

CV-Genes: Avaliação do impacto do componente genético como fator de risco para doença cardiovascular aterosclerótica na população brasileira

RESUMO EXECUTIVO

Introdução: A aterosclerose é uma das principais causas de morte e de incapacitação devido à doença cardiovascular em todo o mundo. Embora seja comumente associada a uma interação complexa de influências ambientais e estilo de vida, nos últimos anos, observou-se que o componente genético pode contribuir na ocorrência desta doença, tanto por meio de variantes raras em genes associados a Hipercolesterolemia Familiar (heranças monogênicas) ou por meio de polimorfismos em diversos genes que, de forma associada, contribuem para aumento do risco cardiovascular (herança poligênica). Do nosso conhecimento, não há até o momento descrição de um estudo brasileiro com representatividade nacional avaliando a prevalência de Hipercolesterolemia Familiar (HF) diagnosticada geneticamente. Além disso, também não sabemos qual o impacto específico dessas formas de herança na ocorrência ECVA quando analisadas em conjunto com os fatores de risco cardiovasculares clássicos na população brasileira.

Objetivos: O estudo buscou identificar a prevalência de variantes monogênicas associadas à HF e qual o impacto dessas variantes no primeiro ECVA na população brasileira.

Método: Trata-se de um estudo de caso-controle, de representação nacional (18 unidades federativas do Brasil – 66% das mesmas) e multicêntrico, que incluiu indivíduos adultos que apresentaram seu primeiro ECVA – infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) ou evento arterial periférico agudo (Grupo Caso); adultos, assintomáticos e sem histórico conhecido de doença cardiovascular aterosclerótica (Grupo Controle). As variantes monogênicas associadas à HF foram rastreadas através do sequenciamento completo do exoma, considerando variantes patogênicas / provavelmente patogênicas nos genes *ABCG5*, *ABCG8*, *APOB*, *APOE*, *LDLR*, *LDLRAP1*, *LIPA* e *PCSK9*. O impacto das variantes monogênicas associadas à HF no primeiro ECVA foi avaliado em combinação com fatores de risco clássicos modificáveis para doença cardiovascular (hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, sedentarismo, consumo moderado/alto de álcool, depressão, dieta inadequada, obesidade abdominal, tabagismo e relação ApoB/ApoA1).

Resultados: Foram incluídos 1.758 casos e 2.039 controles. O grupo caso foi predominantemente composto por pacientes diagnosticados com IAM (91,6%) e AVC (8,3%). A prevalência global de variantes associadas à HF detectadas no total da população estudada (3.797 indivíduos) foi de 1,2% (1 em 83), sendo de 1,6% (28/1758) no grupo de casos e 0,9% (19/2039) nos controles ($p=0,066$). A Razão de Chances (Odds Ratio) para a detecção da variante monogênica no grupo Caso foi de 1,72 (IC 95%: 0,96-3,09, $p=NS$). A prevalência de variantes monogênicas associadas à HF foi mais alta no Brasil do que a relatada em estudos anteriores. Foram identificadas variantes monogênicas nos genes *LDLR* (78,7%), *APOB* (14,9%) e *PCSK9* (6,4%), todos com padrão heterozigoto. Não identificamos nenhum caso de FH homozigota em nossa casuística. Quando analisado em combinação com os fatores de risco cardiovasculares tradicionais, possuir variantes

monogênicas associadas à HF não foi um fator de risco independente para o primeiro ECVA, entretanto, é importante ressaltar que o tamanho amostral para a avaliação de variantes monogênicas foi inferior ao necessário. O estudo ratificou que vários fatores de risco cardiovascular conhecidos (simples de identificação e passíveis de modificação) permaneceram associados de forma independente ao primeiro ECVA na regressão logística multivariada ajustada, com destaque para estilo de vida sedentário (37,5% de risco atribuível populacional ajustado, aPAR), obesidade abdominal (37,5%) e tabagismo (35,4%) e aPAR combinado de todos os fatores de risco incluídos na análise foi de 83,4%.

Conclusões: Apesar da prevalência de variantes monogênicas associadas à HF ter sido maior na casuística do CV-Genes que em estudos brasileiros anteriores, ao contrário da literatura, a identificação de uma variante patogênica para HF não constituiu um fator de risco independente para o primeiro ECVA. Os fatores de risco tradicionais e modificáveis, como tabagismo, sedentarismo e obesidade abdominal, demonstraram ser os principais determinantes independentes do primeiro evento cardiovascular aterosclerótico na população estudada.

Financiamento: Este estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil por meio dos Ajustes Orçamentários 04/2020 e 04/2023 PROADI-SUS; e pelo Grupo Fleury que apoiou na realização dos testes genéticos.

Manuscrito em avaliação em periódico científico.

Autores:

Precil Diego Miranda de Menezes Neves¹, MD, PhD, Viviane Zorzanelli Rocha^{2,3}, MD, PhD, Rosa Camila Lucchetta⁴, PhD, Rafael Amorim Belo Nunes¹, MD, PhD, Frederico Rafael Moreira¹, PhD, Lucas Bassoli de Oliveira Alves¹, PhD, Maria Carolina Tostes Pintão², MD, PhD, Cristiane de Souza Rocha², PhD, Viviane Nakano², PhD, Elisa Napolitano Ferreira², PhD, Samantha Baggio Franco Perez⁵, MD, Jose Ronaldo Moreira Junior⁵, MD, Deiverson Richard Soares Menezes⁵, Fabio Serra Silveira⁶, MD, Marcos Serra Silveira⁶, MD, Tamyres Mecnas de Oliveira Galvão⁶, Oscar Pereira Dutra⁷, MD, Humberto Andres Vaz⁷, MD, MSc, Raphael Boesche Guimarães⁷, MD, PhD, Odilson Marcos Silvestre⁸, MD, PhD, César Minelli⁹, MD, PhD, Lucileni Aparecida Borin⁹, José Maria Dias de Azeredo Bastos¹⁰, MD, Rafael Andrade de Azeredo Bastos¹⁰, MD, José Geraldo Mill¹¹, MD, PhD, Fernando Luiz Torres Gomes¹¹, MD, PhD, Paulo Fernando Guimarães Morando Marzocchi Tierno¹², MD, Bianca Decarli Oliveira Bocalon¹², MSc, Murillo de Oliveira Antunes¹³, MD, PhD, Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva¹⁴, MD, PhD, José Antônio Miranda Abrantes¹⁵, MD, Bruna Gomes de Carvalho Murano¹⁵, Andrés Gustavo Sánchez¹⁶, MD, Maristela Gonçalves Bezerra¹⁶, Dalton Bertolim Precoma¹⁷, MD, PhD, Maria Christiane Valéria Braga Braile Sternieri¹⁸, MD, PhD, Paulo Roberto Ferreira Rossi¹⁹, MD, PhD, Marcelo Arruda Nakazone²⁰, MD, PhD, Otavio Celso Eluf Gebara²¹, MD, PhD, Delcio Gonçalves da Silva Junior²², MD, MSc, Mateus Diniz Marques²³, MD, PhD, Livia Figueira Avezum Oliveira²⁴, MD, MSc, Diogo Oliveira Barreto²⁵, MD, José Albuquerque de Figueiredo-Neto²⁶, MD, PhD, Alexandre Pereira Tognon²⁷, MD, PhD, Vitor Sobreira Souza

Santos²⁸, MD, Ricardo De Gasperi²⁹, MD, PhD, Jose Francisco Kerr Saraiva³⁰, MD, PhD, Luciano de Moura Santos³¹, MD, PhD, Conrado Roberto Hoffmann Filho³², MD, MSc, Ronaldo Rabello³³, MD, Adrian Kormann³⁴, MD, Jonatas Melo Neto³⁵, MD, Carlos Vicente Serrano Junior³, MD, PhD, Ricardo D'Oliveira Vieira³⁶, MD, PhD, Adegil Henrique Miguel da Silva³⁷, MD, Júlio Cesar de Oliveira³⁸, MD, PhD, Weimar Kunz Sebba Barroso Souza³⁹, MD, PhD, Suellen Rodrigues Rangel Siqueira⁴⁰, MD, Víctor Augusto Hamamoto Sato¹, MD, Haggeas da Silveira Fernandes¹, MD, Álvaro Avezum¹, MD, PhD

1. *Centro Internacional de Pesquisa. Hospital Alemão Oswaldo Cruz. São Paulo, São Paulo. Brasil.*
2. *Grupo Fleury, São Paulo, São Paulo. Brasil*
3. *Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, São Paulo. Brasil*
4. *Sustentabilidade e Responsabilidade Social. Hospital Alemão Oswaldo Cruz. São Paulo, São Paulo. Brasil.*
5. *Serviço de Cardiologia. Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. Belo Horizonte, Minas Gerais. Brasil*
6. *Centro de Pesquisa Clínica do Coração. Aracaju, Sergipe. Brasil*
7. *Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brasil*
8. *Acurácia Serviços Médicos – Eireli, Rio Branco, Acre. Brasil*
9. *Hospital Carlos Fernando Malzoni, Matão, São Paulo, Brasil.*
10. *Hospital Ruy Azeredo. Goiânia, Goiás. Brasil*
11. *Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil*
12. *Hospital Municipal de Barueri. Barueri, São Paulo. Brasil*
13. *Hospital Universitário São Francisco de Assis na Providência de Deus. Bragança Paulista, São Paulo. Brasil*
14. *Instituto Atena de Pesquisa Clínica. Natal, Rio Grande do Norte. Brasil*
15. *Santa Casa de Misericórdia de Pelotas. Pelotas, Rio Grande do Sul. Brasil*
16. *Hospital Geral de Palmas. Palmas, Tocantins. Brasil*
17. *Sociedade Hospitalar Angelina Caron. Campina Grande do Sul, Paraná. Brasil*
18. *Instituto Domingo Braile. São José do Rio Preto, São Paulo. Brasil*
19. *Núcleo de Pesquisa Clínica. Curitiba, Paraná. Brasil*
20. *Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. São José do Rio Preto, São Paulo. Brasil*
21. *Hospital Santa Paula. São Paulo, São Paulo. Brasil*
22. *Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian. Campo Grande. Mato Grosso do Sul. Brasil*
23. *Hospital Universitário de Santa Maria. Santa Maria, Rio Grande do Sul. Brasil*
24. *Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba, Minas Gerais. Brasil*
25. *Hospital Evangélico. Vila Velha, Espírito Santo. Brasil*
26. *Universidade Federal do Maranhão. São Luís, Maranhão. Brasil*
27. *Hospital São Vicente de Paulo. Passo Fundo, Rio Grande do Sul. Brasil*
28. *Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, São Paulo. Brasil*
29. *Associação Dr. Bartholomeu Tacchini. Bento Gonçalves, Rio Grande do Sul, Brasil.*
30. *Instituto de Pesquisa Clínica de Campinas. Campinas, São Paulo, Brasil.*
31. *Hospital Santa Lúcia. Brasília, Distrito Federal. Brasil*
32. *H e W Cardiologia. Joinville, Santa Catarina. Brasil*
33. *Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. São Paulo, São Paulo. Brasil*
34. *Maestri e Kormann. Blumenau, Santa Catarina. Brasil*
35. *Hospital São Marcos. Teresina, Piauí. Brasil*
36. *Hospital e Clínica São Roque. Ipiau, Bahia. Brasil*

37. *Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal. Brasília, Distrito Federal. Brasil*
38. *Hospital Geral Filantrópico Universitário de Cuiabá. Cuiabá, Mato Grosso. Brasil*
39. *Universidade Federal de Goiás. Goiânia, Goiás. Brasil*
40. *Hospital Alemão Oswaldo Cruz. São Paulo, São Paulo. Brasil.*

Agradecimentos: Agradecemos aos profissionais do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) / Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) / Ministério da Saúde; aos profissionais dos centros de pesquisa parceiros; aos participantes da pesquisa; e aos profissionais do centro coordenador Juliete Jorge Vidotti, Natalia Mariana Felicio, Leticia de Araujo Vitor, Karina Gimenez Cesar, Camila Araujo da Silva, Diana Elizabeth Rojas Málaga, João Vicente de Moraes Malvezzi e Maria Izabel Arismendi Gonçalves pelas importantes contribuições ao estudo.