composição corporal, como a relação entre massa muscular esquelética magra e massa gorda, uma vez que os estudos em sua maioria utilizaram apenas o IMC como medida (Aggarwal *et al.*, 2018; Sciomer *et al.*, 2020). Nesse contexto, medidas específicas como a circunferência da cintura (CC) ou a relação cintura-quadril (RCQ) e cintura-estatura (RCE) podem ser mais relevantes para os resultados de obesidade visceral e central (Aggarwal *et al.*, 2018).

Além dos fatores de estilo de vida, os fatores genéticos também têm uma contribuição significativa na suscetibilidade ao desenvolvimento da IC. Alterações moleculares em múltiplos genes do organismo podem levar a variantes que resultam em disfunção cardíaca, e essas alterações genéticas podem ser transmitidas para a descendência (Kaviarasan, Mohammed, Veerabathiran, 2022).

2.1.2 FATORES GENÉTICOS

Os fatores genéticos desempenham um papel significativo na patogênese e progressão da IC. Embora uma pequena proporção de casos de IC possa ser atribuída a causas hereditárias de cardiomiopatias monogênicas, é essencial reconhecer a influência dos polimorfismos genéticos, que são variações nas sequências de DNA de genes específicos na suscetibilidade ao desenvolvimento da doença (Kaviarasan, Mohammed, Veerabathiran, 2022).

Essas alterações genéticas podem afetar a expressão e atividade de proteínas envolvidas em vias metabólicas, sinalização celular, função miocárdica e resposta inflamatória, entre outros processos relevantes para a fisiopatologia da IC. Um exemplo notável de polimorfismo genético é o da ECA-I (EC 3.4.15.1), que está associado ao aumento da atividade da enzima, que conseqüentemente contribui para o aumento do estresse cardíaco (Albuquerque *et al.*, 2014; Duque *et al.*, 2016).

2.1.2.1 POLIMORFISMO DE INSERÇÃO/DELEÇÃO DO GENE DA ECA

O polimorfismo I/D da ECA influencia a atividade da enzima-chave do SRAA, a qual desempenha um papel essencial no mecanismo compensatório para o controle da pressão arterial e homeostase cardiovascular (Dostal *et al.*, 1999; Duque *et al.*, 2016; Pachocka *et al.*, 2020). Esta enzima é expressa em grande parte do epitélio vascular de vários órgãos, com a função primordial de converter a angiotensina I em II, a qual tem propriedades vasoconstritoras, pró-inflamatórias, trombóticas e reabsortivas de sódio, o que conseqüentemente leva ao aumento da pressão arterial e agravamento do estresse cardíaco, resultando na fibrose e remodelamento cardíaco (Rohde *et al.*, 2018; Schut *et al.*, 2004).

O gene da ECA (OMIM 106180) que codifica essa enzima está localizado no braço longo (q) do cromossomo 17 (17q23.3), o qual é composto de 26 éxons e 25 íntrons (Chamsi-Pasha *et al.*, 2014; Oni-orisan *et al.*, 2014; Schut *et al.*, 2004). O polimorfismo deste gene (rs4340), resulta na presença (inserção – alelo I) ou ausência (deleção – alelo D) de uma sequência *alu* de 287 pares de bases no íntron 16, o qual tem sido associado à incidência da IC através do aumento da concentração da ECA circulante (Albuquerque *et al.*, 2014; Jonsson *et al.*, 1994; Skrzynia *et al.*, 2015).

O polimorfismo expressa-se em três genótipos: dois homocigotos, II e DD e um genótipo heterocigoto, ID (Bert *et al.*, 1996; Schut *et al.*, 2004; Suciu-Petrescu *et al.*, 2021). A atividade dessa enzima é aumentada por um alelo D e diminuída por um alelo I, de maneira que os indivíduos que apresentem deleção em ambos alelos (DD) podem apresentar piores resultados de ecocardiografias e manifestar maior gravidade da IC (Albuquerque *et al.*, 2014; Lyngkaran *et al.*, 2016; Skrzynia *et al.*, 2015; Taylor *et al.*, 2014). Considerando o papel crucial da ativação do SRAA na IC, nota-se que o alelo D atua como um modificador de fenótipo, contribuindo para acelerar a progressão da doença e diminuir a sobrevida (Mcnamara, 2010).

Além disso, de acordo com vários estudos, o genótipo DD está associado a uma maior incidência de IAM em diversas populações e a um aumento na prevalência de DAC (Duque *et al.*, 2016). Outros estudos demonstraram que o genótipo DD também tem sido associado ao aumento da taxa de mortalidade na cardiomiopatia dilatada e ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda em indivíduos normais (Cicoira *et al.*, 2001).

Outrossim, é relevante ressaltar que este polimorfismo apresenta uma interação farmacogenética na terapia com BB em pacientes com IC (Mcnamara *et al.*, 2001). Esta interação foi associada a uma melhor sobrevida livre de transplante em pacientes com genótipo DD, além de promover remodelamento reverso e aumento da FEVE (De Groote *et al.*, 2004).

2.1.2.1.1 POLIMORFISMO DE INSERÇÃO/DELEÇÃO DO GENE DA ECA E ALTERAÇÕES NA COMPOSIÇÃO CORPORAL EM DOENÇAS CARDIOVASCULARES

O genótipo DD tem sido relacionado ao risco de sobrepeso/obesidade na população em geral, devido à interação da enzima com o crescimento e a função dos adipócitos, conforme evidenciado pela sua expressão no tecido adiposo e pelo seu produto de conversão, sugerindo uma conexão significativa com alterações nas características antropométricas da população cardíaca (Birhan, Molla & Tesfa, 2023; Jonsson *et al.*, 1994; Khamlaoui *et al.*, 2020; Song & Songming, 2015).

A AII desempenha um papel na inibição da diferenciação dos adipócitos, limitando assim a adipogênese, o que por sua vez restringe a capacidade de armazenamento de tecido adiposo e leva ao depósito ectópico de lípidios (Hamzeh *et al.*, 2017, Khamlaoui *et al.*, 2020; Song & Songming, 2015). A deposição desproporcional de gordura, particularmente nos cardiomiócitos, tecido adiposo visceral e gordura pericárdica, aumenta a carga de trabalho cardíaco, prejudicando as funções contrátil e de relaxamento. Isso eventualmente inicia o processo de remodelação, caracterizado por fibrose cardíaca, disfunção diastólica e dilatação biventricular, culminando na IC (Aggarwal *et al.*, 2018; Ren, J. *et al.*, 2021).

Estudos recentes indicam que esses fatores, juntamente com o estresse emocional, podem desencadear inflamação, estresse oxidativo e ativação simpática, além de contribuir para a obesidade. A participação de um SRAA hiperativo (devido ao aumento da atividade da ECA nos portadores do alelo D) na dislipidemia (DLP) é considerada um mecanismo agravante do estresse cardíaco (Pinheiro *et al.*, 2019). Portanto, as alterações hemodinâmicas ligadas à ativação do SRAA, ao aumento da atividade do SNS e à expressão de enzimas e receptores mineralocorticoides juntamente com a produção de citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda, prejudicam a reparação cardíaca e conseqüentemente contribuem para a progressão da doença (Sciomer *et al.*, 2020; Halade & Lee, 2022). Conseqüentemente, essa sequência pode levar ao desenvolvimento ou agravamento de condições como HAS, DM e DLP, que podem culminar no remodelamento do ventrículo esquerdo, aterosclerose e, por fim, IC (Aggarwal *et al.*, 2018).

Embora alguns estudos realizados na Tunísia (Mehri S *et al.*, 2012) e na Polônia (Pachocka *et al.*, 2020) tenham encontrado uma associação substancial entre o polimorfismo do gene da ECA e o IMC em indivíduos com HAS, estudos conduzidos no Brasil (Pinheiro *et al.*, 2019) e no Paquistão (Hussain *et al.*, 2018) não encontraram relação entre o polimorfismo

e os parâmetros antropométricos em hipertensos. Nota-se que ainda não foi estudado o impacto do polimorfismo I/D da ECA na composição corporal de pacientes com IC e, em relação a população cardiopata, esse impacto ainda não foi compreendido e permanece inconsistente.

3 ARTIGO

Título: ASSESSMENT OF ADIPOSITY, CARDIAC FUNCTION, AND ASSOCIATION WITH INSERTION/DELETION POLYMORPHISM OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN PATIENTS WITH HEART FAILURE.

Revista: Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Fator de impacto: 2.6.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a presença do alelo D foi associado à FEVE e a etiologia da IC. Além disso, constatamos que a maioria da amostra apresentou sobrepeso e obesidade. Diante desse cenário, é crucial implementar intervenções efetivas, incluindo acompanhamento nutricional, com objetivo de estimular a redução do peso e mitigar os riscos relacionados à adiposidade. Contudo, não se encontrou associação significativa do polimorfismo da ECA com adiposidade.

O estudo ressalta a relevância do polimorfismo I/D da ECA na progressão da IC, oferecendo implicações clínicas e perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e de manejo dessa população. Ademais, salienta-se a necessidade de novos estudos para investigar outras variáveis potencialmente relacionadas ao polimorfismo, à gravidade da IC e às alterações na composição corporal, visando uma compreensão mais abrangente dos mecanismos subjacentes.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, M., et al. Lifestyle Modifications for Preventing and Treating Heart Failure. **J Am Coll Cardiol.**, v. 72, Issue 19, 2018.

ALBUQUERQUE FN, Brandão AA, Silva DA, Mourilhe-Rocha R, Duque GS, Gondar AF, Neves LM, Bittencourt MI, Pozzan R and Albuquerque DC: Angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism: Its impact on cardiac remodeling. **Arq Bras Cardiol** 102: 70-79, 2014.

BERT, Anderson and SYLVÉN, Christer. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 28, Issue 1, 162-167, 1996.

BIRHAN, T. A., MOLLA, M. D., & TESFA, K. H.. The effect of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism on anthropometric and biochemical parameters among hypertension patients: A case-control study from Northwest Ethiopia. **PloS one**, 18(5), e0285618, 2023.

BOCHI EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq Bras Cardiol**, 2009.

CASTIGLIONE, V., Aimo, A., Vergaro, G., Saccaro, L., Passino, C., & Emdin, M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. **Heart Fail Rev.**, 27(2), 625–643, 2022.

CHAMSI-PASHA MA, Shao Z and Tang WH: Angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for heart failure. **Curr Heart Fail Rep**, 11: 58-63, 2014.

CICOIRA, MARIANTONIETTA et al. Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. **J Am Coll Cardiol.**, v. 37, n. 7, p. 1808–1812, 1 jun. 2001.

DE GROOTE, P. et al. Beta-adrenergic receptor blockade and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with chronic heart failure. **Eur J Heart Fail**, v. 6, n. 1, p. 17–21, jan. 2004.

DO, A. N. et al. The effects of angiotensinogen gene polymorphisms on cardiovascular disease outcomes during antihypertensive treatment in the GenHAT study. **Front Pharmacol.**, v. 5, 16 set. 2014.

DOSTAL DE, Baker KM. The cardiac renin-angiotensin system: conceptual, or a regulator of cardiac function? **Circ Res.** 1999 Oct 1;85(7):643-50.

DUQUE, Gustavo Silva et al. Influência do polimorfismo genético da enzima conversora de angiotensina em dados ecocardiográficos de pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica. **Arq Bras Cardiol**, 107 (05), 2016.

EMDIM M, Vittorini S, Passino C, Clerico A. Old and new biomarkers of heart failure. **Eur J Heart Fail.**,11:331–335. doi: 10.1093, 2009.

FINCK M, Hellmann W, Ganten D, Furtwängler A, Allgeier J, Boltz M, Holtz J. Enhanced cardiac angiotensinogen gene expression and angiotensin converting enzyme activity in tachypacing-induced heart failure in rats. **Basic Res Cardiol.**, Jul-Aug;86(4):303-16, 1991.

HALADE, G. V., & LEE, D. H. (2022). Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure. **EBioMedicine**, 79, 103992, 2022.

HAMZEH N, Ghadimi F, Farzaneh R, Hosseini SK. Obesity, Heart Failure, and Obesity Paradox. **J Tehran Heart Cent.**, Jan;12(1):1-5, 2017.

HUNT SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005. Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):e391-479. Erratum in: **Circ J.**, 121(12):e258, 2010.

HUSSAIN M, Awan FR, Gujjar A, Hafeez S, Islam M. A case-control association study of ACE gene polymorphism (I/D) with hypertension in the Punjabi population from Faisalabad, Pakistan. *Clin Exp Hypertens*. **Clin Exp Hypertens**. 2018;40(2):186-191, 2018.

JONSSON JR, Game PA, Head RJ, Frewin DB. The expression and localisation of the angiotensin-converting enzyme mRNA in human adipose tissue. **Blood Press.**, 3:72–75, 1994.

KAVIARASAN, V.; MOHAMMED, V.; VEERABATHIRAN, R. Genetic predisposition study of heart failure and its association with cardiomyopathy. **Egypt Heart J.**, v. 74, n. 1, 21 Jan, 2022.

KHAMLAOUI W, Mehri S, Hammami S, Elosua R, Hammami M. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (ACE I/D) and angiotensinogen (AGT M235T) polymorphisms with the risk of obesity in a Tunisian population. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.**, 21(2):1470320320907820, 2020.

LAVIE CJ, Sharma A, Alpert MA, De Schutter A, Lopez-Jimenez F, Milani RV, et al. Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure. **Prog Cardiovasc Dis.**, 58(4):393-400, 2016.

LOPEZ-JIMENEZ, F. et al. Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. **Eur J Prev Cardiol**, v. 29, n. 17, 25 ago. 2022.

LYNGKARAN P, Thomas MC, Johnson R, French J, Ilton M, McDonald P, Hare DL and Fatkin D: Contextualizing genetics for regional heart failure care. **Curr Cardiol Rev** 12: 231-242, 2016.

MASCOLO, Annamaria et al. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure. **Pharmacol Res.**, Volume 175, 2022.

MCDONAGH, Theresa A. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **Eur Heart J.**, p. ehab368, 2021.

MCNAMARA, D. M. et al. Pharmacogenetic Interactions Between β -Blocker Therapy and the Angiotensin-Converting Enzyme Deletion Polymorphism in Patients With Congestive Heart Failure. **Circ J.**, v. 103, n. 12, p. 1644–1648, 27, 2001.

MCNAMARA D. M. Genomic variation and neurohormonal intervention in heart failure. **Heart Fail Clin**, 6(1), 35–43, 2010.

MEHRI S, Mahjoub S, Hammami S, Zaroui A, Frih A, Betbout F, Mechmeche R, Hammami M. Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. **Mol Biol Rep**, apr;39(4):4059-65, 2012.

MEIJERS, Wouter C, and BOER, Rudolf A de Boer. “Common risk factors for heart failure and cancer.” **Cardiovasc Res.**, vol. 115 (5), 2019.

MENGQI, Guo; Guanlun, Guo and Xiaoping, Ji: Genetic polymorphisms associated with heart failure: A literature review. **J Int Med Res** 44: 15-29, 2016.

ONI-ORISAN A and Lanfear DE: Pharmacogenomics in heart failure: Where are we now and how can we reach clinical application? **Cardiol Rev**, 22: 193-198, 2014.

OORT, S.V. et al. Modifiable lifestyle factors and heart failure: A Mendelian randomization study. **Am Heart J.**, v. 227, 2020.

PACHOCKA, Lucyna et al. The Association Between The Insertion/Deletion Polymorphism Of The Angiotensin Converting Enzyme Gene And Hypertension, As Well As Environmental, Biochemical And Anthropometric Factors. **Rocz Panstw Zakl Hig**, 71(2):207-214, 2020.

PINHEIRO, D. S., Santos, R. S., Jardim, P. C. B. V., Silva, E. G., Reis, A. A. S., Pedrino, G. R., & Ulhoa, C. J. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. **PloS one**, 14(8), e0221248, 2019.

POIRIER P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, Marceau P, Franklin BA American Heart Association Obesity Committee of Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiopulmonary Perioperative and Critical Care, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovas. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. **Circ J.**, 120:86–95, 2009

PONIKOWSKI P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, et al.; ESC Scientific Document Group. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur Heart J**, 37:2129–2200, 2016.

REN, J., WU, N. N., WANG, S., SOWERS, J. R., & ZHANG, Y. Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. **Physiol Rev.**, 101(4), 1745–1807, 2021.

ROHDE, Luis Eduardo Paim et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. **Arq Bras Cardiol**, v. 111, n. 3, p. 436-539, 2018.

SATISH KENCHALIAH, MD et al. Obesity And The Risk Of Heart Failure. **N Engl J Med**, Vol. 347, No. 5 · August 1, 2002.

SCIOMER, S., Moscucci, F., Salvioni, E., Marchese, G., Bussotti, M., Corrà, U., & Piepoli, M. F. Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure. **Eur J Prev Cardiol**, 27(2_suppl), 46–51, 2020.

SHUT, F.C Anna, Gysèle S. Bleumink, Bruno H.Ch. Stricker, Albert Hofman, Jacqueline C.M. Witteman, Huibert A.P. Pols, Jaap W. Deckers, Jaap Deinum, Cornelia M. van Duijn, Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of heart failure in hypertensive subjects, **Eur Heart J.**, v. 25, Issue 23, Dec, p. 2143–2148, 2004.

SKRZYŃIA C, Berg JS, Willis MS and Jensen BC: Genetics and heart failure: A concise guide for the clinician. **Curr Cardiol Rev** 11: 10-17, 2015.

SONG, Mao e SONGMING, Huang. A meta-analysis of the association between angiotensin-converting enzyme insertion/ deletion gene polymorphism and the risk of overweight/obesity. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**, Sep;16(3):687-94, 2015.

STUDER R, Reinecke H, Muller B, et al. Increased angiotensin-I converting enzyme gene expression in the failing human heart. Quantification by competitive RNA polymerase chain reaction. **J. Clin. Invest.**,94:301-310, 1994

SUCIU-PETRESCU et al. Ace-2 And Mcp-1 Polymorphisms And Echocardiography Parameters. *Experimental And Therapeutic*, **Medicine**, 22: 686, 2021.

TANG, W. H. WILSON. et al. Impact of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on neurohormonal responses to high- versus low-dose enalapril in advanced heart failure. **Am Heart J.**, v. 148, n. 5, p. 889–894, nov. 2004.

TAYLOR MR, Sun AY, Davis G, Fiuzat M, Liggett SB and Bristow MR: Race, common genetic variation, and therapeutic response disparities in heart failure. **JACC Heart Fail** 2: 561-572, 2014.

TROMP, J., Paniagua, S. M. A., Lau, E. S., Allen, N. B., Blaha, M. J., Gansevoort, R. T., Hillege, H. L., Lee, D. E., Levy, D., Vasan, R. S., van der Harst, P., van Gilst, W. H., Larson, M. G., Shah, S. J., de Boer, R. A., Lam, C. S. P., & Ho, J. E. Age dependent associations of risk factors with heart failure: pooled population based cohort study. **BMJ Open.**, 372, n461, 2021.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

| | | |
|---|--|--|
| Data da avaliação: ___/___/___ | | |
| IDENTIFICAÇÃO | | |
| Nome: | | |
| Data de nascimento: ___/___/___ | Prontuário: | Idade: |
| Sexo: () Masculino () Feminino | Raça: () Branco () Não-Branco | Telefone 1: Telefone 2: |
| FUNÇÃO CARDÍACA | | |
| Classe funcional: () I () II () III () IV | Etiologia: () Isquêmica () Dilatada () Outra | FEVE: |
| HISTÓRIA CLÍNICA | | |
| Tempo de diagnóstico de IC: | Medicação em Uso: | Patologias: |
| Tempo de diagnóstico de IC: | | |
| DADOS ANTROPOMÉTRICOS | | |
| Peso atual: | Estatura: | IMC: |
| CQ/CC: | CQ: | CC: |

| DADOS DA BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA | | |
|--|---------------------------|------------------------|
| Resistência: | Reactância: | Massa magra: |
| Massa gorda: | Ângulo de fase: | Água total: |
| Água intracelular: | Água extracelular: | Massa muscular: |
| IMM: | | |
| ANÁLISE GENÉTICA | | |
| Genótipo () II () ID () DD | | |

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DIRETORIA DE PESQUISA

Carta de Aprovação

Projeto

2022/0349

Pesquisadores:

GABRIELA CORREA SOUZA

FERNANDA SPERB LUDWIG

SORAIA POLONI

IDA VANESSA DOEDERLEIN
SCHWARTZ

EDINA CAROLINE TERNUS
RIBEIRO

MARLA DARLENE MACHADO
VALE

Número de Participantes: 114

Título: ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMO DE INSERÇÃO/DELEÇÃO DO GENE DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA, PERFIL LIPÍDICO E ADIPOSIDADE EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final à Diretoria de Pesquisa (DIPE).

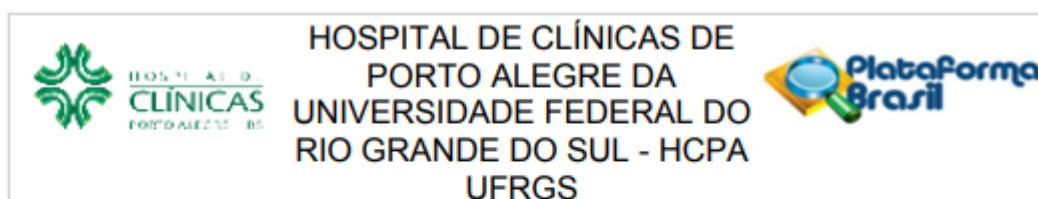


Assinado digitalmente por:
PATRICIA ASHTON PROLLA

DIRETORIA DE PESQUISA
13/11/2022 09:54:39

PDF do Assinado
https://www.ufrgs.br/pequisa/publicacoes/asp/protocoloconferencia/Arquivo_UFRGS/13/11/2022/095439

Impresso do sistema AGHUse-Pesquisa por CRISTIAN FIDALGO CABRAL em 09/11/2022 17:04:22



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMO DE INSERÇÃO/DELEÇÃO DO GENE DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA, PERFIL LIPÍDICO E ADIPOSIDADE EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Pesquisador: Gabriela Corrêa Souza

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 63243822.2.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.725.576

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo do projeto e das Informações Básicas da Pesquisa "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2009895" de 18/10/2022.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer N.º 5.656.410 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 18/10/2022. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

- Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS N.º 466/2012 e na Norma Operacional CNS/Conep N.º 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

- O projeto está aprovado para inclusão ou revisão de registros de 114 participantes neste centro.

- Deverão ser apresentados relatórios semestrais e um relatório final.

- Os projetos executados no HCPA somente poderão ser iniciados quando seu status no sistema AGHUse Pesquisa for alterado para "Aprovado", configurando a aprovação final da Diretoria de

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br