

DISSERTAÇÃO / ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O PAPEL DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA DOENÇA CARDÍACA ISQUÉMICA

Ana Carolina Marques e Sá

Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano profissionalizante
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Universidade do Porto
Morada: Avenida de Quintela, 447, Ruivães
anacarolinasa_484@hotmail.com

Orientador:

António Cândido de Freitas Fernando Hipólito Reis
Professor Convidado ICBAS-UP
Assistente Hospitalar Graduado de Cardiologia
Centro Hospitalar do Porto – Hospital Geral Santo António

Resumo

Introdução: A doença arterial coronária é a mais prevalente das patologias cardiovasculares em todo o mundo e a principal causa de morte prematura. O seu carácter multidimensional e as suas consequências para o indivíduo e para a sociedade levaram a que a Direcção Geral da Saúde a considerasse um dos problemas mais importantes de saúde pública. A sua elevada mortalidade despoletou a realização de vários estudos com o objectivo de esclarecer os principais factores de risco associadas à doença arterial coronária. O conhecimento dos polimorfismos genéticos que predis põem ou agravam a doença arterial coronária é um instrumento importante para a prevenção primária, abordagem diagnóstica, tratamento e aconselhamento genético em cardiologia.

Objectivos: Realizar uma revisão bibliográfica sobre a contribuição dos polimorfismos genéticos na cardiopatia isquémica, tentando compilar os polimorfismos / biomarcadores já identificados e qual a sua influência sobre o aparecimento, evolução e resposta terapêutica nesta patologia.

Desenvolvimento: Múltiplos factores genéticos têm sido identificados como determinantes de risco da doença aterosclerótica. Estimam-se que mais de 400 genes possam estar envolvidos na regulação de processos tais como a função endotelial, a coagulação, a inflamação e o metabolismo dos aminoácidos, lípidos e hidratos de carbono. Destes processos, o metabolismo das lipoproteínas é provavelmente o que melhor se conhece estando identificados muitos genes nele envolvidos, alguns dos quais fortemente relacionados com a doença arterial coronária.

Conclusão: É fundamental uma abordagem mais abrangente para a investigação clínica-laboratorial da doença arterial coronária, o que justifica o crescente interesse pelo conhecimento da genética desta patologia, assim como, pelo conhecimento da frequência alélica desses polimorfismos genéticos na população portuguesa para a construção do paradigma da medicina personalizada.

Palavras-chave: Cardiopatia Isquémica, Doença Arterial Coronária, Polimorfismos Genéticos, Biomarcadores, Factores De Risco.

Introdução

As doenças cardiovasculares converteram-se na patologia crónica dominante em muitas partes do mundo e estima-se que no século XXI se tornem na principal causa de incapacidade e morte em todo o Mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 17,1 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares (DCV) em 2005, representando 30% das mortes em todo o mundo. A doença arterial coronária (DAC) é a mais prevalente das patologias cardiovasculares, correspondendo a 7,2 milhões destas mortes, e a principal causa de morte prematura, enquanto o acidente vascular cerebral (AVC) é responsável por 5,7 milhões de mortes. Em Portugal, as DCV são a principal causa de morte (39% em 1999) e das principais causas de morbilidade contabilizada pelos episódios de internamento hospitalar, embora apresente uma taxa de mortalidade mais baixa comparativamente a outros países europeus. No entanto, se quanto à mortalidade a doença cerebrovascular (52%) predominam sobre a doença arterial coronária (22%), quanto à morbilidade os seus indicadores são relativamente semelhantes. De facto, a DAC implica um grande consumo de recursos, tanto na sua prevenção como tratamento, como tal, o seu carácter multidimensional e as suas consequências para o indivíduo e para a sociedade, levaram a que a Direcção Geral da Saúde a considerasse um dos problemas mais importantes de saúde pública. (1)

O crescimento acelerado da mortalidade por doença cardiovascular desde o princípio do século XX despoletou a realização de vários estudos com o objectivo de esclarecer as causas de mortalidade por doença cardiovascular. A descoberta dos principais factores e características associadas à doença cardiovascular foi inicialmente protagonizada pelo projecto *Framingham Heart Study* (2). Na sequência dos estudos realizados no âmbito do projecto *Framingham* ou equivalentes foram estabelecidos os factores de risco tradicionais (dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes mellitus, idade, sexo masculino, antecedentes familiares de doença cardiovascular, obesidade e sedentarismo) e indicados outros factores predisponentes e biomarcadores (séricos, físicos, morfológicos e genéticos) de doença coronária.

O número de publicações em genética cardiovascular aumentou cinco vezes nos últimos 20 anos e a descoberta de novos polimorfismos e mutações bem como marcadores de inflamação, coagulação e genes relacionados ao metabolismo lipídico contribuem para se conhecer cada vez mais os aspectos intrínsecos envolvidos na aterosclerose e na doença coronária. A existência de polimorfismos genéticos, que correspondem a mutações genéticas não letais presentes em $\geq 1\%$ da população, pode ajudar a explicar as diferenças na evolução clínica e na resposta terapêutica entre os pacientes com a mesma patologia e com o mesmo tratamento farmacológico. Actualmente, a biologia molecular é tida como parte indispensável na compreensão de doenças complexas e multifactoriais como a DAC. Tal abordagem gera uma nova forma de avaliação da doença coronária e propicia a criação de novas técnicas, novos métodos diagnósticos e possíveis abordagens terapêuticas, interferindo, diariamente, no desfecho clínico final do paciente. Deste modo, o conhecimento das mutações ou polimorfismos que predisõem ou agravam a DAC, assim como, a determinação do risco individual é um instrumento importante para a prevenção primária, abordagem diagnóstica, tratamento e aconselhamento genético em cardiologia.

Objectivo

Realizar uma revisão bibliográfica sobre a contribuição dos polimorfismos genéticos na cardiopatia isquémica, tentando compilar os polimorfismos / biomarcadores já identificados e qual a sua influência sobre o aparecimento, evolução e resposta terapêutica nesta patologia.

Desenvolvimento

CARDIOPATIA ISQUÉMICA

A doença arterial coronária ou doença cardíaca isquémica resulta de uma irrigação inadequada de sangue e, conseqüentemente, uma diminuição do aporte de oxigénio ao coração provocada pela obstrução total ou parcial das artérias que o irrigam. Caso a insuficiência na irrigação sanguínea de um sector do coração seja parcial e momentânea, as células miocárdicas conseguem recuperar e voltam a funcionar com normalidade (angina de peito). Por outro lado, quando a insuficiência da irrigação cardíaca é total ou mais prolongada, as células miocárdicas da zona privada de oxigénio deterioram-se até finalmente morrerem, provocando um enfarte do miocárdio.

POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Os polimorfismos genéticos correspondem a variações naturais de um gene, sequência de ADN, proteína ou cromossoma que não traduzem defeitos adversos para o indivíduo e que ocorre geralmente numa frequência superior a 1% na população geral.

As doenças cardiovasculares (DCV) com o seu carácter multidimensional e as suas graves conseqüências para o cidadão, para a sociedade e para o sistema de saúde determinam que sejam encaradas como um dos mais importantes problemas de saúde pública que urge minorar.

A DAC é uma doença multifactorial na qual os factores genéticos e ambientais desempenham um papel importante na sua etiologia.

A descoberta dos principais factores e características associadas à doença cardiovascular foi inicialmente protagonizada pelo projecto “Framingham Heart Study”, um estudo observacional prospectivo, que decorreu na pequena cidade do nordeste dos Estados Unidos da América (EUA), com o mesmo nome (2). A escala americana de Framingham, teve uma importância muito grande no desenvolvimento

do conceito de risco global e é a base da criação de muitas outras escalas, incluindo a usada no *Adult Treatment Panel III (ATP III)* (3).

O *SCORE* é o instrumento recomendado na Europa e no nosso país, de acordo com a circular normativa da Direcção-Geral de Saúde, publicada em Abril de 2007 (1). O *SCORE* foi elaborado por várias sociedades europeias (*European Society of Hypertension, European Society of Cardiology, European Society of Atherosclerosis, European Society of General Practice, European Heart Network, European Association for the Study of Diabetes, International Diabetes Foundation, International and European Societies of Behavioural Medicine*) (4). Foi iniciado em 1994 e é baseado em bases de dados muito maiores do que o estudo de Framingham. Pretende substituir ou complementar o Framingham nos países europeus.

O estudo a nível mundial INTERHEART, que incluiu 52 países, distinguiu 9 factores modificáveis de risco, com um risco atribuído de 90% para um primeiro enfarte do miocárdio: dislipidemia, hipertensão, tabagismo, diabetes, obesidade abdominal, baixo consumo diário de frutas e vegetais, consumo aumentado e regular de álcool, sedentarismo e factores psicossociais (5).

Até à data, a investigação de um componente hereditário provável na prática clínica baseava-se na recolha da história familiar, evento coronário no pai antes dos 55 anos e na mãe antes dos 65 anos ou em irmãos. No entanto, verifica-se que tendência familiar está longe de seguir as leis de Mendel. Os dados acumulados na literatura e resultantes da investigação científica dos últimos anos, sobre a fisiopatologia e genética destas doenças complexas, levam-nos a concluir ser pouco provável a existência de um gene major e único responsável pelo contributo genético nesta afecção (6). Por outro lado, verifica-se que os polimorfismos não actuam isolados, e há que entendê-los na realidade clínica, no contexto dos factores de risco convencionais e até da presença de outros polimorfismos que podem agravar ou atenuar os seus efeitos, quer lesivos quer protectores. Assim, a identificação dos contribuintes genéticos para a DAC pode fornecer uma estimativa mais precisa do risco e definir o mecanismo responsável num determinado indivíduo, de forma a revelar novos alvos de intervenção e a proporcionar uma abordagem personalizada.

Uma das abordagens mais utilizadas na pesquisa desses genes candidatos a factores de risco consiste em estudar os genes envolvidos no processo fisiopatológico da DAC, rastreando as variantes genóticas comuns nas populações que possuem maior frequência de DAC, podendo-se estabelecer uma possível relação de causa e efeito. Uma outra forma de investigação pode ser feita determinando a frequência de SNPs (polimorfismos de um único nucleótido) localizados próximos a genes relacionados com a fisiopatologia da DAC e estabelecer a força do equilíbrio de ligação entre esses SNPs e a frequência de DAC na população.

Múltiplos factores genéticos têm sido identificados como determinantes de risco da doença aterosclerótica. Estimam-se que mais de 400 genes possam estar envolvidos na regulação de processos tais como a função endotelial, a coagulação, a inflamação e o metabolismo dos aminoácidos, lípidos e hidratos de carbono. Destes processos, o metabolismo das lipoproteínas é provavelmente o que melhor se conhece estando identificados muitos genes nele envolvidos, alguns dos quais fortemente relacionados com a doença cardiovascular (7).

CAUSAS MONOGÉNICAS DE DISLIPIDEMIA

A causa genética mais frequente de hipercolesterolemia é devida a mutações no gene do LDLR (receptor celular de LDL) causando a hipercolesterolemia familiar (HF) (8). No entanto, mutações no gene da APOB (apolipoproteína B) e no gene da PCSK9 (Pró-proteína Convertase Subtilisina/Kexina tipo 9) levam a patologias com um quadro clínico semelhante à HF e mesmo padrão autossômico dominante de hereditariedade (9). Outras mutações levam a graves quadros hipercolesterolêmicos, porém com padrão autossômico recessivo, foram descritas nos genes ABC (transportador ligante de adenosina trifosfato) e ARH (hipercolesterolemia autossômica recessiva) causando as raras sitosterolemia e hipercolesterolemia autossômica recessiva, respectivamente, com frequência em torno de 1/10.000.000.

Gene do receptor das LDL (LDLR) - Hipercolesterolemia Familiar (HF)

Mutações no gene dos receptores das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) conduzem a hipercolesterolemia familiar (HF), uma das mais frequentes dislipidemias primárias, com uma incidência de 1/500 nas sociedades ocidentais, e também uma das mais frequentes doenças hereditárias autossômicas dominantes (10). Devido à diminuição do número de receptores activos das LDL nas células hepáticas nas situações de heterozigotia, ou à ausência completa dos referidos receptores nas formas homozigóticas, a fracção de colesterol plasmático das LDL está elevada logo desde o nascimento. Os níveis marcadamente elevados de colesterol das LDL plasmático predispõem à aterosclerose prematura. O diagnóstico de HF é confirmado pela mutação do gene do receptor das LDL. Estão actualmente identificadas mais de 1000 mutações diferentes do gene, todas conduzindo a HF (11).

Foram estabelecidas quatro classes de acordo com o fenótipo da proteína mutante sendo que as mais comuns ocorrem responsável na ligação da LDL com o LDLR:

- ✓ Classe I – Nulo, defeito na síntese;
- ✓ Classe II – Transporte ineficaz, defeito no transporte intracelular do reticulo endoplasmático para o complexo de Golgi;
- ✓ Classe III – Ligação ineficaz, síntese e transporte até à superfície celular normal, mas defeito na ligação ao LDL
- ✓ Classe IV – Endocitose ineficaz, a ligação é normal, mas os receptores não estão agrupados de forma a permitir a endocitose das moléculas.

Para os pacientes homozigóticos, a *American Heart Association 2006* recomenda a instituição de uma terapêutica combinada incluindo LDL aférese, estatinas em altas doses e um inibidor da absorção de colesterol nas crianças (12). Esta abordagem pode ser alargada aos adultos. Deve, também ser considerada a adição de ácido nicotínico e captadores de ácidos biliares.

Para os indivíduos heterozigóticos, a *American Academy of Pediatrics* recomenda iniciar a terapêutica em crianças com elevações significativas da LDL (>190 mg/dl ou >160mg/dl em crianças com história familiar de DAC precoce ou dois ou mais factores de risco). A idade mínima para iniciar tratamento é aos 8 anos de idade, no entanto é preferível esperar até aos 10 anos nos rapazes e após a menarca nas raparigas (13).

Gene da APOB – Hipercolestoerolemia por Defeito Familiar da APOB (DFB)

É uma desordem genética clinicamente semelhante à HF, cuja principal alteração genética refere-se a uma mutação de ponto R3500Q onde a substituição da arginina pela glutamina induz a um defeito na APOB-100 da partícula de LDL, responsável pela falha na ligação do LDLR com a LDL (14). Esta mutação estava presente em 3 % dos pacientes erroneamente diagnosticados com HF. A análise dos polimorfismos do gene da APOB também pode ser utilizada na identificação de marcadores genéticos de DAC e quatro regiões são alvo dessa análise: 1) região de microssatélite na região 5' do gene; 2) sete sítios polimórficos para endonucleases de restrição (ApaLI, HincII, PvuII, AluI, XbaI, MspI e Eco-RI); 3) região hipervariável na região 3' do gene; e 4) deleção de nove pares de bases na região 5' do gene (15).

Gene PCSK9

Cerca de 30% dos pacientes clinicamente diagnosticados como FH não apresentam mutações nos genes do LDLR ou da APOB, seja devido ao tipo de abordagem utilizada na investigação de tais mutações, seja pela existência de outros genes responsáveis pela hipercolesterolemia. A investigação de gerações de pacientes com diagnóstico de hipercolesterolemia autossômica dominante mas sem mutações nos genes do LDLR e APOB, permitiu a identificação de mutações no gene PCSK9 (principalmente a D374Y no exão 4) directamente responsáveis pela hipercolesterolemia, desordem frequentemente denominada de “FH3” (16). Também existem mutações que se traduzem na perda de funcionalidade e consequente diminuição do LDL sérico. Esta enzima é uma protease com expressão aumentada no fígado, está envolvida no metabolismo do colesterol induzindo a degradação do LDLR e a sua super expressão leva ao decréscimo do número de LDLR disponíveis para a captação do colesterol sérico (17). Apesar de diminuir os níveis séricos de colesterol, estudos apontam para um aumento dos níveis de PCSK9 com a administração de estatinas (18).

Genes ABC – Sitosterolemia

Os genes homólogos ABCG5 e ABCG8 codificam, respectivamente, as proteínas esterolina-1 e esterolina- 2 responsáveis pelo controle da absorção intestinal e excreção hepática do colesterol (19,20). Mutações nesses genes levam a uma exarcebada captação dietética de colesterol e esteróides vegetais, associado à inabilidade hepática em excretar esses esteróides pela bilis (19). O diagnóstico apoia-se na severa hipercolesterolemia associada à identificação de esteróides vegetais no sangue dos pacientes e na identificação de mutações nos genes ABCG5 ou ABCG8 (21). Deve-se limitar a ingestão oral de colesterol e esteróides vegetais. Existem evidências que apresentam uma redução da concentração de esteróides vegetais no sangue com a administração de ezetimibe nestes pacientes (22).

Gene ARH – Hipercolesterolemia Recessiva Autossômica

O gene ARH codifica uma proteína que possui um domínio ligante ao domínio citoplasmático do LDLR e favorece a captação do colesterol plasmático. As mutações descritas estão associadas com a inibição da captação da LDL pelo fígado e a análise do pedigree mostra que os heterozigotos não apresentam hipercolesterolemia, ao

contrário do que acontece com pacientes de heterozigotos de HF e DFB que podem apresentar até o dobro dos níveis desejados de colesterol sérico (23).

Apesar de hipercolesterolemias monogénicas serem mais graves, na prática médica, entretanto, é mais comum o achado de alterações genéticas em diferentes genes favorecendo quadros clínicos graves de DAC quando associadas a outra causa de hipercolesterolemia (24).

GENES ENVOLVIDOS NO METABOLISMO LIPÍDICO

Gene da apolipoproteína A (APOA)

A APOA possui quatro isoformas (A-I, A-II, A-IV e A-V) que fazem parte da constituição da HDL, lipoproteína com função antioxidante e responsável pelo transporte reverso do colesterol. A APOA-I é co-factor da LCAT (lecitina-aciltranscefarse, enzima do metabolismo reverso do colesterol) e as mutações estão relacionadas com baixas concentrações de HDL (25). Mutações no gene da APOA-II estão associadas a distúrbios na concentração de ácidos gordos livres, mas seu papel como factor de risco para DAC ainda não é claro, apesar de estar bem descrito o seu lugar na activação da lipase hepática (26). A APOA-IV possui uma função antioxidante, está presente na HDL e quilomícrons, e raros alelos polimórficos no seu gene têm sido investigados como candidatos a marcadores de risco para DAC (27). Polimorfismos na região promotora do gene da APOA-IV vêm sendo associados a casos de hipertrigliceridemia e relatados como importante factor de risco para DAC (28).

Gene da apolipoproteína E (APOE)

O gene da Apolipoproteína E (APOE) é polimórfico e três alelos, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ codificam as correspondentes formas isomórficas da proteína, E2, E3, E4 que podem ocorrer em seis diferentes fenótipos sendo E3/E3 o mais frequente em várias populações. Estas formas isomórficas da proteína, que diferem por substituição de um único aminoácido, têm diferentes afinidades iónicas para os quatro conhecidos receptores. É uma proteína de ligação através da qual as lipoproteínas ricas em triglicéridos, tais com os quilomicrons remanescentes, as VLDL e as VLDL remanescentes são captadas pelos receptores APOB-E a nível das células hepáticas. Através deste principal mecanismo a APOE influencia o metabolismo das lipoproteínas aterogénicas – lipoproteínas contendo APOB –, o transporte reverso do colesterol e, conseqüentemente, as dislipidemias. Em comparação com o alelo $\epsilon 3$ o $\epsilon 4$ está associado a altos níveis séricos de colesterol total e LDL-c enquanto o oposto se verifica para o $\epsilon 2$ que, por sua vez, se relaciona com tendência para valores mais elevados de triglicéridos.

Em Portugal, as altas-frequências de $\epsilon 3$ e relativamente baixas de $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$ são sobreponíveis às frequências do sul de Europa (29). Na Europa, o $\epsilon 4$ apresenta, em gradiente, uma diminuição da respectiva prevalência desde os países do norte para os do sul, verificando-se o oposto para o $\epsilon 2$. A acompanhar o aumento da prevalência de $\epsilon 4$ nos países do norte da Europa estão as altas-frequências de doenças cardíacas ateroscleróticas e aumento das concentrações séricas de colesterol e triglicéridos.

Numerosos estudos têm demonstrado que o alelo $\epsilon 4$ está associado a um aumento do risco de doença cardíaca isquémica mas não é claro, para alguns, se tal se deve a uma actuação dos polimorfismos da APOE nos lípidos (30) ou se outros mecanismos genéticos e ambientais estão também envolvidos. De igual modo, a resposta do perfil lipídico à intervenção dietética parece também dependente do polimorfismo genético da APOE embora os resultados da investigação não sejam consensuais (31,32). No entanto, a influência do polimorfismo genético da APOE na resposta à dieta é apontada como um claro exemplo de interacção gene/ambiente na área da aterosclerose. A presença de uma alta prevalência de variantes alélicas de risco de genes candidatos da aterosclerose reforça a importância das recomendações dietéticas referentes ao suprimento em nutrientes mais aterogénicos.

Assim, quando presente o alelo $\epsilon 4$ num indivíduo, concluímos que devem ser implementadas medidas preventivas de aterosclerose no combate aos seus factores de risco modificáveis, dentre os quais a obesidade em primeiro plano, quer por via de alterações convenientes nos regimes dietético e de hábitos de vida, quer por via terapêutica.

Gene da lipoproteína (a) [Lp (a)]

A lipoproteína (a) é uma forma modificada de LDL com uma grande glicoproteína, a apoA que possui uma ligação covalente com a apoB, constituída por uma ponte dissulfato (33). Estudos sugerem a Lp (a) como factor de risco cardiovascular independente (34,35). A relação de causalidade pode ser provada por um ensaio randomizado mostrando os benefícios da terapêutica redutora dos níveis séricos de Lp (a) na diminuição do risco cardiovascular. A Lp (a) promove a aterosclerose através de vários mecanismos:

- Nas lesões ateroscleróticas, o receptor das VLDL encontrados nos macrófagos podem ligar-se e mediar o catabolismo da Lp (a) por endocitose, resultando na sua degradação dentro dos lisossomas e à acumulação de lípidos dentro dos macrófagos (36);
- Pela ligação ao endotélio e aos componentes da matriz extra celular, assim como na disfunção endotelial devido à interferência na capacidade vasodilatadora dos receptores endoteliais (37). A importância deste facto é incerta pois pode não haver interferência na vasodilatação mediada pelo óxido nítrico (38).
- Aumento da expressão da molécula de adesão intercelular 1, recrutando monócitos para as paredes vasculares e ligando-se a macrófagos. Isto resulta na promoção da formação das células espumosas (*foam cells*) e a entrada de Lp (a) nas placas ateroscleróticas (39-41)
- Interfere na activação do plasminogénio, na síntese de plasmina e na fibrinólise, pois compete com os locais de ligação do plasminogénio (a apoA da Lp(a) é análogo do plasminogénio. (42-44).

Até à data não existe nenhum ensaio clínico que tenha testado adequadamente a hipótese da diminuição do risco de DAC com a redução dos níveis séricos de Lp (a). Por isso, o rastreio generalizado para níveis séricos elevados LP (a) não está recomendado e o seu tratamento deve ser considerado apenas nas circunstâncias em que os benefícios terapêuticos se sobrepõem aos riscos impostos pela terapia. Assim, o rastreio para níveis séricos elevados de Lp (a) deve ser limitado:

- Pacientes com DAC e sem outra dislipidemia tratável identificada;

- Pacientes com história familiar pesada de DAC e sem outra dislipidemia.
- Pacientes com hipercolesterolemia refractária à terapêutica (45)

O objectivo primário do tratamento do excesso de Lp (a) (> percentil 95) é a redução dos níveis séricos de colesterol até aos valores pretendidos baseados nos factores e risco (45). Alguns clínicos recomendam o tratamento agressivo na redução de LDL, na presença de excesso de Lp (a), embora a efectividade desta recomendação não tenha sido formalmente comprovada. Num estudo sobre o tratamento da aterosclerose familiar, o excesso de Lp (a) está associado a um risco aumentado de eventos coronários apenas se o LDL sérico não for reduzido em mais de 10% (46).

Quanto à terapêutica, verificou-se que as estatinas, os captadores de ácidos biliares e os fibratos não apresentam qualquer efeito na redução dos níveis séricos de Lp (a), podendo até aumentá-los no caso dos dois primeiros grupos de fármacos (47-50). Estudos mostraram que a terapêutica de substituição de estrogénios produz algum efeito na redução dos níveis de Lp (a), no entanto a sua importância clínica é incerta, pelo que não está recomendado (51,52). A neomicina (2-3 g/dia) também diminui os níveis séricos, embora não deva ser usado pelos seus inúmeros efeitos laterais (78 uptodate). O ácido nicotínico (2-4 g/dia) é a terapia mais eficaz na redução dos níveis séricos de LDL (53,54).

Gene da Lipoproteína lipase (LPL)

A lipase da lipoproteína (LPL) é uma enzima chave no metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídeos, tais como os quilomicrons e as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) plasmáticas. A redução da actividade da LPL resulta numa elevação dos níveis de triglicerídeos, reconhecido factor de risco de doença cardiovascular. Mutações no gene da LPL são responsáveis pela elevada hipertrigliceridemia típica da Hiperlipoproteinemia Familiar do Tipo I. A elevação dos triglicerídeos é evidente logo desde os primeiros meses de vida. A doença é resultante da mutação quer do gene da LPL, quer do gene da Apo CII. Estão já descritas mais de 200 mutações do gene da LPL (55-57).

Gene da paraoxonase (PON)

A família das PON resulta de três genes relacionados designados PON-1, PON-2 e PON-3 que residem no cromossoma 7q21.3. A PON-1 é uma enzima antioxidante, uma esterase sintetizada no fígado, que circula no plasma exclusivamente ligado às lipoproteínas da HDL, nomeadamente AI e J. Evidências recentes sugerem a intervenção da HDL na diminuição da oxidação nas LDL que ao hidrolisarem os peróxidos lipídicos, podem prevenir as partículas LDL de sofrer modificação oxidativa (58). Vários estudos evidenciam que existe uma determinante genética responsável pela actividade antioxidante da PON-1, que por sua vez, é responsável pela função ateroprotetora da mesma. Se os níveis da actividade da PN-1 estão reduzidos, aumenta o stress oxidativo e o risco de DAC (59).

Existem três polimorfismos da PON-1: L55M, Q192R, e polimorfismo promotor T(-107)C. Estes polimorfismos têm sido associados a um aumento do risco de DAC, embora não em todos os estudos (60). Parte da incerteza que existe na associação do polimorfismo PON-1 com o risco de DAC deve-se ao papel fisiológico da PON, a qual possui um papel menos importante na patogenia inicial da DAC mas um papel muito mais relevante na interacção com o metabolismo dos lípidos e da glicose e nas

complicações macrovasculares tardias da aterosclerose (61). O genótipo PON-1 Q192R apresentou um risco de DAC cerca de 80% superior relativamente à população sem este polimorfismo. A associação com outros polimorfismos sediados em genes diferentes, codificando para diferentes enzimas e pertencendo a sistemas fisiopatológicos distintos, aumenta o risco da eclosão da DAC (62).

A PON-2 atrasa o stress oxidativo celular e previne a apoptose endotelial (63). Enquanto a actividade PON-1 está inibida no stress oxidativo, a expressão da PON-2 nos macrófagos está aumentada. Este fenómeno pode resultar de uma resposta celular selectiva para reduzir a carga oxidativa e para a formação de células espumosas (64). Assim, a PON-2 pode ser definida como antioxidante celular, enquanto a PON-1 reduz o stress oxidativo da parede arterial. Um polimorfismo comum da PON-2, S311C tem sido descrito e associado a uma susceptibilidade individual à DAC (65,66).

Gene da CETP (colesterol ester- transferase)

A CETP é uma enzima aterogénica que participa da retirada de colesterol da HDL para a VLDL promovendo a formação de LDL. Polimorfismos para a enzima de restrição TaqI (A277G) têm sido fortemente associados às baixas concentrações de HDL, o que coloca este gene como um importante candidato a marcador de DAC. Outras mutações na região promotora (-629 C>A), no sítio de poliadenilação terminal (-92G>A), no íntron 9 (A29G) e nos éxons 12 (A373P), 14 (I405V) e 15 (R451Q), têm sido investigadas como possíveis marcadoras de DAC, mas ainda sem resultados conclusivos (67).

Gene da LCAT (lecitina colesterol- acil transferase)

Esta enzima circula no plasma ligada a HDL e é activada pela APOA1, promovendo a conversão de colesterol livre e lecitinas a ésteres de colesterol e lisolecitinas, que se ligam a HDL e podem ser degradadas no fígado no chamado transporte reverso do colesterol. Mutações no gene são responsáveis pela diminuição drástica na concentração sérica de HDL e são fortemente associadas à DAC como na rara “doença do olho-de-peixe”, severa dislipidemia com típica opacidade da córnea devida a deleção do aminoácido 300 (Leucina) e a perda do sítio de restrição para a endonuclease MlnI (68).

GENES RELACIONADOS COM O PROCESSO INFLAMATÓRIO

Em teoria, todos os genes que expressam proteínas envolvidas na resposta inflamatória são potenciais candidatos a factores de risco para DAC quando associados a uma causa endógena ou exógena de hipercolesterolemia e aqueles envolvidos no processo inflamatório da formação da placa aterosclerótica, são os candidatos natos a marcadores de risco para DAC (21).

Gene da PCR (proteína C-reactiva)

Os níveis séricos elevados da PCR estão associados a um risco aumentado de DAC (69). No entanto desconhece-se se o PCR é apenas um marcador da DAC ou se os níveis séricos elevados de PCR contribuem directamente na causalidade desta doença. Esta questão é clinicamente importante na medida em que estão a ser desenvolvidos

alguns fármacos com o objectivo específico de diminuir a DAC (70). Até à data ainda não foi comprovada nenhuma relação de causalidade entre os níveis séricos elevados e a DAC (71)

Gene da EPCR (Receptor celular de Proteína C)

Esse receptor, presente em grande quantidade nas células endoteliais dos vasos cardíacos e pulmonares, participa da activação da proteína C, processo fundamental na regulação da coagulação sanguínea. Mutações no gene da EPCR levam a um retardo no processo de degradação da fibrina o que leva a um aumento no risco para DAC (72).

Polimorfismos dos principais genes do sistema renina-angiotensina

O sistema renina-angiotensina (SRA) tem um papel central na regulação da tensão arterial e na homeostasia do sódio, sendo os genes envolvidos na actividade desta cascata enzimática potenciais genes candidatos para a hipertensão essencial e para algumas manifestações clínicas associadas. Diversos polimorfismos genéticos tais como os referentes aos genes da enzima conversora da angiotensina (ECA) (polimorfismo de inserção/delecção), do angiotensinogénio (M235T) e dos receptores 1 da angiotensina II (A1166C) têm sido amplamente investigados com resultados nem sempre consensuais (73,74). Um dos principais papeis do ECA é a produção de angiotensina II (Ang II), um potente vasoconstritor que, tal como outros factores, activa a oxidase da nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reduzida [NAD(P)H] nas células musculares lisas vasculares e nas células endoteliais (EC) (75,76). Diversas metanálises avaliaram a relação do polimorfismo *I/D* do gene do ECA e do polimorfismo M235T do gene do AGT com a hipertensão essencial e a patologia cardiovascular (77-79). O polimorfismo *I/D* do gene do ECA não parece associado à hipertensão (79), mas os indivíduos homozigóticos para o alelo de delecção parecem ter um risco aumentado de complicações macro e microvasculares (80). Contudo o alelo T codificador do angiotensinogénio parece ser um marcador de hipertensão, pelo menos nos indivíduos caucasianos e asiáticos (77,78). A actividade do ECA está também associada ao polimorfismo do gene, registando-se valores superiores nos portadores homozigóticos do alelo D (81,82) enquanto a actividade do AGT parece ser superior nos portadores homozigóticos do alelo T do polimorfismo M235T do gene (83), ainda que os resultados não sejam consistentes. A relação entre a hipertensão sal-sensível e o polimorfismo do gene do ECA tem também sido investigada parecendo haver uma associação entre os genótipos *II* ou *DI* e uma maior prevalência de sensibilidade ao sal (84). Hipertensos sensíveis ao sal tendem a ter baixos valores de renina (84). Outro aspecto do maior interesse e actualidade é a observação em estudos recentes da associação entre o polimorfismo dos genes do SRA particularmente o de *I/D* do ECA e a obesidade, sugerindo-se que estes genes possam ser genes candidatos *minor* implicados no processo de adipogénese e na regulação do metabolismo do tecido gordo (85). Os obesos registam valores mais elevados das actividades do ECA e do AGT, sugerindo-se que a obesidade ao condicionar esses valores proporcione uma via potencial pela qual a obesidade conduz à elevação da tensão arterial (86). Parecem apontar neste sentido os resultados verificados num estudo recente e numa população mediterrânica em que se observa uma relação

significativa entre sobre peso, gordura abdominal e ganho ponderal e a presença do genótipo DD do ECA (87).

Uma deleção de 250bp no gene da ACE tem sido utilizada como marcador de DAC onde a esta variante polimórfica está relacionada com níveis séricos aumentados de ACE, o que pode estar relacionado com aumento da resposta inflamatória durante o processo de formação do ateroma (88). No entanto estudos do mesmo ano mostram que não existe relação significativa entre o genótipo de ACE e a susceptibilidade e prevalência da aterosclerose (89).

Gene da subunidade p22phox do sistema NADPH oxidase

O sistema das oxidases da nicotinamida adenina dinucleótido / nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reduzida [(NAD(P)H] vasculares é essencial na resposta fisiológica das células vasculares, no que toca ao crescimento, migração e modificação da matriz extra-celular. No entanto, tem também sido associado à hipertensão e a outras patologias relacionadas com a falta de controlo dos processos de crescimento e inflamação como ocorre com a aterosclerose. O aumento da produção de radical superóxido (O₂⁻) em modelos de doença vascular em experimentação animal contribui para o stress oxidante, para a disfunção endotelial e para a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO). De igual modo, nas células vasculares em humanos, incluindo as células musculares lisas, as células endoteliais e os fibroblastos da adventícia, o sistema da oxidase da NAD(P)H é uma fonte importante de produção de espécies reactivas de oxigénio (ROS), nomeadamente de O₂⁻ e associa-se a disfunção endotelial e a factores de risco clínicos (90,91). O sistema oxidase da NAD(P)H originalmente identificado como um sistema de defesa contra microrganismos nos fagócitos, inclui pelo menos seis péptidos componentes: o citocromo b558 composto pelo gp91phox e pelo p22phox, 3 componentes citosólicos (p67phox, p47phox e p40phox) e o rac, uma pequena proteína G (92,93). Estudos por *polymerase chain reaction (restriction fragment length polymorphism) (PCR - RFLP)* e sequenciação do DNA revelaram que a proteína do p22phox, (o RNAm e as variantes alélicas 242C/T) se expressa em todos os componentes celulares (com ou sem actividade fagocítica) da parede dos vasos humanos (células endoteliais, células musculares lisas, macrófagos e fibroblastos) e é aceite pelos investigadores como uma molécula chave na patogenia da aterosclerose e DAC. A produção de superóxido, quer basal quer estimulada pelo NAD(P)H, varia marcadamente entre doentes, mas a presença do alelo 242T do polimorfismo C242T do gene da subunidade p22phox está associada a uma significativa redução da actividade da oxidase do NAD(P)H, independente de outros factores de risco de aterosclerose (94). Todavia, não são consensuais os estudos relativamente ao risco aterogénico condicionado pelo polimorfismo do gene do p22phox 37. Alterações no sistema renina-angiotensina resultando num aumento da produção de Ang II parecem ser o mecanismo primário da evolução das alterações do estado redox e do desenvolvimento da hipertensão e da doença cardiovascular (95). O aumento da actividade e expressão da oxidase da NAD(P)H na parede vascular induzidos pela Ang II parece ser a chave da redução da biodisponibilidade do NO endotelial na hipertensão e na aterosclerose (96,97).

Gene do metilenotetrahidrofolato redutas (MTHFR)

A metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) catalisa a redução do metileno-tetrahidrofolato em metiltetrahidrofolato, cofactor para a metilação da homocisteína (HCy) em metionina. O défice de MTHFR, doença autossómica recessiva, conduz à elevação sérica de HCy, que em níveis elevados é tóxica para o endotélio vascular, levando à sua disfunção e contribuindo para o desenvolvimento da aterosclerose (98). Um estudo recente permite concluir que a hiperhomocisteinemia induzida em experimentação animal reduz a síntese de NO, sendo esse o mecanismo que leva à diminuição da biodisponibilidade de NO e não a sua inactivação pelo stress oxidante, ainda que estes resultados não sejam consensuais (99). Outro mecanismo pelo qual níveis elevados de HCy conduzem a lesões ateroscleróticas, prendem-se com a inibição da actividade da lisiloxidase nas células endoteliais, o que conduz a alterações das propriedades elásticas da parede vascular (100). A mutação C677T (Ala->Val) do gene da MTHFR parece associada a uma menor actividade enzimática condicionando assim concentrações plasmáticas mais elevadas de HCy e do seu precursor S-adenosilhomocisteína, que têm sido identificadas em múltiplos estudos, como um factor de risco de doença cardiovascular principalmente em doentes diabéticos (101,102), não sendo todavia consensuais os resultados observados (103)

Genes da Isoleucina (IL)

As citocinas IL6 e IL1 β estão aumentadas durante a aterogénese e as mutações descritas nos genes podem ser relacionadas com um estímulo da resposta inflamatória aumentando o risco para DAC, principalmente em fumadores (104).

Genes da Metaloproteinases da matriz celular (MMP)

As MMP são enzimas proteolíticas capazes de degradar os colageneos I, II e III, presentes nas lesões ateroscleróticas e ausentes no tecido vascular normal, sendo responsáveis pela regulação do crescimento do ateroma. Entre elas, o MMP-1 (colagenase-1) possui papeis opostos na aterosclerose, pois o desequilíbrio da sua actividade é um dos factores que contribui para a instabilidade da placa no ateroma avançado, no entanto pensa-se que a expressão aumentada de MMP-1 nos estágios iniciais pode ser uma resposta benéfica à acumulação de colagéneo atrasando a progressão do processo (105).

O gene da MMP3, que codifica a enzima estromelisina- 1, possui variante polimórfica situada cerca de 1600pb antes do início da transcrição, que está relacionada com aumento de risco para DAC, principalmente em fumadores. O alelo com seis nucleotídeos adenosina (6A) está relacionado a uma instalação mais rápida de DAC, enquanto a variante 5A está relacionada com um risco aumentado para enfarto do miocárdio (106). O alelo T na região polimórfica -1562 T>C do gene da MMP9, responsável pela expressão da enzima gelatinase B, têm sido considerado como marcador de risco para DAC (107).

Gene do Factor de necrose tumoral alfa (TNF a)

O gene do TNF a expressa uma proteína que participa de vários processos metabólicos, entre eles a coagulação sanguínea, metabolismo lipídico e resistência à

insulina. Apesar de não haver evidências de relação directa com a fisiopatologia da DAC, o papel de polimorfismos (principalmente o alelo A do sítio polimórfico G(-308)A) tem sido investigado como possível marcador de risco para DAC devido sua relação com a obesidade e resistência à insulina e a hipersecreção de cortisol (108).

GENES ENVOLVIDOS NO MECANISMO DO PROCESSO DE COAGULAÇÃO

Gene do fibrinogénio (FG)

O FG é sintetizado no fígado e é composto de três subunidades, expressas por três diferentes genes: alfa (FGA), beta (FGB) e gama (FGG). O aumento dos níveis séricos de FG aumenta o risco para trombose arterial e é detectado em pacientes diabéticos, fumadores, obesos, em mulheres fazendo uso de contraceptivos orais, grávidas e após menopausa. Polimorfismos nos genes do FG são descritos como factores independentes de risco para enfarte agudo do miocárdio e, quando presentes em pacientes hipercolesterolémicos, o risco aumenta de 6 a 12 vezes (109).

Gene do Inibidor da ativação do fibrinogénio (PAI-1)

A presença da variante alélica 4G para o polimorfismo 4G-668/5G presente na região promotora do gene do PAI-1 tem sido associada como factor de risco para DAC em pacientes hipercolesterolémicos, principalmente quando associada a presença de outros alelos de risco em outros genes (110).

Conclusão

A estimativa do risco total de um evento CV, assim como de um evento cardíaco isquémico é útil para indivíduos que apresentam um risco aumentado para ambos os eventos na educação para a saúde e também na decisão de quando iniciar terapêutica preventiva, como aspirina e estatinas.

A maioria dos métodos de diagnóstico genético ainda está restrita a laboratórios de pesquisa, porém, a popularização do diagnóstico genético para outras doenças (p.ex.: fibrose cística, hepatite C, AIDS) já realizada rotineiramente em muitos laboratórios clínicos, tem aberto um leque de possibilidades na investigação clínico-laboratorial da DAC, pela utilização de equipamentos similares. A complexidade das interações genotípicas e fenotípicas envolvidas na fisiopatologia da DAC ainda não possibilitam um diagnóstico preciso do verdadeiro componente genético envolvido (111).

No entanto, devido à existência de factores genéticos causando ou complicando o quadro clínico de pacientes com DAC aliada à difícil caracterização clínica do componente genético, torna-se fundamental uma abordagem mais abrangente para a investigação clínica-laboratorial da DAC, o que justifica o crescente interesse pelo conhecimento da genética desta patologia.

Assim, o conhecimento da frequência alélica desses PG na população portuguesa, a sua distribuição e o seu impacto na DCI é uma etapa básica na construção do paradigma da medicina personalizada, a partir do conhecimento do perfil molecular exclusivo do paciente, aumentando os benefícios e reduzindo os riscos individuais do tratamento.

Referências Bibliográficas

- 1) Direcção-Geral da Saúde. Direcção de serviços de prestação de cuidados de saúde. Divisão de qualidade. Risco global cardiovascular. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde. 2007.
- 2) Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham Study. *Am J Hypertens*. 1994;7:7S.
- 3) Grundy SM, Cleeman JI, et al. Implications of recent clinical trials for The national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110 (2):227-39.
- 4) Conroy RM, Pyörälä K, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24 (11):987-1003.
- 5) Yusuf, S, Hawken, S, Ounpuu, S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 Countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937.
- 6) Cheng S, Grow MA, Pallaud C, et al. A Multilocus genotyping assay for candidate markers of cardiovascular disease risk. *Genome Research*. 1999; 9:936-949.
- 7) Doevendans PA, Jukema W, et al. Molecular genetics and gene expression in atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2001;80:161-72.
- 8) Austin MA, Hutter CM, et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004; 160:407.
- 9) Abifadel M, Varret M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003 Jun; 34(2): 154-6.
- 10) Muller PY, Miserez AR. Large heterogeneity of mutations in the gene encoding the low-density lipoprotein receptor in subjects with familial hypercholesterolaemia. *Atheroscler Suppl*. 2004;5:1-5.
- 11) Guardamagna O, Restagno G, et al. The type of LDLR gene mutation predicts cardiovascular risk in children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2009; 155:199.
- 12) Kavey RE, Allada V, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular

Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006; 114:2710.

- 13) Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122:198.
- 14) Fouchier SW, Defesche JC, et al. Familial defective apolipoprotein B versus familial hypercholesterolemia: an assessment of risk. *Semin Vasc Med.* 2004; 4(3):259-64.
- 15) Ludwig EH, McCarthy BJ. Haplotype analysis of the human apolipoprotein B mutation associated with familial defective apolipoprotein B100. *Am J Hum Genet.* 1990; 47:712.
- 16) Abifadel M, Varret M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003 Jun; 34(2): 154-6.
- 17) Kara N, Maxwell, et al. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *PNAS.* 2005;102(6):2069-2074.
- 18) Dubuc G, Chamberland A, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:1454.
- 19) Berge, KE, Tian, H, Graf, GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290:1771.
- 20) Lee, MH, Lu, K, Hazard, S, et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat Genet* 2001; 27:79.
- 21) Lu K, Lee MH, et al. Two genes that map to the sTSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encode by ABCG5 and ABCG8, respectively. *Am J Hum Genet.* 2001;69(2):278-90.
- 22) Salen G, von Bergmann K, et al. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation.* 2004; 109:966.
- 23) Berge KE. Sitosterolemia: a gateway to new knowledge about cholesterol metabolism. *Ann Med.* 2003;35(7): 502-11.

- 24) Hirashiki A, Yamada Y, et al. Association of Gene Polymorphisms With Coronary Artery Disease in Low- or High-Risk Subjects Defined by Conventional Risk Factors. *J Am Col Cardiol*, 42(8): 1429-37, 2003.
- 25) Jenner JL, Seman LJ, Millar JS, Lamon-Fava S, Welty FK, Dolnikowski GG, Marcovina SM, Lichtenstein AH, Barrett PH, Deluca C, Schaefer EJ. The metabolism of apolipoproteins (a) and B-100 within plasma lipoprotein (a) in human beings. *Metabolism*. 2005 Mar;54(3):361-9.
- 26) Boucher J, Ramsamy TA, Braschi S, Sahoo D, Neville TA, Sparks DL. Apolipoprotein A-II regulates HDL stability and affects hepatic lipase association and activity. *J Lipid Res*. 2004 May; 45(5): 849-58.
- 27) Ferretti G, Bacchetti T, Bicchiega V, Curatola G. Effect of human Apo AIV against lipid peroxidation of very low density lipoproteins. *Chem Phys Lipids*. 2002 Jan;114(1):45-54.
- 28) Wung SF, Aouizerat BE. Gender and ethnic differences in a case-control study of dyslipidemia: using the apolipoprotein AV gene as an exemplar in cardiovascular genetics. *Res Theory Nurs Pract*. 2003 Winter;17(4): 281-99.
- 29) Schiele F, De Bacquer D, et al. Apolipoprotein E serum concentration and polymorphism in six European countries: the ApoEurope Project. *Atherosclerosis*. 2000;152:475-488
- 30) Song Y, Stampfer MJ, et al. Meta-analysis: Apolipoprotein E genotypes and risk for Coronary Heart Disease. *Ann Inter Med*. 2004;141:137-147
- 31) Weggemans RM, Zock PL, et al. Apoprotein E genotype and the response of serum cholesterol to dietary fat, cholesterol and cafestol. *Atherosclerosis* 2001;154:547-55.
- 32) Tammi A, Ronnema T, et al. Effects of gender, apolipoprotein E phenotype and cholesterol-lowering by plant stanol esters in children: the STRIP study. Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project. *Acta Paediatr*. 2002;91:1155-62.
- 33) Steyrer E, Durovic S, et al. The role of lecithin:cholesterol acyltransferase for lipoprotein(a) assembly. Structural integrity of low density lipoproteins is a prerequisite for Lp(a) formation in human plasma. *J Clin Invest*. 1994;94:2330.
- 34) Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009;301:2331.

- 35) Clarke R, Peden JF, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2518.
- 36) Argraves KM, Kozarsky KF, et al. The atherogenic lipoprotein Lp(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. *J Clin Invest*. 1997;100:2170.
- 37) Schachinger V, Halle M, et al. Lipoprotein (a) selectively impairs receptor-mediated endothelial vasodilator function of the human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:927.
- 38) Schlaich MP, John S, et al. Does lipoprotein (a) impair endothelial function? *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:359.
- 39) Zioncheck TF, Powell LM, et al. Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages. *J Clin Invest*. 1991;87:767.
- 40) Haberland ME, Fless GM, Scanu, et al. Malondialdehyde modification of lipoprotein(a) produces avid uptake by human monocyte-macrophages. *J Biol Chem*. 1992;267:4143.
- 41) Poon M, Zhang X, et al. Apolipoprotein (a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation*. 1997;96:2514.
- 42) Loscalzo J, Weinfeld M, et al. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis*. 1990;10:240.
- 43) Palabrica TM, Liu AC, et al. Antifibrinolytic activity of apolipoprotein(a) in vivo: Human apolipoprotein(a) transgenic mice are resistant to tissue plasminogen activator-mediated thrombolysis. *Nat Med*. 1995;1:256.
- 44) Deb A, Caplice NM. Lipoprotein(a): new insights into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol*. 2004;27:258.
- 45) Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1997;157:1170.
- 46) Maher VM, Brown BG. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 1995;6:229.
- 47) (35 uptodate) Cobbaert, C, Jukema, JW, Zwinderman, AH, et al on behalf of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) Study Group. Modulation of Lp(a) atherogenicity by high density lipoprotein cholesterol levels in middle-aged men with symptomatic coronary artery disease and

normal to moderately elevated serum cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1491.

- 48) Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 1997;157:1170.
- 49) Borresen AL, Berg K, et al. The effect of gemfibrozil on human serum apolipoproteins and on serum reserve cholesterol binding capacity (SRCBC). *Artery.* 1981;9:77.
- 50) Bimmermann A, Boerschmann C, et al. Effective therapeutic measures for reducing lipoprotein(a) in patients with dyslipidemia. Lipoprotein(a) reduction with sustained-release bezafibrate. *Curr Ther Res.* 1991;49:635.
- 51) Sacks FM, McPherson R, et al. Effect of postmenopausal estrogen replacement on plasma Lp(a) lipoprotein concentrations. *Arch Intern Med.* 1994;154:1106.
- 52) Kim CJ, Min YK, et al. Effect of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) and lipid levels in postmenopausal women: Influence of various progestogens and duration of therapy. *Arch Intern Med.* 1996;156:1693.
- 53) Carlson LA, Hansten A, et al. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med.* 1989;226:271.
- 54) Guyton JR, Blazing MA, et al. *Arch Intern Med.* 2000;160:1177.
- 55) Wung SF, Kulkarni MV, et al. The lipoprotein lipase gene in combined hyperlipidemia: evidence of a protective allele depletion. *Lipids Health Dis.* 2006;5:19-27.
- 56) Beck SA, Mulliga HD, Tisdale MJ. Lipolytic factors associated with murine and human cancer cachexia. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82:1922-1926.
- 57) Pruneta-Deloche V, Sassolas A, Dallinga-Thie GM, Berthezene F, Ponsin G, Moulin P. Alteration in lipoprotein lipase activity bound to triglyceride-rich lipoproteins in the postprandial state in type 2 diabetes. Alteration in lipoprotein lipase activity bound to triglyceride-rich lipoproteins in the postprandial state in type 2 diabetes. *J Lipid Res.* 2004;45(5):859-65.
- 58) Durrington PN, Mackness B, et al. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:473-80.

- 59) Bhattacharyya T, Nicholls SJ, et al. Relationship of paraoxonase 1 (PON-1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. *JAMA*. 2008;209(11):1265-1276.
- 60) Mukamal KJ, Pai JK, et al. Paraoxonase 1 polymorphisms and risk of myocardial infarction in women and men. *Circ J*. 2009;73:1302-7.
- 61) Thyagarajan B, Jacobs DR, et al. Factors associated with paraoxonase genotypes and activity in a diverse, young, healthy population: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Clin Chem*. 2008;54:738-46.
- 62) Medonça MI, Palma dos Reis R, et al. Polimorfismos do Gene da Paraoxonase Humana e Risco de Doença Coronária. *Ver Port Cardiol*. 2008;27:1-15.
- 63) Horke S, Witte I, et al. Paraoxonase-2 reduces oxidative stress in vascular cells and decreases endoplasmic reticulum stress-induced caspase activation, *Circulation*. 2007;115:2055–2064.
- 64) Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development, *Free Radic. Biol. Med*. 2004;37:1304–1316.
- 65) Marchegiani F, Spazzafumo L, et al. Paraoxonase2 C311S polymorphism and low levels of HDL contribute to a higher mortality risk after acute myocardial infarction in elderly patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;98:314–318.
- 66) Robertson KS, Hawe E, et al. Human paraoxonase gene cluster polymorphisms as predictors of coronary heart disease risk in the prospective Northwick Park Heart Study II. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1639(3): 203-12.
- 67) Boekholdt SM, Sacks FM, et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. *Circulation*. 2005;111(3):278-87.
- 68) Jonas A. Lecithin cholesterol acyltransferase. *Biochim. Biophys. Acta*. 2000;1529: 245-256.
- 69) Sattar N, Murray HM, et al. C-reactive protein and prediction of coronary heart disease and global vascular events in the prospective study of pravastatin in the elderly at risk (PROSPER). *Circulation*. 2007;115:981-9.

- 70) Lowe GD, Pepys MB, et al. C-reactive protein and cardiovascular disease: weighing the evidence. *Curr Atheroscler Rep.* 2006;8:421-8.
- 71) Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, et al. Genetically Elevated C-Reactive Protein and Ischemic Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1897-908.
- 72) Esmon CT. The Protein C Pathway. *Chest J (supplement).* 2003;124(3).
- 73) Agachan B, Isbir T, et al. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M-M235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients. *Exp Mol Med.* 2003;35:545-9.
- 74) Sekuri C, Cam FS, et al. Reninangiotensin system gene polymorphisms and premature coronary heart disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005;6:38-42.
- 75) Griendling KK, Sorescu D, et al. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* 2000;86:494-501.
- 76) Bayraktutan U, Blayney L, et al. Molecular Characterization and Localization of the NAD(P)H Oxidase Components gp91-phox and p22-phox in Endothelial Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1903-11.
- 77) Sethi AA, Nordestgaard BG, et al. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. 2003;23:1269-75.
- 78) Mondry A, Loh M, et al. Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. *BMC Nephrol.* 2005;6:1-11.
- 79) Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:484-92.
- 80) Sekuri C, Cam FS, et al. Reninangiotensin system gene polymorphisms and premature coronary heart disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005;6:38-42.
- 81) Bloem LJ, Manatunga AK, Pratt JH. Racial difference in the relationship of an angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism to serum angiotensin I-converting enzyme activity. *Hypertension.* 1996;27:62-6.
- 82) Coelho C, Breitenfeld L, et al. Genetic polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) and its relationship with haptoglobin phenotypes

and biochemical markers of cardiovascular pathology in adolescents. *Am J Hypertension*. 2000;13:105A-6A.

- 83) Miller JA, Scholey JW. The impact of renin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13:101-6.
- 84) Poch E, Gonzalez D, et al. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension*. 2001;38:1204-9.
- 85) Riera-Fortuny C, Real JT, et al. The relation between obesity, abdominal fat deposit and the angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and its association with coronary heart disease. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2005;29:78-84.
- 86) Cooper R, McFarlane-Anderson N, et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens*. 1997;11:107-11.
- 87) Strazzullo P, Iacone R, et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in men: the Olivetti Prospective Heart Study. *Ann Intern Med*. 2003;138:17-23.
- 88) Rigat B, Hubert C, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86(4):1343-6.
- 89) Douglas W, Boudrea D, et al. ACE insert/delete polymorphism and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2005;178:241:247.
- 90) Soccio M, Toniato E, et al. Oxidative stress and cardiovascular risk: the role of vascular NAD(P)H oxidase and its genetic variants. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:305-14.
- 91) Ushio-Fukai M, Alexander RW. Reactive oxygen species as mediators of angiogenesis signaling: role of NAD(P)H oxidase. *Mol Cell Biochem*. 2004;264:85-97.
- 92) Guzik TJ, Sadowski J, et al. Coronary artery superoxide production and NO isoform expression in human coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:333-9.
- 93) Griendling KK. Novel NAD(P)H oxidases in the cardiovascular system. *Heart*. 2004;90:491-3.

- 94) Guzik TJ, West NE, et al. Functional effect of the C242T polymorphism in the NAD(P)H oxidase p22phox gene on vascular superoxide production in atherosclerosis. *Circulation* 2000;102:1744-7.
- 95) McIntyre M, Bohr DF, et al. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. *Hypertension*. 1999;34:539-45.
- 96) Rueckschloss U, Quinn MT, et al. Dose-dependent regulation of NAD(P)H oxidase expression by angiotensin II in human endothelial cells: protective effect of angiotensin II type 1 receptor blockade in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:845-51.
- 97) Mollnau H, Wendt M, et al. Effects of angiotensin II infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling. *Circ Res*. 2002;90:e58-65.
- 98) Meigs JB, Jacques PF, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2001;24:1403-10.
- 99) Boger RH. Acute hyperhomocysteinemia decreases NO bioavailability in healthy adults. *Atherosclerosis*. 2005;179:419-20.
- 100) Raposo B, Rodriguez C, et al. High levels of homocysteine inhibit lysyl oxidase (LOX) and downregulate LOX expression in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2004;177:1-8.
- 101) 44. Kerins DM, Koury MJ, Capdevila A, Rana S, Wagner C. Plasma S-adenosylhomocysteine is a more sensitive indicator of cardiovascular disease than plasma homocysteine. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:723-9.
- 102) Sun J, Xu Y, Xue J, Zhu Y, Lu H. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism associated with susceptibility to coronary heart disease in Chinese type 2 diabetic patients. *Mol Cell Endocrinol*. 2005; 229(1-2): 95-101.
- 103) Klerk M, Verhoef P, et al. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2023-31.
- 104) Maat MP, Pietersma A, et al. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis*. 1996; 121(2): 185-91.
- 105) Yea S, Gale CR, et al. Variation in the matrix metalloproteinase-1 gene and risk of coronary heart disease. *European Heart Journal*. 2003;4:668–1671.

- 106) Humphries SE, Martin S, et al. Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men. *Ann Hum Genet.* 2002;66(Pt 5-6):343-52.
- 107) Zhang B, Herrmann SM, et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1999;99(14):1788-94.
- 108) (41). Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C, Bjorntorp P. G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor alpha gene promoter and salivary cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):2178-80.
- 109) Grant PJ, Humphries SE. Genetics determinants of arterial thrombosis. *Baillière's Clin Haematol.* 1999;12(3):505-532.
- 110) Pastinen T, Perola M, et al. Array-based multiplex analysis of candidate genes reveals two independent and additive genetic risk factors for myocardial infarction in the Finnish population. *Hum Mol Genet.* 1998;7(9):1453-62.
- 111) Humphries SE, Ridker PM, Talmud PJ. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: A useful clinical management tool or possible misinformation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:628-36.

Bibliografia consultada embora não referida no texto

Guerra A, Rego C, Guimarães N, Coelho C, Rodrigues P, Castro BEM et al. Polimorfismo I/D do gene da enzima conversor da angiotensina e obesidade em idade pediátrica. Comunicação na Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Hipertensão. Carvoeiro, 2005.

Pruneta-Deloche V, Sassolas A, Dallinga-Thie GM, Berthezene F, Ponsin G, Moulin P. Alteration in lipoprotein lipase activity bound to triglyceride-rich lipoproteins in the postprandial state in type 2 diabetes. Alteration in lipoprotein lipase activity bound to triglyceride-rich lipoproteins in the postprandial state in type 2 diabetes. *J Lipid Res.* 2004, 45(5): 859-65.

Graham I, Atar D, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. Fourth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease Prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007 Oct; 28 (19):2375-414.

Wilson PW, D'Agostino RB, et al. Prediction of Coronary Heart Disease using risk factor Categories. *Circulation*. 1998; 97 (18):1837-47.

Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002;106:3143.

Khot UN, Khot MB, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898.

(x) Murabito JM, Nam BH, et al. Accuracy of offspring reports of parental cardiovascular disease history: the Framingham offspring study. *Ann Intern Med*. 2004;140:434.

Mora S, Otvos JD, et al. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. *Circulation*. 2009;119:931.

Pearson TA, Mensah GA, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499.

Vasan RS, Sullivan LM, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med*. 2005;142:393.

Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290:932.

Heitzer T, Schlinzig T, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104:2673.

Hill JM, Zalos G, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348:593.

Schmidt-Lucke C, Rossig L, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*. 2005;111:2981.

Boger RH, Sullivan LM, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation*. 2009;119:1592.

Danesh J, Wheeler JG, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1387.

Zheng L, Nukuna B, et al. Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2004;114:529.

Zhang R, Brennan ML, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA.* 2001;286:2136.

Ridker PM, Rifai N, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy Men. *Circulation.* 2000;101:1767.

Woods A, Brull DJ, et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J.* 2000;21:1574.

Pai JK, Pischon T, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med.* 2004;351:2599.

Tiret L, Godefroy T, et al. Genetic analysis of the interleukin-18 system highlights the role of the interleukin-18 gene in cardiovascular disease. *Circulation.* 2005;112:643.

Packard CJ, O'Reilly DS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1148.

Koenig W, Khuseyinova N, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation.* 2004;110:1903.

Oei HH, van der Meer IM, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2005;111:570.

Blake GJ, Dada N, et al. A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A(2) levels and the risk of future cardiovascular events in women. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1302.

Ballantyne CM, Hoogeveen RC, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2004;109:837.

Garza CA, Montori VM, et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:159.

Danesh J, Lewington S, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005;294:1799.

Smith A, Patterson C, et al. Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation*. 2005;112:3080.

Hubinette A, Cnattingius S, et al. Birthweight, early environment, and genetics: a study of twins discordant for acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;357:1997.

Samani NJ, Erdmann J, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007;357:443.

Rosenzweig A. Scanning the Genome for Coronary Risk. *N Engl J Med*. 2003. 357;5:46.

Paynter NP, Chasman DI, et al. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. *Ann Intern Med*. 2009;150:65.

Helgadottir A, Manolescu A, et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet*. 2004.74;36:233.

Hakonarson H, Thorvaldsson S, et al. Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293:2245.

El-Khairy L, Ueland PM, et al. Plasma total cysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *Circulation*. 2001;103:2544.

Yamagishi K, Folsom A, et al. A genetic variant on chromosome 9p21 and incident heart failure in the ARIC study. *European Heart Journal*. 2009; 30:1222–1228.

Van der Net J, Oosterveer D, et al. Replication study of 10 genetic polymorphisms associated with coronary heart disease in a specific high-risk population with familial hypercholesterolemia. *European Heart Journal*. 2008;29:2195–2201.

Ming-Qing Xu, Zheng Ye, et al. Quantitative Assessment of the Effect of Angiotensinogen Gene Polymorphisms on the Risk of Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2007;116:1356-1366.

Chiodini B, Franzosi M, et al. Apolipoprotein E polymorphisms influence effect of pravastatin on survival after myocardial infarction in a Mediterranean population: the GISSI-Prevenzione study. *European Heart Journal*. 2007;28:1977–1983.

Mafra F, Oliveira H. Avaliação do risco cardiovascular – metodologias e suas implicações na prática clínica. *Rev Port Clin Geral*. 2008;24:391-400.

Nabel EG. Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2003;349:60-72.

McPherson R, et al. Chromosome 9p21 and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2010;362:18.

Camici PC, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356:830-40.

Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, et al. Genetically Elevated C-Reactive Protein and Ischemic Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1897-908.

Kardys I, de Maat MP, et al. C-reactive protein gene haplotypes and risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *European Heart Journal*. 2006;27:1331–1337.

Herrington DM, Howard TD, et al. Estrogen-receptor polymorphisms and effects of estrogen replacement on high-density lipoprotein cholesterol in women with coronary disease. *N Engl J Med*. 2002;346:13.

Trigo M, Coelho R, et al. Factores de risco clássicos e socio-demograficos da doença das artérias coronárias: revisão de literatura. *Revista Portuguesa de Psicossomática*. 2001;3:2.

Pai JK, Manson JE, et al. Complement factor H (Y402H) polymorphism and risk of coronary heart disease in US men and women. *European Heart Journal*. 2007;28:1297–1303.

Girelli D, Russo C, et al. Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;343:774-80.

Martins e Silva J, Saldanha C. Factores de Risco Cardiovascular: Componentes Hemorreológicos e Hemostasiológicos. *Rev Port Cardiol*. 2007;26:161-182.

Santos Vieira JR. Hipercolesterolemia e Risco Genético para Doença Arterial Coronária. *Newslab*. 2005;72:116-130.

Kraft HG, Kronenberg F, et al. Genetic Variants in Lp(a) Lipoprotein and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2010;362:12.

Abilleira S, Bevan S, et al. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. *J Med Genet*. 2006;43:897–901.

Padua Mansur A, et al. Analysis of the Genetic Component of Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2000;74:6.

Blankenberg S, Rupprecht HJ, et al. Glutathione Peroxidase 1 Activity and Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2003;349:1605-13.

Colombo MG, Andreassi U, et al. Evidence for association of a common variant of the endothelial nitric oxide synthase gene (Glu298[®]Asppolymorphism) to the presence, extent, and severity of coronary artery disease. *Heart.* 2002;87:525–528.

Andreotti F, Porto I, et al. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart.* 2002;87:107–112.

Bønaa KH, Njølstad I, et al. Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2006;354:1578-88.

Fatini C, Abbate R, et al. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile. *European Heart Journal.* 2000. 21;633–638.

Humphries SE, Luong LA, et al. The interleukin-6 –174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *European Heart Journal.* 2001. 22;2243–2252.

Clarke R, JPeden JF, et al. Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2518-28.

Monteiro S, Costa S, et al. Miocardiopatia Hipertrófica - Estado da Arte em 2007. *Rev Port Cardiol.* 2008;27:625-637.

Scha"chinger V, Britten MB, et al. NADH/NADPH oxidase p22 phox gene polymorphisms associated with improved coronary endothelial vasodilator function. *European Heart Journal.* 2001;22:96–101.

Cohen JC, Boerwinkle E, et al. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264-72.

Luo AK, Jefferson JK, et al. Challenges in the phenotypic characterisation of patients in genetic studies of coronary artery disease. *J Med Genet.* 2007;44:161-165.

Casas JP, Ninio E, et al. PLA2G7 Genotype, Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity, and Coronary Heart Disease Risk in 10 494 Cases and 15 624 Controls of European Ancestry. *Circulation.* 2010;121:2284-2293.

Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-Activator Inhibitor Type 1 And Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2000;54:1454-22.

Tardin OM, Velozo M, et al. Estudo de Polimorfismos Genéticos na Insuficiência Cardíaca (GenetiC): delineamento do estudo e metodologia. Rev SOCERJ. 2009;22(1):36-42.

Kathiresan S, Melander O, et al. Polymorphisms Associated with Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events. N Engl J Med. 2008;358:1240-9.

Defoor J, Martens K, et al. The CAREGENE study: polymorphisms of the b1-adrenoceptor gene and aerobic power in coronary artery disease. European Heart Journal. 2006;27:808–816.

Yamada Y, Izawa H, et al. Prediction Of The Risk Of Myocardial Infarction From Polymorphisms In Candidate Genes. N Engl J Med. 2002;347:24.

Domanski MJ. Primary Prevention of Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2007;357:15.

Fujimoto H, Taguchi J, et al. Manganese superoxide dismutase polymorphism affects the oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis of macrophages and coronary artery disease. European Heart Journal. 2008;29:1267–1274.

Jensen MK, Mukamal KJ, et al. Alcohol consumption, TaqIB polymorphism of cholesteryl ester transfer protein, high-density lipoprotein cholesterol, and risk of coronary heart disease in men and women. European Heart Journal. 2008;29:104–112.

Guerra A. Factores de risco cardiovascular na infância de doença com expressão clínica na idade adulta. Acta Pediatr Port. 2008;39:23-9.

Siffert W. G Protein Polymorphisms In Hypertension, Atherosclerosis, And Diabetes. Annu Rev Med. 2005;56:17–28.

Scheera WD, Boudreaux DA, et al. ACE insert/delete polymorphism and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2005;178:241–247.

Voora D, Svati H, et al. The SLCO1B1*5 Genetic Variant Is Associated With Statin-Induced Side Effects. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54:17.

Kleber ME, et al. Association of the single nucleotide polymorphism rs599839 in the vicinity of the sortilin 1 gene with LDL and triglyceride metabolism, coronary heart disease and myocardial infarction: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. Atherosclerosis. 2009;1-6.

Muendleina A, Geller-Rhomberg S, et al. Significant impact of chromosomal locus 1p13.3 on serum LDL cholesterol and on angiographically characterized coronary atherosclerosis. Atherosclerosis. 2009 ;206:494–499.

Mikael LG, Xiao-Ling W, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with hypertriglyceridemia in mice with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;98:187–194.

Superko HR. Cardiovascular Event Risk: High-Density Lipoprotein and Paraoxonase. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:1246–8.

Gurbel PA, Bliden KP, et al. Elinogrel, A Novel Direct-acting P2Y₁₂ Antagonist Overcomes High Platelet Reactivity in Patients on Dual Antiplatelet Therapy Independent of CYP 2C19*2 Genotype. 2009;22:208-213.

Mager A, Orvin K, et al. Impact of Homocysteine-Lowering Vitamin Therapy on Long-Term Outcome of Patients with Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2009;104:745–749.

Benn M. Apolipoprotein B levels, APOB alleles, and risk of ischemic cardiovascular disease in the general population, a review. *Atherosclerosis*. 2009;206:17–30.

Derouettea J, CindyWonga, et al. Molecular role of Cx37 in advanced atherosclerosis: A micro-array study. *Atherosclerosis*. 2009;206:69–76.

Xin Liua, Xingyu Wang, et al. The functional variant rs1048990 in PSMA6 is associated with susceptibility to myocardial infarction in a Chinese population. *Atherosclerosis*. 2009;206:199–203.

Maciela SS, Pereira AC, et al. Association between glutathione S-transferase polymorphisms and triglycerides and HDL-cholesterol. *Atherosclerosis*. 2009;206:204–208.

Lúcia V, Grazia Andreassi M, et al. Myocardial infarction and arterial thrombosis in identical newborn twins with homozygosity for the PAI-1 4 G/5 G polymorphism. *International Journal of Cardiology*. 2009;137:1–4.

Carmo Martins M, Luís Lima Faleiro, et al. Influência Dos Polimorfismos Da APOE em Alguns Factores de Risco de Aterosclerose. *Acta Med Port*. 2008;2:433-440.

Vogela U, Segeld S, et al. Associations between COX-2 polymorphisms, blood cholesterol and risk of acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2009.

Koch W, Waha A, et al. Haplotypes and 5A/6A polymorphism of the matrix metalloproteinase-3 gene in coronary disease: Case–control study and a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2009.

Zhi-Kai Liua, Hua M, et al. Associations of polymorphisms in the apolipoprotein A1/C3/A4/A5 gene cluster with familial combined hyperlipidaemia in Hong Kong Chinese. *Atherosclerosis*. 2009.

Xiaoli Liua, Yun Li , et al. Interactions among genetic variants from SREBP2 activating-related pathway on risk of coronary heart disease in Chinese Han population. *Atherosclerosis*. 2009.

Wenlong Li, Jing Xu, et al. Lack of association between lymphotoxin- galectin-2 polymorphisms and coronary artery disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2009.

Vannucchi H, Soares Melo S, et al. Hiper-homocisteinemia e risco cardiometabólico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53:5.

Izar MC, Helfenstein Fonseca FA, et al. Fatores de Risco, Marcadores Bioquímicos e Polimorfismos Genéticos na Doença Arterial Coronária Prematura. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80:379-87.

Lemos da Luz P, Favarato D. Doença Coronária Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 1999.

Shu Yea, Galeb CR, et al. Variation in the matrix metalloproteinase-1 gene and risk of coronary heart disease. *European Heart Journal*. 2003;24:1668–1671.

Casas JP, Ninio E, et al. PLA2G7 Genotype, Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity, and Coronary Heart Disease Risk in 10 494 Cases and 15 624 Controls of European Ancestry. *Circulation*. 2010;121:2284-2293.

Sofat R, Hingorani AD, et al. Separating the Mechanism-Based and Off-Target Actions of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors with CETP Gene Polymorphisms. *Circulation*. 2010.

*Uma característica importante na biologia é a sua diversidade, a sua
variação. Por isso a medicina personalizada é tão importante.*

Kessler