

**CAMILA GÓES PUK**

Tamanho da HDL e capacidade em receber colesterol, éster de colesterol, fosfolípidos e triglicérides de uma lipoproteína artificial (LDE): estudo em pacientes com transplante cardíaco em tratamento

Tese apresentada a Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Doutor em  
Ciências

SÃO PAULO  
2007

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**CAMILA GÓES PUK**

Tamanho da HDL e capacidade em receber colesterol, éster de colesterol, fosfolípidos e triglicérides de uma lipoproteína artificial (LDE): estudo em pacientes com transplante cardíaco em tratamento

Tese apresentada a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão

SÃO PAULO  
2007

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Puk, Camila Góes

Tamanho da HDL e capacidade em receber colesterol, éster de colesterol, fosfolípidos e triglicérides de uma lipoproteína artificial (LDE) : estudo em pacientes com transplante cardíaco em tratamento / Camila Góes Puk. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Raul Cavalcante Maranhão.

Descritores: 1.Lipoproteínas HDL 2.Transplante de coração 3.Emulsões  
4.Nanopartículas 5.In vitro 6.Estudos de casos e controles

USP/FM/SBD-163/07

A minha irmã, **Juliana**,  
pela companhia e confiança.

À minha afilhada, **Maria Eduarda**,  
pela alegria e ternura, que alegam meus dias.

Aos meus pais, **Walter e Marina**,  
exemplos de honestidade e dedicação,  
pelo amor e apoio incondicionais, que  
permitiram a realização de mais este sonho.

Muito obrigada!

Ao meu marido **Eimarcos**,  
pelo colo nos meus momentos de cansaço,  
pela paciência nos meus momentos de ausência,  
pelo entusiasmo e força nos meus momentos de desânimo,  
e, principalmente, pela confiança e amor.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão, pela confiança no meu trabalho, pelo incentivo, pelos inúmeros ensinamentos e pela consideração com que me orientou.

Ao Dr. Edmar Alcides Bocchi e ao Dra. Silvia Ayubl, pela colaboração imprescindível neste trabalho.

À farmacêutica Ana Cristina Lo Prete, pelas inúmeras discussões sobre o “projeto HDL”, pelo auxílio durante elaboração desta tese e, sobretudo, pela nova amizade.

À biomédica Débora Deus do Laboratório de Metabolismo de Lípidos do InCor-HC-FMUSP, pelas emulsões, pelas inúmeras “análises” e, principalmente, pela amizade.

Ao biólogo Renato Barboza, pelas sugestões, pelo auxílio durante elaboração desta tese e, principalmente, pela velha e eterna amizade.

Às amigas Alexia, Amanda, Carola, Fernanda, Lisa, Sheila, Tatiane, Vanessa, pelas inúmeras ajudas, pelo incentivo, pela companhia e, sobretudo, pela amizade.

Aos colegas e funcionários, do Laboratório de Metabolismo de Lípidos do InCor-HC-FMUSP pelo apoio e pela hospitalidade.

Aos parentes e amigos, pelo incentivo e torcida durante todo o meu percurso.

A todos os pacientes e voluntários que se prontificaram a colaborar com este trabalho, pela confiança e pelo respeito.

# SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	<b>01</b>
Transplante Cardíaco.....	02
Aterosclerose.....	04
Anatomia Patológica e manifestações clínicas da DCT.....	11
Fatores que contribuem para a DCT.....	13
Metabolismo lipídico.....	18
HDL e aterogênese.....	35
Dislipidemias no transplante cardíaco.....	39
Lipoproteínas artificiais.....	40
2. JUSTIFICATIVA.....	<b>43</b>
3. OBJETIVO.....	<b>46</b>
4. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS.....	<b>48</b>
Casuística.....	49
Determinações bioquímicas séricas.....	51
Determinação da atividade da paraoxonase .....	52
Tamanho da HDL.....	54



Preparo da LDE.....	54
Transferência de colesterol, colesterol éster, triglicérides e fosfolípides da LDE para a HDL.....	55
Análise estatística.....	57
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>59</b>
Determinações bioquímicas.....	60
Determinação da atividade da PON 1 e do diâmetro da HDL.....	60
Taxas de transferência de colesterol, colesterol éster, triglicérides e fosfolípides da LDE para a HDL.....	61
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>69</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>84</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>86</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABCA1	“ATP-binding cassette transporter A1”
ACAT	Acetil Coenzima A: Colesterol Acil Transferase
Apo	apolipoproteína
CETP	proteína de transferência de éster de colesterol
DAC	doença arterial coronariana
DCT	doença coronariana do transplante
HDL	lipoproteína de alta densidade
IFN	interferon
IDL	lipoproteína de densidade intermediária
IL	interleucina
IMC	índice de massa corpórea
LCAT	lecitina colesterol acil transferase
LDE	nanoemulsão lipídica de baixa densidade
LDL	lipoproteína de baixa densidade
LH	lipase hepática
LE	lipase endotelial
LLP	lipase lipoproteica
MMPs	Matrix metaloproteinases
NO	óxido nítrico
PLTP	proteína de transferência de fosfolípidos

PON1	paroxonase 1
SR-B1	receptor <i>scavenger</i> classe B tipo I
TNF	fator de necrose tumoral
VLDL	lipoproteína de muito baixa densidade

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Propriedades físicas e composição das principais lipoproteínas.....	20
<b>Tabela 2-</b> Classificação e propriedades das principais apolipoproteínas.....	21
<b>Tabela 3-</b> Concentrações plasmáticas dos lipídios, apolipoproteínas e glicose dos grupos Transplante Cardíaco e Controle.....	65
<b>Tabela 4-</b> Tamanho das partículas de HDL e a medida da atividade da PON1 nos grupos Transplante Cardíaco e Controle.....	66
<b>Tabela 5-</b> Taxas de transferência de colesterol, éster de colesterol, triglicérides e fosfolípides da LDE para a HDL nos grupos Transplante Cardíaco e Controle.....	66
<b>Tabela 6-</b> Correlação entre as taxas de transferência do colesterol ( $^{14}\text{C-CL}$ ) e do éster de colesterol ( $^3\text{H-CE}$ ) radioativos e o tamanho da HDL, a atividade da PON1, o perfil lipídico, a concentração das apolipoproteínas, da glicose e da ciclosporina, a idade, o índice de massa corpórea, a medida da cintura abdominal e o tempo de transplante no grupo Transplante Cardíaco.....	67
<b>Tabela 7</b> Correlação entre as taxas de transferência do triglicérides ( $^3\text{H-TG}$ ) e do do fosfolípide ( $^{14}\text{C-CL}$ ) radioativos e o tamanho da HDL, a atividade da PON1, o perfil lipídico, a concentração das apolipoproteínas, da glicose e da ciclosporina, a idade, o índice de massa corpórea, a medida da cintura abdominal e o tempo de transplante no grupo Transplante Cardíaco.....	68

## RESUMO

PUK, C.G. **Tamanho da HDL e capacidade em receber colesterol, éster de colesterol, fosfolípidos e triglicérides de uma lipoproteína artificial (LDE): estudo em pacientes com transplante cardíaco em tratamento.** São Paulo, 2007. 111p. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo.

Após o primeiro ano de transplante cardíaco (TC) o desenvolvimento da doença coronária do transplante se torna a principal causa de morbidade e mortalidade desses pacientes. Neste período, aproximadamente 40% dos pacientes com (TC) desenvolvem hiperlipidemias que contribuem para a gênese da doença coronária do transplante. Alterações no metabolismo lipídico, entre elas, no metabolismo dos quilomícrons e da lipoproteína de baixa densidade (LDL) já foram reportadas no pós transplante. Por outro lado, a concentração da lipoproteína de alta densidade (HDL) nesses pacientes é ainda controversa. Tem sido reportado que a avaliação somente da concentração da HDL não é o suficiente para avaliar todo o papel protetor, portanto aspectos funcionais da HDL devem ser testados. Neste estudo, a propriedade fundamental da HDL de receber lipídeos das outras lipoproteínas foi avaliada em pacientes com TC, através da lipoproteína artificial (LDE). Foi também avaliado o diâmetro da HDL e a sua enzima antioxidante, a paroxonase 1 (PON1). Foram estudados 20 pacientes com TC e 20 indivíduos normolipidêmicos pareados por sexo, idade e índice de massa corpórea. Amostras de sangue foram coletadas, após jejum de 12hs, para determinação do perfil lipídico, glicose, atividade da PON1, diâmetro da HDL e transferência de lipídeos da LDE para a HDL. A concentração de colesterol total e LDL-colesterol não foram diferentes entre os grupos, enquanto a concentração de HDL-colesterol foi menor no grupo TC ( $p=0.01$ ). A concentração de triglicérides no TC foi aproximadamente 40% ( $p=0.001$ ). A concentração de apo A-I e apo B foram similares entre os grupos. A glicose plasmática está aumentada nos pacientes transplantados ( $p=0.008$ ). O diâmetro da HDL é menor nos pacientes do grupo TC quando comparados ao do grupo controle ( $p=0.047$ ), enquanto a atividade da PON1 não diferiu entre os grupos. A transferência de colesterol e éster de colesterol da LDE para a HDL foi menor em pacientes com TC quando comparados aos controles ( $p= 0,045$  and  $0,003$  respectivamente). Por outro lado, não encontramos diferenças entre os grupos na transferência de triglicérides e fosfolípidos. Os resultados nos mostram que a transferência de colesterol e éster de colesterol está diminuída no TC. Como o éster de colesterol é o principal constituinte do núcleo da HDL, a menor transferência de colesterol para a HDL pode ter contribuído para o menor diâmetro da HDL observado neste grupo. Estas alterações no metabolismo da HDL podem potencialmente desestabilizar o pool de colesterol plasmático e o transporte reverso de colesterol. Este achado pode contribuir para o acelerado processo aterosclerótico que frequentemente ocorre nestes pacientes.

## **SUMMARY**

**PUK, C.G. HDL size and ability of acceptance cholesterol, cholesteryl ester, phospholipids and triglycerides from an artificial lipoprotein (LDE): study with heart transplantation patients in treatment. São Paulo, 2007. 111p. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo.**

After the first year from the transplantation procedure transplant coronary heart disease becomes a major complication and the leading cause of late morbidity and mortality of those patients. After the first year, roughly 40% of heart transplantation (HT) patients develop hyperlipidemias what is implicated in the genesis of transplant coronary heart disease. Alterations in plasma lipid metabolism such as disturbed chylomicron and low-density lipoprotein (LDL) metabolism were also reported. On the other hand, levels of high-density-lipoprotein (HDL) cholesterol are controversy in those patients. It has been perceived that the estimation of the lipoprotein concentration does not suffice to evaluate the overall HDL protective role and that the functional aspects of the lipoprotein should be tested. In this study, the fundamental property of HDL to receive lipids from other lipoproteins modeled by a artificial lipoprotein (LDE) was tested in HT patients, together with size and the HDL-associated antioxidant paroxonase 1 (PON 1). We studied 20 heart transplantation patients and 20 healthy normolipidemic subjects paired for sex, age and body mass index. Blood samples were collected after 12h fasting, for determination plasma lipids, glucose, paroxonase 1 activity, HDL size and transfer of lipids from LDE to HDL. The total cholesterol and LDL cholesterol concentration did not differ in the two groups, whereas HDL cholesterol was smaller in HT ( $p=0.01$ ). Triglycerides were roughly 40% greater than those of the controls ( $p=0.001$ ). Apo A-I e apo B concentration values were similar comparing HT patients with controls. Plasma glucose was greater in HT than in controls ( $p=0.008$ ). HDL particle diameter was smaller in HT patients then in controls ( $p=0.047$ ), whereas the activity of PON 1 is not different in both groups. The transfer of cholesterol and cholesteryl ester from LDE to HDL were smaller in HT patients than in controls ( $p= 0.045$  and  $0.003$ , respectively). On the other hand, there was no difference in the transfer of triglycerides and phospholipids between HT patients and controls. The results showed that the acceptance of cholesterol and cholesteryl esters by the HDL fraction is diminished in HT. Since cholesteryl ester constitute most of the HDL core and cholesterol is transformed in cholesteryl ester, decreased acceptance of both cholesterol from other lipoprotein particles may account for the smaller HDL particle diameter found in the HT patient group. These alterations in HDL metabolism can potentially destabilizing the plasma cholesterol pool and the reverse cholesterol transport. This finding can contribute for the accelerated atherosclerotic process that commonly occurs in those patients.

---

# 1 . INTRODUÇÃO

---

# 1 . INTRODUÇÃO

## **Transplante cardíaco**

A técnica de transplante cardíaco tem sido empregada como uma alternativa de tratamento da insuficiência cardíaca terminal e, desde o seu surgimento, mais de 50.000 procedimentos já foram realizados em todo o mundo (RADOVAN B *et al.*,1999). Embora, no início tenha sido aplicada espaçadamente, devido às complicações pós-operatórias, após a introdução de drogas que possibilitaram o melhor controle da rejeição e das infecções, a técnica de transplante cardíaco permitiu o aumento da sobrevida e a melhora da qualidade de vida dos pacientes a ela submetidos (LOURES *et al.*, 1986).

No final dos anos 90, o índice de sobrevida ao primeiro ano de transplante já era de aproximadamente 85% (DENG, 2002). Mais de 48% dos pacientes submetidos ao transplante cardíaco sobrevivem aos 10 primeiros anos e 22% sobrevivem aos 17 primeiros anos pós-transplante cardíaco (FRAUND *et al.*, 1999). Segundo alguns estudos (RADOVAN, *et al.*, 1999; RAMZY *et al.*, 2005) a sobrevida média estimada para esses pacientes é de 9 anos. Este conjunto de dados valida a técnica de transplante cardíaco como uma boa opção no tratamento de pacientes com avançada falência cardíaca.

---



Nos primeiros meses que sucedem à cirurgia, apesar do advento de novas drogas supressoras, os principais responsáveis pelas causas de morbidade e mortalidade destes pacientes são os episódios de rejeição e de infecção (STOLF *et al*, 2000). Estes dois episódios, rejeição e infecção, estão intimamente ligados. Para o maior controle da rejeição se faz necessário o uso de imunossupressores e a frequência e a intensidade dos processos infecciosos estão diretamente relacionados ao grau de imunossupressão necessário para prevenir os episódios de rejeição (UIP, *et al*, 1995; STOLF, *et al*, 2000).

A médio e longo prazo, os principais obstáculos encontrados para sobrevida desses pacientes são as neoplasias e, mais frequentemente, a doença coronária do transplante (DCT) (BOCHI *et al*, 1994; RADOVAN B., 1999; BACAL *et al.*, 2000). A DCT é um processo de obstrução aterosclerótica acelerada das artérias do coração transplantado. Após o primeiro ano pós-operatório a DCT é a complicação que representa a principal causa de morbidade e de mortalidade advinda do procedimento (GAO *et al.*, 1990; BRUNNER-LA ROCCA *et al.*, 1998; BACAL *et al.*, 2000). A incidência da DCT aumenta aproximadamente 10% a cada ano após a cirurgia, e 50% dos pacientes transplantados apresentam evidências de DCT após cinco anos de transplante (PARK *et al.*, 1996; BACAL *et al.*, 2000). No entanto, ao se utilizar técnicas mais sensíveis como a de ultrasonografia intravascular, é possível detectar a presença da vasculopatia em 75% dos pacientes após 3 anos do transplante

(RAMZY *et al*, 2005). Em estudo realizado no InCor-HC-FMUSP com 24 pacientes submetidos a transplante cardíaco entre os anos de 1985 e 1991, demonstrou-se a presença de DCT em 44,4% dos pacientes no final do quarto ano de transplante (FIORELLI *et al*, 1994).

Portanto, o processo aterosclerótico ligado ao transplante cardíaco é uma limitação muito importante no êxito do procedimento a médio e longo prazo.

### **Aterosclerose**

A aterosclerose é um processo inflamatório dinâmico do endotélio em resposta à injúria arterial (NOLL, 1998). O endotélio é uma camada celular contínua, que separa o sangue da parede dos vasos e muito especializado metabolicamente. As células do endotélio secretam uma grande variedade de moléculas ativas e por possuírem permeabilidade seletiva também são uma importante barreira à passagem de células e proteínas (HUNT, 2000; KAPERONIS *et al*, 2006). Uma das importantes moléculas ativas produzidas e secretadas pelo endotélio é o óxido nítrico (NO), um potente oxidante e vasodilatador endógeno, produzido pela fosforilação da enzima endotelial NO-sintetase (GONZALES *et al*, 2003; FALK *et al.*, 2006). Além de ser responsável pela manutenção do tônus vascular, o NO inibe a proliferação de células musculares lisas e a peroxidação dos lipídeos e diminui a adesão de macrófagos e plaquetas ao endotélio (BARON, 1999). Portanto, o endotélio é responsável pelo

controle de importantes funções como a de provocar vaso dilatação, inibir a migração e a adesão de leucócitos e a migração e a proliferação de células musculares lisas, participando ativamente das reações inflamatórias e imunes, além de inibir a adesão e a agregação plaquetária e, conseqüentemente, a coagulação. (GONZALES *et al*, 2003; KAPERONIS *et al*, 2006).

O primeiro passo para o desenvolvimento da lesão aterosclerótica é a presença de disfunção no endotélio cujo primeiro e mais importante marcador é a redução na atividade do NO. (HUNT, 2000; KAPERONIS *et al*, 2006). A disfunção endotelial causa injúria no endotélio, altera sua homeostase e, conseqüentemente, afeta a sua permeabilidade, a vaso constrição e a coagulação. Esse conjunto de alterações desencadeia uma resposta inflamatória e imunológica compensatória do endotélio, que pode levar ao desenvolvimento da placa aterosclerótica (ROSS, 1999; KAPERONIS *et al*, 2006). São vários os estímulos capazes de causar disfunção endotelial e entre eles podemos citar: a presença de lipoproteínas nas suas formas modificadas, por possuírem efeitos deletérios sobre o endotélio e células musculares lisas; a presença de hipertensão, por aumentar a síntese protéica e causar hipertrofia do músculo liso; a presença de hiperglicemia por causar glicação de macromoléculas, inclusive lipoproteínas; a presença de tecido adiposo, principalmente visceral, por possuir ação pró-inflamatória; a presença de altas concentrações de homocisteína, por ser tóxico ao endotélio e pró-

trombótica e a presença de agentes infecciosos, principalmente o citomegalovírus, a *Escherichia coli* e a *Clamídia pneumoniae* por produzirem estímulos inflamatórios (ROSS, 1999; IHARA *et al.*, 2003; KAPERONIS *et al.*, 2006).

As diferentes formas de injúria levam as células endoteliais a expressarem em sua superfície moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) que aumentam a aderência do endotélio a leucócitos e plaquetas, assim como aumentam a permeabilidade do endotélio a lipoproteínas e outros constituintes plasmáticos. A injúria também induz o endotélio a apresentar propriedades pró-coagulantes e a produzir moléculas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento (HEGELE, 1996; ROSS, 1999).

Nem sempre, a resposta inflamatória não neutraliza de forma efetiva os agentes causadores da injúria. Nesse caso, ocorre estímulo à proliferação de células musculares lisas e à migração de monócitos e linfócitos T, pelo aumento na concentração de uma ou mais moléculas de adesão e de moléculas quimiotáticas (ROSS, 1999; FALK, 2006).

Ao migrarem para o sítio da lesão, os monócitos e linfócitos se aderem ao endotélio e penetram na íntima arterial, auxiliados por várias moléculas quimiotáticas. Uma vez na íntima, os monócitos se diferenciam em macrófagos e passam a expressar receptores do tipo *scavenger* que são capazes de reconhecer e internalizar lipoproteínas modificadas, como por exemplo, a lipoproteína de baixa densidade

oxidada (LDL-oxidada) (LUSIS *et al.*, 2004; KAPERONIS *et al.*, 2006; FALK, 2006). Como estes receptores não são reguladas pelo acúmulo de colesterol intracelular (mecanismo de retroalimentação negativa), a constante captação das lipoproteínas faz com que no espaço subendotelial os macrófagos se tornam repletos de lipídios, convertendo-se em células espumosas (STEINBERG, 1990; FALK, 2006). Neste estágio a lesão apresenta-se sob a forma de estria gordurosa, caracterizada pela presença de células espumosas e linfócitos T, ambos situados abaixo da monocamada do endotélio. (KAPERONIS *et al.*, 2006).

Além de contribuir para a formação das células espumosas, a LDL-oxidada também auxilia na ampliação da resposta inflamatória por ser quimiotáxica e, por conseqüência, capaz de atrair mais monócitos para o sítio da lesão, capaz de estimular as células endoteliais na produção de moléculas pró-inflamatórias como proteínas quimiotáxicas (IL-2, TNF, IL-6), moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1 e selectinas) e enzimas que promovem estresse oxidativo. (ROSS, 1999; GONZALES *et al.*, 2003). Além disso, a LDL-oxidada capturada pelos macrófagos também auxilia na amplificação da resposta inflamatória por ativar as células espumosas, que passam a produzir citocinas (IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ ), enzimas proteolíticas e fatores de crescimento (HUNT, 2000).

Outra etapa importante deste processo inflamatório é a ativação do linfócitos T pelos macrófagos que exacerbam a resposta imunológica,

---

criando um círculo vicioso em que há o aumento da produção de moléculas pró-inflamatórias e aumento do recrutamento celular para o sitio da lesão. O aumento da resposta faz com que seja formada uma densa matriz extra-celular, principal característica da placa de ateroma (ROSS, 1999; KAPERONIS *et al*, 2006).

Neste estágio, ocorre também perda de propriedades anti-coagulantes do endotélio e aparecimento de um estado pró-coagulante que se manifesta pelo aumento de adesão e agregação plaquetária, pela diminuição da meia-vida das plaquetas, pelo acréscimo na secreção do inibidor do ativador de plasminogênio e, conseqüente, decréscimo da secreção tecidual do ativador de plasminogênio (GONZALES *et al*, 2003). Quando ativadas, as plaquetas também contribuem na ampliação da resposta imunológica pela liberação de substâncias que aumentam a permeabilidade do endotélio e fatores que ativam o complemento e, portanto, atraem leucócitos (ROSS, 1999).

Nesse processo inflamatório crônico, forma-se um ciclo de acúmulo de células mononucleares, migração de células musculares lisas e formação de tecido fibroso (ROSS, 1999). Caracteriza-se assim a formação de um ateroma típico constituído por capa fibrosa e núcleo com tecido necrótico e lipídios. Nesse ponto do processo, a artéria não consegue mais compensar a dilatação, a lesão invade o lúmen gradativamente e altera o fluxo sanguíneo e a elasticidade das artérias (ROBBINS, 1983; COTRAN *et al.*, 1999; KAPERONIS *et al*, 2006).

---

É possível, portanto, caracterizar a aterosclerose como proliferação celular acompanhada de acúmulo de lipídios e que, com o seu desenvolvimento progressivo, tende a ocupar a luz arterial. Embora o estreitamento luminal causado pela instalação da placa aterosclerótica contribua para as manifestações clínicas da doença, o desenvolvimento de um trombo arterial sobreposto à placa com ruptura é o responsável pela maioria das manifestações agudas e potencialmente letais da doença (IHARA *et al.*, 2003). Lesões estáveis avançadas usualmente possuem uma densa e uniforme capa fibrosa. A ruptura da capa fibrosa geralmente ocorre em locais onde, além da inflamação, há um núcleo rico em lipídeos extracelulares, principalmente colesterol e seus ésteres, e uma capa fibrosa fina infiltrada por células espumosas, por serem locais mais instáveis (IHARA *et al.*, 2003, FALK, 2006). A formação do núcleo rico em lipídeos extracelulares ocorre durante a progressão da aterosclerose, onde células endoteliais, macrófagos e células musculares lisas morrem por apoptose ou necrose e liberam seu conteúdo lipídico. Além disso, lipoproteínas aterogênicas podem se acumular na camada íntima e compor o núcleo lipídico da placa sem terem sido primeiramente internalizadas pelas células espumosas (FALK, 2006). Quanto à ruptura da capa fibrosa, sua desintegração sofre influência dos linfócitos T ativados, que estimulam macrófagos a produzir enzimas proteolíticas, as “matrix metalloproteinases” (MMPs) (KAPERONIS *et al.*, 2006). Estas enzimas fazem parte de uma família

de enzimas especializadas em degradar os constituintes de matriz extracelular, capazes de degradar a capa fibrosa e o tecido conjuntivo dentro da placa, diminuindo a resistência da capa, favorecendo a sua desintegração, erosão ou ruptura (IHARA *et al.*, 2003). Além de estimular macrófagos, os linfócitos T produzem IFN- $\gamma$  que é capaz de inibir a síntese de colágeno pelas células musculares lisas, limitando assim a deposição de novo colágeno sobre a capa fibrosa, a fim de reforçá-la (KAPERONIS *et al.*, 2006). A injúria da capa fibrosa, que separa o núcleo lipídico do sangue circulante, causa exposição do tecido subendotelial altamente trombogênico, com subsequente aderência de plaquetas, formação de fibrina e trombose local. A trombose causa obstrução do lúmen que pode resultar em isquemia ou tromboembolismo (HUNT, 2000).

A aterosclerose é um processo multifatorial influenciado por fatores predisponentes como história familiar positiva, sexo masculino, idade a partir da quinta década, hipertensão arterial, diabetes melito, pós-menopausa, sedentarismo, tabagismo e condições de estresse (GRUNDY, 1990; YLÄ-HERTTUALA *et al.*, 1996; LUSIS *et al.*, 2004; KAPERONIS *et al.*, 2006). Altas concentrações de colesterol, principalmente da LDL-colesterol, e baixas concentrações da HDL-colesterol, são um dos principais fatores de risco para aterosclerose (ROSS, 1999; LUSIS *et al.*, 2004; KAPERONIS *et al.*, 2006).

---



### **Anatomia patológica e manifestações clínicas da DCT**

Embora a DCT seja um processo aterosclerótico, esta doença difere da aterosclerose não relacionada ao transplante em vários aspectos. A lesão típica da DCT é caracterizada pela hiperplasia intimal fibrosa, concêntrica, difusa e distal que afeta toda a extensão das artérias coronárias e inclusive seus ramos periféricos, podendo ocasionalmente acometer também veias coronárias (GAO *et al.*, 1989; SCHMID *et al.*, 1997; RAMZY *et al.*, 2005). O contrário ocorre na doença arterial coronariana (DAC), que apresenta lesões excêntricas, focais e proximais das principais artérias coronárias epicárdicas (RAMZY *et al.*, 2005). Na maioria dos casos de DCT a camada elástica não se encontra afetada, ao contrario do que ocorre com a DAC não relacionada ao transplante, em que a camada elástica é afetada (BOCCHI *et al.*, 1994; SCHMID *et al.*, 1997; RAMZY *et al.*, 2005). Na DCT, o envolvimento da camada íntima arterial varia com o tempo de evolução após o transplante e com a severidade da doença, podendo ocorrer espessamento com acúmulo de células musculares lisas e células espumosas. Nos estágios iniciais da DCT há envolvimento de linfócitos e plasmócitos, freqüentemente o endotélio se encontra intacto e não há trombos plaquetários. O espessamento na camada íntima ocorre pela presença de células musculares lisas modificadas, além de células espumosas. Com a progressão da doença, o colesterol vai se acumulando e sendo depositado sob a forma de cristais, gerando um

padrão difuso e não em placas, tal como ocorre na DAC (BOCCHI *et al.*, 1994). Raramente ocorre calcificação, em contraste com o que ocorre na DAC habitual, onde as lesões contem cálcio (BRUNNER-LA ROCCA *et al.*, 1998, SCHMID *et al.*, 1997; RAMZY *et al.*, 2005).

As diferenças entre a doença coronária habitual e a relacionada ao transplante não se resumem a alterações histológicas. Também existem diferenças quanto aos achados clínicos. A DCT acomete pacientes de todas as idades, incluindo crianças e tende a se desenvolver rapidamente, enquanto a DAC ocorre mais freqüentemente em indivíduos de idades avançadas e se desenvolve em muitos anos (SCHMID *et al.*, 1997). Diferentemente dos sintomas apresentados na DAC, onde os pacientes costumam apresentar dor precordial, a maioria dos pacientes acometidos pela DCT não recuperam nenhuma inervação no coração e, portanto, não apresentam angina. Esses pacientes geralmente apresentam infarto pequeno, silencioso, difuso e múltiplo, provavelmente por ser resultante de oclusões de pequenos vasos, que se manifestam com a insuficiência cardíaca. Os pacientes acometidos pela DAC habitual apresentam oclusões em artérias maiores com conseqüente infarto circunscrito que afeta grandes áreas (BOCCHI *et al.*, 1994; SCHMID *et al.*, 1997).

---

### **Fatores que contribuem para o desenvolvimento da DCT**

Vários estudos têm estabelecido que a hiperlipidemia é um fator de predisposição para o desenvolvimento da DCT (GAO *et al.*, 1988; PARAMESHWAR *et al.*, 1996; SCHMID *et al.*, 1997; PERRAULT *et al.*, 2000). Em alguns estudos foi encontrada correlação entre a DCT e o aumento dos níveis plasmáticos de colesterol total e de LDL-colesterol (HESS *et al.*, 1983; GAO *et al.*, 1988). Winters *et al.* (1990) e Perrault *et al.* (2000) demonstraram que o estreitamento do lúmen em artérias coronárias de pacientes submetidos a transplante cardíaco foi significativamente maior naqueles com aumento de colesterol total e triglicérides, sugerindo que a hiperlipidemia possui um importante papel na evolução da DCT. Entretanto, alguns estudos não encontraram correlação entre a incidência de DCT e níveis plasmáticos de colesterol (OLIVARI *et al.*, 1989; b-MEHRA *et al.*, 1997; BACAL *et al.*, 2000).

A hipercolesterolemia freqüentemente encontrada nos pacientes transplantados pode estar relacionada ao regime de imunossupressão utilizado após a cirurgia de transplante (BALLANTYNE *et al.*, 1989; MACMANUS *et al.*, 1995; BELLOTTI *et al.*, 1996; VAZIRI *et al.*, 2000; RAMZY *et al.* 2005). A ciclosporina, um imunossupressor freqüentemente utilizado na rotina dos transplantes após a década de 80, é um polipeptídeo cíclico de origem fúngica, lipofílico, hepatotóxico que pode interferir no metabolismo das lipoproteínas (WASAN *et al.*, 2002; GARCIA *et al.*, 2004 LINDENFELD *et al.*, 2004). No plasma a

ciclosporina se encontra associada às lipoproteínas, principalmente a LDL e HDL (KAHAN *et al.*, 1989; WASAMN *et al.*, 2002) Segundo Wasan *et al* (2002) o aumento na concentração LDL-colesterol, encontrado com o uso desse imunossupressor, se deve ao fato da ciclosporina diminuir a internalização (endocitose) da LDL, sem alterar a afinidade da lipoproteína pelo seu receptor, assim como o número de receptores e seus sítios de ligação com a LDL. Outro grupo (WU *et al.*, 1999) estudou a dislipidemia induzida pelo uso de ciclosporina e encontrou, em modelo animal, um aumento na secreção hepática da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL).

A ciclosporina contribui também por estar envolvida com o aumento de peroxidação lipídica em pacientes submetidos a transplante cardíaco (CHANCERELLE *et al.*, 1991; KASISKE, 1998; VENKITESWARAN *et al*, 2001). Com isso, as lipoproteínas plasmáticas, principalmente a LDL, sofrem modificações químicas e estruturais e não são mais reconhecidas pelos seus receptores específicos e sim pelos receptores scavengers dos macrófagos. Os níveis plasmáticos elevados de LDL-oxidada se correlacionaram com a extensão da DCT (HOLVOET *et al.*, 1998). Desta maneira, a ciclosporina pode estar relacionada com a DCT, visto que as lipoproteínas modificadas participam do processo aterogênico.

A hipertensão é outro fator que contribui para o desenvolvimento da DCT. A hipertensão em pacientes transplantados pode estar tanto

presente desde o estado pré-operatório, como também pode se desenvolver secundariamente no pós-operatório, neste caso devido ao regime de imunossupressão adotado (BACAL *et al.*, 2000; RAMZY *et al.*, 2005). Os imunossupressores, como a ciclosporina e o tacrolimus, por exemplo, são nefrotóxicos e causam alterações glomerulares, com conseqüente redução da filtração e aumento da resistência vascular intra-renal (BACAL *et al.*, 2000; LINDENFELD *et al.*, 2004; GARCIA *et al.*, 2004). Uma vez instalada, a hipertensão contribui para o desenvolvimento da DCT promovendo hiperplasia da camada íntima por estimular o crescimento de células musculares lisas. Além disso, a hipertensão aumenta os níveis de angiotensina II, produto do sistema renina-angiotensina. A angiotensina II aumenta a formação de peróxido de hidrogênio e radicais livres. Esses produtos oxidativos aumentam a formação de lipoproteínas oxidadas e a adesão de leucócitos ao endotélio e também bloqueiam a formação de NO pelas células endoteliais (RAMZY *et al.*, 2005; KAPERONIS *et al.*, 2006).

Alguns estudos têm encontrado uma correlação positiva entre o índice de massa corpórea (IMC) dos pacientes pós-transplante e a incidência de DCT (WINTERS *et al.*, 1990; BACAL *et al.*, 2000). O uso de imunossupressores, principalmente corticoesteróides, também pode contribuir para o ganho de peso e este seria mais uma contribuição desses medicamentos para o desenvolvimento da DCT.

---

A doença de base que levou ao transplante é outro fator que contribui para a DCT. Pacientes que tiveram DAC como doença de base, apresentaram maior frequência de hiperlipidemia pós-transplante, quando comparados a aqueles que tiveram doença não isquêmica (GRADY *et al.*, 1991; LAUFER *et al.*, 1992), provavelmente devido a alterações lipídicas pré-existentes ao transplante.

Outra alteração freqüentemente encontrada em pacientes submetidos a transplante é o nível aumentado de homocisteína (AMBROSI *et al.*, 1998; FODINGER; SUNDER-PLASSMANN, 2001). Alguns estudos demonstraram que a hiperhomocisteinemia acomete cerca de 80% dos pacientes com transplante e esse aumento da homocisteína causa danos às células endoteliais por diversos mecanismos. Assim como acontece na DAC, altas concentrações de cisteína causam redução na produção endotelial de NO, diminuem a resposta do endotélio aos vasodilatadores e aumentam a expressão de fatores pró-coagulantes e colágeno (ROSS, 1999; RAMZY *et al.*, 2005), fatores conhecidamente aterogênicos.

Infecções, causadas por patógenos, principalmente o citomegalovírus e *Clamidia pneumoniae*, são outros estímulos conhecidos para o desenvolvimento da DCT (RAMZY *et al.*, 2005). A infecção causada por citomegalovírus tem sido associada tanto à presença de DAC quanto à presença de DCT. Estudos demonstraram que no grupo de pacientes transplantados que tiveram infecção causada por

citomegalovírus, houve um aumento de três vezes na frequência da DCT (RAMZY *et al.*, 2005). O citomegalovírus é capaz de infectar células endoteliais e células musculares lisas, afetar a atividade metabólica celular, induzir acúmulo de lipídios, inibir a produção de matriz protéica e a adesão da célula endotelial à membrana basal e pode, também, iniciar respostas imunológicas adaptativas que terminam por agredir o endotélio (LOEBE *et al.*, 1990; BOCCHI, *et al.* 1994; BACAL *et al.*, 2000). A incidência de infecção por citomegalovírus em pacientes submetidos a transplante cardíaco varia de 30 a 100% dependendo dos aspectos sociais e culturais de cada país, sendo que no Brasil a incidência chega a aproximadamente 90% (BACAL *et al.*, 2000)

O impacto da idade do doador no desenvolvimento da DCT é ainda controverso, embora estudos mais recentes tenham demonstrado uma significativa influência. Brunner-La-Rocca *et al.* (1998) demonstraram existir uma correlação entre doadores com idade maior que 40 anos e a presença da DCT. Essa correlação positiva se deve provavelmente porque doadores mais velhos apresentam com mais frequência lesões coronárias, mesmo que mínimas (SCHMID *et al.*, 1997; BRUNNER-LA ROCCA *et al.*, 1998). Quanto ao acréscimo na idade do receptor, não há influência para o desenvolvimento da DCT (SCHMID *et al.*, 1997).

O tabagismo também é tido como um dos fatores que contribuem para a evolução da DCT (BRUNNER-LA ROCCA *et al.*, 1998).

---

### **Metabolismo lipídico**

Os lipídios são um grupo heterogêneo de compostos insolúveis em água, que podem ser divididos em quatro grupos principais: ácidos graxos, triglicérides, fosfolípides e o colesterol. Devido a sua característica hidrofóbica, quando presentes na corrente sangüínea, naturalmente formam estruturas organizadas, macroagregados moleculares, denominados lipoproteínas (DAVIS et al., 1996; BACHORIK *et al*, 1999).

As lipoproteínas, unidades funcionais de transporte de lipídios na corrente sangüínea, têm forma esférica e são compostas por núcleo lipídico hidrofóbico, constituído, principalmente, por éster de colesterol e triglicérides, envolto por uma monocamada hidrofílica composta por fosfolípides, colesterol e proteínas (EISENBERG; LEVI, 1995). Seus componentes protéicos são denominados apolipoproteínas e se associam à lipoproteína por interações não covalentes (SCHAEFFER *et al.*, 1978).

As apolipoproteínas desempenham importante papel na solubilização e estabilização estrutural das lipoproteínas, modulam o metabolismo lipoprotéico ao atuarem como ativadores e bloqueadores enzimáticos e, por fim, mediam a captação celular das lipoproteínas por receptores específicos (SCHAEFFER *et al.*, 1978). A classificação das apolipoproteínas é feita de acordo com uma nomenclatura alfa-

---



numérica: apos A-I, A-II e A-IV, apos B-100 e B-48, apos C-I, C-II e C-III, apo D, apo E e apo (a) (SCHAEFFER *et al.*, 1978).

As lipoproteínas se diferem quanto à composição (diferenças quantitativas e qualitativas dos lipídios e apolipoproteínas), tamanho e mobilidade eletroforética. A sua classificação pode ser feita por ultracentrifugação em gradiente de densidade, ou de acordo com a sua migração eletroforética em acetato de celulose ou gel de agarose (LEE *et al.*,1970; CHAPMAN *et al.*,1981). As quatro maiores classes de lipoproteínas plasmáticas são: quilomícron, VLDL, LDL e HDL. Existem duas menores classes de lipoproteínas que são: lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e lipoproteína (a) (SCARTEZINI *et al.*, 2003).

As propriedades físicas e a composição das principais lipoproteínas estão resumidas na tabela 1 e a classificação e as propriedades das principais apolipoproteínas estão resumidas na tabela 2.

---

**Tabela 1**– Propriedades físicas e composição das principais lipoproteínas

	QM	VLDL	IDL	LDL	HDL	Lp (a)
Tamanho (nm)	75-1200	30-70		18-30	5-12	25-30
Densidade (g/ml)	< 0,95	0,95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,21	1,045-1,080
Mobilidade Eletroforética	Origem	Pré- $\beta$	Entre $\beta$ e pré- $\beta$	$\beta$	$\alpha$	Pré- $\beta$
Triglicérides (%)	80-95	45-65	Aprox. 32	4-8	2-7	Semelhante a LDL
Fosfolípides (%)	3-6	15-20	Aprox. 21	18-24	36-32	Semelhante a LDL
Colesterol (%)	1-3	4-8	Aprox. 8	6-8	3-5	Semelhante a LDL
Ester de colesterol (%)	2-4	16-22	Aprox. 23	45-50	15-20	Semelhante a LDL
Proteínas (%)	1-2	6-10	Aprox. 16	18-22	45-55	27
Principais Apos	A-I, B-48, C-I, C-II, C-III	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100, E	B-100	A-I, A-II	(a), B-100

Abreviaturas: QM= quilomícron, VLDL= lipoproteína de muito baixa densidade, LDL= lipoproteína de baixa densidade, HDL= lipoproteína de alta densidade, Aprox.= aproximadamente

Adaptado de BACHORICK *et al.*, 1999

**Tabela 2-** Classificação e propriedades das principais apolipoproteínas

Apolipoproteínas	PM (kD)	Lipoproteína carreadora	Função
A-I	29	Quilomícron, HDL	Ativar a LCAT, Estimular o efluxo de colesterol Mediar a ligação da HDL com SR-B1 e ABCA1
A-II	17,4	HDL	Inibição da LH Estimular o efluxo de colesterol
A-IV	44,5	Quilomícron, HDL	Ativar a LCAT, Modular LLP, Estimular o efluxo de colesterol
B-48	240,8	Quilomícron	Secreção de lípidos do intestino sob a forma de QM
B-100	512,7	VLDL, IDL, LDL	Secreção de lípidos do fígado sob a forma de VLDL, Captação hepática da IDL e LDL
C-I	6,6	Quilomícron, VLDL, HDL	Ativar a LCAT , Inibir LH, Inibir a captação hepática das lipoproteínas ricas em TG
C-II	8,9	Quilomícron, VLDL, HDL	Ativar LLP, Inibir LH, Inibir a captação hepática das lipoproteínas ricas em TG
C-III	8,8	Quilomícron, VLDL, HDL	Inibir LLP, Inibir LH, Inibir a captação hepática das lipoproteínas ricas em TG
E	34,1	Quilomícron, VLDL, HDL	Ativar a LCAT, ativar LH, Estimular o efluxo de colesterol Captação hepática de QMr, IDL e HDL
(a)	187 a 662	Lp (a)	Desconhecida

Abreviaturas: QM= quilomícron, QMr= remanescente de quilomícron, VLDL= lipoproteína de muito baixa densidade, LDL= lipoproteína de baixa densidade, IDL= lipoproteína de densidade intermediária, HDL= lipoproteína de alta densidade, LCAT= lecitina colesterol acil-transferase, LH= lípase hepática, LLP= lípase lipoproteica

Adaptado de SCARTEZINI *et al*, 2003 e WANG; BRIGGS, 2004

O transporte dos lipídios na circulação sanguínea pode ser conceitualmente dividido em duas vias principais: o transporte exógeno, que corresponde à via de transporte dos lipídios provenientes da dieta; e o transporte endógeno, que corresponde ao transporte dos lipídios de origem hepática e, além disso, o transporte reverso do colesterol que corresponde ao transporte do colesterol de tecidos extra-hepáticos para o fígado (BROWN *et al.*, 1981).

### Transporte Exógeno

Devido a sua natureza geralmente hidrofóbica, os lipídios requerem processos complexos para sua digestão e absorção.

O transporte dos lipídeos provenientes da dieta se inicia com a síntese hepática dos quilomícrons. A quantidade, o tamanho e a composição do quilomícron secretado dependem do aporte e da natureza dos lipídios absorvidos (GLICKMAN *et al.*, 1983). O diâmetro do quilomícron secretado varia de 75 a 1200 nm, sua densidade é de aproximadamente 0,95 g/ml, sua mobilidade eletroforética é nula e seu componente estrutural é a apo B-48 (BACHORICK *et al.*, 1999; BIGGERSTAFF, WOOTEN; 2004).

Após sua secreção nos capilares linfáticos intestinais, o quilomícron interage com outras lipoproteínas presentes na linfa, principalmente com a HDL (HAVEEL *et al.*, 1973; SCHAEFER *et al.*, 1982).

---

Na circulação os quilomícrons interagem com outras lipoproteínas e troca seus componentes de superfície por colisões com outras lipoproteínas, principalmente a HDL (PATSCHE, 1998; LEWIS; RADER, 2006). Como resultado dessas interações, o quilomícron recebe apo C e apo E, doa apo A-I e apo A-IV e perde fosfolípidos e colesterol (TALL *et al.*, 1982; HAVEL *et al.*, 1988; BORENSZTAJN *et al.*, 1988). O quilomícron transfere triglicérides para a HDL e esta transfere éster de colesterol para o quilomícron pela ação da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) (LEWIS; RADER, 2006). Esta transferência de lipídios é parte de um mecanismo denominado transporte reverso de colesterol.

Simultaneamente a essas trocas, o quilomícron sofre intensa catabolização, caracterizada pela hidrólise dos triglicérides contidos no seu núcleo. Essa hidrólise ocorre pela ação da enzima lipase lipoprotéica (LLP) que se encontra ligada à membrana basal das células endoteliais por meio de um glicosaminoglicano, o sulfato de heparan (CHENG *et al.*, 1981; VILARO *et al.*, 1988). A apo C-II, presente no quilomícron, ativa a LLP e inicia o processo de hidrólise dos triglicérides, que resulta na liberação de ácidos graxos livres e monoglicerídeos e glicerol. Os ácidos graxos livres são a seguir oxidados para geração de energia ou são reesterificados e armazenados em tecido muscular e adiposo (KRAUSS *et al.*, 1973; BROWN *et al.*, 1981; ECKEL, 1989; KWITEROVICH, 2000).

A ação da LLP é interrompida quando cerca de 70 a 90% dos triglicérides são hidrolisados. A apo C-III, um modulador fisiológico dessa enzima, que também está presente no quilomícron, bloqueia a ativação da LLP (WANG *et al.*, 1985). Além da ação da apo C-III, o excesso dos produtos de degradação do triglicérides diminui a afinidade entre a enzima e a lipoproteína, o que facilita o retorno do quilomícron à circulação (CRYER, 1981). Juntamente com a perda dos triglicérides, ocorre diminuição dos componentes de superfície: o fosfolípides, o colesterol e as apolipoproteínas, que são transferidos para a HDL ou dão origem à partículas precursoras desta lipoproteína (EISENBERG, 1984; WANG; BRIGGS, 2004). O processo de catabolização do quilomícron na corrente sangüínea é muito rápido, o que lhe confere meia-vida plasmática curta, de quatro a cinco minutos (BROWN *et al.*, 1981; DAVIS *et al.*, 1996). A partícula resultante do catabolismo do quilomícron apresenta um diâmetro menor (30 a 80 nm) e é denominada remanescente de quilomícron (WINDLER *et al.*, 1988; KWITEROVICH, 2000). Esse remanescente de quilomícron tem seu conteúdo de triglicérides diminuído quando comparado com o quilomícron, mas o éster de colesterol não é alterado de forma significativa. Ocorreu perda de apo A-I e apo C, mas a afinidade do remanescente pela apo E é mantida (HAVEL & HAMILTON, 1988).

A catabolização do quilomícron com a conseqüente formação de seu remanescente possibilita que seu reconhecimento pelas células

parenquimatosas hepáticas, o que não ocorria com o seu precursor. No fígado, a captação do remanescente de quilomícron ocorre pela sua ligação a receptores específicos que reconhecem a apo E (receptor E ou receptor de remanescente) situados principalmente na superfície sinusoidal dos hepatócitos (BROWN, 1981; KWITEROVICH, 2000).

Após a captação hepática, o remanescente de quilomícron é degradado e libera ácidos graxos, glicerol, aminoácidos e colesterol. Este último pode ser excretado na bile na forma de ácidos biliares ou pode ser utilizado para a síntese de membranas ou ainda pode integrar as lipoproteínas produzidas e secretadas pelos hepatócitos (HAVEL *et al.*, 1988, HAVEL; HAMILTON, 2004).

### Transporte Endógeno

O transporte endógeno inicia-se no fígado, com a produção da VLDL, cuja síntese é modulada por fatores hormonais e por fatores dependentes do balanço energético e metabólico.

A síntese de VLDL se inicia com a formação de um macroagregado molecular contendo lipídios (principalmente triglicérides) e proteína (apo B-100 e pouca quantidade de apo C e E) no retículo endoplasmático. Este macroagregado segue para o aparelho de Golgi onde é compactado formando, assim, a VLDL que será secretada na circulação sanguínea (GIBBONS,1990). A VLDL sintetizada tem densidade de flutuação entre 0,950 e 1,006 g/mL e mobilidade

---

eletroforética pré-beta. O tamanho das VLDL secretadas varia de acordo com o aporte de triglicérides. Sua principal função é transportar triglicérides e colesterol para os tecidos periféricos (BACHORICK *et al.*, 1999; BIGGERSTAFF, WOOTEN; 2004).

Logo após sua secreção na circulação, a VLDL entra em contato com outras lipoproteínas e por meio de colisões, principalmente com a HDL, adquire maiores quantidades de apo E e de apo C-II e C-III (HAVEL; HAMILTON, 1988). Assim como no metabolismo do quilomícron, a apo C-II atua como co-fator de ativação da LLP (KRAUSS *et al.*, 1973; KWITEROVICH, 2000). Ativada, a LLP hidrolisa os triglicérides da VLDL e forma a partícula remanescente de menor diâmetro e maior densidade, IDL. A diminuição do diâmetro da VLDL pela ação da LLP, resulta no excesso de lipídeos na sua superfície. O colesterol e os fosfolípidos da superfície da VDL são então transferidos para a HDL ou dão origem a partículas precursoras desta lipoproteína (EISENBERG, 1984; WANG; BRIGGS, 2004). Esse processo confere à VLDL meia-vida plasmática de duas a quatro horas (EISENBERG; LEVY, 1975; BACHORICK *et al.*, 1999).

As partículas de IDL formadas a partir do catabolismo da VLDL podem seguir dois caminhos (BROWN; GOLDSTEIN, 1986). As partículas de maior tamanho, que correspondem a cerca de 50% do total, são removidas pelo fígado por endocitose pela ligação tanto com receptor específico de apo E (receptor E ou receptor de remanescentes),



quanto com o receptor de apo B (receptor B/E ou receptor da LDL). As partículas de menor tamanho podem ser removidas pelo fígado ou podem continuar a perder triglicérides e fosfolípidos por ação da LH presente no endotélio dos capilares hepáticos. Além dessa alteração lipídica, IDL perde todas as apolipoproteínas com exceção da apo B-100 e passa a ser denominada LDL (HAVEL, 1984).

A LDL é uma lipoproteína com densidade entre 1,020 e 1,065 g/ml e mobilidade eletroforética beta (BACHORICK *et al.*, 1999; BIGGERSTAFF, WOOTEN; 2004). Em indivíduos normais, a LDL transporta cerca de 70% do colesterol plasmático total e possui meia vida de dois a três dias.

A catabolização da LDL ocorre pela sua interação com receptores específicos de alta afinidade que reconhecem a apo B-100, denominados receptores de LDL (receptor B/E). Estes receptores podem estar presentes em células hepáticas e extra-hepáticas, sendo que o fígado é o principal órgão responsável pela captação da LDL (GOLDSTEIN; BROWN 1985; BROWN; GOLDSTEIN, 1986). Após a ligação da LDL ao receptor, essa região sofre endocitose e forma a vesícula endocítica. O complexo receptor-LDL é desfeito e o receptor da LDL retorna à superfície celular para se ligar a outras partículas de LDL e a LDL é degradada nos lisossomos por ação das enzimas lisossomais. (GOLDSTEIN *et al.*, 1979; BROWN *et al.*, 1981).

---

O colesterol proveniente da decomposição do éster de colesterol pode ser utilizado no metabolismo intracelular ou ser reesterificado pela enzima Acetil Coenzima A: Colesterol Acil Transferase (ACAT) para ser armazenado.

O colesterol derivado do catabolismo da LDL regula três eventos metabólicos na célula por meio de ativações e de bloqueios enzimáticos:

1. Inibe a biossíntese de colesterol intracelular por meio da supressão da atividade da enzima HMGCoA redutase;
2. Ativa a reesterificação do colesterol por meio da ativação da enzima ACAT. O colesterol esterificado resultante é armazenado no citoplasma da célula na forma de gotículas lipídicas;
3. Inibe a síntese de receptores da LDL e, assim, a captação celular desta lipoproteína, o que evita posterior influxo de colesterol e, desta maneira, protege a célula de um excesso de colesterol. Em situação adversa, quando diminui o nível intracelular de colesterol, ocorre um aumento na síntese de receptores e ativação da biossíntese de colesterol. Os níveis de colesterol intracelulares são mantidos devido ao mecanismo de retroalimentação negativa (BROWN *et al.*, 1981; BROWN; GOLDSTEIN, 1986).

#### Transporte Reverso de Colesterol

O transporte reverso de colesterol é a via pela qual o colesterol presente nos tecidos periféricos é transferido para o fígado e para os

---

tecidos que produzem hormônios esteróides, onde o colesterol é utilizado para síntese de lipoproteínas, sais biliares, vitamina D e hormônios (ECKARDSTEIN *et al.*, 2001). O transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado é um das importantes funções da HDL.

A HDL é um grupo de partículas heterogêneo, produzida pelo fígado e intestino, com densidade entre 1,063 e 1,21 g/ml, migração eletroforética alfa e composta por 45% a 55% de proteínas, 26% a 32% de fosfolípidos, 3% a 5 % de colesterol, 15% a 20% de éster de colesterol e 2% a 7% de triglicérides. A meia-vida da HDL é de cinco a seis dias, a mais longa de todas as lipoproteínas (BACHORICK *et al.*, 1999; Jr. KWITEROVICH, 2000; BARTER *et al.*, 2003). Dependendo do seu conteúdo lipídico, da quantidade de proteínas e, conseqüentemente, do seu tamanho, a HDL pode ser dividida em quatro subclasses: HDL<sub>1</sub>, HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub> e HDL<sub>4</sub>, sendo que, as populações de HDL<sub>2</sub> e a HDL<sub>3</sub> estão presentes em maior concentração no plasma (EISENBERG, 1984). As HDL<sub>2</sub> e HDL<sub>3</sub> podem ainda ser subdivididas em subfrações por ordem decrescente de tamanho: HDL<sub>2b</sub> (diâmetro médio de 10,6nm), HDL<sub>2a</sub> (9,2nm), HDL<sub>3a</sub> (8,4nm), HDL<sub>3b</sub> (8,0nm) e HDL<sub>3c</sub> (7,6nm) (RARDER, 2002; BARTER *et al.*, 2003). As populações HDL<sub>2</sub> e HDL<sub>3</sub> podem ainda ser divididas segundo a presença da apo A-I e A-II, neste caso a HDL<sub>2</sub> é composta principalmente por uma população que possui apo A-I e não possui apo A-II (HDL-A-I) enquanto a HDL<sub>3</sub> é composta principalmente

---

por uma população que possui apo A-I e apo A-II (HDL- AI/A-II) (WANG, BRIGGS, 2004).

A HDL é uma lipoproteína que está em constante remodelamento no plasma. Apolipoproteínas na forma livre ou complexada com pequenas quantidades de lipídeos são os precursores da HDL. A apo A-I produzida pelo fígado e pelo intestino ou ainda, proveniente do catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicérides, uma vez presente no plasma é lipídada. A lipidação ocorre pela remoção de fosfolípidos e colesterol de tecidos hepáticos e extra-hepáticos, num processo facilitado pelo transportador de membrana “ATP-binding cassette transporter A1” (ABCA1) que tem como resultado a formação da HDL discóide (pré  $\beta$ -HDL), que consiste em apolipoproteína, fosfolípido e uma menor quantidade de colesterol na forma livre (BARTER *et al.*, 2003; WANG; BRIGGS, 2004). Outras apolipoproteínas, como a apo A-II, A-IV e apo E, quando presentes no plasma, também sofrem lipidação por serem capazes de causar efluxo celular de fosfolípidos e colesterol e podem dar origem a pré  $\beta$ -HDL via proteínas transportadoras (ECKARDSTEIN *et al.*, 2001; BARTER *et al.*, 2003). Para que o efluxo celular de lipídeos ocorra é necessário que haja interação física entre a partícula receptora e a membrana celular, onde o transportador ABCA 1 tem um papel importante: o de modificar a distribuição lipídica da membrana celular e, conseqüentemente, facilitar a interação entre a apolipoproteína, principalmente a apo A-I, e a superfície celular (WANG;

---

BRIGGS, 2004). O transportador ABCA1 tem alta afinidade pela apo A-I e existem fortes indícios de que o efluxo celular de fosfolípidos preceda o efluxo de colesterol, pois a complexo apo A-I-fosfolípide é um melhor receptor de colesterol, quando comparado a apo A-I livre (WANG; BRIGGS, 2004). A HDL na forma discoidal também pode ser gerada a partir dos constituintes de superfície das lipoproteínas ricas em triglicérides que, ao sofrer ação da LLP, liberam vesículas contendo apolipoproteína e fosfolípidos acrescidos ou não de quantidades pequenas de colesterol (BARTER *et al.*, 2003).

A pré-  $\beta$ -HDL continua a receber lipídeos via ABCA1, mas adquire também quantidades extras de colesterol de outras lipoproteínas que contêm apoB (VLDL, IDL e LDL) e de membranas celulares por processo de difusão passiva que parece não ser dependente do transportador ABCA1 (BARTER *et al.*, 2003). A HDL na forma discoidal é um excelente substrato para a Lecitina Colesterol Acil Transferase (LCAT), uma enzima sintetizada e secretada principalmente pelo fígado, presente na circulação e que se liga a superfície das lipoproteínas, inclusive a da HDL, cuja função é converter colesterol e lecitinas (fosfatidilcolinas) em colesterol esterificado (SCHAEFER *et al.*, 1982; EISENBERG, 1984; WANG; BRIGGS, 2004). A esterificação do colesterol pela LCAT ocorre com a transferência de um ácido graxo da posição -2 da lecitina para o grupo hidroxila da molécula de colesterol (LEWIS; RADER, 2006). A LCAT é ativada pelas apolipoproteínas apo

A-I, A-IV apo E, e apo C-I, e uma vez ativada, a LCAT esterifica o colesterol recebido pela pré-  $\beta$ -HDL (WANG; BRIGGS, 2004). O resultado da ação da LCAT é a formação de um núcleo hidrofóbico na pré-  $\beta$ -HDL, constituído de éster de colesterol, que transforma a HDL discóide em uma forma esférica, madura, a HDL<sub>3</sub> (WANG; BRIGGS, 2004).

A HDL<sub>3</sub> continua a receber colesterol e fosfolípidos de membranas celulares, mas agora num processo mediado pelo receptor scavenger classe B tipo I (SR-BI), presente principalmente na glândula adrenal, no fígado e nos monócitos, ou por difusão, ambos os processos distintos daquele mediado pelo ABCA1 (WANG; BRIGGS, 2004). Neste processo existe uma interação dos componentes lipídicos da HDL, principalmente fosfolípidos, com a superfície celular, favorecendo a difusão de colesterol através do receptor SR-BI, que facilita a transferência de colesterol da membrana plasmática para a partícula receptora (SCARTEZINI *et al.*, 2003). A HDL<sub>3</sub> também recebe colesterol e fosfolípidos provenientes da lipólise dos quilomícrons e da VLDL pela LLP, num processo facilitado pela proteína de transferência de fosfolípidos (PLTP). Assim como ocorre com a pré-  $\beta$ -HDL, o colesterol recebido sofre ação da LCAT, é transformado em éster de colesterol e, devido a sua hidrofobicidade, deixa a superfície da lipoproteína e passa a ocupar o núcleo, transformando a HDL<sub>3</sub> em uma partícula maior, a HDL<sub>2</sub> (ECKARDSTEIN *et al.*, 2001).

A HDL<sub>2</sub> realiza trocas de éster de colesterol e triglicérides, com as demais lipoproteínas (quilomícron, VLDL, IDL e LDL), num processo mediado pela CETP, uma glicoproteína hidrofóbica, produzida pelo fígado e que está presente no plasma em associação com as lipoproteínas (LEWIS; RADER, 2006). O colesterol esterificado é transferido, por meio da CETP, da HDL<sub>2</sub> para as demais lipoproteínas ricas em triglicérides. As lipoproteínas ricas em triglicérides, por sua vez transferem triglicérides para a HDL<sub>2</sub>. A extensão da transferência depende da concentração de cada componente lipídico na lipoproteína doadora (GLOMSET, 1970; MARCEL *et al.*, 1980; EISEMBERG *et al.*, 1984). O triglicérides recebido pela HDL<sub>2</sub> é o substrato para a enzima LH, presente nos hepatócitos e nas células endoteliais hepáticas. Diferentemente da LLP, responsável pela lipólise de triglicérides principalmente, a LH tem atividade semelhante de hidrólise tanto de triglicérides quanto de fosfolípidos. A LH é modulada pelas apolipoproteínas, sendo a apo E a ativadora desta enzima (WANG; BRIGGS, 2004). Uma outra enzima lipolítica, a lipase endotelial (LE), sintetizada pelo endotélio e presente na sua superfície também regula o remodelamento da HDL<sub>2</sub>, mas com atividade de hidrólise principalmente de fosfolípidos (WANG; BRIGGS, 2004; LEWIS; RADER, 2006). A ação da LH resulta a conversão da HDL<sub>2</sub> em HDL<sub>3</sub>, que retoma o ciclo de remoção tecidual do colesterol ou continua a sofrer degradação dos seus constituintes. A magnitude do efeito da lipase depende da

composição da HDL (LEWIS; RADER, 2006). Após a lipólise da HDL<sub>2</sub> pelas LH e LE o colesterol dessa partícula é removido pelos receptores SR-BI, responsáveis pela captação seletiva do colesterol da HDL no fígado. A HDL<sub>2</sub> se liga ao SR-BI com alta afinidade, resultando na transferência seletiva do éster de colesterol do núcleo da HDL para compartimentos intracelulares, sem que ocorra a degradação das apolipoproteínas (WANG; BRIGGS, 2004). A ligação da HDL com o receptor SR-BI parece ser facilitada pela ação da LH (ECKARDSTEIN *et al.*, 2001). Esse conjunto de ações das lipases e do receptor SR-BI resulta no remodelamento da HDL<sub>2</sub> que origina partículas menores, como a pré-β-HDL ou ainda a apo A-I na forma livre ou a apo A-I pobre em lipídeos, que servem como aceptores de lipídeos e novamente iniciam a formação de novas partículas de HDL. A apo A-I pode ainda ser filtrada pelos rins e removida do plasma e é recapturada nas células dos túbulos proximais, por meio de endocitose mediada pela cubilina, sugerida como o mediador da captação da apo A-I (EISENBERG, 1984; ECKARDSTEIN *et al.*, 2001; LEWIS; RADER, 2006).

O clearance da HDL pode ocorrer por duas vias: via captação seletiva do seu conteúdo lipídico, como exposto anteriormente ou via endocitose com a captação e subsequente degradação da partícula inteira. Neste caso o enriquecimento da HDL com éster de colesterol leva a formação de partículas maiores com alto conteúdo de colesterol e apo E, a HDL<sub>1</sub>, que podem ser captadas pelo fígado por meio de



receptores celulares específicos que reconhecem a apoE (receptor B/E). Desta forma, direta ou indiretamente, o colesterol é retirado dos tecidos periféricos e levado para o fígado, onde pode ser reaproveitado, interagindo com outras vias metabólicas, pode ser utilizado para produção de sais biliares ou ainda ser excretado (SCARTEZINI *et al.*, 2003).

### **HDL e aterogênese**

Anormalidade no metabolismo lipídico ou dieta rica em colesterol e ácidos graxos saturados podem ser o desencadeante necessário para o desenvolvimento do processo aterosclerótico (COTRAN *et al.*, 1999). Portanto, a redução dos níveis de colesterol causa queda na progressão da aterosclerose e diminui o risco de ocorrer eventos coronarianos (STEINBERG; WITZTUM, 1990; NICHOLLS *et al.*, 2007).

Os altos níveis de colesterol freqüentemente encontrados na DAC são provenientes de altas concentrações de LDL-colesterol e de triglicérides, acompanhados de baixos níveis de HDL-colesterol (SHARRETT *et al.*, 2001; RADER, 2002). A razão entre LDL-colesterol e HDL-colesterol pode ser utilizada como um marcador de risco importante, onde razões inferiores a três indicam baixo risco e razões superiores a cinco indicam alto risco (BISHOP *et al.*, 2000).

Até o momento a LDL é a partícula sabidamente mais aterogênica. O ponto principal no processo aterosclerótico é a

---

modificação da LDL, principalmente a oxidação, e sua posterior captação pelos macrófagos e a conseqüente transformação destes em células espumosas (STEINBERG; WITZTUM, 1990; FALK, 2006).

Neste contexto, a HDL anula o efeito da LDL por remover o colesterol presente nas células da íntima arterial, via receptor ABCA1 (BATER *et al.*, 2003). A subpopulação de HDL, menos densa e mais rica em éster de colesterol (HDL<sub>2</sub>), parece ser mais protetora que a subpopulação menor e mais densa (HDL<sub>3</sub>). Isso se deve, provavelmente, ao fato de a subpopulação de HDL<sub>2</sub> ser composta principalmente por HDLs que contém somente apo A-I, que são mais eficientes em receber colesterol de tecidos periféricos, via ABCA1, e também são melhores doadores hepáticos de éster de colesterol, via SR-B1, quando comparadas as HDLs que contém apo A-I e A-II (SVIRIDOV; NESTEL, 2002; RADER, 2002; MEYERS; KASHYAP, 2004).

Além de retirar o excesso de colesterol celular a HDL também atua no processo anterior a esse, inibindo que modificações oxidativas ocorram na LDL e, conseqüentemente, inibindo a captação da LDL pelos macrófagos. Ao prevenir a oxidação da LDL, a HDL também previne o endotélio dos efeitos citotóxicos da LDL-oxidada e da migração e adesão de monócitos, ambos induzidos pela LDL-oxidada (BARTER *et al.*, 2003). O principal mecanismo pelo qual a HDL diminui o acúmulo de peróxidos lipídicos é pela hidrólise enzimática dos hidroperóxidos dos fosfolípidos (DURRINGTON *et al.*, 2001). A paraoxonase 1 (PON1),

uma enzima produzida pelo fígado e que circula em associação com a HDL, inibe a ligação de peróxidos lipídicos na LDL e também na HDL, com conseqüente limitação do desenvolvimento da aterosclerose (COSTA *et al.*, 2005). Para exercer seu efeito anti-oxidante, é necessário que haja interação entre a PON1 e os lipídeos oxidados, o que pode ocorrer de duas formas: uma das possibilidades é que a atividade anti-oxidante da PON 1 seja mediada por difusão durante a interação entre LDL e HDL, a outra e mais provável consiste na transferência dos lipídeos oxidados da LDL para a HDL e posterior ação da PON1 (JAMES; DEAKIN, 2004). A PON1 possui uma grande variação da concentração *in vivo* (cerca de 40 vezes numa mesma população), sendo o principal determinante para esta variação a presença de vários polimorfismos (COSTA *et al.*, 2005). Além da PON1, a HDL possui uma grande variedade de mecanismos de defesa anti-oxidantes, como a PON 3, que assim como a PON1 faz parte da família das paraoxonases, a apo A-I, capaz de remover lipídeos oxidados da LDL para a HDL, a LCAT e a CETP, também capazes de transferir lipídeos oxidados da LDL para a HDL (JAMES; DEAKIN, 2004).

Outra proteção ao processo aterosclerótico provém da capacidade da HDL de reduzir a expressão das moléculas de adesão VCAM-1, ICAM-1 e da E-selectina, induzidas pelas citocinas nos processos inflamatórios. Essa propriedade anti-inflamatória da HDL é bastante influenciada pela composição de fosfolípidos da partícula

(BARTER *et al.*, 2003). A HDL também modula a função endotelial por promover um aumento na produção de NO por ativar a enzima NO sintetase, além de desempenhar função anti-trombogênica por inibir a agregação plaquetária (SVIRIDOV; NESTEL, 2002; RARDER, 2002; BARTER *et al.*, 2003).

Com o que foi exposto, pode se afirmar que a HDL exerce grande importância na prevenção da aterosclerose. Além de ser a lipoproteína responsável pelo transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, a HDL modula a função endotelial, desempenha atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e anti-trombóticas (KWITEROVICH Jr, 2000; SVIRIDOV; NESTEL, 2002; RADER, 2002; BATER *et al.*, 2003; MEYERS; KASHYAP, 2004; NITSCHKE; TALL, 2005).

Neste contexto, têm sido muitos os esforços destinados a metodologias capazes de aumentar as concentrações plasmáticas de HDL-colesterol. A CETP é contribui para o metabolismo das lipoproteínas e particularmente parece estar envolvida com a concentração de HDL-colesterol (KOTAKE *et al.*, 2002; NICHOLLS *et al.*, 2007). A menor atividade da CETP resulta em menor troca de éster de colesterol por triglicéride e, conseqüentemente resulta em acúmulo de éster de colesterol nas partículas de HDL. Como conseqüência ocorre diminuição no catabolismo dessa lipoproteína e aumento da concentração de HDL-colesterol. Além das mudanças na concentração plasmática da lipoproteína, ao inibir a CETP, ocorrem também

mudanças no tamanho e na composição de apolipoproteínas da HDL, que se tornam maiores e mais ricas em apo E e, conseqüentemente, menos eficazes na remoção tecidual de colesterol (BRUCE *et al.*, 1998; FORRESTER *et al.*, 2004). A princípio, reduzir a atividade da CETP pode ter ambos os efeitos: pro e anti-aterogênico.

### **Dislipidemias no transplante cardíaco**

As alterações nos níveis plasmáticos dos lipídios variam com o tempo decorrido após o transplante cardíaco (BALLANTYNE *et al.*, 1992; BELLOTTI *et al.*, 1996).

A elevação dos níveis plasmáticos de colesterol total é a alteração lipídica mais comum e geralmente reflete o aumento dos níveis de LDL-colesterol. Segundo Stamler *et al.* (1988), essas alterações geralmente tornam-se evidentes cerca de duas semanas após o transplante, atingem o pico cerca de três meses após o procedimento e se mantêm elevadas por dois anos. Do mesmo modo, Ballantyne *et al.*, em 1992, acompanharam o perfil lipídico dos pacientes submetidos a transplante por um ano e observaram que concentrações de colesterol total e LDL-colesterol atingem o pico no terceiro mês e se mantêm elevadas posteriormente. O mesmo não foi encontrado por Bellotti *et al.* (1996), que detectaram elevação progressiva nos níveis plasmáticos de colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol durante os primeiros três anos após o transplante cardíaco.

---

Os níveis plasmáticos de HDL-colesterol foram descritos sem sofrer alterações nos três anos subseqüentes ao transplante por Bellotti et al.(1996), mas Stamler et al.(1988) e Ballantyne et al.(1992) encontraram níveis progressivamente aumentados de HDL até o primeiro e terceiro mês pós-transplante respectivamente, enquanto Bilodeau et al.(1989) e Badiou et al.(2005) encontraram, pelo contrário, níveis diminuídos de HDL-colesterol.

Os níveis de triglicérides têm sido descritos, consistentemente, como elevados (SUPERKO *et al.*, 1990; BALLANTYNE *et al.*, 1992; BELLOTTI *et al.*, 1996; PARK *et al.*, 1996; BADIOU *et al.*, 2005).

Em estudo do nosso grupo, os pacientes submetidos a transplante cardíaco, quando comparados ao grupo controle, apresentaram maiores níveis de colesterol total, LDL-colesterol e HDL-colesterol (PUK *et al.*, 2004).

### **“Lipoproteínas artificiais”**

Depois de reproduzir o metabolismo dos quilomícrons pelo desenvolvimento de um sistema de nanoemulsões artificiais ricas em triglicérides (REDGRAVE; MARANHÃO, 1985), em 1987, iniciaram-se os estudos que visam reproduzir o metabolismo da LDL por meio de uma nanoemulsão rica em colesterol (LDE) (MARANHÃO *et al.*, 1993). As nanoemulsões são feitas sem proteínas, mas quando injetadas na circulação adquirem as diversas apolipoproteínas por troca de

---

componentes de superfície com as lipoproteínas plasmáticas. As apolipoproteínas recebidas passam a modular o metabolismo das nanoemulsões.

Diversos experimentos com a LDE já foram realizados pelo nosso grupo ( MARANHÃO *et al.*, 1994; MARANHÃO *et al.*, 1997; HIRATA *et al.*, 1999; PINTO *et al.*, 2001; ADES *et al.*, 2001; SANTOS *et al.*, 2003; HUNGRIA *et al.*, 2004; NAOUM *et al.*, 2004; PUK *et al.*, 2004; MELO *et al.*, 2005; SANTOS *et al.*, 2005, KETLIN *et al.*, 2006). Foi demonstrado que a remoção plasmática da LDE é maior nos pacientes portadores de leucemia mielocítica aguda, que apresentam aumento na expressão dos receptores da LDL (MARANHÃO *et al.*, 1994). Em trabalho subsequente, estudos de competição em linfócitos mostraram que a LDL natural compete com LDE pela captação celular e sugerem que a remoção de ambas ocorre pelo mesmo receptor específico (MARANHÃO *et al.*, 1997). Em outros estudos, a LDE foi injetada em indivíduos normolipidêmicos e em portadores de hipercolesterolemia (MARANHÃO *et al.*, 1997). Nestes pacientes, a LDE foi removida muito lentamente da circulação, o que mostrou o potencial da nanoemulsão como instrumento para investigação das dislipidemias. Em estudo realizado com idosos, que possuem concentrações aumentadas de LDL, a remoção da LDE foi mais lenta neste grupo quando comparados aos jovens (PINTO *et al.*, 2001). Na Beta-Talassemia, onde ocorre uma diminuição da concentração de LDL, nossos estudos demonstraram que estes pacientes removiam a LDE da circulação mais rapidamente quando

comparados com indivíduos sem a doença (NAOUM *et al.*, 2004). Em pacientes submetidos a transplante cardíaco, demonstramos que a remoção da LDE da circulação ocorreu mais lentamente quando comparado com controles, sugerindo a presença de um mecanismo deficiente de remoção da LDL, que deve ser uma das causas da hipercolesterolemia, encontrada com frequência nesses pacientes (PUK *et al.*, 2004).

Esses resultados mostram a utilidade desta nanoemulsão como um modelo de estudo para mimetizar o metabolismo da LDL.

---



---

## **2. JUSTIFICATIVA**

---

## 2 . JUSTIFICATIVA

Os aspectos qualitativos da HDL, como tamanho, , capacidade de causar efluxo, propriedades anti-oxidantes e anti-inflamatórias, não ligados simplesmente à concentração plasmática das lipoproteínas, têm sido enfocados com mais ênfase na literatura (LAMARCHE *et al.*, 1999; LIRA *et al.*, 2000; ASZTALOS *et al.*, 2000; UINT *et al.*, 2003; ASZTALOS, SCHAEFER, 2003; KONTUSH, CHAPMAN, 2006; SVIRIDOV *et al.*, 2006).

Em nosso laboratório, desenvolvemos metodologias originais visando abordar parte dos aspectos qualitativos da HDL e suas relações com a fisiopatologia. Foram desenvolvidos dois métodos um deles objetivando avaliar o diâmetro das partículas de HDL e outro avaliar a capacidade da HDL de receber colesterol e os outros lipídeos. Os dois métodos são calcados em grande praticidade e permitem a análise de um grande número de casos.

Nesses aspectos qualitativos, destacamos a sua capacidade de receber colesterol como o mais fundamental porque envolve o que talvez sejam as mais cruciais ações protetoras da HDL, a capacidade de fazer transporte reverso – que certamente depende da capacidade da lipoproteína de receber o colesterol e de estabilizar o “pool” de colesterol – esterificando-o. Embora haja muitos estudos enfocando a capacidade da HDL em promover efluxo celular de colesterol, o transporte de colesterol

das outras classes de lipoproteínas para a HDL está praticamente inexplorado.

Em pacientes submetidos a transplante cardíaco nosso grupo já estudou e encontrou alterações no metabolismo do quilomícron e da LDL (VINAGRE *et al.*, 2000; PUK *et al.*, 2004). Neste grupo, os aspectos quantitativos da HDL são ainda controversos (BALLANTYNE *et al.* 1992; BELLOTTI *et al.*, 1996; PUK *et al.*, 2004; BADIOU *et al.*, 2005). Julgamos agora ser importante focar parâmetros qualitativos da HDL envolvidos no transporte reverso de colesterol.

Tendo em vista a etiologia multifatorial da DCT, a alta freqüência com que ela ocorre e a característica de ser a principal causa de morbidade e mortalidade no transplante a médio e longo prazo (GAO *et al.*, 1990; BOCCHI *et al.*, 1994; PARK *et al.*, 1996; BRUNNER-LA ROCCA *et al.*, 1998; RAMZY *et al.*, 2005), os esforços para controlar os fatores envolvidos no seu desenvolvimento podem resultar em maior sobrevida e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Para isso, a avaliação do circuito do transporte reverso do colesterol após o transplante cardíaco pode ser de grande valia.

---

---

### **3. OBJETIVO**

---

### **3 . OBJETIVO**

Avaliar aspectos qualitativos da HDL, como o diâmetro, a função anti-oxidante e a capacidade de receber lipídeos, em pacientes submetidos a transplante cardíaco para comparação com um grupo controle, composto por indivíduos sadios normolipidêmicos, pareados por idade e sexo.

---

---

## **4 . CASUÍSTICA , MATERIAL E MÉTODOS**

---

## 4 . CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

### Casuística

Os pacientes voluntários foram selecionados no Ambulatório do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor- HC-FM-USP). Antes de ingressarem no estudo, foi explicado aos participantes o objetivo do projeto e os procedimentos aos quais eles seriam submetidos. Após essas informações, quando de acordo, os pacientes assinaram um termo de consentimento pós-informado e passaram a fazer parte deste estudo, cujo Protocolo de Pesquisa (637/04) foi analisado e aprovado, em 24/07/2004, pela Comissão de Ética em Pesquisas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FM-USP).

- Grupo Transplante Cardíaco: Foram estudados 20 pacientes que se submeteram ao transplante cardíaco devido à insuficiência cardíaca terminal, em um período que variou de 7 meses a 14 anos. A média de idade neste grupo foi de  $51 \pm 11$  anos e variou de 34 a 74 anos, sendo 16 pacientes do sexo masculino e 4 do sexo feminino. O IMC dos participantes variou de 20 a 34 Kg/m<sup>2</sup>, sendo a média  $26 \pm 4$  Kg/m<sup>2</sup>,
-

enquanto a média encontrada na medida da cintura abdominal foi de  $97 \pm 9$  cm. Todos os pacientes se encontravam em regime de imunossupressão com ciclosporina (125 a 250 mg/dia) ou prednisona (2,5 a 5,0 mg/dia), azatioprina (25 a 100 mg/dia) ou micofenolato mofetil (700 a 1500mg/dia) ou a combinação de dois ou mais deles. Os pacientes também faziam uso de drogas hipolipêmiantes (sinvastatina de 10 a 20 mg/dia) e não tiveram a medicação suspensa. Três participantes (15%) tiveram doença arterial coronária como doença de base que os levou ao transplante. A doença de base mais freqüente no grupo estudado foi a Doença de Chagas (45%), seguida de miocardiopatia dilatada (35%). Os pacientes não apresentavam disfunção hepática ou renal e não apresentavam quadro de rejeição quando submetidos ao estudo. Dos 20 participantes, 15 apresentaram resultados de eco-estress de esforço, sendo 12 negativos e 3 inconclusivos; 2 apresentaram ecocardiograma inalterado e 3 não possuíam exames prévios.

- Grupo-Controle: Foram estudados 20 indivíduos normolipidêmicos, não diabéticos, não hipertensos, sedentários, não tabagistas e que não faziam uso freqüente de bebida alcoólica. A média de idade deste grupo foi de  $45 \pm 9$  anos e variou de 34 a 68 anos, sendo 16 pacientes do sexo masculino e 4 do sexo feminino. O IMC médio desse grupo foi de  $25 \pm 3$
-



Kg/m<sup>2</sup> e vario de 21 a 30 Kg/m<sup>2</sup>. A cintura abdominal média desse grupo foi de 92 ± 10cm.

Os pacientes dos dois grupos foram pareados por idade, sexo e IMC.

### **Determinações bioquímicas séricas**

Ao ingressarem no estudo, foram realizadas nos participantes as seguintes determinações bioquímicas: colesterol total e frações (VLDL, LDL e HDL), triglicérides, apo A-I e apo B, e glicose. As determinações de colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides e glicose foram realizadas em soro. As determinações de Apo A-I e apo B foram realizadas em plasma obtido com coleta de sangue em tubo com EDTA.

Amostras de sangue dos participantes, para todas as determinações, foram coletadas no mesmo dia, após jejum de 12 horas.

O colesterol total foi dosado pelo método colorimétrico-enzimático (CHOD / PAP) automatizado, com kit comercial Labtest (Labtest, Santa Lagoa, MG, Brasil). O HDL-colesterol foi determinado pelo mesmo método usado para o colesterol total, após a precipitação das lipoproteínas que contém apo B (VLDL e LDL) pelo kit comercial Labtest (Labtest, Santa Lagoa, MG, Brasil). O triglicérides e a glicose foram dosados por método colorimétrico-enzimático automatizado, com kit comercial Labtest (Labtest, Santa Lagoa, MG, Brasil). As

---

apolipoproteínas, apo A-I e apo B, foram dosadas, por imunoturbidimetria automatizada, com kits comerciais Roche (Roche Diagnostics, Indianápolis, I.N., USA).

O VLDL-colesterol e o LDL-colesterol foram calculados pela fórmula de Friedewald [VLDL = triglicérides /5 ; LDL = colesterol total – (HDL + VLDL)], uma vez que nenhum dos participantes apresentou valores de triglicérides maiores que 400mg/dL (FRIEDEWALD; 1972).

No grupo Transplante Cardíaco, os níveis séricos de ciclosporina foram obtidos por consulta ao prontuário dos pacientes, sendo que as dosagens foram realizadas no laboratório do InCor - HC.FMUSP, por imunoensaio monoclonal enzimático automatizado.

### **Determinação da atividade da PON1**

Amostras dos pacientes foram coletadas, após jejum de 12 horas, em tubo seco e o soro foi obtido após 10 minutos de centrifugação, á 3.000 rpm, em centrífuga Sorval RT7. A atividade da PON1 foi medida pela adição de 500 µl de tampão Tris-HCl 0,1M e pH 8,05, contendo 2 mmol/L de CaCl<sub>2</sub> e 1,1 mmol/L de paraoxon (Sigma Chemical Co.) a 25µL de soro. A amostra foi, então, distribuída em placa de 96 poços fundo chato, 200µL por poço (em duplicata). A leitura foi feita em “Leitor de Microplacas” (Microplate Reader, Benchmark, Bio-RAD) com comprimento de onda de 405nm e temperatura de 37°C. Para o cálculo da atividade,

---

foram feitas 6 leituras em intervalos de um minuto cada. O resultado foi obtido multiplicando-se a média da variação das absorbâncias pelo fator descrito abaixo:

*Cálculo do Fator:*

$$FATOR = \frac{VTR(mL)}{\epsilon_{405} \times VA(mL) \times E(cm)}$$

onde,

VTR (volume total da reação) = 525  $\mu$ L (500  $\mu$ L solução + 25  $\mu$ L soro)

$\epsilon_{405}$  = 18050 L M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> (*Senti et al.*, 2003; *Agachan et al.*, 2004.)

VA (volume da amostra) = 25  $\mu$ L

E (espessura do poço da placa) = 1 cm

Substituindo-se os valores e ajustando-os para as unidades internacionais temos:

$$Fator = 1163,43 \text{ nmol mL}^{-1}$$

*Cálculo da Atividade:*

Atividade da Paraoxonase = Fator x  $\Delta$ abs/min = 1163,43 x  $\Delta$ abs  
nmol min<sup>-1</sup> mL<sup>-1</sup>,

onde,

$\Delta_{abs}$  = é média da variação das absorbâncias medidas a cada 1 minuto.

### **Tamanho da HDL**

O tamanho da HDL foi mensurado segundo a técnica descrita por Lima e Maranhão (2004). Amostras dos pacientes foram coletadas, após jejum de 12 horas, em EDTA (1,5g/L) e o plasma foi obtido após 10 minutos de centrifugação, á 3.000 rpm, em centrífuga Sorval RT7. A fração HDL foi obtida do plasma por precipitação química das frações contendo apo B (VLDL, LDL), utilizando-se uma solução de polietilenoglicol (PEG) 8000 (400 g/L), na proporção, plasma/precipitante, 1:1 (v/v). O sobrenadante contendo HDL foi diluído em uma solução de NaCl 10mmol/L e filtrado através de um filtro millipore® 0,22 $\mu$ . O diâmetro da HDL (nm) foi obtido por espalhamento de luz, coletada em um ângulo de 90°, utilizando o equipamento Laser Light Scattering (ZetaPALMS, Brookhaven Instr. Corp., USA) e o software Big Particle Sizing, versão 2.34 (Brookhaven Instr. Corp., Holtsville, NY, USA). O resultado foi expresso em média  $\pm$  desvio padrão obtido após 5 leituras de 2 minutos cada.

### **Preparo da LDE**

A LDE foi preparada segundo a técnica descrita por Ginsburg et al. (1982) e modificada por Maranhão et al. (1993). Em um frasco, foram

---

pipetados 40 mg de fosfatidilcolina, 20 mg de éster de colesterol, 1,0 mg de trioleína e 0,5 mg de colesterol, diluídos em clorofórmio/metanol (2:1). Posteriormente foram adicionados 70 kBq de <sup>3</sup>H-éster de colesterol e 70kBq de <sup>14</sup>C-fosfatidilcolina ou 70 kBq de <sup>3</sup>H-triglicérides e 70kBq de <sup>14</sup>C-colesterol. Em seguida, a mistura foi secada sob fluxo de nitrogênio, em banho-maria 37°C e mantida em dessecador a vácuo, por 16 horas, a 4°C, para remoção dos solventes residuais. A mistura de lipídios ressuspendida com tampão-tris HCl foi emulsificada por irradiação ultrassônica de 125 watts de potência durante 3 horas, sob uma atmosfera de nitrogênio, com temperatura variando de 51 a 55°C. Em seguida, a nanoemulsão foi purificada por duas etapas de ultracentrifugação e esterilizada através de passagem em filtro Millipore ® 0,22 µm de diâmetro.

O procedimento de preparo das nanoemulsões foi realizado em capela de fluxo laminar. Todo o material utilizado foi esterilizado em autoclave, 120°C e despirogenizado em estufa 180°C durante 90 minutos.

### **Transferência de colesterol, colesterol esterificado, triglicérides e fosfolípidos da LDE para a HDL**

Amostras dos pacientes foram coletadas, após jejum de 12 horas, em EDTA (1,5g/L) e o plasma foi obtido após 10 minutos de

---

centrifugação, a 3.000 rpm, em centrífuga Sorval RT7. Foi incubado 50  $\mu\text{L}$  da LDE marcada radiativamente com  $^3\text{H}$ - colesterol esterificado e  $^{14}\text{C}$ -fosfatidilcolina ou  $^3\text{H}$ -triglicérides e  $^{14}\text{C}$ -colesterol com 200  $\mu\text{L}$  de plasma por 60 minutos, a  $37^\circ\text{C}$ , em agitador orbital Gyromax 706R, sob agitação de 40 rpm. Após incubação, foram adicionados à mistura 250 $\mu\text{L}$  de reagente de precipitação de lipoproteínas contendo apo B (sulfato de dextran 0,2%/  $\text{MgCl}_2$  3M, v/v). A mistura foi agitada em vortex por 30 segundos e posteriormente centrifugada por 10 minutos a 3.000 rpm. A fração HDL foi obtida após precipitação da nanoemulsão juntamente com as lipoproteínas contendo apo B, com 250 $\mu\text{L}$  de dextran/ $\text{MgCl}_2$  (0,2% Dextran e 0,3mol/L  $\text{MgCl}_2$ ). Alíquotas de 250 $\mu\text{L}$  do sobrenadante, contendo a HDL, foram pipetadas em frascos de cintilação. Foram acrescentados a esses frascos, 5,0mL de solução cintiladora Ultima Gold (PerkinElmer, Boston, USA) e, finalmente, a radioatividade presente nas amostras foi quantificada em contador Beta (Liquid Scintillation Analyzer, Packard 1600 TR, Palo Alto, CA) com a utilização do software Plus Vers. 5.01 da Diamond Computers, para determinação das contagens de  $^{14}\text{C}$  e  $^3\text{H}$  das amostras. O branco para este experimento consiste da mistura de 200 $\mu\text{L}$  de solução tampão TRIS-HCl e 50  $\mu\text{L}$  de LDE, incubada e precipitada nas mesmas condições descritas acima. O valor de radioatividade total presente na amostra foi determinado pela incubação de 200 $\mu\text{L}$  de plasma com 50 $\mu\text{L}$  de LDE,

---

seguida de incubação, porém sem adição de reagente de precipitação. A quantificação dos lipídeos transferidos da LDE para HDL plasmática foi expressa como percentagem (%) em relação à radioatividade total incubada.

### **Análise estatística**

A idade, a medida da cintura abdominal e o IMC do grupo Transplante Cardíaco foram analisados estatisticamente com os dados encontrados no grupo Controle. O mesmo foi feito com as dosagens bioquímicas de colesterol total, de VLDL-colesterol, de LDL-colesterol, de HDL-colesterol, de triglicérides, de apo A-I e apo B séricas e de glicose. A atividade da PON1, o diâmetro da HDL e as taxas de transferência dos lipídeos da LDE para a HDL do grupo em estudo foram também analisados estatisticamente com os resultados encontrados nos indivíduos controle. Nesta análise foi utilizado o teste “t” de Student, quando os dados se apresentavam de forma Gauseana (paramétricos) e o teste Mann-Whithney quando os dados não mostraram comportamento Gauseano (não paramétricos).

Foi feita análise de correlação entre as taxas de transferência dos lipídios para a HDL com os níveis séricos dos lipídios e da glicose, com os níveis plasmáticos das apolipoproteínas, com a atividade da PON1, com o diâmetro da HDL, com a idade, com a medida da cintura abdominal, com o IMC e no grupo Transplante Cardíaco e Controle. No grupo Transplante Cardíaco também foi feita análise de correlação entre

---

as taxas de transferência dos lipídios para a HDL com o tempo de sobrevida após o transplante e os níveis séricos da ciclosporina. Todas as análises de correlação foram feitas pelo teste de Pearson ou de Serman dependendo da distribuição da amostra.

Em todas as comparações efetuadas, foram consideradas significantes as diferenças que apresentaram  $p < 0,05$ .

---



---

## **5 . RESULTADOS**

---

## **5 . RESULTADOS**

### **Determinações bioquímicas**

A Tabela 3 mostra os valores da concentração plasmática dos lipídios, das apolipoproteínas e da glicose dos pacientes do grupo Transplante Cardíaco e dos indivíduos do grupo Controle.

A concentração sérica de Triglicérides no grupo Transplante Cardíaco foi maior do que a do grupo Controle. O mesmo foi observado com a concentração de VLDL-colesterol e de glicose. Os níveis séricos de HDL-colesterol do grupo Transplante Cardíaco mostraram-se menores quando comparados aos níveis séricos do grupo Controle.

Não foram constatadas diferenças entre os níveis séricos de colesterol total do grupo Transplante Cardíaco quando comparados ao grupo Controle, o mesmo ocorrendo com a LDL-colesterol.

A concentração plasmática de Apo A-I e apo B do grupo Transplante Cardíaco não foram diferentes das concentrações encontradas no grupo Controle.

### **Determinação do diâmetro da HDL e da atividade da PON 1**

A Tabela 4 mostra o tamanho das partículas de HDL e os valores da atividade da PON1 dos pacientes do grupo Transplante Cardíaco e dos indivíduos do grupo Controle.

---

O tamanho das partículas de HDL do grupo Transplante Cardíaco mostraram-se menores quando comparados ao diâmetro médio do grupo Controle.

Não foram constatadas diferenças entre a atividade da PON1 do grupo Transplante Cardíaco quando comparados ao grupo Controle.

### **Taxa de transferência de colesterol, éster de colesterol, triglicérides e fosfolípidos da LDE para a HDL**

A Tabela 5 mostra os valores das taxas de transferência do colesterol, éster de colesterol, triglicérides e fosfolípidos da LDE para a HDL dos pacientes do grupo Transplante Cardíaco e dos indivíduos do grupo Controle.

Na Tabela 5, verifica-se, que a taxa de transferência do  $^{14}\text{C}$ -colesterol do grupo Transplante foi menor que a do grupo Controles. O mesmo ocorreu com a taxa de transferência do  $^3\text{H}$ -éster de colesterol.

Não foram constatadas diferenças entre as taxas de transferência do  $^3\text{H}$ -triglicérides do grupo Transplante Cardíaco quando comparados ao grupo Controle, o mesmo ocorrendo com a taxa de transferência do  $^{14}\text{C}$ -fosfolípide.

Como demonstrado na Tabela 6, a **taxa de transferência do  $^{14}\text{C}$ -colesterol** do grupo Transplante Cardíaco se correlacionou positivamente com a taxa de transferência do  $^3\text{H}$ -triglicérides e do  $^{14}\text{C}$ -

---

fosfolípide. Houve também uma correlação positiva entre a taxa de transferência do  $^{14}\text{C}$ -colesterol deste grupo e a concentração plasmática de apo A-I e o tempo de transplante. Foi encontrada uma tendência, não comprovada estatisticamente, desta taxa se correlacionar de forma positiva com a taxa de transferência do  $^3\text{H}$ -éster de colesterol. Não houve correlação, no grupo Transplante Cardíaco entre a taxa de transferência de  $^{14}\text{C}$ -colesterol e o tamanho da HDL e atividade da PON1. Também não foi encontrada correlação entre esta taxa e os valores de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, triglicérides, apo B, glicose e ciclosporina. A idade, o IMC e a medida da cintura abdominal também não se correlacionaram com a taxa de transferência do  $^{14}\text{C}$ -colesterol do grupo Transplante Cardíaco.

Também demonstrado na tabela 6, a **taxa de transferência do  $^3\text{H}$ -éster de colesterol** do grupo Transplante Cardíaco se correlacionou positivamente com a taxa de transferência do  $^3\text{H}$ -triglicérides. Houve correlação positiva também entre a taxa de transferência do  $^3\text{H}$ -éster de colesterol deste grupo e os valores de colesterol total, LDL-colesterol e apo B. Como descrito acima, houve uma tendência de correlação positiva com a taxa de transferência do  $^{14}\text{C}$ -colesterol. Não houve correlação, no grupo Transplante Cardíaco, entre a taxa de transferência do  $^3\text{H}$ -éster de colesterol e a taxa de transferência do  $^{14}\text{C}$ -fosfolípidos, o tamanho da HDL e a atividade da PON1. Também não foi encontrada correlação entre a taxa de transferência do  $^3\text{H}$ -éster de

colesterol e as concentrações plasmáticas de HDL-colesterol, VLDL-colesterol, triglicérides, glicose, apo A-I e ciclosporina. A idade, o IMC, a medida da cintura abdominal e tempo de transplante, deste grupo também não se correlacionaram com a taxa de transferência do  $^3\text{H}$ -éster de colesterol.

Como mostra a Tabela 7, a **taxa de transferência do  $^3\text{H}$ -triglicérides** do grupo Transplante Cardíaco se correlacionou positivamente com a concentração sérica de colesterol total, LDL-colesterol, apo A-I e apo B, além das correlações com as taxas de transferência do  $^{14}\text{C}$ -colesterol e do  $^3\text{H}$ -éster de colesterol já citadas acima. Não houve correlação entre a taxa transferência do  $^3\text{H}$ -triglicérides e a taxa de transferência do  $^{14}\text{C}$ -fosfolípide, o tamanho da HDL e a atividade da PON1. Não houve correlação também entre a taxa de transferência do  $^3\text{H}$ -triglicérides deste grupo e as concentrações de HDL-colesterol, VLDL-colesterol, triglicérides, glicose e ciclosporina. Não houve ainda correlação entre esta taxa de transferência e a idade, o IMC, a medida da cintura abdominal e o tempo de transplante.

Também demonstrado na tabela 7, a **taxa de transferência do  $^{14}\text{C}$ -fosfolípide** se correlacionou, e de forma positiva, somente com a taxa de transferência de  $^{14}\text{C}$ -colesterol, já citada acima. Houve uma tendência, não confirmada estatisticamente, da taxa de transferência do  $^{14}\text{C}$ -fosfolípide se correlacionar com a dosagem plasmática da apo A-I e o IMC. A taxa de transferência do  $^{14}\text{C}$ -fosfolípide não se correlacionou

com o tamanho da HDL, com a atividade da PON1, com os valores de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, triglicérides, apo B, glicose e ciclosporina, assim como com a idade, a medida da cintura abdominal e o tempo de transplante.

No grupo Controle foram encontradas correlações, todas positivas, entre a taxa de transferência do  $^{14}\text{C}$ -colesterol e a taxa de transferência do  $^3\text{H}$ -triglicérides e a concentração de HDL-colesterol. A taxa de transferência  $^3\text{H}$ -éster de colesterol se correlacionou positivamente com a taxa de transferência de  $^3\text{H}$ -triglicérides. Ainda neste grupo a taxa de transferência de  $^3\text{H}$ -triglicérides e a taxa de transferência de  $^{14}\text{C}$ -fosfolípide se correlacionaram com a concentração de colesterol total, LDL-colesterol e apo B.

---

**Tabela 3**—Concentrações plasmáticas dos lipídios, apolipoproteínas e glicose dos grupos Transplante Cardíaco e Controle.

<b>DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS</b>	<b>CONTROLE (n=20)</b>	<b>TRANSPLANTE CARDÍACO (n=20)</b>	<b>P</b>
Colesterol total (mg/dL)	173 ± 30	165 ± 31	NS
HDL-colesterol (mg/dL)	52 ± 13	44 ± 11	0,01
LDL-colesterol (mg/dL)	98 ± 17	89 ± 22	NS
VLDL-colesterol (mg/dL)	19 ± 7	32 ± 13	0,001
Triglicérides (mg/dL)	94 ± 35	159 ± 63	0,001
Apo A-I (mg/dL)	140 ± 23	143 ± 30	NS
Apo B (mg/dL)	75 ± 18	82 ± 23	NS
Glicose (mg/dL)	86 ± 10	104 ± 20	0,0008

Dados expressos em média ± desvio padrão

Abreviaturas : Apo A-I= apolipoproteína A-I; Apo B= apolipoproteína B;

NS = não significativo.

**Tabela 4**– Tamanho das partículas de HDL e a medida da atividade da PON1 nos grupos Transplante Cardíaco e Controle

PARÂMETROS	GRUPOS		p
	CONTROLE (n=20)	TRANSPLANTE CARDÍACO (n=20)	
Tamanho da HDL (nm)	9,0 ± 1,2	8,8 ± 0,6	0,047
PON 1 (nmol min <sup>-1</sup> mL <sup>-1</sup> )	75 ± 37	87 ± 47	NS

Dados expressos em média ± desvio padrão

Abreviaturas: PON 1 = paraoxonase 1; NS = não significativo

**Tabela 5**– Taxas de transferência do colesterol, éster de colesterol, triglicérides e fosfolípide da LDE para a HDL nos grupos Transplante Cardíaco e Controle

TAXA DE TRANSFERÊNCIA	GRUPOS		p
	CONTROLE (n=20)	TRANSPLANTE CARDÍACO (n=20)	
<sup>14</sup> C-colesterol (%)	9,7 ± 1,9	8,4 ± 1,2	0,045
<sup>3</sup> H-éster de colesterol (%)	4,7 ± 1,2	3,8 ± 0,6	0,003
<sup>3</sup> H-triglicérides (%)	6,8 ± 1,3	7,2 ± 0,9	NS
<sup>14</sup> C-fosfolípide (%)	25,8 ± 2,8	26,3 ± 1,1	NS

Dados expressos em média ± desvio padrão

Abreviaturas: NS = não significativo



**Tabela 6**– Correlação entre as taxas de transferência do colesterol ( $^{14}\text{C}$ -CL) e do colesterol esterificado ( $^3\text{H}$ -CE) radioativos e o tamanho da HDL, a atividade da PON1, o perfil lipídico, a concentração das apolipoproteínas, da glicose e da ciclosporina, a idade, o índice de massa corpórea, a medida da cintura abdominal e o tempo de transplante no grupo Transplante Cardíaco.

PARÂMETROS	$^{14}\text{C}$ -CL (%)		$^3\text{H}$ -CE (%)	
	r	p	r	p
$^{14}\text{C}$ -colesterol	_____	_____	0,4100	0,0726
$^3\text{H}$ -éster de colesterol (%)	0,4100	0,0726	_____	_____
$^3\text{H}$ -triglicérides (%)	<b>0,7173</b>	<b>0,0004</b>	<b>0,6796</b>	<b>0,0010</b>
$^{14}\text{C}$ -fosfolípide (%)	<b>0,5357</b>	<b>0,0149</b>	0,1896	0,4233
Tamanho da HDL (nm)	-0,1379	0,6104	0,0689	0,7999
PON 1 (ver unidade)	-0,2199	0,3656	0,1246	0,5037
Colesterol total (mg/dL)	0,3879	0,0910	<b>0,5880</b>	<b>0,006</b>
HDL-c (mg/dL)	0,3462	0,1349	-0,0744	0,7552
LDL-c (mg/dL)	0,3609	0,1179	<b>0,4972</b>	<b>0,026</b>
VLDL-c (mg/dL)	0,0261	0,9131	0,2940	0,2109
Triglicérides (mg/dL)	0,0214	0,9287	0,2906	0,2139
Apolipoproteína A-I(g/L)	<b>0,4712</b>	<b>0,0417</b>	0,0379	0,8776
Apolipoproteína B (g/L)	0,0219	0,9289	<b>0,6397</b>	<b>0,003</b>
Glicose (mg/dL)	0,2225	0,3457	0,3770	0,1013
Ciclosporina A (ng/mL)	-0,1369	0,6132	0,2250	0,4020
Idade	0,1544	0,5158	-0,1158	0,6269
IMC	-0,2724	0,2453	0,3264	0,1601
Cintura abdominal	-0,2199	0,2734	0,1246	0,6008
Tempo de transplante	<b>0,4997</b>	<b>0,0411</b>	-0,0083	0,9749

Dados expressos como coeficiente de correlação (r) de Spearman

Abreviaturas : HDL-c = colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c= colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c = colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; IMC = índice de massa corpórea

**Tabela 7**– Correlação entre as taxas de transferência do triglicérides ( $^3\text{H-TG}$ ) e do fosfolípide ( $^{14}\text{C-PL}$ ) radioativos e o tamanho da HDL, a atividade da PON1, o perfil lipídico, a concentração das apolipoproteínas, da glicose e da ciclosporina, a idade, o índice de massa corpórea, a medida da cintura abdominal e o tempo de transplante nos grupos transplante cardíaco e controle.

PARÂMETROS	$^3\text{H-TG}$		$^{14}\text{C-PL}$	
	r	p	r	p
$^{14}\text{C}$ -colesterol (%)	<b>0,7173</b>	<b>0,0004</b>	<b>0,5357</b>	<b>0,0149</b>
$^3\text{H}$ -éster de colesterol (%)	<b>0,6796</b>	<b>0,0010</b>	0,1896	0,4233
$^3\text{H}$ -triglicérides (%)	_____	_____	0,3472	0,1337
$^{14}\text{C}$ -fosfolípide (%)	0,3472	0,1337	_____	_____
Tamanho da HDL (nm)	-0,0395	0,8846	0,0528	0,8461
PON 1 (ver unidade)	0,0084	0,9728	-0,2840	0,2387
Colesterol total (mg/dL)	<b>0,6336</b>	<b>0,0027</b>	0,1896	0,4234
HDL-c (mg/dL)	0,2497	0,2883	0,3448	0,1365
LDL-c (mg/dL)	<b>0,5635</b>	<b>0,0097</b>	0,1592	0,5027
VLDL-c (mg/dL)	0,3576	0,1216	0,1076	0,6516
Triglicérides (mg/dL)	0,3520	0,1280	0,1167	0,6243
Apolipoproteína A-I(g/L)	<b>0,4854</b>	<b>0,0351</b>	0,4531	0,0514
Apolipoproteína B (g/L)	<b>0,5332</b>	<b>0,0187</b>	-0,0523	0,8316
Glicose (mg/dL)	0,2332	0,5198	-0,0766	0,7482
Ciclosporina A (ng/mL)	-0,0879	0,7461	-0,2504	0,3496
Idade	0,0440	0,8537	0,1640	0,4896
IMC	0,0202	0,9326	-0,4025	0,0785
Cintura abdominal	-0,0386	0,8715	-0,1176	0,6214
Tempo de transplante	0,1529	0,3677	0,3223	0,2071

Dados expressos como coeficiente de correlação (r) de Spearman  
 Abreviaturas : HDL-c = colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c= colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c = colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; IMC = índice de massa corpórea

---

## **6. DISCUSSÃO**

---

## 6. DISCUSSÃO

A concentração plasmática da HDL é determinada pelo balanço entre a produção dos seus precursores e sua remoção do plasma, seja pela captação da HDL pelo receptor B/E ou pela captação seletiva dos seus constituintes pelo receptor SRB-BI.

Neste trabalho e em outros estudos (GAO *et al.*, 1987; BADIOU *et al.*, 2005) observou-se que os pacientes com transplante cardíaco apresentavam menor concentração de HDL-colesterol, quando comparados aos controles. A menor concentração de HDL-colesterol pode ser oriunda tanto da maior remoção desta lipoproteína da circulação quanto da menor formação de seus precursores. Em trabalhos anteriores, nosso grupo constatou que, ao injetar uma nonanoemulsão rica em triglicérides semelhante aos quilomícrons, os pacientes submetidos a transplante cardíaco apresentavam menor remoção plasmática dos quilomícrons e também menor atividade de lipólise de triglicérides pela LLP (VINAGRE *et al.*, 2001). Como consequência da menor lipólise do quilomícron, há uma menor liberação dos remanescentes de superfície: fosfolípide, colesterol e apolipoproteína, que são os precursores da HDL (EISENBERG, 1984; WANG; BRIGGS, 2004). Este fato pode ter contribuído para a diminuição da concentração desta lipoproteína nos pacientes transplantados.

---

Em concordância com outros trabalhos (SUPERKO *et al.*, 1990; VINAGRE *et al.*, 2001; BADIOU *et al.*, 2005; SVIRIDOV *et al.*, 2006), este estudo constatou maiores concentrações de triglicérides e VLDL-colesterol no grupo Transplante Cardíaco. A menor atividade da LLP encontrada nesses pacientes (SUPERKO *et al.*, 1990; VINAGRE *et al.*, 2001) pode também explicar este achado. Isto se deve ao fato que a atividade deficiente da LLP resulta em menor lipólise da VLDL e, como consequência, em catabolismo mais lento desta lipoproteína. Como resultado desse processo têm-se maior concentração plasmática tanto da VLDL quanto dos triglicérides, que, no jejum, estão presente principalmente na partícula de VLDL. Além de favorecer a permanência da VLDL por mais tempo na circulação, a menor lipólise da VLDL resulta também em menor formação de precursores de HDL (RASHID *et al.*, 2003), o que contribui para a tríade encontrada neste estudo: uma menor concentração de HDL-colesterol juntamente com uma maior concentração de VLDL-colesterol e triglicérides.

Tem sido demonstrado que o aumento da concentração dos triglicérides está associado ao enriquecimento do núcleo da HDL com triglicérides (LAMARCHE *et al.*, 1999; RASHID *et al.*, 2003). Estudos têm sugerido que as partículas de HDL enriquecidas com triglicérides sofrem maior lipólise intravascular pela LH, resultando em clearance acelerado destas partículas, o que acarreta em diminuição do colesterol de HDL (NEWNHAM *et al.*, 1991; HOROWITZ *et al.*, 1993; LAMARCHE *et al.*,

1999). Foi demonstrado em pacientes com transplante cardíaco, aumento de aproximadamente duas vezes na atividade da LH (SUPERKO *et al.*, 1990). Portanto, esse conjunto de resultados dá suporte a menor concentração de HDL-colesterol no Grupo Transplante encontrada no presente estudo.

A medicação imunossupressora utilizada para controlar os episódios de rejeição pós transplante pode também ter contribuído para alterações de perfil lipídico encontradas neste estudo. O uso de corticoesteróides, por exemplo, auxilia no desenvolvimento de hiperlipidemia (LINDENFELD *et al.*, 2004) por aumentar a síntese hepática de VLDL e, conseqüentemente, aumentar as concentrações de VLDL-colesterol e triglicérides (BECKER *et al.*, 1988; RENLUND *et al.*, 1989). A ciclosporina, imunossupressor frequentemente utilizado pelos pacientes transplantados, pode também ter contribuído para a dislipidemia encontrada por diminuir a atividade da LLP e aumentar a atividade da LH (SUPERKO *et al.*, 1990). Como discutido acima, essas alterações também aumentam os níveis séricos de VLDL-colesterol e triglicérides e diminuem os níveis de HDL-colesterol.

Além de alterações no metabolismo lipídico, os imunossupressores pertencentes à classe dos corticoesteróides contribuem também para o desenvolvimento da resistência à insulina (MENEGAZZO *et al.*, 1998; LINDENFELD *et al.*, 2004). Deste modo, os corticoesteróides podem também ser os responsáveis pela maior

---

concentração plasmática de glicose encontrada no grupo Transplante Cardíaco, uma vez que metade desses pacientes fazia uso dessa medicação.

A frequência de alterações no perfil lipídico de pacientes submetidos a transplante cardíaco é alta. Alguns estudos sugerem que após o primeiro ano de transplante as alterações lipídicas chegam a aproximadamente 40% (AKHLAGHI *et al.*, 2002), podendo acometer 80% dos pacientes (STAMLER *et al.*, 1988; PERRAULT *et al.*, 1999). Tem sido demonstrado que a presença de dislipidemias, entre elas a elevação do VLDL-colesterol e triglicérides e a diminuição da HDL-colesterol, são fatores predisponentes para o desenvolvimento da DCT (PERRAULT *et al.*, 1999; VALANTINE *et al.*, 2001; AMBROSE *et al.*, 2006).

No que se constitui um dos pontos principais da “hipótese lipídica” da aterogênese, a concentração plasmática da HDL correlaciona-se negativamente com a incidência da DAC (BABIÁK *et al.*, 1987; KIMATA *et al.*, 1997; BISHOP *et al.*, 2000; SHARRET *et al.*, 2001; HERSBERGER; VON ECKARDSTEIN, 2005; RADER, 2007). Este efeito protetor resulta de várias ações da HDL, que incluem: efeito antioxidante, antiinflamatório e antitrombótico, além do papel maior no transporte reverso do colesterol (SVIRIDOV; NESTEL, 2002; RADER, 2002; BATER *et al.*, 2003; MEYERS; KASHYAP, 2004; LESNIK; CHAPMAN, 2006; MINEO *et al.*, 2006; NEGRE-SALVAYRE *et al.*, 2006;

---

RADER, 2007). O efeito antioxidante da HDL foi avaliado neste estudo pela medida da atividade da enzima PON1 e não foram encontradas diferenças entre a atividade desta enzima no grupo Transplante Cardíaco quando comparado ao Controle. Apesar de ser importante na prevenção da oxidação dos lipídeos (DURRINGTON *et al.*, 2001), a concentrações da PON1 *in vivo* varia em até 40 vezes dentro da mesma população (COSTA *et al.*, 2005) e esta variação pode ter sido o interferente para o fato de não termos encontrado diferenças entres os grupos estudados.

Como mencionado acima, a HDL tem um papel maior no “transporte reverso de colesterol” evitando que o colesterol se acumule nas células, o que seria prejudicial à homeostase.

Um aspecto da ação da HDL pouco explorado na literatura é o seu efeito na estabilização do “pool” plasmático de colesterol. O colesterol existe no organismo em duas formas, a forma livre e a forma esterificada. A forma livre do colesterol, situada na camada superficial da partícula da lipoproteína, é mais instável do que sua forma esterificada e pode dissociar-se com facilidade das lipoproteínas e difundir-se no meio aquoso plasmático. A forma éster do colesterol, situado no centro da lipoproteína, é mais estável e depende da CETP para deslocar-se de uma lipoproteína para outra (GARRET; GRISHAM, 1995). Ao promover a esterificação do colesterol recebido das outras classes de lipoproteínas ou das membranas celulares, a HDL o transforma em uma forma química mais apolar. As



---

moléculas de colesterol passam da superfície para o centro das partículas de lipoproteínas. Desta maneira, o colesterol é seqüestrado para o “pool mais estável”, evitando sua difusão para o meio plasmático de onde pode, facilmente, devido à baixa solubilidade em meio aquoso, precipitar-se na parede arterial.

Em trabalho de nosso laboratório, foram estudadas a captação de colesterol livre e sua forma éster em fragmentos arteriais e venosos de pacientes com DAC (COUTO *et al.*, 2007). Um dia antes da cirurgia de revascularização, foi injetada nesses pacientes LDE marcada com colesterol e éster radioativos. Como resultado, foi encontrado maior captação de colesterol na forma livre que na sua forma esterificada, confirmando a hipótese de que o colesterol na forma éster é menos aterogênico. Pode-se supor, portanto, que haja situações onde mecanismos de menor eficiência na captação e na esterificação de colesterol resultem em maior predisposição para aterosclerose.

No presente trabalho, os pacientes com transplante cardíaco apresentaram diminuição na transferência de colesterol da LDE para HDL. Isto pode ser sugestivo de que haja um déficit na função principal da HDL, que é a captação de colesterol e o seu transporte para os tecidos hepáticos. Além do mais, embora a LCAT não esteja alterada no pós-transplante cardíaco (SVIRIDOV, 2006), a menor captação de colesterol gera uma menor quantidade de substrato para a LCAT. Como consequência, há menor quantidade de colesterol sendo esterificado

---

resultando em menor transferência do colesterol do “pool instável” para o “pool estável.

Foi também evidenciado no Grupo Transplante Cardíaco menor transferência de éster de colesterol da LDE para a HDL. A transferência de lipídeos sofre influência das proteínas de transferência e da concentração e composição dos lipídeos nas lipoproteínas doadora e receptora (GLOMSET, 1970; MARCEL *et al.*, 1980; EISEMBERG *et al.*, 1984). Estudos têm demonstrado que a hipertrigliceridemia acarreta em aumento da quantidade de triglicérides no núcleo da HDL (LAMARCHE *et al.*, 1999; RASHID *et al.*, 2003). O aumento na relação triglicérides/éster de colesterol no núcleo da HDL está associada com a diminuição da transferência de éster de colesterol para a HDL, como visto por Sparks *et al.* (1988). Como o aumento da concentração sérica de triglicérides está presente no grupo submetido a transplante, estes trabalhos podem explicar a menor taxa de transferência de éster de colesterol para HDL encontrada. Levando em conta a participação das proteínas de transferência na trocas de lipídeos entre as lipoproteínas, foi demonstrado por Sviridov *et al.* (2006) que a CETP está diminuída nos pacientes com transplante cardíaco. O uso de inibidores da HMGCoA-redutase no tratamento pós-transplante é freqüente e, segundo alguns autores, diminui a atividade da CETP (NAPOLI *et al.*, 1998; GUERIN *et al.*, 1999; KOTAKE *et al.*, 2002; FORRESTER, *et al.*, 2004; SVIRIDOV *et al.*, 2006). Forrester *et al.* (2004) mostraram que as estatinas diminuem a

---

atividade da CETP de 5 a 10%. Como os pacientes transplantados do presente estudo faziam uso dessa medicação e a transferência de éster de colesterol é mediada pela CETP, este conjunto de dados também pode explicar a menor transferência de éster de colesterol encontrada neste grupo. Embora a CETP também atue na troca de triglicérides entre HDL e as lipoproteínas que contêm apo B (LEWIS; RADER, 2006), não foi observado diminuição na transferência deste lipídeo entre os grupos estudados. Este dado demonstra que não é somente a proteína de transferência que determina a troca de lipídeos entre as lipoproteínas. Outros fatores como a composição lipídicas das lipoproteínas doadora e receptora, podem atuar no processo de transferências de lipídeos. Neste contexto, Kotake et al. (2002) discutem que além do efeito das estatinas sobre a CETP, a transferência de lipídeos entre HDL e lipoproteínas que contem apo B também depende da massa de cada lipoproteína.

Os imunossupressores são outro grupo de medicamentos que poderia interferir no processo de transferência de lipídeos. Essa interferência seria decorrente do fato destes medicamentos, entre eles a ciclosporina, serem transportados na circulação associados a HDL e LDL, e sua transferência facilitada pela CETP (KWONG; WASAN, 1999; WASAN *et al.*, 2002). Alguns estudos (WASAN *et al.*, 1998; KWONG *et al.*, 2000; WASAN *et al.*, 2002) demonstraram que a CETP tem a capacidade de transportar separadamente, lipídeos e medicamentos. Por

---

---

isso, podemos sugerir que a transferência de lipídeos no presente estudo não sofreu interferência da ação de imunossupressores.

É interessante ressaltar que nos pacientes submetidos a transplante cardíaco houve correlação positiva entre as taxas de transferência de colesterol e a taxa de transferência de fosfolípide. Essa correlação não deve ser resultado do estado pós-transplante, uma vez que o grupo Controle apresentou tendência de correlação positiva entre as mesmas taxas de transferência. Embora em intensidade diferente, a transferência de colesterol e de fosfolípide ocorrem por meio de mecanismos semelhantes. Esta relação pode ser exemplificada por: a transferência de ambos os lipídeos sofrem ação da PLTP, embora o colesterol também possa ser transferido por difusão passiva (O'BRIEN *et al.*, 2003); a lipólise de lipoproteínas ricas em triglicérides promove a liberação tanto de fosfolípide quanto de colesterol, remanescentes de superfície (WANG; BRIGGS, 2004); o efluxo celular do fosfolípide e do colesterol para a HDL, ocorre numa mesma direção, sendo que o efluxo do colesterol é estimulado pelo efluxo de fosfolípide (WANG; BRIGGS, 2004).

Ainda com relação a taxa de transferência de colesterol, observamos correlação positiva entre as taxas de transferência de colesterol e a taxa de transferência de triglicérides em ambos os grupos estudados. Esta correlação pode representar a função da HDL no transporte reverso de colesterol que inclui: captação de colesterol na forma livre, esterificação desse colesterol via LCAT e posterior troca do colesterol esterificado por

---

---

triglicérides com as demais lipoproteínas plasmáticas (EISENBERG, 1984). Com isso, podemos sugerir que quanto mais colesterol é captado pela HDL, mais colesterol esterificado é gerado e, conseqüentemente, mais triglicérides é recebido pela HDL em troca deste colesterol.

No grupo Transplante Cardíaco foi observado também correlação positiva encontrada entre a taxa de transferência de colesterol e o tempo de transplante cardíaco. Neste caso não temos subsídios para afirmar qual seria a influência do tempo de vida após transplante na taxa de transferência deste lipídeo.

Outro achado de interesse deste estudo refere-se à correlação da taxa transferência do éster de colesterol e a taxa transferência de triglicérides tanto no grupo Transplante Cardíaco quanto no grupo Controle. Ambos são lipídeos hidrofóbicos que necessitam da presença de proteínas especializadas para se deslocarem entre as lipoproteínas. Neste caso, tanto o éster de colesterol quanto o triglicérides são transportados via CETP (STEIN; STEIN, 2005) e, por conseguinte, obedecem à mesma relação de transferência.

Tanto a taxa de transferência de éster de colesterol quanto a taxa de transferência de triglicérides se correlacionaram positivamente com as concentrações de colesterol total, LDL-colesterol e apo B nos pacientes com transplante. A concentração total de colesterol é representada em sua maior parte pela concentração de LDL-colesterol, assim como a concentração de apo B representa o número de partículas de LDL, pelo

---

fato de cada LDL possuir somente uma única apo B. Desta forma, podemos explicar a correlação acima levando em consideração somente a concentração de LDL-colesterol. As principais trocas de lipídeos entre a LDL e a HDL são as trocas de triglicérides e colesterol esterificado (LEWIS; RADER, 2006). Deste modo, poderíamos esperar que a maior concentração de LDL-colesterol estivesse correlacionada com maior troca de ambos os lipídeos. No grupo Controle foi observado essa mesma correlação somente com a taxa de transferência de triglicérides, mas não com a taxa de este de colesterol. Isto talvez seja decorrente do fato da HDL receber da LDL principalmente triglicérides, enquanto a transferência de éster de colesterol da LDL para a HDL ocorre em proporção bem menor.

No grupo com transplante cardíaco foi observada correlação positiva entre as taxas de transferência de colesterol livre e triglicérides com a concentração de apo A-I. Como a apo A-I é a principal apolipoproteína da HDL, representando o número de partículas, este resultado nos mostra que a transferência tanto do colesterol quanto do triglicérides no grupo transplante está vinculada ao número de partículas de HDL.

Com relação ao menor diâmetro das partículas de HDL, encontrado nos pacientes com transplante cardíaco, podemos sugerir que este resultado seja decorrente da maior atividade de lipólise da HDL pela LH, a qual foi descrita como aumentada nos pacientes submetidos a transplante cardíaco (SUPERKO *et al.*, 1990). Como visto por

LAMARCHE et al. (1999) a maior lipólise intravascular da HDL pela LH forma partículas menores e mais densas. Além disso, como discutido anteriormente, no presente estudo foi encontrado menor transferência de colesterol para a HDL. Levando em consideração que um dos principais constituintes do núcleo das HDLs é o éster de colesterol, a menor captação de colesterol e, conseqüentemente, menor formação de éster de colesterol pode também ter influenciado para a formação de partículas de menor diâmetro. Muitos estudos têm evidenciado que as HDLs de maior tamanho são mais ateroprotetoras do que as de menor tamanho (MILLER, 1987; BALLANTYNE *et al.*, 1989; AUSTIN *et al.*, 1990; DREXEL *et al.*, 1992; PARRA *et al.*, 1992; ASZATALOS *et al.*, 2005; BARTER; RYE, 2006). Desta forma, podemos sugerir que os pacientes submetidos a transplante cardíaco estão mais susceptíveis ao desenvolvimento de um processo aterosclerótico.

Embora tenha sido evidenciado um quadro aterosclerótico pré-transplante em 3 pacientes estudados, ao se repetir a análise dos resultados com a exclusão destes pacientes, não foi encontrada diferenças em nenhum parâmetro analisado.

Apesar de termos detectado um quadro pro-aterogênico nos pacientes com transplante cardíaco representado por: maiores concentrações de VLDL- colesterol, triglicérides e glicemia e menores concentrações de HDL-colesterol, diâmetro das partículas de HDL e

---

---

transferência de colesterol, isso não nos permite dizer que esses pacientes já tenham desenvolvido a DCT.

A função da HDL no transporte reverso de colesterol envolve trocas de lipídeos entre lipoproteínas. Levando em consideração que a capacidade em receber lipídeos de outras lipoproteínas seja a característica fundamental da HDL, podemos dizer que o resultado do presente estudo mostra que os pacientes submetidos a transplante apresentam diminuição desta habilidade e, conseqüentemente, uma alteração no circuito do transporte reverso do colesterol. Por se tratar de lipoproteína com função anti-aterogênica, essa alteração pode ser importante na gênese da DCT.

Como limitações do presente estudo, observamos que na situação “in vitro” alguns fatores atuantes no organismo são eliminados, como a ação da LLP, o contato da HDL com as células, quando a lipoproteína progressivamente se enriquece de colesterol, entre outros. Como o processo de transferência lipídica é bidirecional, o ganho de lipídeos pela HDL não significa necessariamente enriquecimento da lipoproteína, já que esta, simultaneamente, pode estar também doando os lipídeos para outra classe lipoprotéica. Um outro aspecto é que os pacientes com transplante estão em uso de várias medicações que não podem ser retiradas tendo em vista a execução de protocolos experimentais, de forma que não é possível discriminar os efeitos dessas medicações que podem interferir no

---



metabolismo lipídico. Nesta situação, o transplante é indissociável do manejo terapêutico subsequente e assim o paciente deve ser focado tendo em vista as implicações fisiopatológicas do procedimento.

Nos pacientes submetidos a transplante cardíaco avaliamos anteriormente o metabolismo das lipoproteínas pós-prandiais (VINAGRE et al., 2001) e o metabolismo da LDL (PUK et al., 2004). O presente trabalho complementa este esforço com a observação do metabolismo da HDL, sob o prisma dos movimentos de lipídeos que são parte integrante deste metabolismo. Como vimos, observamos alterações em todos os circuitos metabólicos estudados, o que deve contribuir para a suscetibilidade dos pacientes transplantados de desenvolver o processo aterosclerótico.

A DCT tem caráter multifatorial e todos os esforços no sentido de controlar os fatores envolvidos na sua gênese podem contribuir para uma maior sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

---

---

## **7. CONCLUSÃO**

---

## **7. CONCLUSÃO**

Nos pacientes submetidos a transplante cardíaco a capacidade da HDL em receber colesterol e éster de colesterol está diminuída, bem como o tamanho das partículas da lipoproteína. Isto pode acarretar distúrbios na função da lipoproteína, como o transporte reverso de colesterol, predispondo o paciente a desenvolver processos de natureza aterogênica. Por outro lado, a atividade da enzima antioxidante PON 1, associada à HDL, não está alterada nesses pacientes.

---

---

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- \* AGACHAN, B.; YILMAZ, H.; KARAALI, Z.; ISBIR, T.- Paraoxonase 55 and 192 polymorphism and its relationship to serum paraoxonase activity and serum lipids in Turkish patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. **Cell. Biochem. Funct.**, v. 22(3), p. 163-8, 2004.
  
  - \* AKHLAGHI, F.; JACKSON, C.H.; PARAMESHWAR, J.; SHARPLES, L.D.; TRULL A.K. - Risk factors for the development and progression of dyslipidemia after heart transplantation. **Transplantation**, v. 73, p. 1258, 2002.
  
  - \* AMBROSI, P.; GRARCON, D.; RIBERI, A.; HABIB, G.; BARLATIER, A.; KREITMANN, B.; ROLLAND, P.H.; BOUVENOUT, G.; LUCCIONI, R.; METRAS, D.- Association of mild hyperhomocysteinemia with cardiac graft vascular disease. **Atherosclerosis**, v. 38(2), p. 347-50, 1998.
  
  - \* ADES, A.; CARVALHO, J.P.; GRAZIANI, S.R.; AMANCIO, R.F.; SOUEN, J.S.; PINOTTI, J.A.; MARANHÃO, R.C.- Uptake of a cholesterol-rich emulsion by neoplastic ovarian tissues. **Gynecol. Oncol.**, v. 82(1), p. 84-7, 2001.
  
  - \* ASZTALOS, B.F.; ROHEIM, P.S.; MILANI, R.L.; LEFEVRE, M.; McNAMARA, J.R.; HORVATH, K.V.; SCHAEFER, E.J. – Distribution of apo A-I-containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.20, p. 2670-76, 2000.
-

- \* ASZTALOS, B.F.; COLLINS, D.; CUPPLES, L.A.; DEMISSIE, S.; HORVATH, K.V.; BLOOMFIELD, H.E.; ROBINS, S.J.; SCHAEFER, E.J. - Value of high-density lipoprotein (HDL) subpopulations in predicting recurrent cardiovascular events in the Veterans Affairs HDL Intervention Trial. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 25(10), p. 2185-91, 2005.
  - \* BACAL, F.; VEIGA, V.C.; FIORELLI, A.I.; BELLOTTI, G.; BOCCHI, E.A.; STOLF, N.A.G.; RAMIRES, J.A.F. – Analysis of the risk factors for allograft vasculopathy in asymptomatic patients after cardiac transplantation. **Arq Bras Cardiol**, v.75(5), p.421-7, 2000.
  - \* BACHORIK, P.S.; RIFKIND, B.M.; KWITEROVICH, P.O.- Lipídeos e dislipoproteinemias. *In*: HENRY J.B., **Diagnósticos clínicos e tratamentos por métodos laboratoriais**. 2ed. São Paulo, Manole, 1999.
  - \* BADIOU, S.; PEREZ, V.; DUPUY, A.M.; DESWART, G.; FRAPIER, J.M.; ALBAT, B.; CRISTOL, J.P.- High prevalence of small dense LDL as an underestimated component of heart transplantation-induced dyslipidemia: Potential role in graft coronary vasculopathy. **Transplantation Proceedings**, v.37, p. 2877-78, 2005.
  - \* BALLANTYNE, C.M.; PODET, E.J.; PATSCH, W.P.; HARATI, Y.; APPEL, V.; GOTTO, A.M.; YOUNG, J.B. - . Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. **JAMA**, v. 262, p. 53-6,1989.
  - \* BALLANTYNE, C.M.; RADOVANCEVIC, B.; FARMER, J.A.; FRAZIER, H.;CHANDLER, L.; PAYTON-ROSS, C.; COCANOUGH, B.;
-

JONES, PH.; YOUNG, JB.; COTTO, AM. - Hyperlipidemia after heart transplantation: Report of a 6-year experience, with treatment recommendations. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 19, p. 1315-21, 1992.

- \* BARON, A.D.- Vascular reactivity. **Am. J. Cardiol.**, v.84(1A), p,25J-27, 1999.
  - \* BARTER, P.J.; RYE, K.A.- Relationship between the concentration and antiatherogenic activity of high-density lipoproteins. **Curr Opin Lipidol**, v. 17(4), p. 399-403, 2006.
  - \* BARTER, P.; KASTELEIN, J.; NUNN, A.; HOBBS, R.- High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. **Atherosclerosis.**, v.168, p. 195-211, 2003.
  - \* BELLOTTI, G.; BOCCHI, E.A.; GOIATO, M.A.; BACAL, F.; STOLF, N.; PILEGGI, F.; JATENE, A. - Lipid profile changes during the late follow-up after heart transplantation. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 66 (5), p. 263-6, 1996.
  - \* BECKER, D.M., CHAMBERLAIN, B., SWANK, R., BAUGHMAN, K.L., KWITEROVICH, P.O., PEARSON, T.A, ETTINGER, W.H., RENLUND, D.- Relationship between corticosteroid exposure and plasma lipid levels in heart transplant recipients. **Am. J. Med.**, v. 85, p. 632-8, 1988.
-

- \* BIGGERSTAFF, K.D.; WOOTEN, J.S. - Understanding lipoproteins as transporters of cholesterol and other lipids. **Adv Physiol Educ**, v. 28(1-4), p. 105-6, 2004.
  - \* BILODEAU, M.; FITCHET, D.H.; GUERRATY, A.; SNIDERMAN, A.D.- Dyslipoproteinemias after heart and heart-lung transplantation: potential relation to accelerated graft arteriosclerosis. **J. Heart Transplant**, v. 8, p. 454-9, 1989.
  - \* BISHOP, M.L.; DUBEN-ENGELKIRK, J.L.; FODY, E.P.- Principles, procedures, correlations. In: **Cinical Chemistry** .4th edition. Philadelphia, Lippincott Willians & Wilkins, 2000, 682 p.
  - \* BOCCHI, E.; VILAS-BOAS, F.; PEDROSA, A.A.; BACAL, F.; STOLF, N.; JATENE, A.; BELLOTTI, G.; PILEGGI, F.- Doença coronariana após transplante cardíaco ortotópico. **Arq. Brás. Cardiol.**, v.62, p.195-200, 1994.
  - \* BORENSZTAJN, J.; GETZ, G.S.; KOTLAR, T.J.- Uptake of chylomicron remnants by the liver: further evidence for modulation role of phospholipids. **J. Lipid Res.**, v. 29, p. 1087-96, 1988.
  - \* BROWN, M.S.; KOVANEN, P.T.; GOLDSTEIN, J.L.- Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. **Science**, v. 212, p.628-35, 1981.
  - \* BROWN, M.S.; GOLDSTEIN, J.L.- A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. **Science**, v. 232, p. 34-47, 1986.
-



- \* BRUCE, C.; CHOUINARD, R.A.; TALL, A.R. – Plasma lipid transfer proteins, high-density lipoproteins, and reverse cholesterol transport. **Annu Rev Nutr**, v. 18, p. 297-330, 1998.
  
  - \* BRUNNER-LA ROCCA, H.P.; SCHENEIDER, J.; KUNZLI, A.; TURINA, M.; KIOWSKI, W. - Cardiac allograft rejection late after transplantation is a risk factor for graft coronary artery disease. **Transplantation**, v. 65 (4), p. 538-43, 1998.
  
  - \* CHAPMAN, M.J.; GOLDSTEIN, S.; LAGRANGE, D.; LAPLAUD, P.M. - A density gradient ultracentrifugal procedur for the isolation of the major lipoprotein classes from human serum. **J. Lipid Res.**, New York, v.22, p.260-6, 1981.
  
  - \* CHANCERELLE, Y., LORGERIL, M., VIRET, R., CHIRON, B., DUREAU, G., RENAUD, S., KERGONOU, J-F. - Increased lipid-peroxidation in cyclosporin-treated heart transplant recipients. **Am. J. Cardiol.**, 68, p. 813-6, 1991.
  
  - \* CHENG, C.F.; OOSTA, G.M.; BENSADOUM, A.; ROSENBERG, R.D.- Binding of lipoprotein lipase to endothelial cells in culture. **J. Biol. Chem.**,v.256(24),p.12893-8,1981.
  
  - \* CLAY, M.A.; NEWNHAM, H.H.; BARTER, P.J. - Hepatic lipase promotes a loss of apolipoprotein A-I from triglyceride-enriched human high density lipoproteins during incubation in vitro. **Arterioscler. Thromb.**, v.11, p. 415–22, 1991.
-

- \* COSTA, L.G.; VITALONE, A.; COLE, T.B.; FURLONG, C.E.-  
Modulation of paraoxonase (pon1) activity. **Biochemical Pharmacology**, v.69, p.541-50, 2005.
  
  - \* COUTO, R.D.; DALLAN, L.A.; LISBOA, L.A.; MESQUITA, C.H.;  
VINAGRE, C.G.; MARANHAO, R.C.- Deposition of free cholesterol  
in the blood vessels of patients with coronary artery disease: a  
possible novel mechanism for atherogenesis. **Lipids**, v. 42(5), p.  
411-8, 2007.
  
  - \* COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T.- **Pathologic Basis of  
Disease**. 6.ed. Philadelphia, Saunders, 1999.
  
  - \* CRYER, A.- Tissue lipoprotein lipase activity and its action in lipoprotein  
metabolism. *Int. J. Biochem.*, v. 13, p. 525-41, 1981.
  
  - \* DAVIS, R.A. - Lipoprotein structure and function *In: Biochemistry of  
Lipids, Lipoproteins and Membranes*. New York, Elsevier, 1996.
  
  - \* DENG M.C.- Cardiac transplantation. **Heart**; v.87, p.177–84, 2002
  
  - \* DREXEL, H.; AMANN, F.W.; RENTSCH, K.; NEUENSCHWANDER, C.;  
LUETHY, A.; KHAN, S.I.; FOLLATH, F. - Relation of the level of high-  
density lipoprotein subfractions to the presence and extent of coronary  
artery disease. **Am J Cardiol**, v. 70(4), p.436-40; 1992.
  
  - \* DURRINGTON, P.N.; MACKNESS, B.; MACKNESS, M.I.- Paraoxonase  
and atherosclerosis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 21, p. 473-  
80, 2001.
-

- \* ECKARDSTEIN, A.V.; NOFER, J.R.; ASSMANN G.- High density lipoproteins and arteriosclerosis: Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.21, p. 13-27, 2001.
  
  - \* ECKEL, R.H.- Lipoprotein lipase- a multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. **N. Engl. J. Med.**, v. 320, p. 1060-68, 1989.
  
  - \* EISENBERG, S.; LEVY, R.I.- Lipoprotein metabolism. **Adv. Lipid Res.**, v. 13, p. 1-89, 1975.
  
  - \* EISENBERG, S.- High density lipoprotein metabolism. **J. Lipid Res.**, v.25, p. 1017-58, 1984.
  
  - \* FALK, E.- Pathogenesis of Atherosclerosis. **JAAC.**, v.47 (8C suppl), p. C7-12, 2006.
  
  - \* FIORELLI, A.; STOLF, N.; GRAZIOSI, P. – Incidência de coronariopatias após transplante cardíaco ortotópico. **Rev Brás Cir Cardiovas**, v. 9, p. 69-80; 1994.
  
  - \* FODINGER, M.; SUNDER-PLASSMANN, G.- Increased cysteine plasma levels in kidney transplants: a potential vascular disease risk factor? **Transplantation**, v. 71(6), p. 713-5, 2001.
  
  - \* FORRESTER, J.S.; MAKKAR, R.; SHAH, P.K.- Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition: an update for clinicians. **Circulation**, v. 111(14), p. 1847-54, 2005.
-

- \* FRAUND S, PETHIG K, FRANKE U, *et al.*- Ten year survival after heart transplantation: palliative procedure or successful long term treatment?. **Heart**; v.82, p. 47–51, 1999.
  
  - \* FRIEDWALD, W. T., LEVY, R. I., FREDRICKSON D. S.- Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, v. 18, p. 499-502, 1972.
  
  - \* GAO, S.Z.; SCHROEDER J.S.; ALDERMAN, E.L.; HUNT, S.A.; SILVERMAN, J.F.; WIEDERHOLD, V.; STINSON, E.B.- Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. **Circulation**. v. 76, p.56-61, 1987.
  
  - \* GAO, S.Z.; SCHROEDER J.S.; HUNT, S.A.; STINSON, E.B.- Retransplantation for severe accelerated coronary artery disease in heart transplant recipients. **Am. J. Cardiol**. v.62, p.876-81, 1988.
  
  - \* GAO, S.Z.; ALDERMAN E.L.; SCHROEDER J.S.; HUNT S.A.; WIEDERHOLD V.; STINSON E.B.-Progressive coronary luminal narrowing after cardiac transplantation. **Circulation**.v. 82(5 Suppl), p.269-75, 1990.
  
  - \* GARCIA, S.C.; LOPES, L.S.; SCHOTT, K.L.; BECK, S.T.; POMBLUM, V.J.- Ciclosporina A e tracomicilus:uma revisão. **J Bras Med Lab**, v. 40: p.393-401, 2004.
  
  - \* GIBBONS, G.F.- Assembly and secretion of hepatic very-low-density lipoprotein. **Biochem. J.**, 268-71,1990.
-

- \* GINSBURG, G.S.; SMALL, D.M.; ATKINSON, D.- Microemulsions of phospholipids and cholesterol esters. Protein-free models of low-density lipoprotein. **J. Biol. Chem.**, v.257, p.8216-8227, 1982.
  - \* GLICKMAN, R.M.; BISGAIER, C.L.- Intestinal synthesis, secretion, and transport of lipoproteins. **Ann. Ver. Physiol.**, 45-625,1983.
  - \* GLOMSET, J.A.- Physiological role of lecithin-cholesterol acyltransferase. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v.23, p.1129-36, 1970.
  - \* GOLDSTEIN, J.L.; ANDERSON, R.G.W.; BROWN, M.S.- Coated pits, coated vesicles, and receptor-mediated endocytosis. **Nature**, v. 279, p. 679-685, 1979.
  - \* GOLDSTEIN, J.L.; BROWN, M.S.- The LDL receptor and the regulation of cellular cholesterol metabolism. **J. Cell. Sci. Suppl.**, v. 3, p. 131-7, 1985.
  - \* GONZALES, M.A.; SELWYN, A.P.- Endothelial Function, Inflammation, and Prognosis in cardiovascular disease. **Am. J. Med.**, v. 115 (8A), p. 99S-104S, 2003.
  - \* GRADY, K.L.; COSTANZO-NORDIN, M.R.; HEROLD, L.S.; SRINIVASAN, S.; PIFARRE, R.- Obesity and hyperlipidemia after heart transplantation. **J Heart Lung Transplant.** v.10(3), p.449-54, 1991.
-

- \* GRUNDY, S.M.- Cholesterol and coronary heart disease. **Scand J. Clin. Lab. Invest.**, Suppl199, p.17-24, 1990.
  - \* GRUNDY, S.M. - Hipertriglyceridemia. atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. **Am. J. Cardiol.**, v.81, p.18-25, 1998.
  - \* GUERIN, M.; LASSEL, T.S.; GOFF, W.L.; FARNIER, M.; CHAPMAN, M.J. – Action of Atorvastatin in combined hyperlipidemia. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 20(1), p. 189-97, 2000.
  - \* HAVEL, R.J.- The formation of LDL: mechanisms and regulation. **J. Lipid Res.**, v.25, p. 1570-76, 1984.
  - \* HAVEL, R.J.; HAMILTON, R.L.- Heterocytic lipoprotein receptors and intracellular lipoprotein catabolism. **Hepatology**, v. 8, p. 1689-704, 1988.
  - \* HAVEL, R.J. - Chylomicron remnants: hepatic receptors and metabolism. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 6(5), p.312-6, 1995.
  - \* HAVEL, R.J.; HAMILTON, R.L.- Hepatic catabolism of remnant lipoproteins: where the action is. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 24(2), p. 213-5, 2004.
  - \* HEGELE, R.A. - The pathogenesis of atherosclerosis. **Clinica Chimica Acta**, v. 246, p.21-38, 1996.
  - \* HERSBERGER M, VON ECKARDSTEIN A.- Modulation of high-density lipoprotein cholesterol metabolism and reverse cholesterol transport. **Handb Exp Pharmacol.**, v.170, p.537-61, 2005.
-

- \* HESS, M.L., HASTILLO, A., MOHANAKUMAR, T., COWLEY, M.J., VETROVAC, G., SZENTPETERY, S., WOLFGANG, T.C., LOWER, R.R.- Accelerated atherosclerosis in cardiac transplantation: role of cytotoxic B-cell antibodies and hyperlipidemia. **Circulation**, New York, v. 68, p. 94, 1983.
  
  - \* HIRATA, R.D.; HIRATA, M.H.; MESQUITA, C.H.; CESAR, T.B.; MARANHÃO, R.C.- Effects of apolipoprotein B-100 on the metabolism of a lipid microemulsion model in rats. **Biochim. Biophys Acta**, v. 1439, p. 53-62, 1999.
  
  - \* HOLVOET, P., STASSEN, J.-M., CLEEMPUT, J.V., COLLEN, D., VANH. AECKE, J- Oxidized low-density lipoprotein in patients with transplant-associated coronary artery disease. **Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.**, Dallas, v. 18, p. 100-7, 1998.
  
  - \* HOROWITZ, B.S.; GLODBERG, I.J.; MERAB, J.; VANNI, T.M.; Ramakrishnan, R.; Ginsberg, H.N.- Increased plasma and renal clearance of an exchangeable pool of apolipoprotein A-I in subjects with low levels of high density lipoprotein cholesterol. **J. Clin. Invest**, v. 91, p.1743–52, 1993.
  
  - \* HUNGRIA, V.T.; LATRILHA, M.C.; RODRIGUES, D.G.; BYDLOWSKI, S.P.; CHIATTONE, C.S.; MARANHÃO, R.C.- Metabolism of a cholesterol-rich microemulsion (LDE) in patients with multiple myeloma and a preliminary clinical study of LDE as a drug vehicle for the treatment of the disease. **Cancer Chemother Pharmacol.**, v. 53(1), p. 51-60, 2004.
-

- \* HUNT, B.J.- The endothelium in atherogenesis. **Lupus**, v.9, p.189-93, 2000.
- \* IHARA, S.S.M; PINTO, L.E.S.A.; LOPES, I.E.L.; IZAR, M.C. O.; SALGADO FILHO, W.; MARTINEZ, T.L.- Aterogênese. *In*: MRATINEZ, T.L., **Manual de condutas clínicas em dislipidemias**. 1ed. Rio de Janeiro, MedLine, 2003.
- \* JAMES, R.W.; DEAKIN, S.P.- The importance of high-density lipoproteins for paraoxonase-1 secretion, stability, and activity. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 37(12), p.1986-94, 2004.
- \* KAHAN, B.B.- Cyclosporine. **N Engl Med**, v. 332 (21), p.1530-1, 1990.
- \* KAPERONIS E.A.; LIAPPIS C.D.; KAKISIS J.D.; DIMITROULIS, D.; PAPAVALASSILIOU, V.G.- Inflammation and atherosclerosis. **Eur. J. Endovasc. Surg.**, v. 31, p. 386-93, 2006.
- \* KASISKE, B.L. - Cyclosporine and lipid peroxidation. **Am J Kidney Dis**, v. 31(1), p.149-51, 1998.
- \*KONTUSH, A.; CHAPMAN, M.J.- Antiatherogenic small, dense HDL-guardian angel of arterial wall? **Nature**, v. 3(3), p.144-53, 2006.
- \*KOTAKE, H.; SEKIKAWA, A.; YOSHIHISA, T.; ISHIGAKI, Y.; OIKAWA, O. –Effect of HMG-CoA reductase inhibitor on plasma cholesteryl ester transfer protein activity in primary hypercholesterolemia: comparison among CETP/TaqIB genotype subgroups. **J of Atheros Thromb**, v. 9(5), p. 207-12, 2002.
-



- \* KRAUSS, R.M.; HERBERT, P.N.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S.-  
Further observations on the activation and inhibition of lipoprotein lipase by apolipoproteins. **Circ. Res.**, New York, v.33, p.403-11, 1973.
  
  - \* KRAUSS, R.M.- Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. **Am. J. Cardiol.**, v.81(4A), p.13-17, 1998.
  
  - \* KWITEROVICH JR., P.O.- The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides:a current review. **Am. J. Cardiol.**, v.86, 2000.
  
  - \* KWONG, M.; SIVAK, O.; KWONG, E.H.; WASAN, KM. - Cyclosporine A transfer between high- and low-density lipoproteins: independent from lipid transfer protein I-facilitated transfer of lipoprotein-coated phospholipids because of high affinity of cyclosporine a for the protein component of lipoproteins. **J Pharm Sci.**, v. 90(9), p.1308-17, 2001.
  
  - \* KWONG, M.; WASAN, K.M.- Cholesteryl ester transfer protein facilitates the movement of water-insoluble drugs between lipoproteins: a novel biological function for a well-characterized lipid transfer protein. **Biochem Pharmacol.**, v. 64(12), p.1669-75, 2002.
  
  - \* LAMARCHE, B.; RASHID, S.; LEWIS, G.F. HDL metabolism in hypertriglyceridemic states: an overview. **Clinica Chimica Acta**, v. 286, p.145-61, 1999.
  
  - \* LAUFER, G.; GRABLOWITZ, V.; LACZKOVIES, A.; MIHOLIC, J.; HEINZ, G.; WOLLENEK, G.; SCHREINER, W.; WOLFRAM, J.;
-

WOLNER, E. -The determinants of elevated total plasma cholesterol levels in cardiac transplant recipients administered low dose cyclosporine for immunosuppression. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 104, p.241-7, 1992.

- \* LEE, D.M.; ALAUPOVIC, P. Studies of the composition and structure of plasma lipoproteins. Isolation, composition, and immunochemical characterization of low density lipoprotein subfractions of human plasma. **Biochemistry**, New York, v.9, p.2244-52, 1970.
  - \* LESNIK, P.; CHAPAN, M.J.- A new dimension in the vasculoprotective function of HDL. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, v.26, p.965-67, 2006.
  - \* LEWIS, G.F.; RADER, D.J.- New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport..**Circ Res.** v. 96(12), p. 1221-32, 2005.
  - \* LEWIS, G.F- Determinants of plasma HDL concentrations and reverse cholesterol *Curr Opin Cardiol.*, v. 21(4), p. 345-52, 2006.
  - \* LIMA E., MARANHÃO RC.- Rapid, simple laser-light scattering method for HDL particle size in whole plasma. **Clinical Chemistry**, v. 50(6), p. 1086-8, 2004.
  - \* LINDENFELD, J.A.; MILLER, G.G.; SHAKAR, S.F.; ZOLTY, R.; LOWES, B.D.; WOLFEL, E.E.; MESTRONI, L.- Drug Therapy in the heart transplant recipient. Part II: Immunossuppressive drugs. *Circulation*, p. 3858-64, 2004.
-

- \* LIRA, M.G.; MOTTES, M.; PIGNATTI, PF.; MEDICA, I.; UZIEL, G.; CAPPA, M.; BERTINI, E.; RIZZUTO, N.; SALVIATI A.- Detection of mutations in the ALD gene (ABCD1) in seven Italian families: description of four novel mutations. **Hum Mutat.**, v. 16(3), p.271, 2000.
  
  - \* LOEBE, M.; SCHULER, S.; ZAIS, O.; WARNECKE, H.; FLECK, E.; HETZER, R.- Role of cytomegalovirus infection in the development **Transplant**, v.9 (6), p.707-11, 1990.
  
  - \* LOURES, D.; SOUSA, E.; MARQUES, E.; ZERBINI, E.J.; NESRALA, I.; STOLF, N.A.G.- Em menos de 20 anos uma rotina terapêutica. **Brasil Medicina**, v.10, p.8-11, 1986.
  
  - \*LUSIS. A.J.; MAR, R.; PAJUKANTA, P. – Genetics of atherosclerosis. **Rev Genomics Hum Genet**, v.5, p.189-218, 2004.
  
  - \* MACMANUS, B.M.; HORLEY, K.J.; WILSON, J.E.; MALCOM, G.T.; KENDALL, T.J.; MILES, R.R.; WINTERS, G.L.; COSTANZO, M.R.; MILLER, L.L.; RADIO, S.J.- Prominence of coronary arterial wall lipids in human heart allografts. **Am. J. Pathol.**, v.147 (2), p.293-305, 1995.
  
  - \* MARANHÃO, R.C.; TERCYAK, A.M.; REDGRAVE, T.G.- Effects of cholesterol content on the metabolism of protein-free emulsion models of lipoproteins. **Biochim. Biophys Acta**, v.875, p. 247-55, 1986.
-

- \* MARANHÃO, R.C.; CESAR, T.B.; PEDROSO-MARIANI, S.R.; HIRATA, M.H.; MESQUITA, H.C.- Metabolic behavior in rats of a nonprotein microemulsion resembling LDL. **Lipids**, v.28, p. 691-6, 1993.
  - \* MARANHÃO, R.C. - Plasma kinetics and biodistribution of a lipid emulsion resembling low-density lipoprotein in patients with acute leukemia. **Cancer Res.**, v.54, p. 4660-6, 1994.
  - \* MARANHÃO R.C.; BOCCHI E.; VINAGRE C.G.; STOLF N.; CARRARA D.; SANTOS R.; FIORELLI A.; BELOTTI G; JATENE, A.; PILEGGI F.- Abnormalities in the metabolism of chylomicron-like artificial emulsions in heart transplantation patients treated with triple drug regimen. **The J. Heart Failure**, 2:943, 1995.
  - \* MARANHÃO, R.C. ; ROLAND, I.A. ; TOFFOLETTO, O. ; RAMIRES, J.A. ; GON CALVES, R.P. ; PILEGGI, F.- Plasma kinetic behavior in hyperlipidemic subjects of a lipidic microemulsion that binds to LDL receptors. **Lipids**, v. 32, p. 627-33, 1997.
  - \* MARCEL, Y.L.; VEZINA, C.; TENG, B.; SNIDERMAN, A.- Transfer of cholesterol esters between human high density lipoproteins and triglyceride-rich lipoproteins controlled by a plasma protein factor. **Atherosclerosis**, v. 35, p.127-33, 1980.
  - \* MEHRA. M.R., VENTURA, H.O., STAPLETON, D.D., KARSAN, A.K., SMART, F.W., RAMEE, S.R., COLLINS, T.J. - Allograft aortopathy: an in vivo study of donor aorta involvement in cardiac allograft vasculopathy. **Am. Heart J.**, New York, v. 133 (6), p. 698-702, 1997.
-

- \* MELO, N.R.; LATRILHA, M.C.; SANTOS, R.D.; POMPEI, L.M.; MARANHÃO, R.C.- Effects in post-menopausal women of transdermal estrogen associated with progestin upon the removal from the plasma of a microemulsion that resembles low-density lipoprotein (LDL). **Maturitas.**, v. 50(4), p. 275-81, 2005.
  
  - \* MENEGAZZO, L.A.; URSICH, M.J.M.; IANHEZ, L.A.- Atualização em transplante renal: Efeito ciclospolina A no metabolismo glicídico. **J. Brás. Nefrol.**, v.20(1), p. 83-8, 1998.
  
  - \* MEYERS, C.D.; KASHYAP, M.L.- Pharmacologic elevation of high-density lipoproteins: recent insights on mechanism of action and atherosclerosis protection. **Curr Opin Cardiol.** ,v. 19(4): p. 366-73, 2004.
  
  - \* MILLER, N.E. – Associations of high-density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis. **Am Heart J**, v. 113, p. 589-97, 1987.
  
  - \* MINEO, C.; DEGUCHI, H.; GRIFFIN, J.H.; SHAUL, P.W. - Endothelial and antithrombotic actions of HDL. **Circ Res.**, v.98(11), p. 1352-64, 2006.
  
  - \* NAPOLI, C.; LECCESE, M.; PALUMBO, G.; DE NIGRIS, F.; CHIARIELLO, P.; ZULIANI, P.; SOMMA, P.; DI LORETO, M.; DE MATTEIS, C.; CACCIATORE, F.; ABETE, P.; LIGUORI, A.; CHIARIELLO, M.; D'ARMIENTO, F.P. - Effects of vitamin E and HMG-CoA reductase inhibition on cholesteryl ester transfer protein and lecithin-cholesterol acyltransferase in hypercholesterolemia. **Coron Artery Dis.**, v. 9(5), p. 257-64, 1998.
-

- \* NAOUM, F.A.; GUALANDRO, S.F.; LATRILHA, M.C.; MARANHÃO, R.C.- Plasma kinetics of a cholesterol-rich microemulsion in subjects with heterozygous beta-thalassemia. **Am. J. Hematol.**,v. 77(4), p. 340-5, 2004.
  
  - \* NEGRE-SALVAYRE, A; DOUSSET, N; FERRETTI, G; BACCHETTI, T; CURATOLA, G; SALVAYRE, R; - Antioxidant and cytoprotective properties of high-density lipoproteins in vascular cells. **Free Radic Biol Med.**, v. 41(7), p. 1031-40, 2006.
  
  - \* NICHOLLS, S.J.; TUZCU, E.M.; SIPAHI, I.; GRASSO, A.W.; SCHOENHAGEN, P.; HU, T.; WOLSKI, K.; CROWE, T.; DESAI, MY.; HAZEN, S.L.; KAPADIA, S.R.; NISSEN, S.E.- Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. **JAMA**, v. 297(5), p. 499-508, 2007.
  
  - \* NOLL G.- pathogenesis of atherosclerosis: a possible relation to infection. **Atherosclerosis**, v.140 Suppl., p.3-9, 1998.
  
  - \* O'BRIEN, K.D.; VULETIC, S.; MCDONALD, T.O.; WOLFBAUER, G.; LEWIS, K.; TU, A.Y.; MARCOVINA, S.; WIGHT, T.N.; CHAIT, A.; ALBERS, J.J. Cell-associated and extracellular phospholipid transfer protein in human coronary atherosclerosis. **Circulation**, v. 108(3), p. 270-4, 2003.
  
  - \* OLIVARI, M.T., HOMANS, D.C., WILSON, R.F., KUBO, S.H., RING, W.S.- Coronary artery disease in cardiac transplant patients
-

receiving triple-drug immunosuppressive therapy. **Circulation**, New York, v. 80, p.111-5, 1989

- \* PARAMESHWAR, J., FOOT, J., SHARPLES, L., WALLWORK, J., LARGE, S., SCHOFIELD, P. - Lipids, lipoprotein (a) and coronary artery disease in patients following cardiac transplantation. **Transpl. Int.**, Heidelberg, v. 9 (5), p. 481-5, 1996.
  - \* PARK, J.W.; MERZ, M.; BRAUN, P.; VERMELTFOORT, M.- Lipid disorder and transplant coronary artery disease in long-term survivors of heart transplantation. **J. Heart Lung Transplant**, v. 15, p. 572-9, 1996.
  - \*PARRA, H.J.; Arveiler D, Evans AE, Cambou JP, Amouyel P, Bingham A, McMaster D, Schaffer P, Douste-Blazy P, Luc G. - A case-control study of lipoprotein particles in two populations at contrasting risk for coronary heart disease. The ECTIM Study. **Arterioscler Thromb**, v. 12(6), p. 701-7, 1992.
  - \* PATSCH J.- Influence of lipolysis on chylomicron clearance and HDL cholesterol levels. **Eur. Heart J.**, v.19, (Suppl H), p. H2-H6, 1998.
  - \* PINTO, L.B.; WAJNGARTEN, M.; SILVA, E.L.; VINAGRE, C.G.; MARANHÃO, R.C.- Plasma kinetics of a cholesterol-rich emulsion in young, middle-aged and elderly subjects. **Lipids**, v.36 (12), p. 1307-13, 2001.
  - \* PUK, C.G.; VINAGRE, C.G.; BOCCHI, E.; BACAL, F.; STOLF, N.; MARANHÃO, R.C- Plasma kinetics of a cholesterol-rich
-

microemulsion in patients submitted to heart transplantation.

**Transplantation**, v. 78(8), p. 1177-81, 2004.

- \* RASHID, S.; WATANABE, T.; SAKAUE, T.; LEWIS, G.F. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. **Clinical Biochemistry**, v. 36, p. 421-9, 2003.
  - \* RADER, D.J.; High-density lipoprotein and atherosclerosis. **Am. J. Cardiol.**, v. 90(8A), p. 62-70, 2002.
  - \*RADER, D.J.- Mechanisms of Disease: HDL metabolism as a target for novel therapies. **Nature Clinical Practice**, v.4, p.102-8, 2007
  - \* RADOVAN B., FRAZIER O.H.- Transplantation: Approaching a New Century- **Heart Transplantation**, v. 26 (1), p.60-70, 1999
  - \* RAMZY D., RAO V., BRAHM J., MIRIUKA S., DELGADO D., ROSS J.R.- Cardiac allograft vasculopathy: a review. **Can J Surg**, v. 48 (4), p. 319-27, 2005.
  - \* REDGRAVE T.G.; MARANHAO R.C. -Metabolism of protein-free lipid emulsion models of chylomicrons in rats. **Biochim. Biophys Acta**, v. 835(1),p.104-12,1985.
  - \* RENLUND, D.G., BRISTOW, M.R., CRANDALL, B.G., BURTON, N.A., DOTY, D.B., KARWAND, S.V., GAY, W.A., JONES, K.W., HEGEWALD, M.G., HAGAN, M.E., LEE, H.R., O'CONNELL, J.B. - Hypercholesterolemia after heart transplantation: amelioration by
-



corticosteroid-free maintenance immunosuppression. **J. Heart Transplant.**, St. Louis, v. 8, p. 214-20, 1989.

- \* ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S.- Patologia estrutural e funcional. 2<sup>a</sup> ed. Editora Interamericana, p.493-95. cap.14, 1983.
  - \* ROSS, R.- Atherosclerosis is an inflammatory disease. **New Engl. J. Med.**, v. 340, p.115-26, 1999.
  - \* SANTOS, R.D.; HUEB, W.; OLIVEIRA, A. A.; RAMIRES, J.A.; MARANHÃO, R.C.- Plasma kinetics of a cholesterol-rich emulsion in subjects with or without coronary artery disease. **J.Lipid Res.**,v. 44 (3), p.464-9,2003.
  - \* SARRETT, A.R.; BALLANTYNE, C.M.; COADY, S.A.; HEISS, G.; SORLIE, P.D.; CTELLIER, D.; PATSCH, W.- Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions. **Circulation**, v. 4, p,1108-13, 2001.
  - \* SANTOS, R.D.; CHACRA, A.P.,MORIKAWA, A.T.; VINAGRE, C.G.; MARANHÃO, R.C.- Plasma kinetics of free and esterified cholesterol in familial hypercholesterolemia: effects of simvastatin. **Lipids.**, v. 40(7), p. 737-43, 2005
  - \* SCARTEZINI, M.; PICHETH, G.; SALGADO, W.; IHARA, S.S.M.; PINTO, L.E.S.A.; TORRES, K.P.; MARTINEZ, T.L.- Metabolismo dos lípidos e lipoproteínas. *In*: MRATINEZ, T.L., **Manual de condutas clínicas em dislipidemias**. 1ed. Rio de Janeiro, MedLine, 2003.
-

- \* SCHAEFER, E.J.; EISENBERG, S.; LEVY, R.I.- Lipoprotein apoprotein metabolism. **J. Lipid Res.**, New York, v.19, p.667-87, 1978.
  - \* SCHAEFER, E.J.; ZECH, L.A.; JENKINS, L.L.; BRONZERT, T.J.; RUBALCABA, E.A.; LINDGREN, F.T.; AMODT, R.L.; BREWER, J.R.- Human apolipoprotein A-I and A-II metabolism. **J. Lipid Res.**, v.23, p. 850-62, 1982.
  - \* SCHMID, C.; KERHET, H.A.; DENG, M.; HAMMEL, D.; SCHELD, H.H.- Graft vascular disease after heart transplantation. **Eur. Heart J.**, v. 18, p, 554-59, 1997.
  - \* SENTI, M.; TOMAS, M.; FIO, M.; WEINBRENNER, T.; COVAS, M.I.; SALA, J.; MASIA, R.; MARRUGAT, J.- Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88(11), p. 5422-6, 2003.
  - \* SPARKS, D.L, KAO, J. FROHLICH, A. G. LACKO, and P.H. PRITCHARD.- The relationship between cholesterol ester transfer activity and high density lipoprotein composition in hyperlipidemic patients. **Atherosclerosis**. v. 77, p. 183-91, 1988.
  - \* STAMLER, J.S.; VAUGHAN, D.E.; RUDD, M.A.; MUDGE, G.H.; KIRSHENBAUM, J.; YOUNG, P.; ALEXANDER, R.W.; LOSCALZO, J. - Frequency of hypercholesterolemia after cardiac transplantation. **Am. J. Cardiol.**, v. 62, p. 1268-72, 1988.
-

- \* STEIN, O.; STEIN, Y.- Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. **Atherosclerosis**. v.178, p. 217-30, 2005.
  - \* STEINBERG, D.; WITZTUM J.L.- lipoproteins and atherogenesis. **JAMA**, v.264, p. 3047-52, 1990.
  - \* STOLF, N.A.G.; FIORELLI, A.I.; BACAL, F.; CAMARGO L.F.; BOCCHI E.; FREITAS A.; NICOLETTI A.; MEIRA D.- Mediastinite após transplante cardíaco. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.74(5), p. 419-24, 2000.
  - \* SUPERKO, H.R.; HASKELL, W.L.; DI RICCO, C.D. - Lipoprotein and hepatic lipase activity and high-density lipoprotein subclasses after cardiac transplantation. **Am. J. Cardiol.**, v. 66, p. 1131-4, 1990.
  - \* SVIRIDOV, D.; NESTEL, P.- Dynamics of reverse cholesterol transport: protection against atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 161, p. 245-54, 2002.
  - \* TALL, A.R.; BLUM, C.B.; FORESTER, G.P.; NELSON, C.A.- Changes in the distribution and composition of plasma high density lipoproteins after ingestion of fat. **J. Biol. Chem**, v. 257, p.198-207, 1982.
  - \*UINT, L.; SPOSITO, A.; BRANDIZZI, L.I.; YOSHIDA, V.M.; MARANHÃO, R.C.; LUZ, P.L.- Cellular cholesterol efflux mediated by HDL isolated from subjects with low HDL levels and coronary artery disease. **Arq Bras Cardiol**, v. 81(1), p. 39-41, 2003.
-

- \* VENKITESWARAN, K.; SGOUTAS, D.S.; SANTANAM, N.; NEYLAN, J.F.- Tacrolimus, cyclosporine and plasma lipoproteins in renal transplant recipients. **Transpl Int**, v. 14(6), p. 405-10, 2001.
  - \* VILARO, S.; LLOBERA, M.; BENGTSSON-OLIVECRONA, G.; OLIVECRONA, T. - Synthesis of lipoprotein lipase in the liver of newborn rats and localization of the enzyme by immunofluorescence. **Biochem. J.**, London, v.249, p.549-56, 1988.
  - \* VINAGRE, C.G.; STOLF, N.A.; BOCCHI, E.; MARANHÃO, R.C. – Chylomicron metabolism in patients submitted to a cardiac transplantation. **Transplantation**, v. 69(4), p. 532-7, 2000.
  - \* WANG, C.S.; MCCONATHY, W.J.; KLOER, H.U.; ALAUPOVIC, P.- Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effects of apolipoprotein C-III. **J. Clin. Invest.**, v. 75, p. 384-90, 1985.
  - \* WANG, C.S.; BRIGGS, M.R.- HDL: the metabolism, function, and therapeutic importance. **Chem Rev.**, v.104(1), p.119-37, 2004.
  - \* WASAN, K.M.; SUBRAMANIAN, R.; CHOU, J.W.; RAMASWAMY, M.; PRITCHARD, P.H. - Cyclosporine transfer from low- and high-density lipoproteins is partially influenced by lipid transfer protein I triglyceride transfer activity. **Pharm Res.**, v. 16(7), p.1067-73, 1999.
  - \* WASAN, K.M.; DONNACHIE, E.M.; SECCOMBE, D.W.; PRITCHARD, P.H.-Effect of cyclosporine on the binding affinity and internalization of low density lipoproteins in human skin fibroblasts. **J. Pharm. Sci.** v. 91, p. 2520-4, 2002.
-

- \* WASAN, K.M.; RAMASWAMY, M.; KWONG, M.; BOULANGER, K.D.-  
Role of plasma lipoproteins in modifying the toxic effects of water-insoluble drugs: studies with cyclosporine A. *AAPS Pharm Sci*, v. 4(4), p.1-7, 2002.
- \* WINDLER, E.E.; GREEVE, J.; DAERR, W.H.; GRETEN, H.- Binding of rat chylomicrons and their remnants to the hepatic low-density-lipoprotein receptor and its role in remnant removal. **Biochem J.**, v.252 (2), p. 553-61, 1988.
- \* WINTERS, G.W., KENDALL, T.J., RADIO, S.J., WILSON, J.E., COSTANZO-NORDIN M.R., SWITZER, B.L., REMMENGA, B.S., MCMANUS, B.M.- Posttransplant obesity and hyperlipidemia: major predictors of severity of coronary arteriopathy in failed human heart allografts. **J. Heart Transplant.**, St. Louis, v. 9, p. 364-71, 1990.
- \*WU, J.; ZHU, Y.H.; PATEL, S.B.- Cyclosporin-induced dyslipoproteinemia is associated with selective activation of SREBP-2. **Am J Physiol**, v.227, p. 1087-94, 1999.
- \* YLÄ-HERTTUALA, S.; LUOMA, J.; KALLIONPÄÄ, H.; LAUKKANEN, M.; LEHTOLAINEN, P.; VIITA, H.- Pathogenesis of atherosclerosis. **Maturistas**, v.23 Suppl., p.47-49, 1996.
- \* YOUNG, J.B., WINDSOR, N.T., KLEIMAN, N.S., LOWRY, R., COCANOUGH, B., LAWRENCE, C. - The relationship of soluble interleukin-2 receptor levels to allograft arteriopathy after heart transplantation. **J. Heart Lung Transplant.**, St. Louis, v. 11, p. 79-82, 1992.
-

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)