



TEMAS LIVRES

PRÊMIO SÉRGIO DIOGO GIANNINI

TRABALHOS CIENTÍFICOS PREMIADOS

TEMA 07

VARIAÇÕES GENÉTICAS NO RECEPTOR DA LDL, ECA E HMG-COA REDUTASE INFLUENCIAM A RESPOSTA TERAPÊUTICA NA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROZIGÓTICA

Luis A. Salazar^{1,3}, Selma A. Cavalli¹, Mario H. Hirata¹, Neusa Forti², Jayme Diamant², Sérgio D. Giannini², Rosario D. C. Hirata¹

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas, ²Instituto do Coração (InCor), Universidade de São Paulo, SP, ³Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

1º
C
O
L
O
C
A
D
O

No processo aterosclerótico existem mais de 200 genes envolvidos. Dentre eles, podemos salientar os genes do receptor da LDL (RLDL), da HMG-CoA redutase e da enzima conversora de angiotensina (ECA). No presente trabalho, foi investigada a possível influência de alterações nesses três genes na resposta terapêutica à atorvastatina (ATV) em pacientes com hipercolesterolemia familiar (HF) heterozigótica. Foram coletadas amostras de sangue de 25 pacientes com HF, antes e após quatro semanas de tratamento com 10 mg/dia de ATV. Os polimorfismos *Aval1*, *Hincl1* e *Pvull1* do gene do RLDL foram identificados por PCR-RFLP. O polimorfismo Inserção/Deleção (*I/D*) do gene da ECA foi detectado pela PCR. A expressão gênica do RLDL e da HMG-CoA redutase, em células mononucleares, foi avaliada por RT-PCR. Após quatro semanas de tratamento, observou-se uma redução nas concen-

trações de CT, LDL-C e Apo-B em 19 pacientes ($p < 0,001$). Por outro lado, seis pacientes apresentaram uma redução de LDL-C inferior a 15% (não-respondedores, NR). Quando foi avaliado o efeito dos polimorfismos do gene do RLDL sobre a resposta ao tratamento, observou-se que indivíduos portadores dos genótipos A+A+ (*Aval1*) e P-P- (*Pvull1*) apresentaram menor resposta a ATV ($p < 0,05$). Similarmente, indivíduos com o genótipo *D/D* do gene da ECA apresentaram menor resposta ($p < 0,0001$). Nossos achados também mostram que indivíduos NR apresentaram valores de expressão gênica do RLDL e HMG-CoA redutase inferiores aos pacientes respondedores ($p < 0,001$). Em resumo, os dados indicam que variações nos genes do RLDL, ECA e HMG-CoA redutase influenciam a resposta à ATV em pacientes com HF heterozigótica. Auxílio financeiro: FAPESP.

TEMA 21

PERFIL LIPÍDICO E RISCO TROMBÓTICO DESFAVORÁVEIS, MAS NÃO OS POLIMORFISMOS MSP/E SST/ DAS APOS A-I E C-III, ASSOCIAM-SE À DAC PREMATURA

Maria C. Izar, Silvia Ihara, Nelson Kasinski, Francisco Fonseca, Eliane Silva, Ieda Lopes, Leonor Pinto, Sang Han, Angelo de Paola, Antonio Carvalho

Disciplina de Cardiologia UNIFESP/EPM, São Paulo, SP. FAPESP 98/02174-4

2º
C
O
L
O
C
A
D
O

OBJETIVOS – Avaliar o perfil lipídico e apolipoprotéico, risco trombótico e dois polimorfismos das apos A-I e C-III na doença arterial coronária (DAC) prematura.

MÉTODOS – Estudo caso e controle constituído por 224 pacientes de ambos os sexos, de acordo com a presença ou ausência da DAC. Foram analisados o perfil lipídico completo, apolipoproteínas A1, B, E e Lp(a), fibrinogênio, fator VII, PAI-1, dímero-D, fator de von Willebrand, e ainda os polimorfismos das apos A-I e C-III por técnica de PCR seguida de digestão com enzimas de restrição *MspI* e *SstI*.

RESULTADOS – Entre os fatores de risco (FR), HAS (69% vs. 36%), AF+ (64% vs. 39%), fumo progressivo (71% vs. 46%), DM (25% vs. 3%) e menopausa (53% vs. 32%), foram mais prevalentes na DAC ($p < 0,05$ vs. controle), enquanto o IMC e o fumo atual não diferiram. Variáveis lipídicas, mas não o LDL, associ-

aram-se à DAC. Fibrinogênio e dímero-D foram mais elevados na DAC ($p < 0,05$ vs. controle).

Grupo	CT	HDL	LDL	TG	apo A1	Apo B	Apo E	Lp(a)
DAC	236*	40*	154	206*	134*	128*	4,1	42*
controle	209	46	145	143	146	105	3,7	29

CT, HDL-c, LDL-c, TG, apos A1, B, E, Lp(a) em mg/dl; $p < 0,05$ vs. controle

Grupo	n	M1++ (%)	M1+/- (%)	M2++ (%)	M2+/- (%)	S0/S0 (%)	S0S1/S1S1 (%)
DAC	101	81,1	18,9	62,4	37,6	74,5	25,5
controle	104	83,2	16,8	68,3	31,7	67,6	32,4

CONCLUSÃO – Perfil lipídico desfavorável (mas não o LDL-C), FR e risco trombótico aumentado (a despeito do uso de antiplaquetário) associaram-se à DAC prematura. Os polimorfismos estudados não se correlacionaram à DAC.

TEMA 02

3º

COMPARAÇÃO DO EFEITO DE DOIS INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE SOBRE A SUSCETIBILIDADE DA LDL À OXIDAÇÃO

Vera L. Portal*, Emilio H. Moriguchi**, José L. C. Vieira*, Sadi Schio*, Eduardo T. Mastalir*, Fabiana Buffé*, Eleni B. Bortolini*, Ricardo S. Bruch*, Rubem Rodrigues*

*Instituto de Cardiologia do RS/FUC, **Instituto de Geriatria da PUCRS. Laboratório Weinmann, Laboratório de Lipoproteínas da Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, Estados Unidos

C
O
L
O
C
A
D
O

OBJETIVOS – Avaliar a diferença dos tratamentos com fluvastatina e pravastatina na suscetibilidade da LDL à oxidação e nos níveis plasmáticos de colesterol total, HDL-C, LDL-C e triglicerídeos em pacientes hipercolesterolêmicos portadores de doença aterosclerótica manifestada por DAC.

MÉTODOS – Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em 41 pacientes ambulatoriais com hipercolesterolemia (LDL-C acima de 100 mg/dl e níveis de triglicerídeos inferiores a 400 mg/dl em duas medidas) e DAC definida. Após quatro semanas de dieta “Step II” da “American Heart Association”, os pacientes permaneceram com orientação dietética e foram randomizados em dois grupos: o grupo fluvastatina (40 mg/dia) e o grupo pravastatina (20 mg/dia), por 24 semanas. A avaliação da suscetibilidade da LDL à oxidação foi realizada através da formação de dienos conjugados induzida pelo cobre (Cu²⁺) e pelo sistema gerador

de radicais livres 2'-2'-azobis 2-amidino propano hidrocloreto (azo) (AAPH). Os lipídios foram determinados por espectroscopia por ressonância nuclear magnética. O estudo foi concluído com 39 pacientes.

RESULTADOS – Ambas as drogas demonstraram diminuir significativamente a suscetibilidade à oxidação como se pôde ver pelo aumento do “Azo lag” e pela diminuição do “Azo” e “Cu rate” e dos níveis séricos de colesterol total, LDL-C e triglicerídeos. Houve um aumento modesto, mas significativo, nos níveis de HDL-C. Não houve diferença significativa entre as drogas com relação a esses parâmetros.

CONCLUSÕES – O tratamento de pacientes hipercolesterolêmicos, portadores de DAC, por um período de 24 semanas, com fluvastatina ou pravastatina, além da melhora nos níveis lipídicos, reduz a suscetibilidade da LDL à oxidação.

TEMA 32

3º

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM COELHOS HIPERCOLESTEROLÊMICOS TRATADOS COM ATORVASTATINA

Eros Antonio de Almeida, Michiko Regina Ozaki

Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental/Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP, SP

C
O
L
O
C
A
D
O

OBJETIVO – Verificar a ação da atorvastatina na disfunção endotelial, na redução do colesterol plasmático e tecidual e na peroxidação lipídica em coelhos hipercolesterolêmicos.

MATERIAL E MÉTODOS – Foram utilizados 18 coelhos machos da raça Nova Zelândia, pesando entre 3,0 e 3,5 kg. Os animais foram separados em três grupos (n = 6): CN = coelhos normais, CH = hipercolesterolêmicos e CA = tratados com colesterol e atorvastatina. Os animais dos grupos CH e CA receberam dieta enriquecida com colesterol a 1%, por uma semana. Após a dosagem do colesterol plasmático, os animais do grupo CA receberam, por gavagem, atorvastatina na dose de 5,0 mg/dia. Ambos os grupos foram acompanhados por mais sete dias, recebendo dieta hipercolesterolêmica. No final do experimento, os animais foram sacrificados e realizaram-se: dosagens de colesterol plasmático e tecidual e isolamento de DL por ultracentrifugação e verificada a peroxidação lipídica (parede arterial e LDL) pelo TBARS. A função endotelial foi estudada em segmentos de aorta torácica, através de curvas de concentração-efeito, com acetilcolina e nitroprussiato.

RESULTADOS

	CN	CH	CA
RMAX (%)	92,11 ± 6,05	52,63 ± 5,21*	72,31 ± 6,04*
CT (mg/dl)	59,60 ± 5,39	643,50 ± 138,43 *	398,29 ± 201,70*
CTEC (mg/g)	3,57 ± 0,73	5,01 ± 0,87*	3,25 ± 0,50*
MDA (A)	5,20 ± 0,61	8,03 ± 1,29*	3,97 ± 1,11*
LDL (O)	31,21 ± 5,06	40,92 ± 2,16*	26,98 ± 1,68*

RMAX (rel. máx);
CT (col. total);
CTEC (col. tecidual);
A = aorta;
LDL (O) = ldl oxidada.
* p < 0,05.

CONCLUSÕES – A atorvastatina foi capaz de reduzir a disfunção endotelial e o colesterol plasmático e tecidual, assim como a peroxidação lipídica, de modo significativo em coelhos hipercolesterolêmicos.