



Responsável  
Nabil Ghorayeb  
ghorayeb@cardiol.br  
www.cardioesporte.com.br

## Genética é fator de risco?

A genética é o tema do momento. Uma revista semanal, um grande jornal, programas de tevê falam da genética como um bem (ou mal) de consumo para já. Doenças degenerativas (aterosclerose) seriam decorrentes de alterações genéticas, então vamos corrigi-las! Os pesquisadores Alvaro Avezum e Gustavo Oliveira (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia) explicam o que valorizar na era da genética.

“A transição epidemiológica, devido à urbanização ocorrida no mundo, permitiu a imersão das pessoas em um ambiente cardiovascular (CV) tóxico, conduzindo à alteração do perfil de risco para doença cardiovascular (DCV), pela redução da atividade física, pelas mudanças alimentares e pelo aumento do tabagismo e da carga de estresse emocional, gerando respostas metabólicas, denominadas fatores de risco (FR): obesidade, dislipidemia, HA e DM, os quais, com o tempo, estarão associados com a DCV, principal causa de mortalidade.

Em medicina, a interpretação do conhecimento gerado pela pesquisa clínica ou epidemiológica depende, fortemente, da avaliação crítica das informações disponíveis em busca da validade, importância e aplicabilidade das mesmas. Para definir quais os FR cardiovasculares associados independentemente com a DAC, necessitamos de estudos epidemiológicos: caso-controle ou coorte prospectivo.

Os estudos *InterHeart*, global e na América Latina, comprovaram de maneira clara quais são os FR CV associados independentemente com IAM no mundo (52 países em cinco continentes). O risco aumentado associado com IAM foi confirmado com dislipidemia, tabagismo, DM, HA, obesidade abdominal e estresse/depressão. O risco reduzido associado com IAM foi confirmado com consumo diário de frutas e legumes, atividade física regular e consumo moderado de álcool. Com base nessas informações, o impacto clínico desses fatores foi calculado por meio do risco atribuível da população, permitindo concluir que 90% dos casos de IAM, no mundo, podem ser prevenidos por meio do controle desses FR, sendo todos considerados modificáveis.

Os FR emergentes: coagulação, inflamação, homocisteinemia e os fatores genéticos, confirmada a associação independente com IAM, terão conjuntamente a responsabilidade de apenas 10% no impacto clínico para a prática

clínica e prevenção cardiovascular global. Num estudo epidemiológico bem planejado e adequadamente conduzido, o impacto dos fatores emergentes é mínimo e a metodologia para avaliação desses fatores genéticos deve levar em consideração os fatores identificados pelo *InterHeart*, havendo ajuste para todos os nove fatores e, após isso, o cálculo do impacto dos fatores genéticos que emergirem como independentemente associados com IAM.

Por meio da metodologia científica adequada e correta, o impacto dos fatores genéticos foi avaliado no *InterHeart*. Foram identificados 941 polimorfismos (SNPs), sendo 669 associados à dislipidemia, 189 à diabetes, 164 à hipertensão arterial, 212 à obesidade abdominal etc. Para identificar o valor independente do FR e quais SNPs estavam associados com IAM e após ajustes para os nove FR do *InterHeart*, apenas um permaneceu independentemente associado com IAM (LDLR). O impacto clínico avaliado pelo risco atribuível da população foi elevado minimamente de 89,6 para 91,2% com a adição do LDLR SNP rs 1433099.

Outro estudo avaliou se 92 polimorfismos de genes candidatos relacionados ao metabolismo lipídico, trombose/hemostasia, processo de adesão celular/matriz, e inflamação poderiam ser clinicamente úteis na avaliação do risco CV. Foram avaliados 523 indivíduos que subsequentemente apresentaram IAM e 2.092 indivíduos que permaneceram livres de eventos cardiovasculares por 13 anos. Apenas três polimorfismos foram associados com risco de IAM (pro12ala no PPAR- $\gamma$ ; thr164ile no gene do receptor beta-2 adrenérgico e ala23thr no gene da eotaxina). Entretanto, quando ajustados para os outros 89 polimorfismos avaliados, os resultados não foram estatisticamente significantes. De modo importante, após correção para múltiplas comparações, a adição da informação genética teve mínimo impacto em modelos de estimativa de risco para IAM, reforçando a necessidade da reprodutibilidade e da validação dos achados de estudos de associação genética.

Portanto, a DCV, em particular o IAM, depende fundamentalmente de controle de FR convencionais e modificáveis para a necessária redução do impacto negativo ou carga da DCV no mundo. Nesse momento, devemos entender a maioria das informações oriundas da genética como promissoras, entretanto, não comprovadas para a implementação na prática clínica cardiológica.”