

Dorotéia Rossi Silva Souza

Lipídeos e Apolipoproteína(A) no Jejum e
Estado Pós-Prandial em Indivíduos
com ou sem Coronariopatia



LÍPÍDEOS E APOUPOPROTEÍNAS(6) NO JEJUM E
ESTADO PÓS-PRANDIAL EM INDIVÍDUOS
COM OU SEM CORONAROPATIA

1910000661



DOROTEIA ROSSI SILVA SOUZA

LIPÍDEOS E APOLIPOPROTEÍNA(a) NO JEJUM E ESTADO PÓS-PRANDIAL EM INDIVÍDUOS COM OU SEM CORONARIOPATIA

Tese apresentada para obtenção
do grau de Doutor em Ciências no
Curso de Pós-Graduação em
Ciências Biológicas, Área de
Concentração em Genética, do
Instituto de Biociências, Letras e
Ciências Exatas da Universidade
Estadual Paulista - UNESP



661/94

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
1994



Este trabalho foi realizado no Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas de São José do Rio Preto - Universidade Estadual Paulista - UNESP, no Laboratório Bioquímico do Instituto do Coração - INCOR de São Paulo e no Laboratório Central de Diagnóstico do Hospital de Medicina de São José do Rio Preto, com o auxílio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Orientador: Prof^a. Dr^a. Marileila Varella Garcia



Este trabalho foi realizado no Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas de São José do Rio Preto - Universidade Estadual Paulista - UNESP, no Laboratório Bioquímico do Instituto do Coração - INCOR de São Paulo e no Laboratório Central do Hospital de Base da Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto, com o auxílio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

*e resignação, me fizeram compreender que
"tudo vale a pena se a alma não é pequena".*



*Para ser grande se inicia: nada se
exagera ou exclui: se todo em cada coisa,
põe quanto se no mínimo que possa
assim, em cada lugar a luz do sol.*

À minha família
Antonio, Gustavo e Elisa que, pela compreensão
e resignação, me fizeram compreender que
"tudo vale a pena se a alma não é pequena".

*A felicidade do homem não está na liberdade,
mas sim na aceitação do destino.*
André Gide

AGRADECIMENTOS

Este trabalho só pode ser concluído pelo espírito cooperativo de muitos. As palavras de gratidão ora empregadas são meros registros e nunca exteriorizarão o seu real valor e significado. Isto porque todos têm seus próprios méritos que são muitos, além das funções cumpridas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPESP) e à Fundação para o Desenvolvimento da UNESP (FUNDUNESP) pelo auxílio concedido para execução de parte do projeto.

Aos participantes deste trabalho que prontamente concordaram em ceder material para o estudo, demonstrando compreender, desde os mais humildes, que na prática da ciência a cada um compete uma função para o benefício de todos.

À Prof.^a Dr.^a Marilatteia Varela Garcia, exemplo de honestidade e devoção à pesquisa, pelo entusiasmo na orientação deste trabalho e a mim conceder aprimoramento e amadurecimento científicos.

Ao Prof. Dr. Raul Cavalcanti Maranhão, cientista médico, reconhecido por sua cultura e capacidade em elaborar e produzir valiosos projetos científicos de aplicação prática, minha especial gratidão pelo auxílio na orientação e elaboração deste trabalho, por permitir-me o acesso ao Laboratório Bioquímico do Instituto do Coração - INCOR - São Paulo, onde foi desenvolvido parte deste estudo e por sua solidariedade durante todo o período de convivência.

Ao Prof. Dr. Proâncio Lemos da Luz, admirável médico cientista pela seriedade e capacidade de desempenho científico e profissional, com carinho minha eterna gratidão pelo incentivo, ensinamentos e colaboração constantes, compartilhando responsabilidades e tornando-se fonte de sugestões brilhantes, imprescindíveis para que este trabalho chegasse a bom termo.

Ao Prof. Dr. Domingos Marcolino Brade, exemplo de mestre, incansável no exercício da medicina, de reconhecido talento científico e entusiasmo contagiante, com carinho e admiração, minha especial e eterna gratidão pelo incentivo de vida, por proporcionar que este trabalho fosse realizado e pelo carinho, amizade e paciência com que me reconduziu no caminho da ciência.

Ao Hospital de Base de São José do Rio Preto, que colaborou na realização deste trabalho através de seus profissionais, agradeço:

A bioquímica Magali A.S. Souza, responsável pelo Laboratório Central, que gentilmente e com presteza possibilitou as condições para análise do material.

As técnicas Fátima G. Barbosa, Rosângela M. Ciminelli, hábeis e habilidosas, pacientes e amigas, prestaram valioso auxílio na organização do material.

As técnicas Zilda F. Costa Silva, Elisa M. Garze de Souza, F. Silva e Patrícia Carmoia que, com incansável boa vontade, prestaram inestimável auxílio na desagem do material.

As secretárias Salimar A. Alamino Jardim, Delzir F. Almeida, Antonio R. S. Bernaga, Maria Aparecida Garuzi, Fabiana R. Gianini e Tereza Lipari que, com atenção, mostraram-se sempre prontas a colaborar.

Ao médico Dr. Daniel Fernando Vilaforte, colega, minha especial gratidão pelo tempo de trabalho dedicado para a realização deste trabalho.

*Para ser grande sê inteiro: nada te
exagera ou exclui: sê todo em cada coisa,
fêe quanto és no mínimo que fazes:
assim, em cada lago a lua toda brilha
porque alta vive.*

Fernando Pessoa

*A felicidade do homem não está na liberdade,
mas sim na aceitação do dever.*

André Gide

AGRADECIMENTOS

Este trabalho só pode ser concluído pelo espírito cooperativo de muitos. As palavras de gratidão ora empregadas são meros registros e nunca exteriorizarão o seu real valor e significado. Isto porque todos têm seus próprios méritos que são muitos, além das funções cumpridas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação de Amparo a Pesquisa (FAPESP) e à Fundação para o Desenvolvimento da UNESP (FUNDUNESP) pelo auxílio concedido para execução de parte do projeto.

Aos participantes deste trabalho que prontamente concordaram em ceder material para o estudo, demonstrando compreender, desde os mais humildes, que na prática da ciência a cada um compete uma função para o benefício de todos.

À *Profª. Drª. Marileila Varella Garcia*, exemplo de honestidade e devoção à pesquisa, pelo entusiasmo na orientação deste trabalho e a mim conceder aprimoramento e amadurecimento científicos.

Ao *Prof. Dr. Raul Cavalcanti Maranhão*, cientista médico, reconhecido por sua cultura e capacidade em elaborar e produzir valiosos projetos científicos de aplicação prática, minha especial gratidão pelo auxílio na orientação e elaboração deste trabalho, por permitir-me o acesso ao Laboratório Bioquímico do Instituto do Coração - INCOR - São Paulo, onde foi desenvolvido parte deste estudo e por sua solidariedade durante todo o período de convivência.

Ao *Prof. Dr. Protásio Lemos da Luz*, admirável médico cientista pela seriedade e capacidade de desempenho científico e profissional, com carinho minha eterna gratidão pelo incentivo, ensinamentos e colaboração constantes, compartilhando responsabilidades e tornando-se fonte de sugestões brilhantes, imprescindíveis para que este trabalho chegasse a bom termo.

Ao *Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile*, exemplo de mestre, incansável no exercício da medicina, de reconhecido talento científico e entusiasmo contagiante, com carinho e admiração, minha especial e eterna gratidão pelo incentivo de vida, por proporcionar que este trabalho fosse realizado e pelo carinho, amizade e paciência com que me reconduziu no caminho da ciência.

Ao Hospital de Base de São José do Rio Preto, que colaborou na realização deste trabalho através de seus profissionais, agradeço:

À bioquímica *Magali A.S. Souza*, responsável pelo Laboratório Central, que gentilmente e com presteza possibilitou as condições para análise do material.

Às técnicas *Fátima G. Barbosa*, *Rosângela M. Cunha*, *Emília F. Violin* e *Seni Violin* que, habilidosas, pacientes e amigas, prestaram valioso auxílio na coleta do material.

Às técnicas *Zilda F. Costa Silva*, *Elisa M. Gazze de Souza*, *Mônica Nunes Zamarione*, *Sandra R. F. Silva* e *Patrícia Carmona* que, com incansável boa vontade, atenção e eficiência, prestaram inestimável auxílio na dosagem do material.

Às secretárias *Solimar A. Alamino Jardim*, *Delazir F. Almeida*, *Antonia R. S. L. Silva*, *Ana Paula Bertuga*, *Maria Aparecida Garuzi*, *Fabiana R. Gianini* e *Tereza Lipari* que, com delicadeza e atenção, mostraram-se sempre prontas a colaborar.

Ao médico *Dr. Daniel Fernando Vilafanha*, exemplo de dedicação ao paciente e respeito aos colegas, minha especial gratidão pelo tempo de trabalho doado e ensinamentos imprescindíveis para a realização deste trabalho.

Ao médico *Dr. Luiz D. Fornitano, Dr. Devair de Almeida, Dra. Solange M. Pereira Giachetto, Dra. Maria Angélica B. Teixeira Lemos, Dr. Cirilo A. Rosinha e Dr. Edilberto R. R. Fandiño*, especiais pela inestimável colaboração, incentivo, presteza e amizade durante todo o período de convivência.

À nutricionista *Silvia Maria Albertini* pela orientação, disponibilidade e gentileza na montagem das tabelas sobre a dieta lipídica oferecida aos participantes do estudo.

Às geneticistas *Prof^a. Dr^a. Agnes C. F. Conte e Prof. Eny M. G. Bertollo*, que gentilmente colaboraram na estocagem do material a ser analisado.

Ao Hospital Santa Casa de Misericórdia de São José do Rio Preto, pela colaboração neste trabalho através de seus profissionais, agradeço:

Ao médico *Dr. Sylvio R. G. Soares*, responsável pelo Serviço de Hemodinâmica que, gentilmente e com presteza, possibilitou as condições para o contato com alguns participantes deste estudo e a obtenção dos diagnósticos da avaliação hemodinâmica, minha especial gratidão.

À secretária *Neoci Elias Paula da Silva* que, sem medir esforços, sempre com delicadeza e atenção, prestou valioso auxílio na localização e contato com os participantes.

Às bioquímicas *Darlene T. Takahashi e Regina M. Mazzeto* pela gentil colaboração na coleta do material.

Ao Instituto do Coração de São Paulo - INCOR - pela colaboração através do Laboratório de Pesquisas - Setor de Lipídeos, sob a chefia do Prof. Dr. Raul Cavalcanti Maranhão, que possibilitou a dosagem dos níveis de Lp(a) com o auxílio das bioquímicas *Conceição Latrilha*, a quem devo a inestimável colaboração na realização direta deste trabalho com a dosagem dos níveis de Lp(a), e *Carmem G. C. de Matos Vinagre*, pela atenção e disponibilidade nas discussões e fornecimento de literatura sobre o assunto. A todos amigos do Laboratório, pela paciência, dedicação e amizade, minha especial gratidão.

Ao IBILCE de São José do Rio Preto - UNESP - pelas condições físicas e materiais que permitiram a realização deste trabalho, com agradecimento especial:

Ao Departamento de Física, sob a chefia do Prof. Dr. João Ruggiero Neto, que gentilmente possibilitou as condições para manipulação e estocagem de parte do material a ser analisado.

Ao Prof. Dr. Marcio Colombo, pelos ensinamentos, apoio e amizade.

A todos os pós-graduandos, em especial a *Renato Cesar Caetano*, pela paciência e dedicação nos ensinamentos de técnicas de Biologia Molecular e *Uderlei D.S. Covissi* pela amizade, presença e incentivo constantes.

Ao técnico *Paulo R. Salinas*, pela colaboração, disponibilidade e atenção na manipulação e estocagem do material.

Ao Pólo Computacional, sob a chefia do Prof. José Maria de Almeida que, com os técnicos *Silvio Y. Yoshida e Nicola V. Viragine*, gentilmente prestaram valioso auxílio na elaboração e instalação do programa para cadastramento dos indivíduos estudados.

Aos técnicos, em especial a *Cristiano N. Pereira* que, com habilidade, paciência e gentileza não mediu esforços na orientação e utilização da rede INTERNET, *José Antonio Queiroz, Jorge L. Crestani e Tarlei Lodi*, sempre presentes e com espírito de colaboração.

Ao Departamento de Estatística, através da Prof^a. *Adriana Barbosa Santos*, a quem ofereço especial gratidão e reconhecimento pela dedicação com que realizou o estudo estatístico apresentado.

A todos os funcionários da Biblioteca, em especial a *Maria Helena Lima*, *Maria do Carmo Junqueira* e *Uilsse T. B. A. Soares* pela presteza e gentileza no atendimento.

Aos professores do Departamento de Biologia, em especial aos Professores Doutores *Vladimir J. Tadei*, *Maria Astride S. Corradi*, *Eloiza H. Tajara*, *Ana Elizabete Silva*, *Claudia M. A. Carareto*, *Maria Tercilia V. A. Oliveira*, *Lilian M. Ravazzi*, *Marlene K. H. Kabayashi*, *Adelina B. C. Silva* e *Hermione E. M. de Campos Bicudo*, pelos ensinamentos transmitidos, solidariedade e estímulo constantes.

Aos amigos pós-graduandos, em especial a *Marcelo F. Lourenço*, pela atenção, disponibilidade e sugestões na manipulação e interpretação dos dados, *Prof. Antonio J. Manzato*, pela gentileza e atenção nas informações sobre análises estatísticas, *Ana Maria A. de Oliveira*, *Sheila A. Vayego*, *Mônica V. Nunes*, *Ana Silvia Lapenta*, *Fadua R. C. Rits*, *Alba R. A. L. Catelani*, *Erika C. Pavarino*, *Andreia B. C. F. Salles*, *Zeneide M. Silva*, *Isabel R. Cabral*, *Patricia F. F. Ribeiro* e *Eny M. G. Bertollo*, pelo incentivo, apoio, colaboração e amizade durante todo o tempo de convivência.

Às secretárias *Olga B. Pelicer*, *Simone C. Fernandes* e aos técnicos *Josué R. Santos* e *Rosana S. Souza*, pela gentileza e atenção constantes.

Ao Setor de Nutrição, em especial à nutricionista *Flávia P. C. R. Iacovoni*, que gentilmente, com habilidade, programou a dieta oferecida aos participantes deste estudo.

Ao Departamento de Química, em especial ao *Prof. Dr. Carlos R. Ceron*, pela atenção, disponibilidade e sugestões valiosas, possibilitando que esse trabalho chegasse a bom termo.

À Secretaria da Pós-Graduação, representada por *Nanci Q. A. Pereira*, *Rosângela B. Simonato*, também pelo tempo gentilmente cedido para parte do trabalho gráfico, *Onilda N. O. Akasaki* e *Oscar J. Marques* que, com presteza, responsabilidade e atenção, colaboraram no cumprimento de atividades rotineiras, imprescindíveis para a conclusão deste trabalho.

Ao médico *Dr. Antonio C. Brandão*, minha especial gratidão por sua disponibilidade, apoio, amizade e presença constante, sem medir esforços no desenvolvimento de técnicas laboratoriais, na tentativa de enriquecer este trabalho.

À médica *Dra. Selma de Pace Bauab*, pelo auxílio na realização de testes pilotos para complementação deste estudo.

Ao médico *Prof. Dr. Eleuses V. Paiva*, admirável por seu idealismo e luta, minha especial gratidão pela dedicação e disponibilidade na realização de testes pilotos e facilitar contatos na tentativa de enriquecer este trabalho.

Ao médico *Prof. Dr. José Ernesto dos Santos*, especial pela competência profissional, pela dedicação e solidariedade demonstrados durante todo o período de convivência.

Ao *Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy*, cientista médico, fonte de brilhantes sugestões, minha especial gratidão por seu apoio, presença constante e amizade.

Ao médico *Dr. Marco Antonio Volpe*, admirável por sua determinação, idealismo e capacidade profissional, minha especial gratidão por também compartilhar as dificuldades surgidas durante a realização deste trabalho, pela presença, amizade e incentivo.

Ao médico *Prof. Dr. Reinaldo Besteti*, que dedicadamente colaborou na revisão dos resultados com sugestões oportunas, minha especial gratidão pela disponibilidade e estímulo.

Ao médico *Prof. Dr. Marcos Antonio Rossi*, admirável por seu idealismo, conhecimento, produção científica e capacidade profissional, pela inestimável colaboração, apoio e incentivo constantes.

Aos médicos *Dr. Osvaldo de Conte* e *Dr. Elencar Ignácio*, pela gentileza e solidariedade durante o desenvolvimento do trabalho.

Ao médico *Prof. Dr. Dimas T. Covas* e à biomédica *Lea M. T. Stoussumin*, que não mediram esforços no desenvolvimento de técnicas em projeto piloto para análise molecular do material.

À biomédica *Renata Carmona*, especial pela determinação e dedicação profissional, minha gratidão pelo apoio, amizade e acolhida carinhosa durante todas as etapas deste trabalho.

À Diretoria da Braile Biomédica, representada pelos diretores *Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile*, *Profª. Drª. Maria Cecília Braga Braile* e *Dra. Patricia Braile Verdi* que, com inestimável colaboração, apoio e amizade constantes, auxiliaram na materialização e montagem gráfica deste trabalho e facilitaram as condições para a participação dos setores:

Engenharia Mecânica, em especial ao desenhista *Nilton M. Mazzoni*, pela inestimável colaboração na confecção de gráficos e ao engenheiro *Adalberto S. Camim* e *Prof. Luiz Antonio Verdi*, pela colaboração na análise dos dados.

Centro de Processamento de Dados, em especial a *Paulo Cesar Belentani*, *Rogério P. Souza* e *Rafael S. Policarpo*, que atenciosamente auxiliaram na parte gráfica deste trabalho.

Administração, em especial às amigas *Rosângela Miranda Barros*, *Luciana Plazas*, *Rosimeire Dib Martinho*, *Silvana Ishioka Del Rio*, *Darcilei R. M. Borsato* e *Ana B. Araújo* que, pela amizade, solidariedade, auxílio e estímulo constantes, prestaram inestimável colaboração para o término deste trabalho.

Almoxarifado, através de *Ilson José D. M. Junior*, *Cleber L. Farias* e *Miguel B. Silva*, sempre presentes e com boa vontade, criando facilidades para o cumprimento de etapas.

Divisão de Pesquisas e Publicações, especialmente aos infalíveis amigos *Midori Cristina Okubo*, que com competência profissional e habilidade incomparáveis foi, com dedicação, responsável pela digitação, diagramação e impressão deste trabalho, com carinho minha especial gratidão; *Ana Paula Marques Oliveira* e *Ricardo Cesar Barbosa* que, pelo apoio e presença constantes, deixaram transparecer suas valiosas qualidades humanas e profissionais e *Jorge Furokawa*, pela solidariedade sempre. A eles, amigos inesquecíveis, minha eterna gratidão pela demonstração de amizade e carinho, tornando com graça sempre bons os maus e os bons momentos, compartilhando todas as fases do desenvolvimento deste trabalho.

À família Soares Souza, em especial a *Enedina Gonçalves de Souza*, pela atenção, apoio e disponibilidade, imprescindíveis para que este trabalho fosse concluído.

A meus pais *Maria e André*, especiais pela presença, carinho, paciência e disponibilidade a cada momento, compartilhando comigo responsabilidades únicas indivisíveis.

A meus irmãos *Maria Helena*, *André* e *Cristina* e cunhados *Nélvio* e *Heliete*, pela presença e apoio sempre mantidos, mesmo na ausência.

À minha família *Antonio*, *Gustavo* e *Elisa*, tão especiais e imprescindíveis, minha eterna gratidão por tantos momentos compartilhados que fortaleceram meu ideal de vida e profissional.

ÍNDICE

I - INTRODUÇÃO	1
1. Fatores de Risco	2
2. Patogênese da Aterosclerose	6
3. Lipoproteínas	9
3.a. Apolipoproteínas	10
3.a.1. Apolipoproteína B	11
3.a.2. Apolipoproteína (a)	12
4. Transporte e Metabolismo de Lipoproteínas	14
5. Efeito da Dieta nas Lipoproteínas Plasmáticas	16
6. Objetivos	19
II - CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
1. Avaliação Hemodinâmica	22
1.a. Grupo CO	22
1.b. Grupo SO	25
2. Avaliação Clínica	25
2.a. Estado Clínico Atual	25
2.b. Antecedentes Pessoais	25
2.c. Tratamento Medicamentoso	29
2.d. Antecedentes Familiares	32
2.e. Hábito Alimentar	32
3. Dieta Lipídica Artificial	32
4. Perfil Lipídico	35
4.a. Lp(a)	35
4.b. Triglicerídeos e Colesterol Total	37
4.c. Frações de Colesterol (HDL, VLDL e LDL)	37
5. Estudo Estatístico	39
5.a. Análise Descritiva	39
5.b. Teste-t para Comparação de médias, com amostras independentes e amostras pareadas	39
5.c. Análise dos Perfis Médios Via Análise de Variância	42
5.d. Cálculo do Coeficiente de Correlação de Pearson	42
5.e. Teste Qui-Quadrado (χ^2)	42
III - RESULTADOS	43
1. Perfil Clínico	44
2. Perfil Lipídico e Efeito da Dieta	45
2.a. Lp(a)	45
2.a.1. Grupo CO	45
2.a.2. Grupo SO	46
2.a.3. Comparação entre os Grupos CO e SO	47
2.b. Triglicerídeos	54
2.b.1. Grupo CO	54
2.b.2. Grupo SO	54
2.b.3. Comparação entre os Grupos CO e SO	55

2.c. Colesterol Total	58
2.c.1. Grupo CO	58
2.c.2. Grupo SO	58
2.c.3. Comparação entre os Grupos CO e SO	59
2.d. HDL Colesterol	62
2.d.1. Grupo CO	62
2.d.2. Grupo SO	62
2.d.3. Comparação entre os Grupos CO e SO	63
2.e. VLDL e LDL Colesterol	66
2.e.1. Grupo CO	66
2.e.2. Grupo SO	66
2.e.3. Comparação entre os Grupos CO e SO	66
3. Correlação entre as Variáveis	69
IV- DISCUSSÃO	78
1. Níveis de Lp(a) em Coronariopatas	79
2. Associação da Lp(a) com Outros Fatores de Risco	84
3. Avaliação dos Efeitos da Dieta - Teste sobre os Níveis de Lp(a)	88
4. Avaliação dos Níveis Séricos de Triglicerídeos e Colesterol no Jejum e no Estado Pós-Prandial	91
5. Correlação entre Lp(a) e Outras Variáveis	99
V - CONCLUSÕES	105
RESUMO	109
SUMMARY	112
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	114

INTRODUÇÃO

A partir dos anos 50, a aterosclerose coronariana foi reconhecida como causa de mais de 50% dos óbitos nos países ocidentais (DAVIES, 1993). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, 55 de cada 100 mil norte-americanos morrem por ano com doença arterial coronariana, em face de 15 por 100 mil indivíduos no Japão. Na Europa, essa doença também é causa importante de óbito, com variação considerável entre os países. Nesse caso, destacam-se Irlanda, Reino Unido e Finlândia, com índices mais elevados de mortalidade por doença arterial coronariana, enquanto que os países do Mediterrâneo e do Sudoeste da Europa, como França, Itália, Espanha e Portugal apresentam índices inferiores de mortalidade por essa causa. Tal diferença pode ser evidenciada pela frequência de cerca de 30% de óbitos por doença arterial coronariana para os escoceses e suecos, comparada a de 15 a 20% entre os franceses (RIFKIND, 1990; BETTERIDGE & BARTH, 1992; FARMER & GOTTO, 1992). No Brasil, com destaque para o Estado de São Paulo, área com maior concentração de pessoas acima dos 40 anos, cerca de 40% dos óbitos são devido também a doenças cardiovasculares (LOLIO *et al.*, 1988).

1. Fatores de Risco

Ha poucas doenças humanas com fatores etiológicos tão intensamente investigados como a doença arterial coronariana, o que pode ser justificado pela incidência de altos índices de morbidade e mortalidade dela decorrentes. De modo geral, observa-se que a oclusão de artérias coronarias depende da interação de fatores definidos como fatores de risco. São relacionados a seguir alguns desses fatores que, por sua importância, merecem destaque.

Hipertensão. A hipertensão é um fator de risco bem definido no desenvolvimento da doença arterial coronariana. No estudo prospectivo realizado com habitantes de Framingham, que envolveu mais de 5 mil indivíduos, a hipertensão arterial aumentou duas vezes o risco de doença arterial coronariana, sete vezes o risco de acidente vascular encefálico e duas vezes o risco de insuficiência cardíaca e doença vascular periférica (MORIYAMA *et al.*, 1971). A hipertensão é uma doença bastante frequente. Estudos epidemiológicos como "Hypertension Detection and Follow-up Program", com mais de 150 mil indivíduos, e "Community Hypertension Evaluation Clinic Program", com 1 milhão de indivíduos, estimaram que 18% dos indivíduos entre 18 e 74 anos tinham hipertensão e 18% apresentaram valores limítrofes de pressão arterial (BURNSIDE, 1986). A frequência de eventos coronarianos eleva-se com os níveis de hipertensão. Ha referências de que mesmo em indivíduos com níveis limítrofes de pressão arterial, a incidência de coronariopatia é maior, especialmente naqueles acima de 50 anos (BARRETO, 1992).

Hipercolesterolemia. A incidência de doença arterial coronariana é diretamente proporcional aos níveis plasmáticos de colesterol total e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e inversamente com níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) como constatado por inúmeros estudos epidemiológicos (CAMPREAU *et al.*, 1984; CASTELLI, 1984; SIMONS, 1986; MARTIN *et al.*, 1986).

Projetos multicêntricos supervisionados pela Organização Mundial de Saúde determinam alta

INTRODUÇÃO

A partir dos anos 50, a aterosclerose coronariana foi reconhecida como causa de mais de 50% dos óbitos nos países ocidentais (DAVIES, 1993). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, 55 de cada 100 mil norte-americanos morrem por ano com doença arterial coronariana, em face de 15 por 100 mil indivíduos no Japão. Na Europa, essa doença também é causa importante de óbito, com variação considerável entre os países. Nesse caso, destacam-se Irlanda, Reino Unido e Finlândia, com índices mais elevados de mortalidade por doença arterial coronariana, enquanto que os países do Mediterrâneo e do Sudoeste da Europa, como França, Itália, Espanha e Portugal apresentam índices inferiores de mortalidade por essa causa. Tal diferença pode ser evidenciada pela frequência de cerca de 30% de óbitos por doença arterial coronariana para os escoceses e suecos, comparada a de 15 a 20% entre os franceses (RIFKIND, 1990; BETTERIDGE & BARTH, 1992; FARMER & GOTTO, 1992). No Brasil, com destaque para o Estado de São Paulo, área com maior concentração de pessoas acima dos 40 anos, cerca de 40% dos óbitos são devido também a doenças cardiovasculares (LOLIO *et al.*, 1988).

1. Fatores de Risco

Há poucas doenças humanas com fatores etiológicos tão intensamente investigados como a doença arterial coronariana, o que pode ser justificado pela incidência de altos índices de morbidade e mortalidade dela decorrentes. De modo geral, observa-se que a oclusão de artérias coronárias depende da interação de fatores definidos como fatores de risco. São relacionados a seguir alguns desses fatores que, por sua importância, merecem destaque.

Hipertensão. A hipertensão é um fator de risco bem definido no desenvolvimento da doença arterial coronariana. No estudo prospectivo realizado com habitantes de Framingham, que envolveu mais de 5 mil indivíduos, a hipertensão arterial aumentou duas vezes o risco de doença arterial coronariana, sete vezes o risco de acidente vascular encefálico e duas vezes o risco de insuficiência cardíaca e doença vascular periférica (MORIYAMA *et al.*, 1971). A hipertensão é uma doença bastante frequente. Estudos epidemiológicos como "Hypertension Detection and Follow-up Program", com mais de 150 mil indivíduos, e "Community Hypertension Evaluation Clinic Program", com 1 milhão de indivíduos, estimaram que 18% dos indivíduos entre 18 e 74 anos tinham hipertensão e 18% apresentaram valores limítrofes de pressão arterial (BURNSIDE, 1986). A frequência de eventos coronarianos eleva-se com os níveis de hipertensão. Há referências de que mesmo em indivíduos com níveis limítrofes de pressão arterial, a incidência de coronariopatia é maior, especialmente naqueles acima de 50 anos (BARRETO, 1992).

Hipercolesterolemia. A incidência de doença arterial coronariana correlaciona-se positivamente com níveis plasmáticos de colesterol total e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e negativamente com níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) como constatado por inúmeros estudos epidemiológicos (CAMPEAU *et al.*, 1984; CASTELLI, 1984; SIMONS, 1986; MARTIN *et al.*, 1986).

Projetos multicêntricos supervisionados pela Organização Mundial de Saúde detectaram alta

incidência de doença arterial coronariana em países onde os níveis de colesterol na população tendem a ser mais elevados (BARTH & BETTERIDGE, 1992, para referências). Estudos prospectivos populacionais, como o de Framingham (CASTELLI *et al.*, 1986) e o "Multiple Risk Factor Intervention Trial" (MARTIN *et al.*, 1986) demonstraram associação entre níveis de colesterol sérico e risco de doença arterial coronariana com óbito. Associadas a essas evidências, destacam-se as doenças genéticas como a hipercolesterolemia familiar, que determina níveis extremamente elevados de colesterol correlacionados com aterosclerose severa e incidência precoce de doença arterial coronariana.

Entretanto, enquanto o controle da pressão arterial elevada é parâmetro bem estabelecido como fator de risco para doença coronariana, o nível de colesterol ainda é motivo de discussão entre os profissionais da área. A disparidade entre suas atitudes e a recomendação dos grupos de consenso certamente contribuem para essa situação. Os médicos da Escandinávia, por exemplo, não iniciavam a dieta terapêutica em níveis de colesterol inferiores a 320 mg/dl, apesar das recomendações da European Atherosclerosis Society (EAS) de mudança de regime alimentar e controle de peso, já para valores de 200 mg/dl (LEWIS, 1987; CLARKE, 1987).

Atualmente os valores de referência aceitos no Brasil para colesterol total (CT), LDL colesterol e HDL colesterol no adulto (≥ 20 anos) são os recomendados pelo GEPA (Grupo de Estudo e Pesquisa em Aterosclerose), SBC (Sociedade Brasileira de Cardiologia), SBPC (Sociedade Brasileira de Patologia Clínica) e ASBAC (Associação Brasileira de Análises Clínicas), baseados em referências americanas (NCEP=National Cholesterol Education Program). Nesse caso, para CT, são considerados normais os níveis inferiores a 200 mg/dl, limítrofes até 239 mg/dl e elevados igual ou acima de 240 mg/dl. Para LDL, valores abaixo de 130 mg/dl são considerados normais; até 159 mg/dl são limítrofes e igual ou acima de 160 mg/dl são alterados. Para HDL, o nível considerado como limite mínimo de normalidade é de 35 mg/dl com relação a triglicerídeos (TG), são considerados normais níveis abaixo de 200 mg/dl e aumentados, igual ou acima de 200 mg/dl.

Tabagismo. A doença cardíaca destaca-se como importante causa de mortalidade, com um quinto dos óbitos diretamente relacionado com tabagismo. De um modo geral, os fumantes apresentam risco duas vezes maior de desenvolver doença arterial coronariana do que os que não fumam e, na faixa etária de 45 a 65 anos, este risco encontra-se triplicado. Quando se associa tabagismo, hipertensão e nível de colesterol elevado, a probabilidade do desenvolvimento de cardiopatia isquêmica torna-se oito vezes maior (FARMER & GOTTO, 1992; BRASIL, MS, 1993, para referências).

Além do período como fumante, o número de cigarros consumidos também apresenta correlação positiva com a doença, sendo que os fumantes de consumo acentuado (20 ou mais cigarros/dia) apresentam um risco 4 vezes maior de desenvolver a doença, em face do risco 2,1 vezes para os de consumo leve (até cinco cigarros/dia) (KAUFMAN *et al.*, 1983).

Obesidade. Essa condição, comumente definida como um aumento de 20% acima do peso ideal, revelou-se associada a algumas doenças como diabetes mellitus, certos tipos de cânceres, hipertensão e

aterosclerose, além do aumento de mortalidade e morbidade (FARMER & GOTTO, 1992, para referências).

Além de peso e altura, inúmeros parâmetros como índice de massa corpórea, espessura das dobras da pele, circunferência e densidade do corpo, razão cintura/quadril e obesidade abdominal, são geralmente empregados na avaliação de excesso de gordura. O índice de massa corpórea (IMC ou BMI = body mass index), conhecido também por índice de Quetelet, embora não diferencie adiposidade e musculatura, é altamente fidedigno, com acentuada associação a fatores de risco de doenças cardiovasculares (WILCOSKY *et al.*, 1990, para referências).

Estudos clínicos e epidemiológicos demonstraram que os efeitos adversos da obesidade nas doenças cardiovasculares são resultantes não apenas do excesso de peso, mas também da distribuição da gordura (BJORNTORP, 1990; SKODOVA *et al.*, 1992). Na década de 50, VAGUE (1956) havia detectado incidência elevada de diabetes mellitus e aterosclerose em indivíduos com tecido adiposo localizado predominantemente na parte superior do corpo, classificados como tipo andróide, comparado àqueles com depósito adiposo na parte inferior do corpo, identificados como tipo ginecóide. A obesidade, embora relacionada a anomalias metabólicas, quando presente na região superior do corpo, é acentuadamente associada a hiperlipidemia e hipertensão, o que não ocorre diante de obesidade na região inferior do corpo (KANALEY *et al.*, 1993, para referências). Em adição, valores elevados para a razão cintura/quadril foram associados à alta prevalência de obesidade e valores aumentados do índice de massa corporal foram correlacionados à doença cardiovascular (SKODOVA *et al.*, 1992). O aumento desse índice é freqüentemente vinculado a níveis elevados de colesterol, glicose e ácido úrico, além de pressão arterial. Entretanto, em análises multivariadas, a obesidade permaneceu como fator de risco independente para a doença arterial, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia e a concentração de HDL (FARMER & GOTTO, 1992).

Sexo e Idade. Há referências de que a incidência da doença arterial coronariana é maior entre indivíduos do sexo masculino do que do sexo feminino. No entanto, a essa afirmação deve-se associar a faixa etária do grupo estudado. A incidência de doença aterosclerótica é cinco vezes maior em homens entre 35 e 44 anos do que em mulheres nessa faixa etária, que passam a apresentar no período pós-menopausa índices semelhantes aos dos homens (CARABELLO, 1986; FARMER & GOTTO, 1992). Provavelmente, a diferença entre esses níveis relaciona-se a fatores hormonais. Isso se reflete nos níveis de HDL que, embora semelhantes entre os sexos, na infância são reduzidos nos homens devido ao efeito androgênico da testosterona (FARMER & GOTTO, 1992). Por outro lado, nas mulheres em fase de menopausa, os níveis de HDL são reduzidos e os níveis de colesterol total e de LDL elevam-se, ambos gradualmente. Essa mudança do perfil lipídico predispõe a aterosclerose (MATTHEWS *et al.*, 1989).

História Familiar. Embora fatores ambientais e nutricionais contribuam para diferenças nos níveis de lipídeos, lipoproteínas e apolipoproteínas entre os indivíduos, estudos em famílias e em pares de gêmeos revelaram alta herdabilidade dessas variáveis (FARMER & GOTTO, 1992, para referências). Estima-se que mais de 60% da variabilidade dos lipídeos no soro é geneticamente determinada, sendo

muitas dessas variações de base poligênica. As hiperlipidemias primárias como hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia são consideradas como as principais determinantes genéticas no estabelecimento da doença arterial coronariana (GOLDSTEIN *et al.*, 1973; BROWN & GOLDSTEIN, 1984).

As formas de hiperlipidemias familiares em geral são mais claramente definidas, especialmente aquelas monogênicas ou com padrão dominante de herança, entretanto são menos freqüentes. Esse tipo de doença, exemplificada pela hipercolesterolemia familiar, é expressa independente da influência ambiental. Por outro lado, na hiperlipoproteinemia familiar tipo III, caracterizada pelo acúmulo plasmático de quilomicrons e remanescentes de VLDL, a ação de um gene defeituoso é insuficiente para produzir a hiperlipidemia, a menos que coexistam influências genéticas e ambientais. Raramente a hiperlipidemia é estabelecida por herança recessiva, como ocorre na deficiência familiar da lipase lipoprotêica e da apolipoproteína C-II (THOMPSON, 1990, para referências).

A detecção precoce dos fatores de risco da doença pode possibilitar a prevenção primária da aterosclerose. (GLUECK *et al.*, 1985; SCHIEKEN, 1989). O conhecimento da história familiar aumenta sensivelmente a eficiência do diagnóstico. Pais com doença arterial coronariana precoce tendem a ter filhos com níveis de lipoproteína e lipídeos elevados. Por outro lado, pais de crianças portadoras de fatores de risco para a doença podem apresentar doença aterosclerótica precoce. Aproximadamente 30% da progênie de pais com infarto do miocárdio antes dos 50 anos poderá apresentar hiperlipoproteinemias, mais comumente hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada e hipertrigliceridemia familiar. Na progênie de pais com hipertensão arterial, os níveis de colesterol total e triglicerídeos tendem a ser mais altos, os níveis de HDL colesterol reduzidos, além da presença de obesidade (GLUECK *et al.*, 1985, para referências).

A herdabilidade da doença arterial coronariana foi estimada entre 20% a 80% para os homens e 30% a 60% para as mulheres, baseado nos parentes de primeiro grau de indivíduos com a doença (ROBERTSON & CUMMING, 1979). Além disso, detectou-se que indivíduos nessas condições apresentam risco aumentado de mortalidade por doença arterial coronariana, sendo cinco e sete vezes maior em homens e mulheres, respectivamente, comparado ao grupo controle (CHAMBERLAIN & GALTON, 1990, para referências). Ainda, a informação de que a incidência de infarto do miocárdio é maior em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos, sendo que em gêmeos do sexo feminino a concordância é de 44% entre os monozigóticos e de 14% entre os dizigóticos, reforça a presença de fatores genéticos associados à doença arterial coronariana (BRAUNWALD, 1988, para referências).

Os avanços em biologia molecular e biotecnologia médica têm possibilitado o diagnóstico baseado no estudo do DNA, com a detecção de possíveis alterações de sequência de nucleotídeos no genoma, que estão associadas com as condições patológicas, de forma a definir mais precisamente o fenótipo e assim determinar o risco individual. A aplicação dessas tecnologias para a análise de dislipidemias, aterosclerose e doenças cardiovasculares, além de permitir melhor compreensão dessas patologias com base genética e molecular, vai possibilitar seu reconhecimento precoce e, portanto, uma abordagem mais eficaz (SIDOLI *et al.*, 1990).

Outros fatores. Alguns fatores isolados apresentam relação menos acentuada com a doença arterial coronariana, porém, quando associados a fatores de risco determinantes da doença, demonstram participação etiopatogênica importante. A prática de exercícios físicos beneficia seus adeptos, permitindo controle da pressão sangüínea e dos níveis lipídicos, além de manutenção do peso ideal e massa muscular. Os fatores psicossociais parecem apresentar também função importante na incidência de doença arterial coronariana, principalmente em países ocidentais. Alguns estudos tentaram correlacionar presença de depressão, ansiedade e comportamento neurótico à doença arterial coronariana, revelando que angústia emocional precede o desenvolvimento dos sintomas da doença arterial coronariana (FARMER & GOTTO, 1992, para referências). É importante considerar também os fatores demográficos como geografia e raça. Diferenças raciais associadas a vários fatores de risco determinam a frequência da doença arterial coronariana. Estudos epidemiológicos revelaram que, embora na Tailândia o nível de colesterol total fosse cerca de 10 mg/dl mais elevado e o HDL colesterol 10 mg/dl mais reduzido que no Japão, a doença arterial coronariana era menor. A baixa incidência de obesidade pode ser uma justificativa para esse fato (LANGMAN *et al.*, 1987).

Outros estudos (GUYTON *et al.*, 1985; PARRA *et al.*, 1987; VINAGRE, 1992) detectaram diferenças entre concentrações de lipoproteína aterogênica em indivíduos da raça negra. Esses indivíduos apresentaram níveis mais elevados da lipoproteína Lp(a) comparado à população de brancos, apesar de existir entre os negros baixa incidência de aterosclerose. Curiosamente, as concentrações de LDL nos negros são geralmente inferiores às dos brancos (GUYTON *et al.*, 1985). Nesse caso, a perda de aterogenicidade de Lp(a) foi atribuída por ARMSTRONG *et al.* (1986) aos níveis baixos de LDL na população de negros. Em contrapartida, as concentrações séricas de colesterol em populações indígenas brasileiras (149 mg/dl) foram comparáveis às de indivíduos da raça branca de classe sócio-econômica baixa (177 mg/dl) (LANGMAN *et al.*, 1987, para referências).

2. Patogênese da Aterosclerose

A aterosclerose (do grego “athero” = papa, “sclerosis” = endurecimento) é uma doença de artérias musculares, como coronárias, carótida e artérias de extremidades, e de artérias elásticas como a aorta e os vasos ilíacos. Patologicamente, a aterosclerose é a base da doença arterial coronariana. Sua presença, principalmente em dilatações, junções, bifurcações e artérias tortuosas e de grande movimento, é associada a influências hemodinâmicas como estresse e fluxo turbulento. Por outro lado, a natureza e extensão das lesões são determinadas por fatores genéticos (WISLER, 1987; STHEBENS, 1990; SCHWARTZ *et al.*, 1991). A aterosclerose era considerada como doença degenerativa, mas atualmente é reconhecida como uma resposta imunoinflamatória da íntima diante de lesão, provavelmente iniciada por lipídeos (ROSS, 1986; DAVIS & WOOLF, 1993).

É evidente que a aterosclerose é um processo patológico gradual, associado a sintomas clínicos que dependem de mecanismos básicos envolvendo vários tipos celulares (células endoteliais que compõem a camada íntima arterial, células musculares lisas da camada média, plaquetas, monócitos/macrófagos e linfócitos T), com a interação de dois processos: o acúmulo de ésteres de colesterol e a proliferação

celular (ROSS, 1986; WISLER, 1987). São três os mecanismos biológicos básicos que caracterizam a aterosclerose, referidos sequencialmente de acordo com sua evolução e gravidade (WOOLF, 1990; SCHWARTZ *et al.*, 1991; ROSS, 1992).

1. Formação de estrias gordurosas a partir do acúmulo de células musculares lisas e de macrófagos, impregnados de lipídeos, originando as células espumosas ("foam cells"), que são predominantes, além de fibras colágenas, elastina e proteoglicanas. A presença de linfócitos é ocasional e o número de plaquetas é insignificante. Esse tipo de lesão inicial geralmente causa obstrução arterial leve e sem sintoma.
2. Formação da placa fibrosa com a proliferação de células musculares lisas. Abaixo dessa região rica em células encontra-se tecido necrótico e fragmentos contendo cristais de colesterol e regiões de calcificação, além de numerosas células espumosas. Algumas placas são densamente fibrosas e contém relativamente poucos lipídeos, enquanto outras são ricas em lipídeos. Esse tipo de lesão é o que geralmente caracteriza a aterosclerose e pode comprometer a integridade da luz arterial.
3. Alterações de placas fibrosas sujeitas a hemorragia, trombose mural, necrose celular, dilatação aneurismática e calcificação. Esse tipo, reconhecido como lesão complicada, é freqüentemente associado à doença obstrutiva coronariana.

A lesão inicial (estria gordurosa) é geralmente encontrada já em crianças, enquanto que as placas fibrosas aparecem em jovens e progridem com a idade (STARY, 1983). Nas populações ocidentais expostas a alterações do perfil lipídico, principalmente em consequência da dieta rica em lipídeos, usualmente as placas fibrosas revelam-se após a terceira década de vida. Isso determina uma longa fase pré-sintomática (DAVIES & WOOLF, 1993).

Várias hipóteses tentam esclarecer o processo da aterosclerose e duas delas parecem estar intimamente relacionadas: as hipóteses de lesão endotelial e infiltração lipídica. A primeira propõe a existência de lesão endotelial desencadeada por agentes químicos, infecções virais e mecanismos imunológicos, aumentando a permeabilidade do endotélio, favorecendo o acúmulo de constituintes plasmáticos, principalmente lipoproteínas. O processo consiste na aderência de monócitos ao tecido subendotelial e agregação plaquetária nas regiões lesadas do endotélio, estimulando a produção de fatores de crescimento liberados por plaquetas (PDGF = Platelet - Derived Growth Factor), células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos, responsáveis pela proliferação de células musculares lisas e de sua migração da camada média para a íntima arterial, resultando em aumento de lesão. As reações inflamatórias induzem rapidamente à produção de fator de crescimento. Nesse processo, o PDGF, diferentemente dos outros fatores de crescimento, além de mitógeno é também quimiotático, justificando sua propriedade de atrair as células musculares lisas da média para íntima, além de outros monócitos da circulação que, emigram para a íntima, transformam-se em macrófagos e passam a acumular lipídeos, originando as células espumosas. Quando ativados, os macrófagos expressam várias moléculas ativas biologicamente como fatores de crescimento, citocinas e radicais livres, os quais modulam a

atividade de células adjacentes. Os radicais livres gerados agem sobre os componentes celulares da lesão, modificando a LDL presente na íntima (FARUQI & DICORLETO, 1993). Estes eventos, ocorrendo de forma crônica, contribuem para o desenvolvimento e espessamento da lesão, podendo resultar em trombose vascular (GOLDSTEIN *et al.*, 1980; DAVIES & WOOLF, 1993).

A hipótese da infiltração lipídica, por outro lado, propõe a hiperlipidemia como a principal causa da aterosclerose. Nesse caso, o influxo de colesterol depositado na parede arterial, principalmente pelas lipoproteínas LDL, sendo maior que seu efluxo para o plasma através do sistema de transporte reverso do colesterol, realizado pelas lipoproteínas HDL, desencadearia todo o processo (MAHLEY, 1982; ROHEIM, 1986). Isso justifica a correlação entre níveis baixos de HDL e altos de LDL com risco aumentado da doença arterial coronariana.

A associação de aterosclerose e níveis de triglicerídeos não é tão estabelecida como a hipercolesterolemia. Uma análise recente do Estudo "PROCAM" (Prospective Cardiovascular Munster Trial) reforça o conceito de que efeitos combinados de hipertrigliceridemia (> 200 mg/dl) e nível reduzido de HDL (< 35 mg/dl), em indivíduos com a relação colesterol total/HDL colesterol (> 5), estão associados a um alto risco de doença coronariana (ASSMANN *et al.*, 1991, para referências).

Outra possível explicação para o desenvolvimento da placa ateromatosa é a hipótese monoclonal de aterogênese. Há sugestão de que as lesões ateroscleróticas podem representar uma forma de neoplasia, pela proliferação incontrolada das células musculares lisas, em função de alterações genéticas ou adquiridas através de compostos exógenos como os hidrocarbonetos, endógenos como o colesterol e seus produtos oxidados, ou de vírus. Nesse caso, cada lesão aterosclerótica seria representada por um clone de células derivadas de uma única célula muscular lisa, que serviria como fonte de todas as placas ateromatosas, freqüentemente encontrados como nódulos isolados rodeados por áreas de tecido normal com aspecto monoclonal ou monotípico (BENDITT & BENDITT, 1973).

A aterosclerose apresenta mecanismos possivelmente interligados às hipóteses de lesão endotelial e lipídica. Na verdade, sendo uma patologia complexa, pode ser desencadeada por diversos fatores, inclusive pela perda de controle da proliferação das células musculares lisas, proposta pela hipótese monoclonal. Mas, qualquer referência sobre a aterosclerose humana não pode deixar de considerar o papel dos lipídeos plasmáticos na lesão da íntima arterial.

Inúmeros estudos revelaram que o recrutamento de monócitos na lesão é dependente de mudanças nos componentes da parede vascular e de alterações funcionais de monócitos. Isso indica que fatores de risco importantes ainda não foram identificados e sugere a presença de fatores genéticos interferindo na evolução aterogênica (SCHWARTZ *et al.*, 1991, para referências). Alguns desses fatores com potencial no desenvolvimento da aterosclerose associam-se a: 1. lipoproteínas LDL, HDL, VLDL, Lp(a) e apolipoproteínas; 2. receptores de lipoproteínas, incluindo mutantes; 3. sistemas enzimáticos: acil-coenzima A-colesterol-acil-transferase (ACAT), lecitina-colesterol-acil-transferase (LCAT), lipase lipoprotêica (LPL) e hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-Co-A); 4. trombose hemostática;

5. predisposição ou resistência da parede arterial a lesão e 6. doenças associadas (diabetes mellitus e hipertensão). Os fatores de interesse para este estudo serão discutidos ao longo do trabalho.

3. Lipoproteínas

As lipoproteínas plasmáticas são partículas esféricas de alto peso molecular, com núcleos de lipídeos não polares, como ésteres de colesterol e triglicerídeos, revestidos por moléculas polares como fosfolipídeos, colesterol livre e proteínas. Essas partículas, formadas principalmente no fígado e no intestino e catabolizadas por tecidos hepáticos e extra-hepáticos, estão envolvidas na regulação de importantes processos fisiológicos, sendo o principal deles o transporte de um órgão a outro de lipídeos sintetizados endogenamente ou adquiridos pela dieta, como os triglicerídeos, os fosfolipídeos e o colesterol. De acordo com sua densidade, determinada por ultracentrifugação, as lipoproteínas detectadas no plasma normal são classificadas em quatro tipos que diferem entre si tanto pela composição lipídica e protéica quanto pela função metabólica. ZANNIS (1989), MARTINEZ (1989) e FARMER & GOTTO (1992) publicaram revisões a respeito, e um resumo é a seguir apresentado.

Os quilomicrons compreendem as lipoproteínas de maior diâmetro, alcançando até 12.000 Å e menor densidade, correspondendo a 0,94 g/ml. Essas partículas, ricas em triglicerídeos (cerca de 86% de seu peso) são responsáveis pelo transporte de lipídeos obtidos da dieta e absorvidos no intestino.

As VLDL (Very Low Density Lipoproteins) são lipoproteínas de densidade muito baixa, alcançando no máximo 1,006 g/ml com diâmetro de até 800 Å. Essas lipoproteínas, também ricas em triglicerídeos (55% de seu peso), são formadas no fígado e transportam principalmente triglicerídeos endógenos.

As LDL (Low Density Lipoproteins), lipoproteínas de densidade baixa com até 1,063 g/ml e diâmetro máximo de 300 Å, são ricas em colesterol (50% de seu peso). Derivadas das VLDL, são responsáveis pelo transporte de colesterol na circulação.

As HDL (High Density Lipoproteins), lipoproteínas de alta densidade com até 1,210 g/ml, com tamanho pequeno alcançando no máximo 120 Å de diâmetro são ricas em proteínas (48% de seu peso). Formadas no fígado e intestino, ou ainda no plasma, são associadas com o catabolismo periférico de quilomicrons e VLDL. As partículas de HDL atuam na remoção do colesterol dos tecidos periféricos para a circulação e daí até o fígado, de onde ele é eliminado para o intestino pelas vias biliares. Esse processo é conhecido por transporte reverso do colesterol (EISENBERG, 1984, para referências).

Foi descrita também uma classe de lipoproteína de densidade intermediária entre VLDL e LDL, designada IDL. As partículas de IDL com densidade máxima de 1,019 g/ml e diâmetro de até 350 Å, apresentam 40% de colesterol.

Um outro tipo de lipoproteína, descrita por BERG (1963) e conhecida por lipoproteína (a) ou Lp(a), apresenta densidade máxima de 1,085 g/ml e diâmetro de 300 Å e assim como a LDL é composta principalmente por colesterol (42%). Essa lipoproteína, inicialmente descrita como uma variante genética

da LDL, foi considerada por esse autor como uma característica genética qualitativa com padrão de herança autossômico dominante. Entretanto, a distribuição contínua de concentrações de Lp(a) no plasma em diferentes populações e métodos imunoquímicos quantitativos demonstraram que a Lp(a) representa uma característica genética quantitativa (HARVIE & SCHULTZ, 1970). Entre as inúmeras hipóteses propostas para explicar a herança dos níveis plasmáticos de Lp(a), incluem-se modelos poligênicos e a presença de um loco principal (SING *et al.*, 1974; ISELIUS *et al.*, 1981; HASSTEDT *et al.*, 1983; MORTON *et al.*, 1985; HASSTEDT & WILLIAMS, 1986; UTERMANN *et al.*, 1987; 1988b).

3.a. Apolipoproteínas

As proteínas integrantes das lipoproteínas são denominadas apolipoproteínas. Inúmeras apolipoproteínas foram identificadas e são conhecidas pela nomenclatura alfanumérica como: A-I, A-II, A-IV, B, C-I; C-II, C-III, D, E, F, G, H (KAMBOH *et al.*, 1991a, b, para referências) e apo(a) (BERG, 1963).

Os genes da maioria das apolipoproteínas já foram mapeados em diversos cromossomos no genoma humano. Sua localização foi inicialmente estabelecida por estudos genéticos clássicos, e mais recentemente, por técnicas moleculares. Os genes APOA1, APOC3 e APOA4 localizam-se no braço longo do cromossomo 11, na região 11q13-qter. Os genes para as apolipoproteínas apo E, apo C-I e apo C-II foram mapeados no cromossomo 19 humano na região 19q13.2. Nesse mesmo cromossomo está também o gene para o receptor (B,E) da lipoproteína LDL. O loco gênico para A-II foi mapeado no cromossomo 1 humano na região 1q21-q23. As apolipoproteínas apo B-100 e apo B-48 são produtos de um único gene APOB localizado no braço curto do cromossomo 2 na região 2p23-p24. O gene para apo D encontra-se no cromossomo 3 na região 3q26.2-qter e o gene da apo(a) foi mapeado no cromossomo 6 humano em 6q27 (MURRAY *et al.*, 1987; LI *et al.*, 1988, para referências; HGM, 1991).

Na década de 80, vários DNA complementares (cDNA) para apolipoproteínas humanas e de animais foram clonados e seqüenciados. Isso revelou semelhança na estrutura genômica das apolipoproteínas humanas: A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III e E, apesar de seus genes encontrarem-se distribuídos em diferentes cromossomos (LI *et al.*, 1988; CHAN, 1989). Para essas apolipoproteínas, com exceção de apo A-IV, existem quatro exons e três introns em cada gene. O gene para apo A-IV difere dos outros com relação ao intron-I, que é perdido. A estreita semelhança na estrutura genômica dessas apolipoproteínas reforça a hipótese de que esses genes surgiram de duplicações completas ou parciais (LI *et al.*, 1988; CHAN, 1989).

O gene para apo B apresenta diferenças estruturais notáveis comparado aos demais genes. Embora com comprimento correspondente a 43 kb, esse gene é relativamente pequeno diante de seu produto, a maior proteína monomérica conhecida. Nesse caso, os exons correspondem a terça parte do gene. Para LI *et al.* (1988), o gene de apo B, caso tenha evoluído de genes de outras apolipoproteínas, certamente foi submetido a mudanças consideráveis com o tempo, perdendo a estrutura de três introns

e quatro exons, comuns a maioria deles.

A apo (a), assim como a apo D, tem característica apenas hidrófila, não é comparável às outras apolipoproteínas, e possivelmente nem mesmo seria classificada como uma apolipoproteína (UTERMANN, 1989). O seqüenciamento de APO(a) através de seu cDNA revelou um segmento transcrito de 14 kb, apresentando cerca de 15 a 37 domínios *kringles* repetidos, semelhantes ao plasminogênio. Esses sítios são assim denominados por terem estrutura em forma de uma rosca dinamarquesa chamada *kringle*. Entretanto, é desconhecido o número de domínios repetidos que constitui a apo(a) funcional (McLEAN *et al.*, 1987; KOSCHINSKY *et al.*, 1990). Há sugestão de que evolutivamente a apo(a) originou-se do plasminogênio durante a evolução inicial dos primatas por uma série de eventos, incluindo duplicação inicial seguida de deleções causadas por recombinação homóloga, eventos de conversão de genes, bem como mutações em ponto e pequenas deleções. O grau de homologia dos domínios *kringles* IV repetidos é uma evidência de duplicações e deleções recentes causadas por recombinação homóloga. O polimorfismo de tamanho de apo(a), encontrada em todos os primatas estudados, indica que a expansão e contração do loco por recombinação homóloga ainda continua ocorrendo (McLEAN *et al.*, 1987; UTERMANN, 1989).

As seqüências de DNA estão expostas a mudanças lentas através do tempo evolutivo. Muitas dessas alterações ocorrem fora da região codificadora e parecem não ter significado. Por outro lado, mudanças em regiões codificadoras, ou em segmentos de DNA envolvidos no controle da expressão gênica, podem alterar a função ou síntese de uma proteína. Certamente, muitos genes estão envolvidos no desenvolvimento da doença arterial coronariana, com diferentes alterações ocorrendo em diferentes indivíduos. Todos os genes envolvidos no transporte e metabolismo de lipídeos, como os receptores das lipoproteínas plasmáticas, os associados a mecanismos trombolíticos e de coagulação e as proteínas com função hormonal, como a insulina, são de interesse para o estudo da aterosclerose. Este trabalho aborda principalmente o estudo da lipoproteína (a), que assemelham-se à LDL quanto a sua composição lipídica. A parte proteica, correspondente a 33% da partícula, consiste das apolipoproteínas apoB-100, também presente em LDL, e apo(a), ambas com alto peso molecular e interligadas por ponte dissulfeto (EHNHOLM *et al.*, 1971; GAUBATZ *et al.*, 1983). O complexo apoB-100 - apo(a) tem propriedades anfipáticas, interagindo com o meio aquoso através da apo(a) e com lipídeos pela apoB-100. A ligação covalente entre apoB-100 e apo(a) permite a separação em bloco desse complexo proteico, que pode ser detectado no plasma em pequenas quantidades, aparentemente livres de lipídeos (GAUBATZ *et al.*, 1983; GRIES *et al.*, 1987; FLESS *et al.*, 1990) ou associado a partículas ricas em triglicerídeos (BERSOT *et al.*, 1986; PFAFFINGER *et al.*, 1991).

3.a.1. Apolipoproteína B

Existem duas formas principais de apo B: apo B-100 e apo B-48. A apo B-100, sintetizada principalmente no fígado, integra as lipoproteínas VLDL, IDL, LDL e Lp(a). A apo B-48, sintetizada no intestino delgado, está presente nos quilomicrons e seus remanescentes. Além do fígado e intestino, detectou-se RNAm de apo B também em placenta, sugerindo que a transcrição do gene APOB é regulada

de maneira específica pelos tecidos (KARDASSIS *et al.*, 1990; ZANNIS *et al.*, 1991).

As apolipoproteínas apo B-100 e apo B-48 são produtos de genes alternativos mapeados no cromossomo 2 humano. O CAA é convertido a UAA, que é um codon de terminalização. Isso resulta na síntese de apo B-100 com 4.536 aminoácidos e de apo B-48 com 2.152 aminoácidos. Além disso, mais duas formas de apo B podem ser detectadas em preparações de LDL e VLDL: apo B-26 e apo B-74, que se caracterizam como produtos de degradação proteolítica de apo B-100 e não produtos primários do gene. A apo B-26 corresponde ao fragmento N-terminal e a apo B-74 ao segmento C-terminal (CHAN, 1989; CHAN & DRESEL, 1990).

Entre as apolipoproteínas, a apo B-100 destaca-se pelo seu tamanho (4.536 aminoácidos) e peso (513 kilodaltons), enquanto que os carboidratos participam com 36 kd, isto é, 6 a 7% da apo B-100 do plasma. Essa apolipoproteína contém 25 resíduos cisteína distribuídos irregularmente na cadeia de apo B, sendo que um deles deve contribuir com um grupo -SH livre, permitindo ligação intermolecular com a apolipoproteína apo(a) da Lp(a) (CHAN & DRESEL, 1990).

A apo B-100 apresenta quatro atividades bem conhecidas. São elas: 1. atua na síntese, montagem e secreção de lipoproteínas hepáticas ricas em triglicerídeos como VLDL, IDL e LDL, além de participar da formação de Lp(a); 2. liga-se a lipídeos; 3. liga-se a heparina e a várias proteoglicanas na parede arterial, que podem estar envolvidas na associação de LDL com placas ateromatosas e 4. interage com o receptor de LDL, mediando a remoção da LDL do plasma e possivelmente também de parte da Lp(a).

A apo B-100, como única molécula protéica da LDL e proteína principal da IDL, apresenta uma função reguladora importante na determinação da estrutura, da concentração e do catabolismo de LDL. Por ser essa lipoproteína rica em colesterol, a apo B-100 tem, portanto, papel principal na manutenção da homeostasia do colesterol celular, e conseqüentemente na patogênese da aterosclerose.

3.a.2. Apolipoproteína (a)

A apo(a) é uma glicoproteína de grande tamanho sintetizada primariamente no fígado (KOSCHINSKY, *et al.*, 1990, para referências), com expressão também no cérebro e glândulas adrenais (McLEAN *et al.*, 1987). Sua fração protéica apresenta considerável heterogeneidade de peso molecular (280-850 kd) (EATON *et al.*, 1987; UTERMANN *et al.*, 1988a, b; GAUBATZ *et al.*, 1990; GUO *et al.*, 1991) decorrente de polipeptídeos de diferentes tamanhos e/ou diferentes extensões de glicosilação (GAUBATZ *et al.*, 1987). Essa molécula é rica em carboidratos, principalmente em ácido siálico que representa 30-50% do total de carboidratos, cerca de seis vezes mais do que apresenta a apolipoproteína da LDL (EHNHOLM *et al.*, 1971, 1972; FLESS *et al.*, 1986). Desta forma, é originado um polimorfismo de tamanho em nível populacional, mas individualmente o padrão é característico e constante.

A descoberta de polimorfismo genético de tamanho da apo(a) permitiu esclarecimentos sobre a característica genética da Lp(a). UTERMANN *et al.* (1987) detectaram seis isoformas de apo(a) com peso molecular variando de 400 a 700 kd. As isoformas foram classificadas como F, B, S1, S2, S3 e S4,

de acordo com seu padrão de mobilidade eletroforética em comparação a apoB-100, em que F representa uma isoforma de migração mais rápida que apoB-100, B é semelhante a apoB-100 e S representa o conjunto de isoformas mais lentas que apoB-100, em vários níveis.

As isoformas são determinadas por alelos de um único loco, identificado como o da glicoproteína de Lp(a). Os indivíduos apresentam uma ou duas isoformas, reveladas por padrões de bandas específicos ou ausência de banda. UTERMANN *et al.* (1987) referiram-se a presença de um alelo nulo em indivíduos nos quais a apo(a) não foi detectada. Entretanto, esses autores alertaram que a definição de alelo nulo no sistema de Lp(a) é operacional, tendo em vista dependência da sensibilidade da técnica. Diversos pesquisadores excluem a possibilidade da existência de indivíduos verdadeiramente Lp(a) negativos (HARVIE & SCHULTZ, 1970; ALBERS & HAZZARD, 1974).

UTERMANN *et al.* (1987) detectaram uma associação altamente significativa entre as concentrações de Lp(a) no plasma e os fenótipos de apo(a), sendo as isoformas B, S1 e S2 associadas a concentrações altas de Lp(a), e as isoformas S3 e S4 associadas a baixas concentrações. Uma estreita relação inversa é detectada entre as concentrações de Lp(a) no plasma e o peso molecular das isoformas de apo(a). UTERMANN (1989) referiu que a concentração média de Lp(a) em indivíduos com apo(a) do tipo B é 10 vezes mais alta do que a do tipo S4. Os heterozigotos normalmente apresentam concentrações de Lp(a), aproximadamente iguais à soma dos respectivos tipos de bandas únicas (BOERWINKLE *et al.*, 1989). Isso sugere que o mesmo loco gênico está envolvido tanto na determinação de fenótipos de apo(a) como nas concentrações de Lp(a) no plasma e que os alelos de apo(a) afetam as concentrações de Lp(a) de um modo aditivo.

A homologia molecular entre apo(a) e plasminogênio, com locos gênicos também no mesmo cromossomo 6 humano, tem estimulado investigações na tentativa de esclarecer a aterogenicidade da Lp(a) através de sua interferência na fibrinólise. Há evidências *in vitro* que suportam essa hipótese, em que a Lp(a) impede a ligação do plasminogênio nos sítios de ligação nas células endoteliais. É possível que a Lp(a) entre em competição com o plasminogênio pelos seus receptores presentes nas hemácias e no endotélio, interferindo nos mecanismos de coagulação e estimulando a trombogênese (MARANHÃO & PILLEGGI, 1990, para referências). Esse zimógeno pertence a uma superfamília de proteínas composta de proteases reguladoras dos sistemas fibrinolítico e de coagulação sanguínea, na qual incluem-se a enzima fibrinolítica plasmina, os ativadores do plasminogênio, os inibidores da plasmina e do plasminogênio, o fibrinogênio e a fibrina.

Uma parte do plasminogênio é representada por cinco sítios homólogos (I a V) denominados *kringles*. O gene de apo (a) é responsável por uma proteína com 4.529 aminoácidos codificada por um RNA mensageiro (RNAm) longo de 14 kb. Ele foi estruturalmente analisado por McLEAN *et al.* (1987), que detectaram um segmento responsável pelo domínio protease de apo(a) com 88% de aminoácidos idênticos a domínio equivalente no plasminogênio. O gene da apo (a) apresenta segmentos referentes a dois tipos de domínios *kringles* homólogos aos do plasminogênio: o IV, com 342 pares de bases e

presente em múltiplas cópias, e o V, presente em cópia única. Entretanto, existem algumas diferenças entre as estruturas homólogas de apo(a) e plasminogênio, que impedem a transformação de apo(a) em uma protease ativa. Além disso, existe uma cisteína a mais em um dos *kringles* IV de apo(a), que deve facilitar a ligação covalente de apo(a) com apoB-100 (McLEAN *et al.*, 1987).

Inúmeros estudos têm sido realizados com essa lipoproteína, fator de risco importante na aterosclerose. Destacam-se no Brasil estudos de Lp(a) e terapia com ativador de plasminogênio tecidual (Rt-PA) em infarto agudo do miocárdio (TRANCHESI *et al.*, 1991) e em portadores de doença coronariana (VINAGRE, 1992; MARANHÃO *et al.*, 1992) e lupus eritomatoso sistêmico (BORBA *et al.*, 1994).

4. Transporte e Metabolismo de Lipoproteínas

O sistema de transporte de lipídeos pode ser exógeno ou endógeno, de acordo com a absorção de lipídeos ingeridos da dieta ou provenientes do fígado e outros tecidos, respectivamente. A via exógena inicia-se no trato intestinal nas células epiteliais do duodeno e jejuno. Para que os lipídeos oriundos da dieta sejam absorvidos pelos enterócitos, representados pelas células epiteliais do intestino, eles são inicialmente degradados por enzimas. Os triglicerídeos expostos à lipase pancreática são transformados em ácidos graxos e monoglicerídeos. Os fosfolipídeos são digeridos na presença da fosfolipase pancreática formando lisofosfatidilcolina e ácidos graxos, e o colesterol, que só é absorvido na forma livre, quando esterificado é hidrolizado pela colesterol esterase (TSO & FUJIMOTO, 1991, para referências). Os triglicerídeos, fosfolipídeos e colesterol, provenientes da dieta e absorvidos pelo intestino, são transportados na corrente sangüínea em forma de quilomicrons e seus remanescentes.

Os quilomicrons, após síntese na parede intestinal passam para a linfa. Sua liberação parece ocorrer por grupos de enterócitos através de sua migração e de vesículas derivadas do complexo de Golgi para a membrana dos enterócitos, que por exocitose liberam essas partículas no espaço intercelular, porém sem superfície membranosa (TSO & FUJIMOTO, 1991). Essas partículas alcançam a circulação sistêmica através do ducto torácico, iniciando-se sua catabolização caracterizada pela formação das partículas remanescentes de quilomicrons. Esse processo consiste na hidrólise dos triglicerídeos do núcleo pela ação da lipase lipoprotéica, que tem como cofator a apoC-II ligada à superfície dos capilares de tecidos extra-hepáticos. Nesse caso, os ácidos graxos livres resultantes podem ser utilizados pelas células de tecido adiposo e muscular, ou ser transportados para o fígado na corrente sangüínea ligados à albumina (LINDER *et al.*, 1976). Durante esse processo, ocorrem trocas de componentes entre os quilomicrons e principalmente a HDL. Nesse intercâmbio, os quilomicrons recebem as apos C e E e doam as apos A-I e A-II (REDGRAVE, 1983), com transferência também de fosfolipídeos e colesterol não esterificado (REDGRAVE & SMALL, 1979; TALL *et al.*, 1979). Em condições normais, os quilomicrons, ausentes no jejum, apresentam meia vida curta, de quatro a seis minutos (GRUNDY & MOK, 1976).

Com a chegada de remanescentes de quilomicrons ricos em colesterol no fígado, esse colesterol pode ser convertido em ácidos biliares secretados no intestino, onde emulsificam a dieta. O colesterol proveniente dos remanescentes de quilomicrons pode associar-se a triglicerídeos no fígado constituindo as partículas de VLDL. Essas lipoproteínas secretadas na circulação constituem o circuito de transporte de lipídeos endógenos, sendo as primeiras partículas formadas para o transporte de triglicerídeos e colesterol aos tecidos periféricos, onde seus ácidos graxos são utilizados como fonte de energia ou estocados como triglicerídeos.

Alcançando os capilares dos tecidos adiposo e muscular, a catabolização de VLDL inicia-se com a hidrólise dos triglicerídeos do núcleo pela lipase lipoprotéica. Ocorre também remoção ou transferência de apo C e E, colesterol e seus ésteres e fosfolipídeos para HDL. Além disso, ésteres de colesterol da HDL são transferidos para VLDL sob a ação da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) (TALL *et al.*, 1984). Isso resulta na formação de partículas menores ricas em colesterol, as IDL, consideradas remanescentes de VLDL.

As lipoproteínas IDL, ricas principalmente em ésteres de colesterol (29%), podem seguir dois caminhos: remoção pelo fígado por meio de ligação de apo E aos receptores B,E, cuja afinidade é maior do que a de apo B-100 (BROWN & GOLDSTEIN, 1984), ou conversão em LDL, com possível ação da enzima triglicerídeo lipase hepática e a perda de apo E (CHAN & DRESEL, 1990; FARMER & GOTTO, 1992). Na primeira via estão envolvidas partículas maiores, cerca de 50% do total, enquanto que as IDL menores são convertidas em LDL (BROWN & GOLDSTEIN, 1986; MAHLEY *et al.*, 1991). As lipoproteínas IDL não capturadas pelo fígado permanecem por longo tempo na circulação, quando perdem a apo E e são convertidas também em LDL, com a apo B-100 como sua única proteína.

As etapas do catabolismo de LDL foram investigadas e esclarecidas por uma série de estudos desenvolvidos principalmente por BROWN e GOLDSTEIN, com início na década de 80, em fibroblastos humanos cultivados. Essas células, como todas as outras animais, necessitam de colesterol na formação de sua membrana plasmática. Assim, as células em cultura obtinham o colesterol de lipoproteínas do soro presente no meio de cultura, mais especificamente da LDL. Os autores atribuíram esse fato à presença de moléculas receptoras altamente específicas na superfície das células que se ligam à LDL e a lipoproteínas específicas (GOLDSTEIN & BROWN, 1974; BROWN & GOLDSTEIN, 1975; BROWN & GOLDSTEIN, 1986).

Nesse caso, o fígado remove e cataboliza mais colesterol do que qualquer outro órgão, devido ao grande tamanho e sua alta concentração de receptores de LDL, responsáveis por até 80% da remoção de LDL da circulação (SOUTAR & KNIGHT, 1990). Devido à baixa afinidade de apo B-100 por esses receptores, a LDL tem meia vida mais longa do que a IDL, circulando em média dois dias e meio antes de se ligar aos receptores B,E no fígado e em outros tecidos. No processo de associação ligante-receptor, a apo B-100 é reconhecida pelo receptor B,E que atravessa a espessura da membrana plasmática da célula com um sítio de ligação projetando-se na superfície celular (BROWN & GOLDSTEIN, 1984).

No transporte endógeno de lipídeos, enquanto as lipoproteínas VLDL e LDL depositam triglicerídeos e colesterol nas células, as HDL apresentam outro comportamento caracterizado pelo transporte reverso do colesterol. Esse processo consiste na remoção do colesterol de tecidos periféricos, que é transportado através do plasma até o fígado para excreção e conversão em ácidos biliares (EISENBERG, 1984; NESTEL, 1987).

Existem vários subtipos de HDL, sendo de maior interesse clínico HDL2 e HDL3, com composição protéica e lipídica e propriedades físico-químicas e funcionais específicas para cada uma delas. Essas partículas, ricas em apo E e ésteres de colesterol, destacam-se no catabolismo do colesterol, sendo reconhecidas pelos receptores hepáticos para apo E, isto é, o mecanismo pelo qual o colesterol proveniente de tecidos periféricos chega ao fígado para síntese de ácidos biliares. Nesse caso, o fígado é o principal órgão envolvido no catabolismo de HDL, que em humanos tem meia vida em torno de cinco dias.

A lipoproteína Lp(a), ao contrário das demais, não é produto de degradação de outra lipoproteína, sendo sintetizada diretamente pelo fígado. Detecta-se RNAm para apo(a) em fígado humano, de baboon e macaco rhesus e na linhagem celular HepG2 (McLEAN *et al.*, 1987; HIXON *et al.*, 1989; TOMLINSON, 1989). Além disso, pacientes submetidos a transplante hepático apresentaram após o transplante conversão completa do seu fenótipo de apo(a) para o do doador (KRAFT *et al.*, 1989). Detectou-se também níveis reduzidos de Lp(a) em indivíduos com doença hepática crônica como cirrose (MARTH *et al.*, 1982) e outras doenças hepatobiliares, geralmente acompanhadas por sua redução gradual nos níveis de colesterol sérico (YAMASHIRO *et al.*, 1987; MAEDA *et al.*, 1989).

Se, por um lado, a Lp(a) tem síntese independente de VLDL e LDL, por outro tem propriedades físico-químicas semelhantes a LDL. Embora exista a possibilidade da participação de receptores B, E também no catabolismo de Lp(a), esse ainda é um assunto polêmico a ser esclarecido. BOYER *et al.* (1990), investigando níveis de Lp(a) em diferentes tipos de dislipidemias, concluíram que a principal via de catabolismo não ocorre via LDL hepático. Nesse caso, é mais provável que a regulação do nível de Lp(a) no plasma, como referido por KREMPLER *et al.* (1983) correlaciona-se com sua síntese e não com sua remoção. Para SOUTAR *et al.* (1991), embora a Lp(a) seja catabolizada em parte via receptor LDL, existem vias independentes, sugerindo que esse não é o principal mecanismo associado à concentração de Lp(a) no plasma humano. Possivelmente vários fatores estão envolvidos na modulação dos níveis de Lp(a) circulante, incluindo o nível de atividade do receptor de LDL, embora ainda permaneça indeterminado o seu potencial de contribuição.

5. Efeito da dieta nas lipoproteínas plasmáticas

Por ser o homem habituado a várias refeições por dia, passa uma grande parte do seu dia em estado pós-prandial. Isso justifica a necessidade e importância de se investigar a composição e a variação nas lipoproteínas nessa fase, tendo em vista que a absorção e o transporte de lipídeos provenientes da dieta são mediados primariamente pelas lipoproteínas plasmáticas (GREEN & GLICKMAN, 1981;

BISGAIER & GLICKMAN, 1983). Além do que, as lipoproteínas derivadas do intestino estão envolvidas na aterogênese (ZILVERSMIT, 1979).

Alterações importantes ocorrem na concentração de colesterol e na taxa de metabolismo dos triglicerídeos após uma refeição lipídica. A identificação de alterações em lipoproteínas pós-prandiais iniciou-se no final da década de 50 com HAVEL (1957). A composição química de subfrações de VLDL e LDL, após dieta gordurosa, foi investigada por REDGRAVE & CARLSON (1979) em indivíduos normais e em hipertrigliceridêmicos. Esses autores revelaram que a hiperlipidemia pós-prandial é decorrente da presença de remanescentes de quilomicrons e não de quilomicrons intactos. Além disso, o aumento do nível de triglicerídeos de VLDL reflete-se no aumento do diâmetro de VLDL e não na elevação do número de partículas.

Estudos experimentais com animais permitiram investigações mais amplas sobre o metabolismo de lipoproteínas diante de dietas lipídicas. Incluem-se, nesse caso, os trabalhos realizados por RUDEL, HEIMBERG e DEITSCHY (SMALL, 1993). RUDEL observou em macacos submetidos a dietas com colesterol elevação no nível de LDL colesterol e apo B, além de maior concentração de ésteres de colesterol por partícula de LDL e maior taxa de LDL/HDL, todas essas alterações associadas positivamente a aterosclerose. Dietas ricas em colesterol parecem afetar também o metabolismo de VLDL, elevando os níveis de triglicerídeos plasmáticos. HEIMBERG detectou em ratos aumento de secreção de todos os lipídeos de VLDL e das apolipoproteínas apo B-100 e apo B-48, diante de dieta rica em colesterol. DEITSCHY referiu-se a alteração dos níveis plasmáticos de LDL colesterol associada à estrutura dos ácidos graxos que compõem a dieta. Os ácidos graxos láurico, mirístico e palmítico ocasionam supressão acentuada da atividade do receptor de LDL e aumento substancial na taxa de LDL plasmático.

É importante esclarecer que o teor calórico e o tipo de dieta, particularmente a natureza de seus lipídeos e carboidratos, afetam as concentrações de triglicerídeos e colesterol plasmáticos. O consumo de gorduras poli-insaturadas, por exemplo, altera o grau de saturação de lipídeos de lipoproteínas, levando possivelmente a alterações nas propriedades físicas de lipoproteínas e, conseqüentemente, modificações em suas propriedades metabólicas (CHONG *et al.*, 1987).

Outras dietas também ricas em ácidos graxos insaturados, como o óleo de soja, ou ácidos graxos saturados, como banha e a mistura dos dois, foram avaliadas por LUHMAN *et al.* (1992) em porcos submetidos a essas dietas, todas contendo 20 ou 40% de calorias por seis semanas. Os autores concluíram que o teor calórico da dieta lipídica, nesse caso, teve efeito mais acentuado sobre a composição das lipoproteínas do que o tipo da dieta.

Os efeitos distintos de dietas ricas em ácidos graxos saturados e insaturados, implicados no desenvolvimento da aterosclerose, vêm sendo estudados desde o final dos anos 50, lembra KRITCHEVSKY (1992) em artigo de revisão sobre nutrição, sendo que ele próprio contribuiu com informações nessa área ao longo desses anos. AHRENS *et al.* (1957) demonstraram, em humanos, que

os ácidos graxos saturados são mais colesterolêmicos do que os insaturados. Além disso, esse tipo de gordura foi associada ao grau da aterosclerose em coelhos submetidos a dieta rica em colesterol. Entretanto, detectou-se posteriormente que o efeito de ácidos graxos saturados persiste mesmo na ausência do colesterol da dieta (KRITCHEVSKY, 1992, para referências).

Estudos realizados com indivíduos submetidos a diferentes dietas lipídicas permitiram determinar uma escala para ácidos graxos saturados, considerando sua capacidade de elevar a colesterolemia. Assim, o ácido mirístico com 14 carbonos e apenas ligações simples (C14:0) destacou-se como o de maior capacidade, seguido por ordem decrescente de capacidade pelo palmítico (C16:0), láurico (C12:0) e esteárico (C18:0) (HEGSTED *et al.*, 1965; KEYS *et al.*, 1965). A ação reduzida do ácido esteárico sob os níveis plasmáticos de colesterol foi comprovada recentemente por vários estudos (BONANOME & GRUNDY, 1988; BERGSTEDT *et al.*, 1990), enquanto que o ácido mirístico parece responsável por dois terços dos níveis de colesterol atribuídos à ingestão de ácidos graxos saturados (HEGSTED *et al.*, 1965).

HAYES *et al.* (1991) avaliaram os efeitos de ácidos graxos específicos em animais alimentados com uma mistura de lipídeos. Detectaram que o excesso dos ácidos láurico e mirístico tendem a aumentar acentuadamente o colesterol em comparação ao ácido palmítico, havendo diferenças também nos níveis de apolipoproteínas. Estes resultados são concordantes com os de GRANDE *et al.* (1961), que mostraram a capacidade desses lipídeos administrados na dieta em diferentes proporções em elevar os níveis plasmáticos de colesterol.

CHONG *et al.* (1987), em estudo com macacos rhesus, avaliaram a composição e o metabolismo de lipídeos de lipoproteínas, sob o efeito de dietas lipídicas insaturada e saturada, baseadas em óleo de milho e óleo de coco, após três e seis meses de tratamento, respectivamente. Detectaram que o óleo de coco, rico em ácidos graxos saturados (90,3%), eleva a concentração de fosfolipídeos, TG, VLDL, LDL e HDL, sem alteração de tamanho, mas com aumento no número de partículas. Por outro lado, a dieta com óleo de milho, rico em ácidos graxos poli-insaturados (60,8%) levou a redução dos níveis plasmáticos de triglicerídeos, VLDL e surpreendente também de HDL. Os autores associaram a redução de HDL ao catabolismo elevado de apolipoproteínas de HDL, sem efeito da dieta em sua síntese.

Os efeitos das dietas lipídicas sobre o perfil lipídico têm sido avaliados também considerando-se o tamanho das cadeias de triglicerídeos. HILL *et al.* (1990) detectaram redução nas concentrações de colesterol total diante de dieta com triglicerídeos de cadeia longa e elevação dos níveis de triglicerídeos em dieta com triglicerídeos de cadeias médias.

A substituição de ácidos graxos saturados da dieta por monoinsaturados ou do tipo ômega 9 (W9), como o ácido oléico (C18:1), associa-se a queda dos níveis séricos de colesterol. Populações que ingerem quantidade acentuada de óleo de oliva, rico nesse tipo de gordura (63,8%) não apresentam evidências de reações adversas (SANTOS, 1989). Entre os óleos ricos em ácido oléico, além do óleo de oliva incluem-se os de açafrão, girassol e canola.

Merecem destaque os ácidos graxos poli-insaturados, importantes na redução de doenças cardiovasculares. Seus efeitos são comprovados, principalmente em populações como os esquimós, que consomem grandes quantidades de peixes de água salgada, ricos em lipídeos das famílias ômega 6 (W6), como o ácido linoléico (C18:2) e araquidônico (C20:4) e ômega 3 (W3), como os ácidos eicosapentaenóico (C20:5) e docosaexaenóico (C22:6). Os ácidos graxos W6 são encontrados nos óleos de soja, milho, girassol e arroz. Os do grupo W3 são provenientes de peixes e animais marinhos, principalmente de água fria, entre eles salmão, sardinha, atum, albacora e mackerel.

Apesar dos benefícios aparentes do óleo de peixe em estudos epidemiológicos e clínicos, SANDERS (1991) adverte que, em alguns pacientes com determinados tipos de hiperlipidemias ou diabetes, esse tipo de gordura eleva os níveis de LDL. Desse modo, parece ainda prematuro recomendar à população em geral aumento de seu consumo (SANTOS, 1989; FARMER & GOTTO, 1992).

Os carboidratos também apresentam efeito acentuado sobre o metabolismo de lipídeos e lipoproteínas, alterando a taxa de síntese e a composição da VLDL secretada pelo fígado. Dietas ricas em carboidratos aumentam a taxa de síntese e secreção de triglicerídeos e proteínas de VLDL no homem e em animais (QUARFORDT *et al.*, 1970; WITZTUM *et al.*, 1978), determinando o aumento do tamanho dessas partículas (RUDERMAN *et al.*, 1971). Além disso, também é alterada a composição de suas apolipoproteínas (SCHONFELD *et al.*, 1976; WITZTUM *et al.*, 1978).

Carboidratos mais complexos, representados pelas fibras, são comumente componentes da dieta, com efeito discutível sobre a colesterolemia. Esse tipo de carboidratos complexos, reconhecidos como polissacarídeos, são encontrados nos legumes, frutas, verduras e cereais integrais, sem absorção pelo intestino. As fibras podem ser solúveis ou insolúveis. As primeiras são representadas por pectina e certas formas presentes em frutas como a maçã e em grãos, e podem levar à diminuição de colesterol total.

RIPSIN *et al.* (1992) sustentaram que as fibras solúveis, como a aveia, podem reduzir o nível de colesterol total de 5 a 6 mg/dl ingerida em quantidade de 3 g/dia. MARZOLO & NERVI (1989) detectaram, em ratos alimentados com feijão, além de diminuição nos níveis de colesterol total, também redução de triglicerídeos plasmáticos. As fibras insolúveis, representadas pela celulose, não têm ação sobre o colesterol, mas são úteis na diminuição da ingestão calórica (Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias, 1993). Embora ainda desconhecido, o mecanismo pelo qual as fibras agem sobre as funções fisiológicas reduzindo a colesterolemia, estimula-se seu consumo pela população em geral. Entretanto, o uso terapêutico é ainda discutível, especialmente como conduta isolada (SANTOS, 1989).

6. Objetivos

O comportamento da Lp(a) no estado pós-prandial, quando a circulação sanguínea encontra-se repleta de quilomicrons e remanescentes gerados a partir da absorção intestinal dos lipídeos da alimentação, foi pouco estudado em indivíduos sadios. Na doença coronariana, esta informação inexistente. Com o intuito de esclarecer aspectos do metabolismo e implicações fisiopatológicas da Lp(a), este

estudo visou avaliar os efeitos de uma dieta-teste rica em lipídeos sobre os níveis de Lp(a) de indivíduos com doença arterial coronariana. Como objetivos secundários, incluíram-se: (1) associar os níveis séricos de Lp(a) a fatores como grau e número de artérias afetadas, hipertensão arterial, tabagismo, etilismo, obesidade e angina; (2) avaliar os níveis séricos de triglicerídeos (TG), colesterol total (CT) e frações de colesterol de HDL, VLDL e LDL no jejum e, com exceção de VLDL e LDL, após uma única dieta lipídica artificial nos indivíduos com (grupo CO) e sem (grupo SO) obstrução arterial coronariana e (3) comparar os níveis séricos de Lp(a), TG, CT, HDL, VLDL e LDL no jejum e, com exceção de VLDL e LDL, no estado pós-prandial entre os grupos e correlacioná-los.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 56 indivíduos caucasóides, subdivididos em dois grupos de 28 indivíduos pela presença (CO) ou ausência (SO) de obstrução arterial coronariana, tal como documentado pela cineangiocoronariografia. Os parâmetros que caracterizam cada grupo são resumidos na Tabela 1. O grupo CO foi constituído por 26 indivíduos do sexo masculino e dois do sexo feminino, com peso entre 53 e 97 kg (média: 72,7 kg), e altura entre 155 e 180 cm (média: 167,8 cm). A idade no grupo CO variou de 38 a 65 anos (média: 51,3 anos). Os indivíduos no grupo SO eram 24 do sexo masculino e quatro do sexo feminino, pesando de 49 a 107 kg (média: 71,8 kg) e com altura variável de 150 a 176 cm (média: 166,6 cm). A idade neste grupo variou de 35 a 65 anos (média: 49,5 anos). Os valores médios de superfície corpórea dos grupos CO e SO (SC; variações de 1,5-2,2 e 1,5-2,1 m², respectivamente) e massa corporal (IMC; 20-37 e 19-38 kg/m², respectivamente), foram de 1,8 m² e 25,9 kg/m², respectivamente, em ambos os grupos.

Os participantes deste estudo foram atendidos durante os anos 1992 e 1993 no Ambulatório de Cardiologia do Hospital de Base da Fundação Faculdade Regional de Medicina e no Serviço de Hemodinâmica da Santa Casa de Misericórdia, ambos de São José do Rio Preto, SP, onde foram realizadas as cineangiocoronariografias. Esses indivíduos foram inicialmente cadastrados através de um questionário, no qual constava idade, sexo, raça, peso e altura, além dos resultados das avaliações às quais foram submetidos, como: (1) avaliação hemodinâmica, na qual se considerou o número de artérias afetadas e o grau de obstrução; (2) avaliação clínica, em que se analisou o estado clínico atual, os antecedentes pessoais, o tratamento medicamentoso, os antecedentes familiares e o hábito alimentar; e (3) avaliação do perfil lipídico, referente à dosagem dos níveis de apolipoproteína (a) [apo(a)], componente da lipoproteína (a) ou Lp(a), triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL = high density lipoprotein), lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL = very low density lipoprotein) e lipoproteína de baixa densidade (LDL = low density lipoprotein).

1. Avaliação Hemodinâmica

O diagnóstico por cineangiocoronariografia avaliou a artéria comprometida, o tipo de lesão, o grau de obstrução, e comportamento da função ventricular, além de complicações, como lesões valvares, tortuosidade de artérias e ponte miocárdica, entre outras. A avaliação hemodinâmica foi feita antes dos demais exames, em média 10,6 meses antes no grupo CO (variação de 2 a 60 meses) e 6,3 meses no grupo SO (variação de 2 a 42 meses).

1.a. Grupo CO

Entre os 28 indivíduos do grupo CO, os que apresentaram obstrução $\leq 50\%$ em pelo menos uma artéria coronária ou $> 50\%$ em apenas uma artéria foram classificados como obstrução leve e, aqueles com obstrução arterial coronariana $\geq 50\%$ em duas ou mais artérias foram classificados como portadores de obstrução grave (Tabela 2).

Destacou-se a presença de grau de obstrução maior que 50% em apenas uma artéria em 13 (46%) dos indivíduos, enquanto que grau de obstrução menor ou igual a 50% foi observado em apenas

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 56 indivíduos caucasóides, subdivididos em dois grupos de 28 indivíduos pela presença (CO) ou ausência (SO) de obstrução arterial coronariana, tal como documentado pela cineangiocoronariografia. Os parâmetros que caracterizam cada grupo são resumidos na Tabela 1. O grupo CO foi constituído por 26 indivíduos do sexo masculino e dois do sexo feminino, com peso entre 53 e 97 kg (média: 72,7 kg), e altura entre 155 e 180 cm (média: 167,8 cm). A idade no grupo CO variou de 38 a 65 anos (média: 51,3 anos). Os indivíduos no grupo SO eram 24 do sexo masculino e quatro do sexo feminino, pesando de 49 a 107 kg (média: 71,8 kg) e com altura variável de 150 a 176 cm (média: 166,6 cm). A idade neste grupo variou de 35 a 65 anos (média: 49,5 anos). Os valores médios de superfície corpórea dos grupos CO e SO (SC; variações de 1,5-2,2 e 1,5-2,1 m², respectivamente) e massa corporal (IMC; 20-37 e 19-38 kg/m², respectivamente), foram de 1,8 m² e 25,9 kg/m², respectivamente, em ambos os grupos.

Os participantes deste estudo foram atendidos durante os anos 1992 e 1993 no Ambulatório de Cardiologia do Hospital de Base da Fundação Faculdade Regional de Medicina e no Serviço de Hemodinâmica da Santa Casa de Misericórdia, ambos de São José do Rio Preto, SP, onde foram realizadas as cineangiocoronariografias. Esses indivíduos foram inicialmente cadastrados através de um questionário, no qual constava idade, sexo, raça, peso e altura, além dos resultados das avaliações às quais foram submetidos, como: (1) avaliação hemodinâmica, na qual se considerou o número de artérias afetadas e o grau de obstrução; (2) avaliação clínica, em que se analisou o estado clínico atual, os antecedentes pessoais, o tratamento medicamentoso, os antecedentes familiares e o hábito alimentar; e (3) avaliação do perfil lipídico, referente à dosagem dos níveis de apolipoproteína (a) [apo(a)], componente da lipoproteína (a) ou Lp(a), triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL = high density lipoprotein), lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL = very low density lipoprotein) e lipoproteína de baixa densidade (LDL = low density lipoprotein).

1. Avaliação Hemodinâmica

O diagnóstico por cineangiocoronariografia avaliou a artéria comprometida, o tipo de lesão, o grau de obstrução, o comportamento da função ventricular, além de complicações, como lesões valvares, tortuosidade de artérias e ponte miocárdica, entre outras. A avaliação hemodinâmica foi feita antes dos demais exames, em média 10,6 meses antes no grupo CO (variação de 2 a 60 meses) e 6,3 meses no grupo SO (variação de 2 a 42 meses).

1.a. Grupo CO

Entre os 28 indivíduos do grupo CO, os que apresentaram obstrução $\leq 50\%$ em pelo menos uma artéria coronária ou $> 50\%$ em apenas uma artéria, foram classificados como portadores de obstrução leve e, aqueles com obstrução arterial coronariana $\geq 50\%$ em duas ou mais artérias foram classificados como portadores de obstrução grave (Tabela 2).

Destacou-se a presença de grau de obstrução maior que 50% em apenas uma artéria em 13 (46%) dos indivíduos, enquanto que grau de obstrução menor ou igual a 50% foi observado em apenas

Tabela 1: Parâmetros que caracterizam os grupos de indivíduos com (CO) e sem (SO) obstrução arterial coronariana. SC= Superfície Corpórea; IMC= Índice de Massa Corporal; M= Média; M = masculino; F = feminino.

GRUPO	IDADE (ANOS)	SEXO		PESO (kg)	ALTURA (cm)	SC (m ²)	IMC kg/m ²
		M	F				
CO	38-65 (M=51,3)	26	2	53-97 (M=72,7)	155-180 (M=167,8)	1,5-2,2 (M=1,8)	20-37 (M=25,9)
SO	35-65 (M=49,5)	24	4	49-107 (M=71,8)	150-176 (M=166,6)	1,5-2,1 (M=1,8)	19-38 (M=25,9)
TOTAL							

dois (7%) deles. Além da obstrução arterial coronariana, 24 (86%) dos 28 indivíduos tinham também outras alterações cardíacas, sendo que 19 (79%) apresentaram hipertrofia ventricular esquerda e/ou aneurismas, trombos, acinesia ou discinesia da parede ventricular e 10 (42%) apresentaram hipertensão arterial sistólica e/ou diastólica. Foram registradas, ainda, tortuosidade de artérias e ponte miocárdica, ambos com frequências de 8%. A Tabela 3 mostra a frequência de indivíduos com obstrução arterial coronariana isolada ou associada a outras alterações cardíacas. Entre eles, quatro (14%) tinham obstrução isolada, em contraposição a 13 (47%) que apresentaram uma outra alteração cardíaca além da obstrução, e a 11 (39%) que, além da obstrução, tinham também duas alterações cardíacas, dessas, quatro eram revascularizados.

1.b. Grupo SO

Tabela 2: Indivíduos com obstrução arterial coronariana (grupo CO) classificados de acordo com o grau de obstrução e o número de artérias afetadas

Grau de Obstrução	% de Obstrução	Nº de Artérias Afetadas	Indivíduos	
			Nº	%
Leve	$\leq 50\%$	1 ou mais	2	7
	$> 50\%$	1	13	46
Grave	$\geq 50\%$	2	6	22
	$\geq 50\%$	3 ou mais	7	25
TOTAL			28	100

A história clínica foi avaliada em relação a hipertensão arterial sistêmica, outras doenças como diabetes e doença renal, obesidade, além dos hábitos de vida representados por sedentarismo, tabagismo e etilismo. A comparação entre os indivíduos dos grupos CO e SO, com relação à frequência de hipertensão, sedentarismo, obesidade, tabagismo e angina, é apresentada na Figura 1.

Entre os 56 indivíduos, 37 (66%) eram hipertensos, sendo a maioria deles (64,8%) do grupo CO. Isso significa que 24 (86%) dos 28 indivíduos do grupo CO eram hipertensos, em face de 13 (46%) do grupo SO (Figura 1). Considerou-se portador de hipertensão indivíduo com pressão diastólica acima de 90 mmHg e sistólica acima de 140 mmHg.

O sedentarismo, definido como nenhuma ou pouca atividade física aeróbia (menos de três vezes por semana de atividade), foi citado por 22 (79%) dos 28 indivíduos com obstrução arterial e por 13 (46%) dos sem obstrução (Tabela 4), significando que 35 (63%) dos 56 participantes não tinham o

dois (7%) deles. Além da obstrução arterial coronariana, 24 (86%) dos 28 indivíduos tinham também outras alterações cardíacas, sendo que 19 (79%) apresentaram hipertrofia ventricular esquerda e/ou aneurismas, trombos, acinesia ou discinesia da parede ventricular e 10 (42%) apresentaram hipertensão arterial sistólica e/ou diastólica. Foram registradas, ainda, tortuosidade de artérias e ponte miocárdica, ambos com frequências de 8%. A Tabela 3 mostra a frequência de indivíduos com obstrução arterial coronariana isolada ou associada a outras alterações cardíacas. Entre eles, quatro (14%) tinham obstrução isolada, em contraposição a 13 (47%) que apresentaram uma outra alteração cardíaca além da obstrução, e a 11 (39%) que, além da obstrução, tinham também duas alterações cardíacas, desses, quatro eram revascularizados.

1.b. Grupo SO

Os 28 indivíduos do grupo SO, apesar de quadro clínico sugestivo de doença coronariana, não apresentaram sinais de lesões obstrutivas coronarianas, mas vinte (71,4%) tinham outras alterações cardíacas reveladas pelo estudo hemodinâmico (Tabela 3). Destacaram-se as lesões valvares e de ventrículo esquerdo, representadas por hipocinesia, hipertrofia e aneurismas, ambas detectadas em nove (45%) indivíduos, seguidos de prolapso de valva mitral, presente em cinco (25%) deles. Menos frequentes foram tortuosidade de artérias e ponte miocárdica, presentes em 15% e 10% dos casos, respectivamente.

2. Avaliação Clínica

2.a. Estado clínico atual

Constatou-se que 42 (75%) dos 56 indivíduos apresentavam angina estável, controlada por tratamento medicamentoso, correspondente a 26 (93%) e 16 (57%) dos indivíduos dos grupos CO e SO, respectivamente (Figura 1). Os demais negaram presença de angina. O infarto agudo do miocárdio, detectado em 26 (46%) dos 56 indivíduos, foi mais frequentemente encontrado no grupo CO, correspondendo a 22 (79%) indivíduos, do que no grupo SO, com apenas quatro (14%) afetados.

2.b. Antecedentes pessoais

A história clínica foi avaliada em relação a hipertensão arterial sistêmica, outras doenças como diabetes e doença renal, obesidade, além de hábitos de vida representados por sedentarismo, tabagismo e etilismo. A comparação entre os indivíduos dos grupos CO e SO, com relação à frequência de hipertensão, sedentarismo, obesidade, tabagismo e angina, é apresentada na Figura 1.

Entre os 56 indivíduos, 37 (66%) eram hipertensos, sendo a maioria deles (64,8%) do grupo CO. Isso significa que 24 (86%) dos 28 indivíduos do grupo CO eram hipertensos, em face de 13 (46%) do grupo SO (Figura 1). Considerou-se portador de hipertensão indivíduo com pressão diastólica acima de 90 mmHg e sistólica acima de 140 mmHg.

O sedentarismo, definido como nenhuma ou pouca atividade física aeróbia (menos de três vezes por semana de atividade), foi citado por 22 (79%) dos 28 indivíduos com obstrução arterial e por 13 (46%) dos sem obstrução (Tabela 4), significando que 35 (63%) dos 56 participantes não tinham o

Tabela 3: Indivíduos com (grupo CO) ou sem (grupo SO) obstrução arterial coronariana e com outras alterações cardíacas.

ALTERAÇÕES CARDÍACAS	GRUPOS			
	CO		SO	
	Nº	%*	Nº	%*
Obstrução Arterial Isolada	4	14**	ND	ND
No Ventrículo Esquerdo***	19	79	9	45
Hipertensão Arterial ****	10	42	ND	ND
Lesões Valvares	ND	ND	9	45
Prolapso Mitrál	ND	ND	5	25
Tortuosidade de Artéria	2	8	3	15
Ponte Miocárdica	2	8	2	10

* Frequências calculadas considerando apenas os indivíduos com alterações nos grupos CO (24) e SO (20) com uma (CO = 13, SO = 12) ou mais alterações (CO = 11, SO = 8).

** Índice referente a 28 indivíduos.

*** Hipertrofia, hipocinesia, acinesia, discinesia, dilatação, trombos e/ou aneurisma.

**** Sistólica e/ou diastólica.

ND - não detectado

Tabela 4: História clínica dos indivíduos com (CO) e sem (SO) obstrução arterial coronariana obstrutiva.

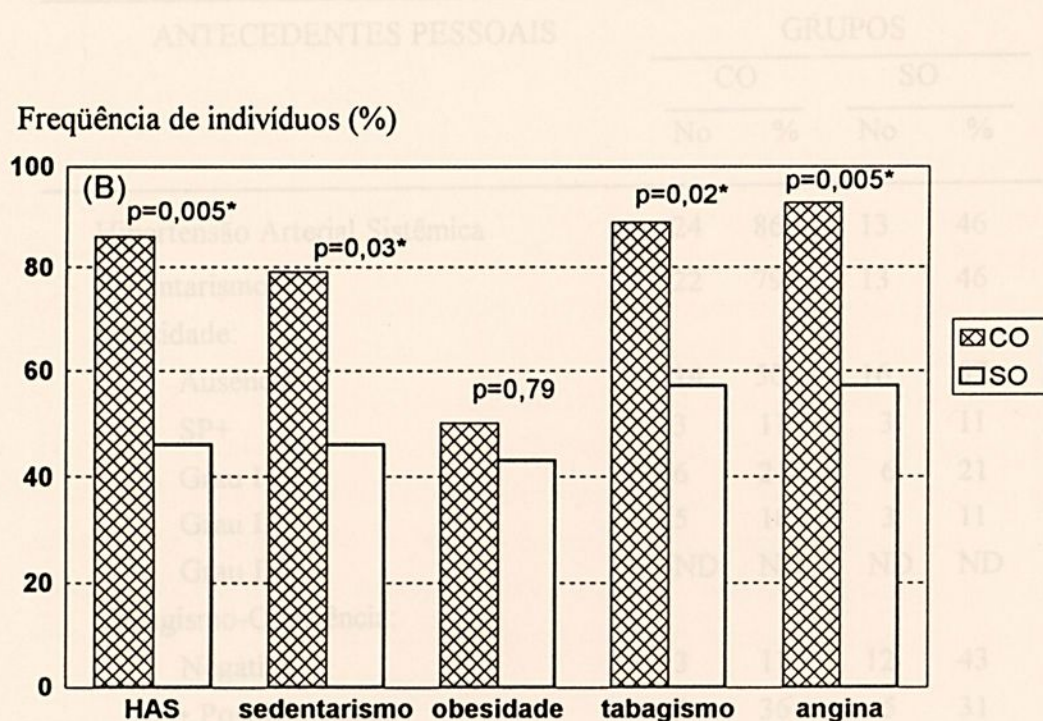


Figura 1: Frequência de indivíduos com hipertensão arterial sistêmica (HAS), angina, obesidade, vida sedentária e fumantes nos grupos com (CO) e sem (SO) obstrução arterial coronariana. Os respectivos níveis de significância ($p < 0,05$) são referentes ao estudo comparativo de ambos os grupos considerando a frequência de indivíduos para cada parâmetro.

SO = sobrepeso: 25-29,9 kg/m²

Grau I: 27-29,9 kg/m²

Grau II: 30-39,9 kg/m²

Grau III: >40 kg/m² - não detectado (ND)

* Porcentagens calculadas considerando o total de indivíduos fumantes dos grupos CO (25) e SO (16).

Tabela 4: História clínica dos indivíduos com (CO) e sem (SO) obstrução arterial coronariana obstrutiva.

ANTECEDENTES PESSOAIS	GRUPOS			
	CO		SO	
	No	%	No	%
Hipertensão Arterial Sistêmica	24	86	13	46
Sedentarismo	22	79	13	46
Obesidade:				
Ausência	14	50	16	57
SP+	3	11	3	11
Grau I	6	21	6	21
Grau II	5	18	3	11
Grau III	ND	ND	ND	ND
Tabagismo-Ocorrência:				
Negativa	3	11	12	43
• Positiva: Pouco*	9	36	5	31
Médio**	10	40	10	62
Muito***	6	24	1	6
Período Como Fumante (Anos)				
1-5	3	12	3	19
6-15	4	16	1	6
> 15	18	72	12	75

* Pouco = Até cinco cigarros por dia.

** Médio = 6 a 20 cigarros por dia.

*** Muito = acima de 20 cigarros por dia.

SP+ = sobrepeso: 25-26 kg/m²

Grau I: 27-29,9 kg/m²

Grau II: 30-39,9 kg/m²

Grau III: >40 kg/m² - não detectado (ND)

• Porcentagens calculadas considerando o total de indivíduos fumantes dos grupos CO (25) e SO (16).

hábito de praticar exercícios físicos.

A obesidade foi avaliada considerando-se o valor do IMC ou índice de Quetelet (KAEYS, 1972). Esta variável foi classificada em três graus: Grau I - Obesidade leve, Grau II - moderada e Grau III - grave, descritos no Quadro 1. Detectou-se que 14 (50%) indivíduos do grupo CO e 16 (57%) do grupo SO tinham peso normal, os demais apresentaram-se com sobrepeso ou peso excessivo, com destaque para o Grau I de obesidade ($IMC = 27$ a $29,9 \text{ kg/m}^2$), em seis (21%) dos 28 indivíduos de cada grupo, seguido pelo Grau II de obesidade ($IMC = 30$ a $39,9 \text{ kg/m}^2$), detectado em cinco (18%) indivíduos do grupo CO e apenas três (11%) do grupo SO (Tabela 4). Não foram observados indivíduos com Grau III de obesidade em ambos os grupos.

O tabagismo foi avaliado pelo número de cigarros consumidos pelo indivíduo e período como fumante. Foram consideradas quatro classes: Nada, Pouco (até cinco cigarros por dia), Médio (6 a 20 cigarros por dia) e Muito (mais de 20 cigarros por dia). Constatou-se que 15 (27%) dos 56 indivíduos não eram fumantes. Entretanto, o estudo isolado dos grupos revelou que apenas três (11%) dos integrantes do grupo CO nunca fumaram, em face de 12 (43%) daqueles do grupo SO nessas condições (Tabela 1). Portanto, entre os 41 fumantes, 25 (61%) eram do grupo CO, com nove (36%) classificados na categoria Pouco, 10 (40%) na categoria Médio e seis (24%) na categoria Muito. No grupo SO, entre os 16 fumantes, cinco (31%) foram classificados na categoria Pouco, 10 (62%) na Médio e apenas um (6%) na categoria Muito. Com relação ao período como fumante, destacou-se o período maior de 15 anos para os grupos CO e SO com frequências de 72% e 75%, respectivamente (Tabela 4). Na época do estudo, apenas quatro (16%) indivíduos do grupo CO se revelaram ainda como fumantes, em face de nove (56%) do grupo SO nessas condições.

Para a análise do etilismo, classificado também em quatro níveis, foi considerado o número de doses de bebidas alcoólicas por dia, isto é: Nada, Pouco (esporadicamente), Médio (até 30 gramas/dia) e Muito (> 30 gramas/dia). O etilismo era praticado apenas esporadicamente por 30% dos participantes do estudo, sendo que 23 (82%) indivíduos do grupo CO havia abandonado totalmente o hábito de ingerir bebidas alcoólicas depois de constatar a gravidade da doença. Entre todos os indivíduos do grupo CO, apenas um foi classificado como etilista em um período remoto, quando ingeria mais do que uma dose de bebida alcoólica por dia. Caso semelhante também foi relatado no grupo SO. Além desses, outros dois indivíduos de ambos os grupos referiram, na época do estudo, que tinham o hábito de tomar uma dose de bebida alcoólica por dia, sendo, portanto, classificados na categoria de consumo Médio.

2.c. Tratamento Medicamentoso

Tanto os 28 indivíduos com obstrução arterial coronariana, como 22 (79%) dos sem obstrução encontravam-se em tratamento medicamentoso na época deste estudo. Todos os indivíduos do grupo CO e oito (29%) dos integrantes do grupo SO tomavam antiagregante plaquetário, geralmente associado a outros medicamentos, principalmente os do primeiro grupo. A Tabela 5 mostra os tipos de medicamentos administrados e a frequência de indivíduos de ambos os grupos que deles faziam uso. Nesse caso,

Tabela 3: Tipos de medicamentos administrados aos indivíduos com (CO) e sem (SO) obstrução arterial coronariana.

Quadro 1: Classificação da obesidade em graus e seus respectivos valores limites para os sexos masculino (M) e feminino (F). Cálculo do índice de massa corporal (IMC).

OBESIDADE	
GRAUS	VALORES (kg/m ²)
I (leve)	27 a 29,9
II (moderada)	30 a 39,9
III (grave)	> 40

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura (m}^2\text{)}}$$

Valores Normais: M = 20 - 25 kg/m² *
F = 19 - 24 kg/m²

* Indivíduos com IMC = 26 kg/m² foram considerados com excesso de peso ou sobrepeso.

incluem-se na classe de "outros" os medicamentos: anticonvulsivantes, anticoncepcionais, vitaminas, hipnóticos, hipotensivos, tranquilizantes e antiácidos. Nenhum indivíduo encontrava-se sob tratamento com hipolipemiantes na época do estudo.

2.4. Antecedentes Familiares

A pesquisa de antecedentes familiares revelou a presença de hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana e diabetes em ambos os grupos, com frequências semelhantes para os dois primeiros fatores. A hipertensão arterial foi citada 14 e 12 vezes entre familiares dos grupos CO e SO, respectivamente. Os irmãos e avós foram raramente mencionados. A doença arterial coronariana obstrutiva foi citada 15 vezes como presente entre familiares dos participantes do grupo CO, com destaque novamente para a mãe com frequência de 40%, em face de 33% no grupo SO, cujos pais também foram citados. Os dados da pesquisa de antecedentes familiares são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Tipos de medicamentos administrados aos indivíduos com (CO) e sem (SO) obstrução arterial coronariana.

TIPOS DE MEDICAMENTOS	INDIVÍDUOS	
	CO	SO
Antiagregante plaquetário	28	8
Antagonista de Cálcio	17	5
Vasodilatador	11	2
Beta Bloqueador	8	5
Cardiotônico	2	1
Diurético	2	4
Inibidor da ECA*	2	6
Antiarrítmico	1	0
Outros	8	12

* ECA = Enzima de conversão da angiotensina.

3. Dieta Lipídica Artificial

Os indivíduos participantes deste estudo ingeriram apenas uma única dose de uma dieta programada para ser rica em colesterol e gorduras, com base na proposta de PFAFFINGER *et al.* (1991), correspondendo a 504,6 mg de colesterol/1000 kcal e 67,8% de gordura, 24,8% de carboidratos e 7,4% de proteínas, em face às concentrações de 25 a 30% de lipídeos, 50 e 60% de carboidratos e 10 a 15% de proteínas recomendados na dieta normal (Tabela 7). Os componentes da dieta artificial e a composição em carboidratos, proteínas e lipídeos, de acordo com FRANCO (1982) e KRAUSE & MAHAN (1991) são apresentadas na Tabela 8.

A dieta, sob a forma líquida, foi preparada sempre com os mesmos produtos, algumas horas antes do estudo dos indivíduos, que foram atendidos em grupos pequenos ao longo do trabalho. A dose

incluem-se na classe de “outros” os medicamentos: anticonvulsivantes, anticoncepcionais, vitaminas, hipnóticos, hipoureêmicos, tranqüilizantes e antiácidos. Nenhum indivíduo encontrava-se sob tratamento com hipolipemiantes na época do estudo.

2.d. Antecedentes Familiais

A pesquisa de antecedentes familiares revelou a presença de hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana e diabetes em ambos os grupos, com frequências semelhantes para os dois primeiros fatores. A hipertensão arterial foi citada 14 e 12 vezes entre familiares dos grupos CO e SO, respectivamente. A mãe foi referida como hipertensa por cerca de 50% dos casos com recorrência familiar, seguida pelo pai em cerca de 25%, em ambos os grupos. Os irmãos e avós foram raramente mencionados. A doença arterial coronariana obstrutiva foi citada 15 vezes como presente entre familiares dos participantes do grupo CO, com destaque novamente para a mãe com frequência de 40%, em face de 33% no grupo SO, com índice semelhante também para o pai. Diabetes mellitus foi referido sete vezes como ocorrendo na família de indivíduos do grupo SO, com destaque para o pai (44%), seguido pela mãe (28%) e irmãos (28%). Uma única vez a condição foi citada em relação a avós por indivíduo do grupo CO.

2.e. Hábito Alimentar

Em relação ao hábito alimentar, os indivíduos foram agrupados em três classes: A, B e C, de acordo com o tipo de alimentação, considerando-se principalmente a concentração de gorduras ingeridas. Entre os 28 indivíduos com obstrução arterial coronariana, 22 (79%) mudaram seu hábito alimentar depois de constatada a doença, em contraposição a 12 (43%) entre os 28 sem obstrução. Os dados da Tabela 6 revelaram que, no grupo CO, apenas quatro (14%) dos indivíduos tinham sua alimentação correspondente ao nível B antes da doença. Por outro lado, no Grupo SO, 11 (39%) deles já tinham esse hábito inicialmente. Além desses, outros 11 (39%) indivíduos do grupo SO passaram da classe C para B após o diagnóstico. Entre os indivíduos do grupo CO, 13 (46%) apresentaram também esse tipo de mudança na alimentação, isto é, passaram da classe C para B.

3. Dieta Lipídica Artificial

Os indivíduos participantes deste estudo ingeriram apenas uma única dose de uma dieta programada para ser rica em colesterol e gordura, com base na proposta de PFAFFINGER *et al.* (1991), correspondendo a 504,6 mg de colesterol/1000 kcal e 67,8% de gordura, 24,8% de carboidratos e 7,4% de proteínas, em face às concentrações de 25 a 30% de lipídeos, 50 a 60% de carboidratos e 10 a 15% de proteínas recomendados na dieta normal (Tabela 7). Os componentes da dieta artificial e a composição em carboidratos, proteínas e lipídeos, de acordo com FRANCO (1982) e KRAUSE & MAHAN (1991) são apresentadas na Tabela 8.

A dieta, sob a forma líquida, foi preparada sempre com os mesmos produtos, algumas horas antes do estudo dos indivíduos, que foram atendidos em grupos pequenos ao longo do trabalho. A dose

Tabela 6: Hábitos alimentares dos indivíduos com (grupo CO) e sem (grupo SO) doença arterial coronariana obstrutiva antes e depois da avaliação hemodinâmica.

ALIMENTAÇÃO*		GRUPOS			
ANTES	DEPOIS	CO		SO	
		No	%	No	%
C	C	1	4	3	11
C	B	13	46	11	39
C	A	4	14	1	4
B	B	4	14	11	39
B	A	5	18	0	0
A	A	1	4	2	7
TOTAL		28	100	28	100

*: A = Carne branca, legumes, arroz, feijão.

B = Carne vermelha magra, legumes, frituras esporadicamente, arroz, feijão.

C = Carne vermelha, frituras, leite integral, ovos, manteiga, arroz, feijão.

Tabela 7: Concentrações de lipídeos, carboidratos e proteínas oferecidas aos indivíduos participantes do estudo e recomendadas em dieta normal, equivalentes a 1.275 kcal (1,5 a 1,9m²) e 1.658 kcal (2,0 a 2,4 m²).

	RECOMENDADO*		%	OFERECIDO		%
	1,5 - 1,9	2,0-2,4		1,5 - 1,9	2,0 - 2,4	
Superfície Corpórea (m ²)	1,5 - 1,9	2,0-2,4		1,5 - 1,9	2,0 - 2,4	
Lipídeos (g)	35,4	46,0	25,0	96,0	124,9	67,8
Carboidratos (g)	191,1	248,5	60,0	79,0	102,7	24,8
Proteínas (g)	48,0	62,4	15,0	23,7	30,8	7,4

* Para dieta normal é recomendada a ingestão de 25 a 30% de lipídeos, 50 a 60% de carboidratos e 10 a 15% de proteínas. Para os cálculos foram considerados os valores de 25, 60 e 15%, respectivamente.

Tabela 8: Quantidade de cada componente, teor calórico e composição em carboidratos, proteínas e lipídeos da dieta artificial oferecida aos indivíduos estudados.

Composição	Quant. (g)	Cal (kcal)	Carboidrato (g)	Proteína (g)	Lipídeo (g)	Ácidos Graxos			
						Saturados (g)	Poli-insat. (g)	Monoinsat. (g)	Colesterol (mg)
Sorvete de creme	150	303	36	6	15	10	0,4	4	66
Creme de leite	120	302	5	3	30	14	0,9	7	88
Coco ralado fresco	50	193	8	2	17	15	0,3	0.1	
Gema	20	75	0,04	3	7	2	0,9	3	320
Leite em pó integral	15	76	6	4	4	2	0,1	1	15
Açúcar	5	20	5						
TOTAL	360	969	60	18	73	43	2,6	16	489
% Nutrientes*			24,8	7,4	67,8	58,9	3,6	22,0	

* Considerou-se teor calórico (969 kcal) para o cálculo da % de carboidratos, proteínas e lipídeos e o total de lipídeos (73 g) para o cálculo da % dos ácidos graxos saturados e insaturados representados pelos ácidos oléico e linoléico.



oferecida foi ingerida em quantidade correspondente a 1.275 kcal para indivíduos com superfície corpórea de 1,5 a 1,9 m² e 1.658 kcal para indivíduos com 2 a 2,4 m² (Tabela 7), respeitando-se o índice de 850 kcal/m², com base em PFAFFINGER *et al.* (1991). Este índice, referente ao valor calórico basal necessário diariamente, é representado pelo metabolismo basal (MB) correspondente a calorias gastas por hora por m² de superfície corpórea, em relação a idade e sexo. Para o cálculo da superfície corpórea considerou-se o peso e a altura, utilizando-se a fórmula de Du Bois (Biblioteca de Programas - Casio), conforme registrado no Quadro 2.

Os índices de superfície corpórea foram agrupados em intervalos com os valores de calorias correspondentes, como indicado na Tabela 7, para efeito de padronização das doses da dieta. Os pacientes ingeriram uma única dose da dieta após um jejum de, no mínimo, 12 horas.

4. Perfil Lipídico

Foram coletadas amostras de sangue venoso de indivíduos em jejum para dosagem dos níveis séricos de Lp(a), TG, CT e frações de colesterol de HDL, VLDL e LDL e após três e seis horas da ingestão da dieta lipídica artificial para dosagem dos níveis de Lp(a), TG, CT e HDL.

O sangue coletado, cerca de 20 ml por vez, foi distribuído em dois tubos de ensaio sem anticoagulante e centrifugado por 10 minutos a 3.000 rpm para separação do soro. Uma parte do soro foi destinada a dosagem dos níveis de TG, CT, VLDL, LDL e HDL, o restante foi separado em alíquotas em tubos de Ependorff mantidos a temperatura de -20°C, por no máximo três meses, para dosagem dos níveis de apo(a), referida neste trabalho como Lp(a).

4.a. Lp(a)

Os níveis de apo(a), mais comumente referidos como níveis de Lp(a), foram dosados no soro pela técnica de radioimunoensaio utilizando-se o kit comercial da Pharmacia - Apo(a) RIA (Uppsala, Suécia), com referência de que 1U/l de apo(a) corresponde a aproximadamente 1 mg/l de Lp(a). Esta técnica emprega a via imunorradiométrica, usando dois anticorpos monoclonais diferentes dirigidos a determinantes antigênicos separados na molécula da apo(a). A técnica foi desenvolvida de acordo com as etapas descritas a seguir.

Amostras de soro estocadas por até três meses em tubos de Ependorff a -20°C foram descongeladas e processadas utilizando-se 25 µl da amostra inicial de cada indivíduo. Este material foi submetido a pré-tratamento com a solução Pré-S do kit citado, permanecendo em repouso por uma hora a temperatura ambiente. Após esse intervalo, acrescentou-se 1 ml de Diluente e as amostras foram processadas em duplicata com alíquotas de 25 µl da solução final, distribuídas em dois tubos.

Por medida de segurança e controle da validade do kit foram utilizados traçadores em seis diferentes concentrações de apo(a) como 0,4, 1, 2, 5, 10 e 20 U/l e nos controles de apo(a) liofilizados L (Low) e H (High) para a projeção de uma curva padrão. Para isso, foram empregados 25 µl de cada traçador e dois controles L e H. A partir desta etapa, os controles e as amostras foram processados

juntos até a dosagem final.

O marcador com anticorpos 125 I - Anti-Apolipoproteína (a) foi acrescentado em cada tubo no volume de 25 µl seguido da adição de 25 µl de Suspensão de Anticorpos com ligação de partículas de Sepharose. O material foi mantido em repouso por uma hora a temperatura ambiente. Formou-se, assim, o complexo antígeno-anticorpo, separado por adição de Suspensão Decantadora (1ml) seguida de centrifugação por 15 minutos a 3 000 rpm. Descartou-se o material sobrenadante invertendo-se os tubos, e a amostra decantada foi submetida a leitura dos níveis de apo(a) em aparelho de contador gama (Abbot ANSR), com a radioatividade no conjunto diretamente proporcional a concentração de apo(a) na amostra. Com base na literatura (HOEFLER *et al.* 1988; GAVISH *et al.* 1989), foi considerado normal nível de Lp(a) ≥ 30 mg/dl.

4.b. Triglicerídeos e Colesterol Total

As concentrações séricas de TG e CT foram determinadas por métodos colorimétricos enzimáticos, referidos por BUCOLO & DAVID (1973), para a análise de TG, e por TRINDER (1969) e ALLAIN *et al.* (1974), para a análise de CT. Os métodos consistem na hidrólise enzimática de triglicerídeos e colesterol livre, respectivamente, em ácidos graxos. O glicerol é oxidado produzindo formaldeído, que é quantificado colorimetricamente a 410 nm com 2,5,5'-diacetil-1,4-benzodiazolida. O colesterol oxidado pela

Quadro 2: Cálculos de Valor Calórico Basal (VCB) e Superfície Corpórea (SC).

$$\text{VCB} = \text{MB}^* \times 24 \text{ h} \times \text{SC}$$

$$\text{SC}^{**} = \text{Altura}^{0,725} (\text{cm}) \times \text{Peso}^{0,425} (\text{kg}) \times 71,84 \times 10^{-4} (\text{m}^2)$$

* Metabolismo basal, ** Fórmula de Du Bois.

4.c. Frações de Colesterol (HDL, VLDL e LDL)

Os níveis de HDL colesterol, foram obtidos após a separação de HDL por precipitação seletiva de LDL e VLDL por sulfato de dextran em presença de íons Mg^{++} . As concentrações séricas dessa fração de colesterol ligada a HDL foram determinadas pelo sistema enzimático colesterol oxidase/ peroxidase com colorimetria, segundo TRINDER (1969). A leitura foi semelhante a realizada para a dosagem de colesterol total em aparelho COBAS MIRA S.

Os níveis de LDL e VLDL colesterol no jejum foram calculados pela fórmula de Friedewald apenas na condição de jejum. A fórmula representada por: $\text{LDL}(\text{mg/dl}) = \text{CT} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$ foi empregada apenas com níveis de TG inferiores a 400 mg/dl (FRIEDEWALD *et al.*, 1972). Dos 56 indivíduos que iniciaram o estudo, 52 (25 CO e 27 SO) apresentaram níveis de TG abaixo de 400 mg/dl e, portanto, tiveram os níveis séricos de LDL e VLDL calculados.

Os níveis séricos de TG, CT e frações do colesterol de HDL e VLDL considerados desejáveis, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (ATHEROS, 1993), estão registrados no Quadro 3.

juntos até a dosagem final.

O marcador com anticorpos I¹²⁵ - Anti-Apolipoproteína (a) foi acrescentado em cada tubo no volume de 25 µl seguido da adição de 25 µl de Suspensão de Anticorpos com ligação de partículas de Sepharose. O material foi mantido em repouso por uma hora a temperatura ambiente. Formou-se, assim, o complexo antígeno-anticorpo, separado por adição de Suspensão Decantadora (1ml) seguida de centrifugação por 15 minutos a 3.000 rpm. Descartou-se o material sobrenadante invertendo-se os tubos, e a amostra decantada foi submetida a leitura dos níveis de apo(a) em aparelho de contador gama (Abbot ANSR), com a radioatividade no conjunto diretamente proporcional a concentração de apo(a) na amostra. Com base na literatura (HOEFLER *et al.* 1988; GAVISH *et al.* 1989), foi considerado normal nível de Lp(a) ≥ 30 mg/dl.

4.b. Triglicerídeos e Colesterol Total

As concentrações séricas de TG e CT foram determinadas por métodos colorimétricos enzimáticos, referidos por BUCOLO & DAVID (1973), para a análise de TG, e por TRINDER (1969) e ALLAIN *et al.* (1974), para a análise de CT. Os métodos consistem na hidrólise enzimática de triglicerídeos ou colesterol por lipases específicas, resultando em glicerol e colesterol livre, respectivamente, e ácidos graxos. O glicerol é oxidado produzindo formaldeído, que é quantificado colorimetricamente a 410 nm como 3,5 - diacetil -1,4 - dihidrolutidina. O colesterol, oxidado pela colesterol oxidase, resulta em colesteno-3-ona e peróxido de hidrogênio, que associado a fenol e 4-aminoantipirina, sob a ação da peroxidase produz a antipirilquinonimina que dá coloração vermelha a solução, proporcional a concentração de colesterol na amostra (CASTILHO, 1993). Este cromógeno permite a leitura espectrofotométrica a 505 nm ou em fotocolorímetro com filtro verde em 490 a 530 nm.

4.c. Frações de Colesterol (HDL, VLDL e LDL)

Os níveis de HDL colesterol, foram obtidos após a separação de HDL por precipitação seletiva de LDL e VLDL por sulfato de dextran em presença de íons Mg^{++} . As concentrações séricas dessa fração de colesterol ligada a HDL foram determinadas pelo sistema enzimático colesterol oxidase/peroxidase com colorimetria, segundo TRINDER (1969). A leitura foi semelhante a realizada para a dosagem de colesterol total em aparelho COBAS MIRA S.

Os níveis de LDL e VLDL colesterol no jejum foram calculados pela fórmula de Friedewald apenas na condição de jejum. A fórmula representada por: $LDL(mg/dl) = CT - (HDL + TG/5)$ foi empregada apenas com níveis de TG inferiores a 400 mg/dl (FRIEDEWALD *et al.*, 1972). Dos 56 indivíduos que iniciaram o estudo, 52 (25 CO e 27 SO) apresentaram níveis de TG abaixo de 400 mg/dl e, portanto, tiveram os níveis séricos de LDL e VLDL calculados.

Os níveis séricos de TG, CT e frações do colesterol de HDL e VLDL considerados desejáveis, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (ATHEROS, 1993), estão registrados no Quadro 3.



As dosagens de TG, CT, HDL, LDL e VLDL foram realizadas no Laboratório Central do Hospital de Base da Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto e a dosagem de Lp(a) no Laboratório Bioquímico do Instituto do Coração (Incor) de São Paulo.

O perfil lipídico não foi analisado em todos os indivíduos após três e seis horas da ingestão da dieta, pois a proposta inicial era de dosagem dos níveis de TG, CT, HDL, LDL e VLDL apenas em indivíduos em jejum, enquanto que para a Lp(a) as dosagens seriam realizadas no jejum e após seis horas da ingestão da dieta lipídica. Entretanto, os resultados iniciais revelaram a necessidade de avaliação desses parâmetros também no estado pós-prandial. A Tabela 9 mostra o número de indivíduos estudados para cada variável nos períodos considerados.

Entre os 56 indivíduos estudados, 37 (14 CO e 23 SO) foram submetidos a dosagem dos níveis de TG, CT e HDL também após três horas da dieta. Para o período de seis horas após a dieta lipídica, 41 indivíduos (17 CO e 24 SO) tiveram os níveis de TG, CT e HDL dosados. A dosagem dos níveis de Lp(a) nos períodos de jejum e após seis horas da dieta foi realizada em 50 (25 CO e 25 SO) dos indivíduos.

Quadro 3: Níveis séricos normais desejáveis de triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), HDL colesterol, LDL colesterol e VLDL colesterol adotados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (1993) para adultos a partir de 20 anos.

5. Estudo Estatístico

5.a. Análise descritiva

TG: inferior a 200 mg/dl

CT: inferior a 200 mg/dl

HDL: igual ou acima de 35 mg/dl

LDL: inferior a 130 mg/dl

VLDL*: inferior a 40 mg/dl

* Neste trabalho, 35 mg/dl foi considerado limite normal de VLDL.

Foi também utilizada a representação esquemática conhecida por "box-plot", que mostra média, mediana, dispersão, assimetrias, caudas e dados discrepantes, como indicado na Figura 2.

Para a análise descritiva, foram aproveitados todos os dados disponíveis em cada condição de avaliação dos indivíduos. O objetivo foi fornecer uma ideia preliminar do comportamento do conjunto de dados com relação as principais estatísticas descritivas, além de verificar a validade da suposição necessária para aplicação dos testes de hipóteses.

5.b. Teste-t para Comparação de Médias, com Amostras Independentes e Amostras Pareadas

Os níveis médios de Lp(a), TG, CT, HDL, VLDL e LDL foram comparados entre os grupos CO e SO como amostras independentes após jejum e com exceção de VLDL e LDL também após três e seis horas da dieta. Comparou-se também os níveis médios das variáveis dentro de cada grupo, considerando-se amostras pareadas identificadas como: jejum e após três horas da dieta, jejum e após

As dosagens de TG, CT, HDL, LDL e VLDL foram realizadas no Laboratório Central do Hospital de Base da Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto e a dosagem de Lp(a) no Laboratório Bioquímico do Instituto do Coração (Incor) de São Paulo.

O perfil lipídico não foi analisado em todos os indivíduos após três e seis horas da ingestão da dieta, pois a proposta inicial era de dosagem dos níveis de TG, CT, HDL, LDL e VLDL apenas em indivíduos em jejum, enquanto que para a Lp(a) as dosagens seriam realizadas no jejum e após seis horas da ingestão da dieta lipídica. Entretanto, os resultados iniciais revelaram a necessidade de avaliação desses parâmetros também no estado pós-prandial. A Tabela 9 mostra o número de indivíduos estudados para cada variável nos períodos considerados.

Entre os 56 indivíduos estudados, 37 (14 CO e 23 SO) foram submetidos a dosagem dos níveis de TG, CT e HDL também após três horas da dieta. Para o período de seis horas após a dieta lipídica, 41 indivíduos (17 CO e 24 SO) tiveram os níveis de TG, CT e HDL dosados. A dosagem dos níveis de Lp(a) nos períodos de jejum e após seis horas da dieta foi realizada em 50 (25 CO e 25 SO) dos indivíduos estudados. Desses, 30 (60%) foram avaliados também após três horas da ingestão da dieta, sendo 10 (33%) do grupo CO e 20 (67%) do grupo SO.

5. Estudo Estatístico

5.a. *Análise descritiva*

A análise exploratória dos perfis individuais e em grupo dos níveis de Lp(a), TG, CT, HDL, LDL, VLDL consistiu na avaliação de cada um desses parâmetros na condição de jejum e com exceção de VLDL e LDL após três horas e seis horas da dieta lipídica artificial. Foram calculados a média e o desvio padrão da média, definidos os valores máximo e mínimo, identificados a mediana e os perfis referentes ao primeiro quartil (valor da amostra ordenada que deixa 25% dos valores abaixo dele) e terceiro quartil (valor da amostra ordenada que deixa 75% dos valores abaixo dele).

Foi também utilizada a representação esquemática conhecida por "box-plot", que mostra média, mediana, dispersão, assimetrias, caudas e dados discrepantes, como indicado na Figura 2.

Para a análise descritiva, foram aproveitados todos os dados disponíveis em cada condição de avaliação dos indivíduos. O objetivo foi fornecer uma idéia preliminar do comportamento do conjunto de dados com relação às principais estatísticas descritivas, além de verificar a validade de suposição necessária para aplicação dos testes de hipóteses.

5.b. *Teste-t para Comparação de Médias, com Amostras Independentes e Amostras Pareadas*

Os níveis médios de Lp(a), TG, CT, HDL, VLDL e LDL foram comparados entre os grupos CO e SO como amostras independentes após jejum e com exceção de VLDL e LDL também após três e seis horas da dieta. Comparou-se também os níveis médios das variáveis dentro de cada grupo, considerando-se amostras pareadas identificadas como: jejum e após três horas da dieta, jejum e após

Tabela 9: Número de indivíduos dos grupos com (CO) e sem (SO) obstrução arterial coronariana submetidos a dosagem dos níveis de TG, CT, HDL, VLDL, LDL e Lp(a), na condição de jejum e com exceção de VLDL e LDL, também após três e seis horas a dieta lipídica artificial.

VARIÁVEL	Nº DE INDIVÍDUOS					
	Jejum		3 horas		6 horas	
	CO	SO	CO	SO	CO	SO
Lp(a)	25	25	10	20	25	25
TG	28	28	14	23	17	24
CT	28	28	14	23	17	24
HDL	28	28	14	23	17	24
VLDL	25	27	ND	ND	ND	ND
LDL	25	27	ND	ND	ND	ND

ND = não dosado

seis horas da dieta e após três e seis horas da dieta. Na aplicação do teste-t para amostras independentes foram utilizadas amostras de diferentes tamanhos em cada período para os dois grupos. O teste-t pareado baseou-se em pares de medidas, isto é, foram considerados aqueles indivíduos com níveis dosados pelo menos duas vezes.

5.c. Análise dos Perfis Médios Via Análise de Variância

Foi realizada análise de variância multivariada para as variáveis Lp(a), TG, CT e HDL, considerando-se o perfil médio dos grupos CO e SO para cada período estudado. Nesse caso, foram analisados os efeitos dos fatores principais como: (a) fator dieta, referente à variação nos níveis das variáveis no período pós-prandial causada pela dieta, (b) interação grupo/dieta, em que se avaliou se o perfil médio de um dos grupos possuía características diferentes com relação ao outro, incluindo presença ou ausência de paralelismo entre eles, e (c) fator grupo, em que se observou possíveis diferenças de comportamento entre os grupos em cada período estudado. A análise foi efetuada na amostra de indivíduos submetidos à dosagem dos níveis dos lipídios no jejum e, na condição de jejum, três e seis horas após a dieta lipídica.

5.d. Cálculo do Coeficiente de Correlação de Pearson

Foram calculados os coeficientes de correlação entre as variáveis Lp(a), TG, CT, HDL, VLDL e LDL para cada grupo. Nesse caso, foram utilizadas amostras de diferentes tamanhos considerando-se o número variável de indivíduos submetidos à dosagem no jejum e com exceção de VLDL e LDL também às três e seis horas após a dieta.

5.e. Teste Qui-Quadrado (χ^2)

O teste χ^2 foi empregado para efeito comparativo dos parâmetros: angina, hipertensão arterial, sedentarismo, obesidade e tabagismo entre os grupos CO e SO.

Foi adotado um nível de significância de 5% para os testes de hipóteses. Esse nível foi usado na comparação entre variáveis com distribuição de significância para a aplicação dos testes estatísticos.

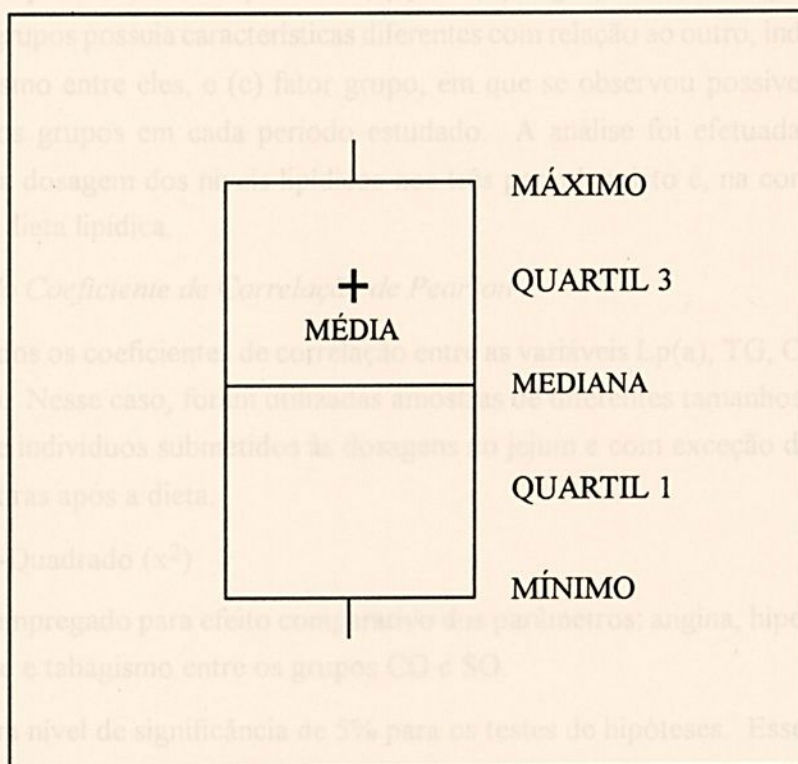


Figura 2: Representação esquemática de “box-plot” indicando os valores máximo e mínimo, a mediana e a média (representada por +) e os quartis 1 e 3, que deixam 25% e 75%, respectivamente, dos valores abaixo deles.

seis horas da dieta e após três e seis horas da dieta. Na aplicação do teste-t para amostras independentes foram utilizadas amostras de diferentes tamanhos em cada período para os dois grupos. O teste-t pareado baseou-se em pares de medidas, isto é, foram considerados aqueles indivíduos com níveis dosados pelo menos duas vezes.

5.c. *Análise dos Perfis Médios Via Análise de Variância*

Foi realizada análise de variância multivariada para as variáveis Lp(a), TG, CT e HDL, considerando-se o perfil médio dos grupos CO e SO para cada período estudado. Nesse caso, foram analisados os efeitos dos fatores principais como: (a) fator dieta, referente à variação nos níveis das variáveis no período pós-prandial causada pela dieta; (b) interação grupo/dieta, em que se avaliou se o perfil médio de um dos grupos possuía características diferentes com relação ao outro, indicando presença ou ausência de paralelismo entre eles, e (c) fator grupo, em que se observou possíveis diferenças de comportamento entre os grupos em cada período estudado. A análise foi efetuada na amostra de indivíduos submetidos a dosagem dos níveis lipídicos nos três períodos, isto é, na condição de jejum, três e seis horas após a dieta lipídica.

5.d. *Cálculo do Coeficiente de Correlação de Pearson*

Foram calculados os coeficientes de correlação entre as variáveis Lp(a), TG, CT, HDL, VLDL e LDL para cada grupo. Nesse caso, foram utilizadas amostras de diferentes tamanhos, considerando-se o número variável de indivíduos submetidos às dosagens no jejum e com exceção de VLDL e LDL também às três e seis horas após a dieta.

5.e. *Teste Qui-Quadrado (χ^2)*

O teste χ^2 foi empregado para efeito comparativo dos parâmetros: angina, hipertensão arterial, sedentarismo, obesidade e tabagismo entre os grupos CO e SO.

Foi adotado um nível de significância de 5% para os testes de hipóteses. Esse nível foi usado na comparação entre variáveis com probabilidades de significância provenientes da aplicação dos testes estatísticos.

RESULTADOS

Os resultados, referentes aos perfis clínico e lipídico dos indivíduos, considerando os níveis de Lp(a), TG, CT, HDL, VLDL e LDL e o efeito da dieta nos níveis de Lp(a), TG, CT e HDL, são apresentados independentemente para os grupos com obstrução (CO) e sem obstrução (SO) arterial coronariana, seguidos do estudo comparativo entre eles.

1. Perfil Clínico

A Figura 1 (página 27) mostra a frequência de indivíduos com hipertensão, angina, obesidade, vida sedentária e fumantes de ambos os grupos. No grupo CO observou-se aumento significativo de indivíduos com hipertensão ($p=0,005$), angina ($p=0,005$), vida sedentária ($p=0,03$) e fumantes ($p=0,02$), quando comparado ao grupo SO. Não houve diferença significativa para obesidade entre os dois grupos, embora o grupo CO apresentasse maior frequência de indivíduos com algum grau de obesidade. Avaliou-se também a relação entre nível de Lp(a) e esses fatores de risco. No grupo CO, dos indivíduos com angina (96%), 30% tinham níveis de Lp(a) no jejum acima de 30 mg/dl. No grupo SO, 57% revelaram presença de angina, desses apenas 38% tinham níveis elevados de Lp(a).

Com relação ao número e grau de obstrução das artérias e nível de Lp(a), foi detectado no jejum nível médio de 85,5 mg/dl no subgrupo com grau de obstrução maior ou igual a 50% em uma artéria, seguido do nível médio de 73,5 mg/dl no subgrupo com duas ou mais artérias afetadas e o mesmo grau de obstrução. O nível médio de 56,5 mg/dl foi detectado na presença de obstrução menor ou igual a 50% em uma artéria. Nesse caso, foram considerados apenas valores de Lp(a) maiores ou iguais a 30 mg/dl, sendo este o valor limite de normalidade.

Quanto ao hábito de fumar, os indivíduos do grupo CO com consumo elevado apresentaram no jejum níveis médios de Lp(a) de 88,6 mg/dl, seguido pelos de consumo Médio e Pouco, que apresentaram níveis médios de Lp(a) de 78,0 e 69,6 mg/dl, respectivamente. No grupo SO, os indivíduos de consumo Pouco e Médio apresentaram valores médios semelhantes de Lp(a) inferiores aos do grupo CO (35 e 40 mg/dl, respectivamente). Apenas um indivíduo foi classificado em consumo elevado, porém com nível reduzido de Lp(a) (26 mg/dl). Quanto a duração do hábito de fumar, apenas três indivíduos do grupo CO fumaram até 5 anos, com nível de Lp(a) de 73 mg/dl e 19 fumaram por mais de 15 anos, com nível médio de Lp(a) de 57,4 mg/dl. Desses, 13 apresentaram níveis acima de 30 mg/dl (nível médio de 78,2 mg/dl). Não houve registro para os fumantes por período de 6 a 15 anos. No grupo SO, os indivíduos com mais de 15 anos como fumantes apresentaram nível médio de Lp(a) de 48,6 mg/dl, quando considerados apenas os indivíduos com níveis acima de 30,0 mg/dl e de 29,9 mg/dl para todos os indivíduos. Como fumantes por 6 a 15 anos, havia apenas um indivíduo com nível de Lp(a) de 13,5 mg/dl. Apenas um indivíduo foi fumante por um período menor que 6 anos, com nível de 32 mg/dl.

RESULTADOS

Quanto à obesidade, observou-se no grupo CO, no jejum, níveis de Lp(a) levemente mais elevados, correspondente a 64,2 mg/dl, entre os indivíduos na faixa de normalidade para índice de massa corporal, contra 51,1 mg/dl entre aqueles com sobrepeso ou algum grau de obesidade. No grupo SO, os

Os resultados, referentes aos perfis clínico e lipídico dos indivíduos, considerando os níveis de Lp(a), TG, CT, HDL, VLDL e LDL e o efeito da dieta nos níveis de Lp(a), TG, CT e HDL são apresentados independentemente para os grupos com obstrução (CO) e sem obstrução (SO) arterial coronariana, seguidos do estudo comparativo entre eles.

1. Perfil Clínico

A Figura 1 (página 27) mostra a frequência de indivíduos com hipertensão, angina, obesidade, vida sedentária e fumantes de ambos os grupos. No grupo CO observou-se aumento significativo de indivíduos com hipertensão ($p=0,005$), angina ($p=0,005$), vida sedentária ($p=0,03$) e fumantes ($p=0,02$), quando comparado ao grupo SO.. Não houve diferença significativa para obesidade entre os dois grupos, embora o grupo CO apresentasse maior frequência de indivíduos com algum grau de obesidade. Avaliou-se também a relação entre nível de Lp(a) e esses fatores de risco. No grupo CO, dos indivíduos com angina (96%), 70% tinham níveis de Lp(a) no jejum acima de 30 mg/dl. No grupo SO, 57% revelaram presença de angina, desses apenas 38% tinham níveis elevados de Lp(a).

Com relação ao número e grau de obstrução das artérias e nível de Lp(a), foi detectado no jejum nível médio de 85,5 mg/dl no subgrupo com grau de obstrução maior ou igual a 50% em uma artéria, seguido do nível médio de 73,5 mg/dl no subgrupo com duas ou mais artérias afetadas e o mesmo grau de obstrução. O nível médio de 56,5 mg/dl foi detectado na presença de obstrução menor ou igual a 50% em uma artéria. Nesse caso, foram considerados apenas valores de Lp(a) maiores ou iguais a 30 mg/dl, sendo este o valor limite de normalidade.

Quanto ao hábito de fumar, os indivíduos do grupo CO com consumo elevado apresentaram no jejum níveis médios de Lp(a) de 88,6 mg/dl, seguido pelos de consumo Médio e Pouco, que apresentaram níveis médios de Lp(a) de 78,0 e 69,6 mg/dl, respectivamente. No grupo SO, os indivíduos de consumo Pouco e Médio apresentaram valores médios semelhantes de Lp(a) inferiores aos do grupo CO (35 e 40 mg/dl, respectivamente). Apenas um indivíduo foi classificado em consumo elevado, porém com nível reduzido de Lp(a) (26 mg/dl). Quanto a duração do hábito de fumar, apenas três indivíduos do grupo CO fumaram até 5 anos, com nível de Lp(a) de 75 mg/dl e 19 fumaram por mais de 15 anos, com nível médio de Lp(a) de 57,4 mg/dl. Desses, 13 apresentaram níveis acima de 30 mg/dl (nível médio de 78,2 mg/dl). Não houve registro para os fumantes por período de 6 a 15 anos. No grupo SO, os indivíduos com mais de 15 anos como fumantes apresentaram nível médio de Lp(a) de 48,6 mg/dl, quando considerados apenas os indivíduos com níveis acima de 30,0 mg/dl e de 29,9 mg/dl para todos os indivíduos. Como fumantes por 6 a 15 anos, havia apenas dois indivíduos e o nível médio de Lp(a) foi de 13,5 mg/dl. Apenas um indivíduo foi fumante por um período de até cinco anos com nível de 32 mg/dl.

Quanto à obesidade, observou-se no grupo CO, no jejum, níveis de Lp(a) levemente mais elevados, correspondente a 64,2 mg/dl, entre os indivíduos na faixa de normalidade para índice de massa corporal, contra 51,1 mg/dl entre aqueles com sobrepeso ou algum grau de obesidade. No grupo SO, os

indivíduos obesos e não obesos apresentaram níveis semelhantes de Lp(a) (28,3 e 28,4 mg/dl). Nesse caso, foram considerados todos os valores de Lp(a). Entretanto, quando se utilizou no grupo SO apenas os níveis acima de 30 mg/dl, os indivíduos obesos (três) apresentaram nível médio de Lp(a) de 71,7 mg/dl, enquanto que os de peso normal (oito deles) tinham nível de Lp(a) de 44,9 mg/dl. O mesmo não ocorreu no grupo CO, que apresentou médias de Lp(a) semelhantes para obesos e não obesos (71,4 e 79,0 mg/dl, respectivamente).

Com relação à hipertensão, os indivíduos do grupo CO com (86%) e sem (14%) hipertensão apresentaram níveis semelhantes de Lp(a) (75,8 e 74,0 mg/dl, respectivamente). No grupo SO, 58% dos indivíduos hipertensos apresentaram nível médio de Lp(a) de 28,5 mg/dl, contra 42% sem hipertensão com nível médio de 30,0 mg/dl. Entretanto, considerando-se apenas os níveis de Lp(a) acima de 30 mg/dl, o nível médio entre os hipertensos (quatro deles) foi de 60,2 mg/dl, em comparação a 40,0 mg/dl para os não hipertensos (sete indivíduos). É importante observar que um indivíduo hipertenso, nesse caso, apresentou nível de Lp(a) bastante elevado (126 mg/dl). Devido ao baixo índice de indivíduos registrados com o hábito de ingerir bebida alcoólica, não foi avaliada a associação entre os níveis de Lp(a) e tal hábito.

2. Perfil Lipídico e Efeito da Dieta

Na condição de jejum, os níveis de Lp(a), TG, CT, HDL, VLDL e LDL foram referidos considerando-se uma faixa de normalidade, cujos valores limites não foram considerados no estado pós-prandial.

2.a. Lp(a)

2.a.1. Grupo CO

Os níveis de Lp(a) dos indivíduos do grupo CO, observados nos diferentes períodos de estudo, são mostrados na Tabela 10. Entre os 28 indivíduos do grupo CO, 25 tiveram seus níveis de Lp(a) dosados no jejum. Desses, apenas sete (28%) apresentaram níveis normais (≤ 30 mg/dl) e 18 (72%) tinham níveis alterados (> 30 mg/dl). Os níveis de Lp(a) de 50% deles apresentaram-se distribuídos pelos quartis 1 e 3 com valores entre 22,0 e 88,0 mg/dl. Entretanto, a variação entre os limites mínimo e máximo, considerando todos os indivíduos, foi de 3,0 a 100 mg/dl. Nesse caso, a média esteve próxima da mediana 57,6 $\pm$ 6,7 e 63,0 mg/dl, respectivamente, ambas com valores alterados em relação à normalidade.

Após três horas da dieta, 10 indivíduos foram submetidos a dosagem do nível de Lp(a). Desses, 50% mostraram variação nos níveis de Lp(a) de 14,0 a 67,0 mg/dl, embora os limites mínimo e máximo fossem de 6,0 e 95,0 mg/dl. Os valores de média (46,9 $\pm$ 9,1 mg/dl) e mediana (50,5 mg/dl) mostraram-se reduzidos em relação ao jejum. Após seis horas da dieta, 25 indivíduos tiveram os níveis de Lp(a) dosados. Os limites entre os quartis 1 e 3 representando a distribuição de 50% dos indivíduos foram de

27,0 e 92,0 mg/dl., enquanto que a variação dos níveis para o grupo todo foi de 4,0 a 107,0 mg/dl. Em comparação aos outros períodos de análise, houve um aumento do valor médio que passou a 59,4+-7,1 mg/dl, e ficou próximo a mediana (63,0 mg/dl).

A figura 3A mostra o perfil individual dos níveis de Lp(a) do grupo CO, totalizando 10 casos com níveis de Lp(a) dosados nos três períodos estudados. Nota-se acentuada heterogeneidade dos níveis, com distribuição no jejum variando de 6 a 92 mg/dl, e maior concentração dos indivíduos na faixa de 40 a 80 mg/dl em todos os períodos. Isso significa que o nível de Lp(a), independente de seu valor, raramente variou do jejum para o período pós-prandial. Os casos 1 e 8 destacaram-se por apresentarem leve redução no nível de Lp(a) após três horas da dieta. Os casos 2, 4 e 7 apresentaram níveis mantendo-se na faixa de 30 mg/dl durante todo o estudo.

Em resumo, não houve variação significativa dos níveis de Lp(a) nos indivíduos do grupo CO ao longo do estudo. Ocorreu uma leve redução às três horas e foi recuperado o valor de jejum às seis horas. Observou-se redução no nível de Lp(a) de 2% após três horas e aumento de 3% após seis horas, em comparação ao jejum. A avaliação feita após seis horas mostrou elevação de 2% nos níveis de Lp(a) comparado ao período de três horas (Tabela 11).

2.a.2. Grupo SO

A Tabela 10 consta também os níveis médios de Lp(a) do grupo SO. No jejum, 15 (60%) indivíduos apresentaram níveis normais, enquanto 10 (40%) tinham níveis alterados. Metade dos valores apresentaram-se distribuídos entre 8,0 e 42,0 mg/dl, e os limites mínimo e máximo foram 2,0 e 126 mg/dl, respectivamente. Esses valores contribuíram para o nível médio de 29,4+-5,6 mg/dl, próximo aos valores da mediana 26,0 mg/dl, ambos na faixa de normalidade.

Após três horas da dieta, 20 indivíduos foram avaliados, com 50% dos níveis entre 10,5 e 39,5 mg/dl, referentes aos quartis 1 e 3, sendo os limites mínimo e máximo de 4,0 e 85 mg/dl, respectivamente, considerando todos os indivíduos. O nível médio foi de 27,4+-4,5 mg/dl, próximo a mediana 30,0 mg/dl. Após seis horas da dieta, dos 25 indivíduos que tiveram seus níveis de Lp(a) dosados, 50% tinham os níveis distribuídos entre 9,0 e 40,0 mg/dl. Entretanto, considerando-se todo o grupo os limites mínimo e máximo foram 2,0 e 134,0 mg/dl, respectivamente. O valor médio foi de 29,4+-5,8 mg/dl, próximo a mediana de 24,0 mg/dl.

As Figuras 3B e 3C mostram o perfil dos níveis de Lp(a) de 20 indivíduos do grupo SO analisados nos três períodos estudados. Nota-se a concentração dos indivíduos em duas faixas, isto é, entre os valores de 2 a 20 mg/dl e de 30 a 50 mg/dl. Evidenciou-se pouca ou nenhuma variação do nível de Lp(a) durante o estudo. Os casos 13 e 17 destacaram-se por apresentarem diminuição dos níveis de Lp(a) após três horas, e maior redução ainda após seis horas da dieta. Apenas um indivíduo (caso 8) apresentou nível tão alto de Lp(a), como 86 mg/dl mantido durante todo o estudo.

Os níveis médios de Lp(a) mostraram pequena variação entre os períodos estudados, com diferença não significativa entre eles (Tabela 12). Os níveis foram praticamente mantidos ao longo dos

períodos analisados, com destaque para a redução de 4% após três horas (Tabela 12).

2.a.3. Comparação entre os Grupos CO e SO

A Figura 4 apresenta a distribuição dos níveis de Lp(a) nos indivíduos dos grupos CO e SO. Nota-se heterogeneidade em ambos, com destaque para o grupo CO. Entretanto, o grupo SO apresentou os mais altos valores máximos referentes ao período de jejum (126 mg/dl) e seis horas após a dieta (134 mg/dl). Observa-se uma distribuição característica para cada grupo. No grupo CO, os níveis apresentaram-se geralmente elevados, nos períodos de jejum (70%), três (65%) e seis horas (70%). No grupo SO ocorreu o inverso, isto é, a maioria dos níveis baixos em todos os períodos (60%, 50%, 60%, respectivamente). As médias e medianas mostraram-se próximas, com a mediana acima da média em todos os períodos no grupo CO, o que ocorreu apenas às três horas para o grupo SO.

O grupo CO com níveis elevados de Lp(a), manifestou diferença significativa em seus níveis nos períodos de jejum ($p=0,002$), três ($p=0,02$) e seis horas ($p=0,002$) em relação ao grupo SO, considerando todos os indivíduos estudados em cada período (Figura 4). A análise de variância multivariada mostrou que a dieta não exerceu efeito significativo sobre os níveis de Lp(a) ($p=0,46$). Houve um paralelismo entre os perfis médios dos dois grupos para todos os períodos ($p=0,36$). Entretanto, houve diferença significativa entre os comportamentos de ambos os grupos, ao longo dos três períodos analisados ($p=0,01$; Tabela 13).

Lp(a)	SO	Jejum	28	41,3	63,9	283,0	265,0	304,0	166,0	1103,0
		3 horas	23	160,6	19,3	126,3	79,0	196,3	49,0	425,0
		6 horas	24	267,4	29,8	253,0	161,0	336,0	60,0	590,0
	CO	Jejum	28	307,3	47,2	323,5	178,5	350,0	66,0	1027,0
		3 horas	28	229,7	9,4	228,0	213,5	248,0	134,0	357,0
		6 horas	14	241,9	12,7	247,5	213,0	264,0	146,0	342,0
	SO	Jejum	17	231,9	12,0	236,0	207,0	245,0	139,0	339,0
		3 horas	28	211,4	12,3	192,5	167,5	247,5	121,0	399,0
		6 horas	23	194,9	11,0	174,0	164,0	229,0	122,0	310,0
HDL Colesterol	CO	Jejum	24	200,2	11,4	190,0	164,5	224,0	128,0	329,0
		3 horas	28	32,3	1,8	31,0	24,3	35,0	19,0	56,0
		6 horas	14	30,0	2,2	27,0	26,0	33,0	23,0	54,0
	SO	Jejum	17	30,2	1,9	28,0	28,0	32,0	21,0	53,0
		3 horas	28	39,6	2,1	37,3	31,0	46,0	22,0	63,0
		6 horas	23	38,2	2,0	38,0	30,0	43,0	23,0	58,0
	CO	Jejum	24	39,5	2,2	37,5	33,0	47,5	22,0	61,0
		3 horas	28	32,3	1,8	31,0	24,3	35,0	19,0	56,0
		6 horas	14	30,0	2,2	27,0	26,0	33,0	23,0	54,0

Tabela 10: Parâmetros referentes às variáveis analisadas nos três períodos em indivíduos com (grupo CO) e sem (grupo SO) obstrução arterial coronariana. N = tamanho da amostra; M = média; EP = erro padrão; MED = mediana; Q1 = quartil 1; Q3 = quartil 3; MIN = valor mínimo; MAX = valor máximo.

VARIÁVEL	GRUPOS	PERÍODO	N	M	EP	MED	Q1 (50%)	Q3 (75%)	MIN	MAX
Lp(a)	CO	Jejum	25	57,6	6,7	63,0	22,0	88,0	3,0	100,0
		3 horas	10	46,9	9,1	50,5	14,0	67,0	6,0	95,0
		6 horas	25	59,4	7,1	63,0	27,0	92,0	4,0	107,0
	SO	Jejum	25	29,4	5,6	26,0	8,0	42,0	2,0	126,0
		3 horas	20	27,4	4,5	30,0	10,5	39,5	4,0	85,0
		6 horas	25	29,4	5,8	24,0	9,0	40,0	2,0	134,0
Triglicerídeos	CO	Jejum	28	180,6	19,7	152,5	114,5	186,0	52,0	436,0
		3 horas	14	363,4	43,7	362,0	217,0	441,0	144,0	721,0
		6 horas	17	415,9	65,9	285,0	265,0	504,0	166,0	1108,0
	SO	Jejum	28	160,6	19,3	126,5	79,0	196,5	49,0	425,0
		3 horas	23	267,4	29,8	253,0	161,0	336,0	60,0	590,0
		6 horas	24	303,3	47,2	223,5	178,5	350,0	66,0	1027,0
Colesterol Total	CO	Jejum	28	229,7	9,4	228,0	215,5	248,0	134,0	357,0
		3 horas	14	241,9	12,7	247,5	213,0	264,0	146,0	342,0
		6 horas	17	231,9	12,0	236,0	207,0	245,0	139,0	339,0
	SO	Jejum	28	211,4	12,5	192,5	167,5	247,5	121,0	399,0
		3 horas	23	194,9	11,0	174,0	164,0	229,0	122,0	310,0
		6 horas	24	200,2	11,4	190,0	164,5	224,0	128,0	329,0
HDL Colesterol	CO	Jejum	28	32,3	1,8	31,0	24,5	35,0	19,0	56,0
		3 horas	14	30,0	2,2	27,0	26,0	33,0	22,0	54,0
		6 horas	17	30,2	1,9	28,0	26,0	32,0	21,0	53,0
	SO	Jejum	28	39,6	2,1	37,5	31,0	48,0	22,0	63,0
		3 horas	23	38,2	2,0	38,0	30,0	45,0	23,0	58,0
		6 horas	24	39,5	2,2	37,5	33,0	47,5	22,0	61,0

Figura 3: (A) Perfil dos níveis de Lp(a) nos indivíduos com e (B), (C) sem obstrução arterial coronariana considerando dosagens no jejum (0) e após três horas (3) e após seis horas (6) da dieta lipídica artificial

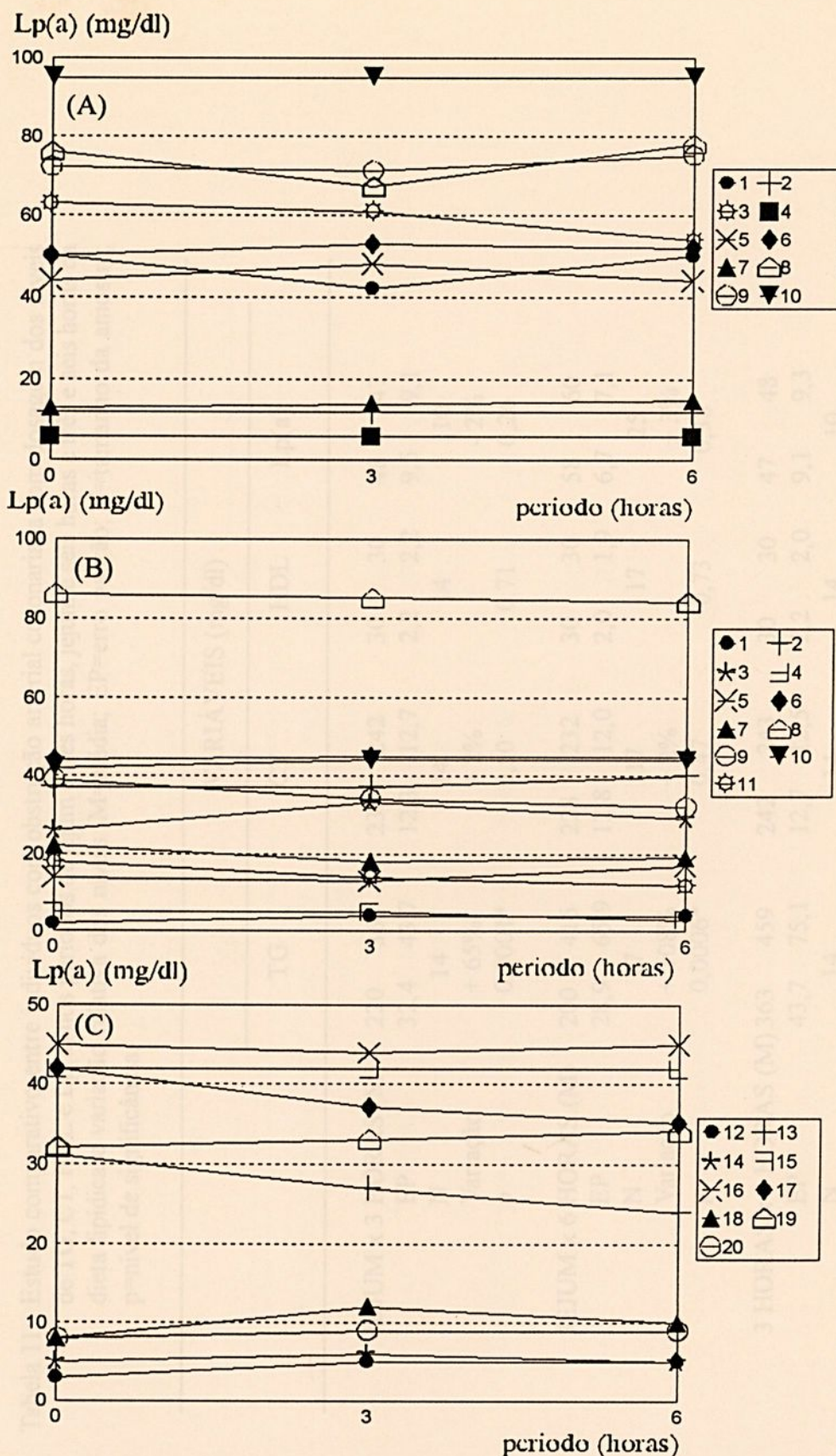


Figura 3: (A) Perfil dos níveis de Lp(a) nos indivíduos com e (B), (C) sem obstrução arterial coronariana considerando dosagens no jejum (0) e após três horas (3) e após seis horas (6) da dieta lipídica artificial.

Tabela 11: Estudo comparativo entre indivíduos com obstrução arterial coronariana com dosagem dos níveis de TG, CT, HDL e Lp(a) nos períodos de jejum e três horas, jejum e seis horas e três e seis horas da dieta lipídica e variação relativa dos níveis. M=média; EP=erro padrão; N=tamanho da amostra; p=nível de significância.

	VARIÁVEIS (mg/dl)							
	TG		CT		HDL		Lp(a)	
JEJUM x 3 HORAS (M)	220	363	238	242	30	30	48	47
EP	32,4	43,7	12,3	12,7	2,2	2,2	9,5	9,1
N	14		14		14		10	
Variação	+ 65%		+ 2%				- 2%	
p	0,0001*		0,50		0,71		0,26	
JEJUM x 6 HORAS (M)	200	416	228	232	30	30	58	60
EP	28,9	65,9	12,8	12,0	2,0	1,9	6,7	7,1
N	17		17		17		25	
Variação	+ 108%		+ 2%				+ 3%	
p	0,0006*		0,47		0,73		0,38	
3 HORAS x 6 HORAS (M)	363	459	242	243	30	30	47	48
EP	43,7	75,1	12,7	12,5	2,2	2,0	9,1	9,3
N	14		14		14		10	
Variação	+ 26%		+ 0,4%				+ 2%	
p	0,04*		0,83		0,86		0,38	

Tabela 12: Estudo comparativo entre indivíduos sem obstrução arterial coronariana com dosagem dos níveis de TG, CT, HDL e Lp(a) nos períodos de jejum e três horas, jejum e seis horas e três e seis horas da dieta lipídica e variação relativa dos níveis. M = média; EP = erro padrão; N = tamanho da amostra; p = nível de significância.

	VARIÁVEIS (mg/dl)							
	TG		CT		HDL		Lp(a)	
JEJUM x 3 HORAS (M)	145	267	196	195	40	38	28	27
EP	19,6	29,8	11,6	11,0	2,2	2,0	4,6	4,5
N	23		23		23		20	
Variação	+ 84%		- 0,5%		- 5%		- 4%	
p	0,0001*		0,80		0,01*		0,77	
JEJUM x 6 HORAS (M)	144	303	198	200	41	40	29	29
EP	18,8	47,2	11,4	11,4	2,2	2,2	5,6	5,8
N	24		24		24		25	
Variação	+ 110%		+ 1%		- 2%			
p	0,0001*		0,66		0,02*		0,95	
3 HORAS x 6 HORAS (M)	267	310	195	196	38	39	27	27
EP	29,8	48,8	11,0	11,2	2,0	2,2	4,5	4,5
N	23		23		23		20	
Variação	+ 16%		+0,5%		+ 3%			
p	0,19		0,79		0,32		0,31	

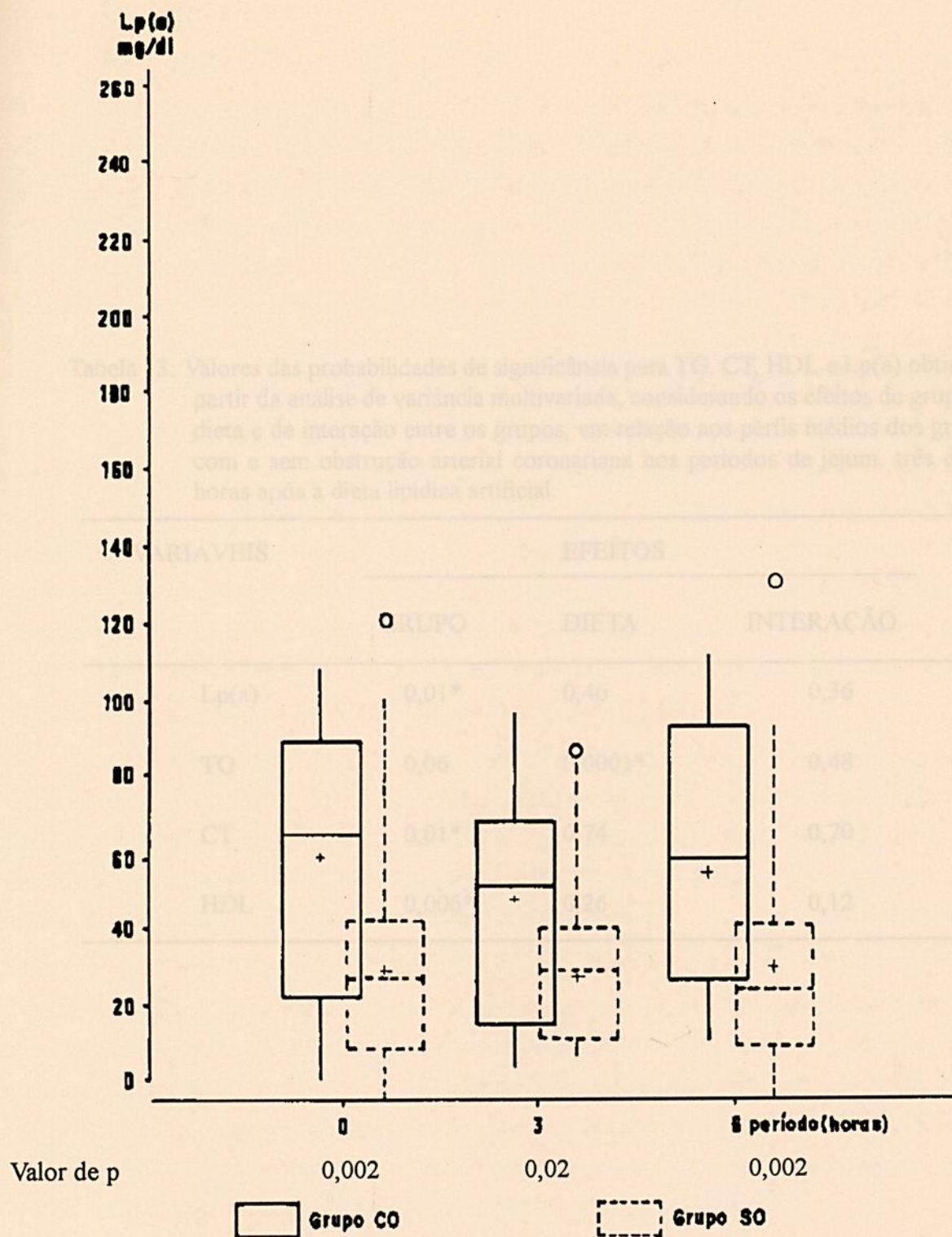


Figura 4: Distribuição dos níveis de Lp(a) nos grupos de indivíduos com (CO) e sem (SO) obstrução arterial coronariana, considerando os períodos de jejum (0) e após três horas (3) e após seis horas (6) da dieta lipídica artificial e probabilidade de significância (p) para o teste t na comparação entre os valores médios dos grupos.

2.b. Triglicerídeos

2.b.1. Grupo CO

Os níveis médios de TG do grupo CO no jejum e após três e seis horas da dieta lipídica artificial, com os respectivos desvios padrões da média, além da mediana, níveis referentes aos quartis 1 e 3 e valores máximo e mínimo, estão registrados na Tabela 10 (página 48). Entre os 28 indivíduos do grupo CO, 23 (82%) apresentaram níveis séricos normais de TG (< 200 mg/dl) no jejum e apenas cinco (18%) deles níveis alterados (> 200 mg/dl). Esse resultado é refletido nos quartis 1 (Q1) e 3 (Q3), mostrando que 50% dos níveis de TG se mantiveram entre 114,5 e 186,0 mg/dl no jejum. O valor médio de 160,6 $\pm$ 19,3 mg/dl também se encontra dentro da faixa de normalidade.

Tabela 13: Valores das probabilidades de significância para TG, CT, HDL e Lp(a) obtidos a partir da análise de variância multivariada, considerando os efeitos de grupo da dieta e de interação entre os grupos, em relação aos perfis médios dos grupos com e sem obstrução arterial coronariana nos períodos de jejum, três e seis horas após a dieta lipídica artificial.

VARIÁVEIS	EFEITOS		
	GRUPO	DIETA	INTERAÇÃO
Lp(a)	0,01*	0,46	0,36
TG	0,06	0,0001*	0,48
CT	0,01*	0,74	0,70
HDL	0,006*	0,26	0,12

Em síntese, os níveis médios de TG dos indivíduos do grupo CO mostraram variação acentuada ao longo do estudo, aumentando significativamente após três e seis horas ($p=0,0001$; $p=0,0006$) em comparação ao jejum. O mesmo ocorreu quando foram comparados os períodos de três e seis horas ($p=0,04$; Tabela 11, página 30). O aumento dos níveis de TG após três e seis horas da dieta foi equivalente a 65% e 108%, respectivamente, com relação ao jejum e o aumento após seis horas foi equivalente a 26%, em comparação aos dados obtidos após três horas da dieta (Tabela 11).

2.b.2. Grupo SO

A Tabela 10 apresenta os níveis de TG dos indivíduos do grupo SO. Dos 28 indivíduos desse grupo, 21 (75%) apresentaram níveis séricos de TG nos limites de normalidade, no jejum, e apenas sete (25%) deles exibiram níveis alterados. Isso é evidenciado pela análise de Q1 e Q3, que revelou 50% dos indivíduos com níveis de TG entre 79,0 e 196,5 mg/dl, justificando o valor médio de 160,6 $\pm$ 19,3 mg/dl no limite de normalidade. Níveis elevados de até 425,0 mg/dl contribuíram para o distanciamento entre

2.b. Triglicerídeos

2.b.1. Grupo CO

Os níveis médios de TG do grupo CO no jejum e após três e seis horas da dieta lipídica artificial, com os respectivos desvios padrões da média, além da mediana, níveis referentes aos quartis 1 e 3 e valores máximo e mínimo, estão registrados na Tabela 10 (página 48). Entre os 28 indivíduos do grupo CO, 23 (82%) apresentaram níveis séricos normais de TG (≤ 200 mg/dl) no jejum e apenas cinco (18%) deles níveis alterados (> 200 mg/dl). Esse resultado é refletido nos quartis 1 (Q1) e 3 (Q3), mostrando que 50% dos níveis de TG se mantiveram entre 114,5 e 186,0 mg/dl no jejum. O valor médio de $180,6 \pm 19,7$ mg/dl é superior a mediana (152,5 mg/dl), mas ambos estão na faixa de normalidade. Detectou-se ampla variabilidade entre os indivíduos, estando os limites entre 52,0 e 436,0 mg/dl.

Após três horas da dieta, 14 indivíduos foram submetidos a dosagem de TG, com elevação nos níveis de todos. Os quartis 1 e 3 revelaram que 50% dos valores variaram de 217,0 a 441,0 mg/dl, embora o nível máximo observado tenha sido de 721 mg/dl. O valor médio foi de $363,4 \pm 43,7$ mg/dl, semelhante a mediana (362,0 mg/dl). Após seis horas da dieta, o nível de TG foi dosado em 17 indivíduos, todos com níveis elevados comparados ao jejum. Os quartis 1 e 3 mostraram que 50% dos indivíduos apresentaram, nesse período, níveis entre 265,0 e 504,0 mg/dl. Entretanto, nível tão elevado quanto 1.108,0 mg/dl também foi registrado, sendo o limite máximo do grupo. Isso explica o valor médio de $415,9 \pm 65,9$ mg/dl estar tão distanciado da mediana (285,0 mg/dl).

A Figura 5A mostra o perfil dos níveis de TG dos 14 indivíduos, com dosagens nos três períodos estudados. Os níveis de TG, que no jejum estavam concentrados na faixa de normalidade, apresentaram dispersão após três horas da dieta, que se tornou mais acentuada após seis horas da dieta. No jejum, destacaram-se três indivíduos (casos 2, 11 e 12) com níveis de TG acima de 400 mg/dl, que se elevaram acima de 600 mg/dl após seis horas da dieta. Do mesmo modo, o caso 10 apresentou nível de TG inferior a 200 mg/dl no jejum e nível acentuadamente elevado (acima de 600 mg/dl) após seis horas.

Em síntese, os níveis médios de TG dos indivíduos do grupo CO mostraram variação acentuada ao longo do estudo, aumentando significativamente após três e seis horas ($p=0,0001$; $p=0,0006$) em comparação ao jejum. O mesmo ocorreu quando foram comparados os períodos de três e seis horas ($p=0,04$; Tabela 11, página 50). O aumento dos níveis de TG após três e seis horas da dieta foi equivalente a 65% e 108%, respectivamente, com relação ao jejum e o aumento após seis horas foi equivalente a 26%, em comparação aos dados obtidos após três horas da dieta (Tabela 11).

2.b.2. Grupo SO

A Tabela 10 apresenta os níveis de TG dos indivíduos do grupo SO. Dos 28 indivíduos desse grupo, 21 (75%) apresentaram níveis séricos de TG nos limites de normalidade, no jejum, e apenas sete (25%) deles exibiram níveis alterados. Isso é evidenciado pela análise de Q1 e Q3, que revelou 50% dos indivíduos com níveis de TG entre 79,0 e 196,5 mg/dl, justificando o valor médio de $160,6 \pm 19,3$ mg/dl no limite de normalidade. Níveis elevados de até 425,0 mg/dl contribuíram para o distanciamento entre

a média e a mediana (126,5 mg/dl) nesse período.

Após três horas da dieta, os 23 indivíduos submetidos a dosagem de TG apresentaram elevação nos níveis de TG. Os quartis 1 e 2 mostraram variação nos níveis de 161,0 a 336,0 mg/dl, apresentada por 50% dos indivíduos. Entretanto, o nível máximo registrado foi de 590,0 mg/dl contribuindo para valor médio de $267,4 \pm 29,8$ mg/dl, próximo à mediana (253,0 mg/dl). No período de seis horas após a dieta, 50% dos indivíduos apresentaram variação dos níveis de TG de 178,5 a 350,0 mg/dl, representada pelos quartis 1 e 3. Entretanto, vários apresentaram níveis elevados quando comparados ao do jejum (até 1.027,0 mg/dl), justificando o valor médio de $303,3 \pm 47,2$ mg/dl distante da mediana (223,5 mg/dl).

As Figuras 5B e 5C mostram o perfil dos níveis de TG de 23 indivíduos do grupo SO submetidos a dosagem nos estados de jejum e pós-prandial. Enquanto no jejum os níveis de TG concentraram-se na faixa de normalidade, após três horas da dieta, todos os indivíduos apresentaram elevação do nível de TG e houve dispersão dos níveis, acentuando-se após seis horas da dieta. Neste último período, sete (30%) indivíduos (casos 3, 8, 16, 18, 19, 22 e 23) apresentaram redução nos níveis de TG, em comparação ao período de três horas após a dieta.

Em síntese, os indivíduos do grupo SO expressaram variação acentuada nos níveis de TG ao longo do estudo. A comparação dos níveis médios de TG dos indivíduos com dosagens em dois (jejum e seis horas) e três períodos (jejum, três e seis horas) mostrou elevação significativa após três e seis horas da dieta ($p=0,0001$; $p=0,0001$) comparado ao jejum, o que não ocorreu quando comparados os períodos de três e seis horas ($p=0,19$; Tabela 12, página 51). O aumento dos níveis de TG após três e seis horas em relação ao jejum foi correspondente a 84% e 110%, respectivamente, e após seis horas, comparado ao período de três horas foi de 16% (Tabela 12).

2.b.3. Comparação entre os Grupos CO e SO

A Figura 6 mostra a distribuição dos níveis de TG nos grupos CO e SO no jejum e estado pós-prandial, considerando-se todos os indivíduos de ambos os grupos. Nota-se dispersão acentuada dos níveis, principalmente nos períodos de jejum e seis horas da dieta para ambos os grupos, representada por níveis acima de 400 e 1000 mg/dl após jejum e seis horas, respectivamente. É evidente também que a maioria dos indivíduos (cerca de 80%) apresentou níveis normais de TG no jejum, com elevação após a dieta lipídica.

O estudo comparativo dos níveis médios de TG entre os grupos CO e SO, observados nos três períodos de análise, revelou que os níveis de TG não diferiram no jejum ($p=0,47$), após três ($p=0,06$) ou após seis horas ($p=0,16$) da dieta (Figura 6). A análise de variância multivariada mostrou influência significativa da dieta nos níveis de TG ($p=0,0001$). Houve paralelismo entre os perfis médios de ambos os grupos ($p=0,48$), sem diferença significativa de comportamento entre eles ($p=0,06$; Tabela 13, página 53).

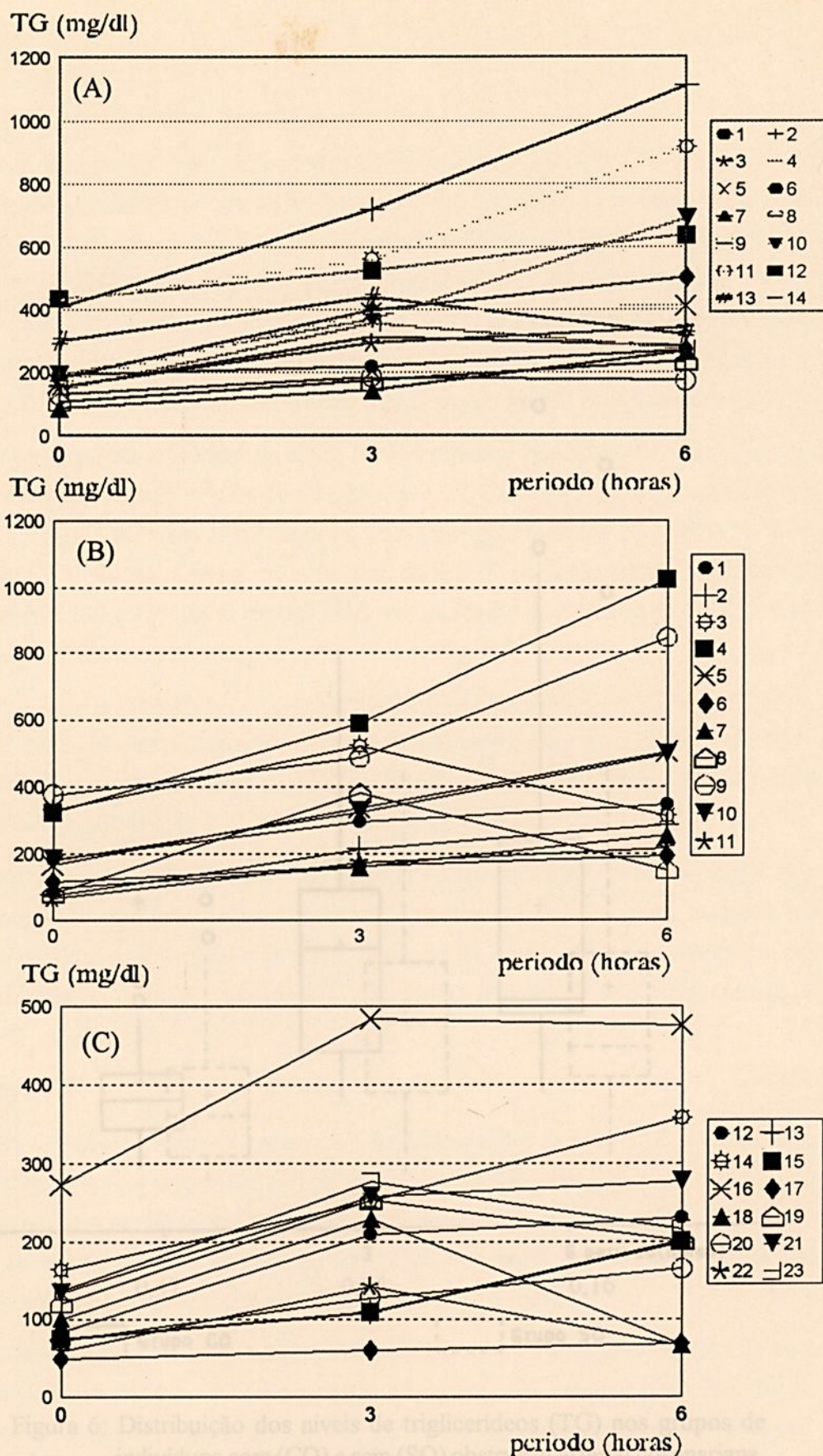


Figura 5: (A) Perfil dos níveis de triglicerídeos (TG) nos indivíduos com e (B), (C) sem obstrução arterial coronariana, considerando as dosagens no jejum (0) e após três horas (3) e após seis horas (6) da dieta lipídica artificial.

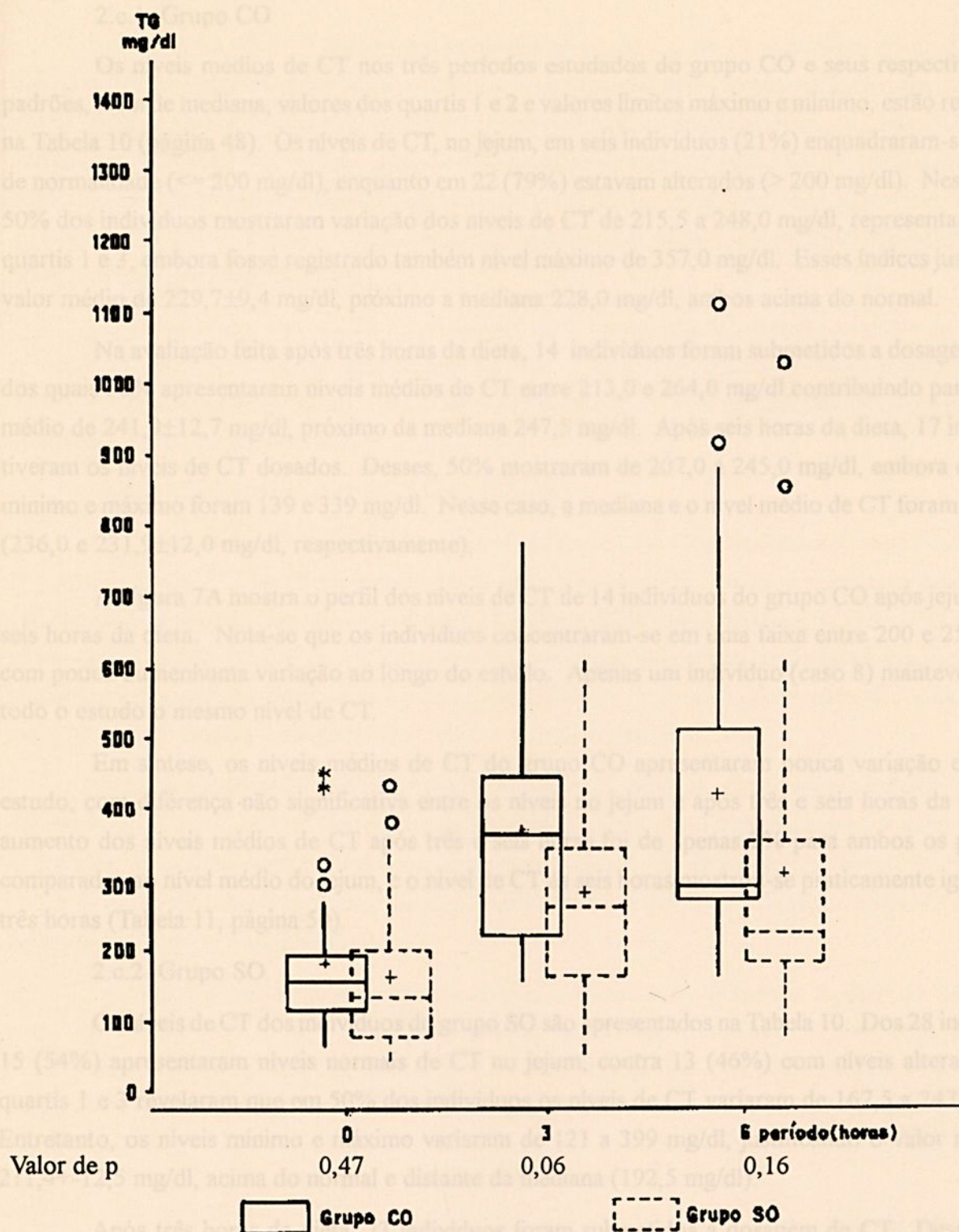


Figura 6: Distribuição dos níveis de triglicerídeos (TG) nos grupos de indivíduos com (CO) e sem (SO) obstrução arterial coronariana, considerando os períodos de jejum (0) e após três horas (3) e após seis horas (6) da dieta lipídica artificial e probabilidade de significância (p) para o teste t na comparação entre os valores médios dos grupos.

2.c. *Colesterol Total*

2.c.1. Grupo CO

Os níveis médios de CT nos três períodos estudados do grupo CO e seus respectivos erros padrões, além de mediana, valores dos quartis 1 e 2 e valores limites máximo e mínimo, estão registrados na Tabela 10 (página 48). Os níveis de CT, no jejum, em seis indivíduos (21%) enquadraram-se na faixa de normalidade (≤ 200 mg/dl), enquanto em 22 (79%) estavam alterados (> 200 mg/dl). Neste grupo, 50% dos indivíduos mostraram variação dos níveis de CT de 215,5 a 248,0 mg/dl, representados pelos quartis 1 e 3, embora fosse registrado também nível máximo de 357,0 mg/dl. Esses índices justificam o valor médio de $229,7 \pm 9,4$ mg/dl, próximo a mediana 228,0 mg/dl, ambos acima do normal.

Na avaliação feita após três horas da dieta, 14 indivíduos foram submetidos a dosagem de CT, dos quais 50% apresentaram níveis médios de CT entre 213,0 e 264,0 mg/dl contribuindo para o valor médio de $241,9 \pm 12,7$ mg/dl, próximo da mediana 247,5 mg/dl. Após seis horas da dieta, 17 indivíduos tiveram os níveis de CT dosados. Desses, 50% mostraram de 207,0 a 245,0 mg/dl, embora os limites mínimo e máximo foram 139 e 339 mg/dl. Nesse caso, a mediana e o nível médio de CT foram similares ($236,0$ e $231,9 \pm 12,0$ mg/dl, respectivamente).

A Figura 7A mostra o perfil dos níveis de CT de 14 indivíduos do grupo CO após jejum, três e seis horas da dieta. Nota-se que os indivíduos concentraram-se em uma faixa entre 200 e 250 mg/dl, com pouca ou nenhuma variação ao longo do estudo. Apenas um indivíduo (caso 8) manteve durante todo o estudo o mesmo nível de CT.

Em síntese, os níveis médios de CT do grupo CO apresentaram pouca variação durante o estudo, com diferença não significativa entre os níveis no jejum e após três e seis horas da dieta. O aumento dos níveis médios de CT após três e seis horas foi de apenas 2% para ambos os períodos, comparados ao nível médio do jejum, e o nível de CT às seis horas mostrou-se praticamente igual ao de três horas (Tabela 11, página 50).

2.c.2. Grupo SO

Os níveis de CT dos indivíduos do grupo SO são apresentados na Tabela 10. Dos 28 indivíduos, 15 (54%) apresentaram níveis normais de CT no jejum, contra 13 (46%) com níveis alterados. Os quartis 1 e 3 revelaram que em 50% dos indivíduos os níveis de CT variaram de 167,5 a 247,5 mg/dl. Entretanto, os níveis mínimo e máximo variaram de 121 a 399 mg/dl, justificando o valor médio de $211,4 \pm 12,5$ mg/dl, acima do normal e distante da mediana (192,5 mg/dl).

Após três horas da dieta, 23 indivíduos foram submetidos a dosagem de CT. Desses, 50% mostraram níveis de CT entre 164,0 a 229,0 mg/dl (Q1 e Q3). O valor máximo observado foi de 310,0 mg/dl, favorecendo a redução do valor médio para $194,9 \pm 11,0$ mg/dl em comparação ao jejum, com a mediana de 174,0 mg/dl. Após seis horas da dieta foram avaliados 24 indivíduos e em 50% deles houve uma variação do nível médio de 164,5 a 224,0 mg/dl, e os valores limites foram 128,0 e 329,0 mg/dl. A

mediana e o valor médio de 190,0 e 200,2 $\pm$ 11,4 mg/dl, respectivamente, mostraram-se próximos aos níveis de CT no jejum.

As Figuras 7B e 7C mostram o perfil dos níveis de CT de 23 indivíduos do grupo SO com dosagens realizadas nos três períodos estudados, com a maioria deles concentrada na faixa de 150 a 200 mg/dl. Apenas três indivíduos (casos 4, 9 e 16) apresentaram níveis acentuadamente elevados no jejum, variando de 284,0 a 338,0 mg/dl e que se mantiveram constantes ou com pouca variação nos períodos seguintes. Comportamento substancialmente diferente foi observado em apenas um indivíduo (caso 18), com nível de CT no jejum e após três horas de 229 mg/dl, seguido de redução acentuada após seis horas, representada por 132 mg/dl.

O estudo comparativo dos níveis médios de CT do grupo SO, considerando-se os indivíduos submetidos a dosagens apenas nos períodos de jejum e seis horas, e com dosagens nos três períodos, não detectou diferença significativa entre eles. O mesmo ocorreu na comparação entre os períodos de após três e após seis horas (Tabela 12, página 51).

2.c.3. Comparação entre os Grupos CO e SO

A Figura 8 mostra a distribuição dos níveis médios de CT, considerando todos os indivíduos dos grupos CO e SO, no jejum e após três e seis horas da dieta. Nota-se acentuada dispersão dos valores nos três períodos em ambos os grupos. A maioria (80%) dos indivíduos do grupo CO apresentou níveis de CT acima de 200 mg/dl, enquanto que no grupo SO pouco menos da metade (40%) dos indivíduos estavam nessa situação. Além disso, esse último grupo mostrou distanciamento mais acentuado entre os valores médios e medianas em todos os períodos estudados.

O estudo comparativo entre os níveis médios de CT no jejum, considerando todos os indivíduos dos grupos CO e SO, não revelou diferença significativa entre eles ($p=0,25$), estando ambos alterados em relação ao padrão normal. O mesmo ocorreu para o período de seis horas ($p=0,07$). Entretanto, após três horas da dieta, houve aumento significativo do valor médio de CT para o grupo CO ($p=0,01$), comparado ao grupo SO (Figura 8).

A análise de variância multivariada revelou que não houve influência da dieta na mudança do perfil dos níveis de CT ($p=0,74$). O perfil médio se manteve constante após a dieta, com paralelismo entre as amostras ($p=0,70$). Entretanto, quando foram comparados os perfis médios de CT entre os grupos, considerando-se todos os períodos, observou-se diferença significativa entre eles ($p=0,01$; Tabela 13, página 53).

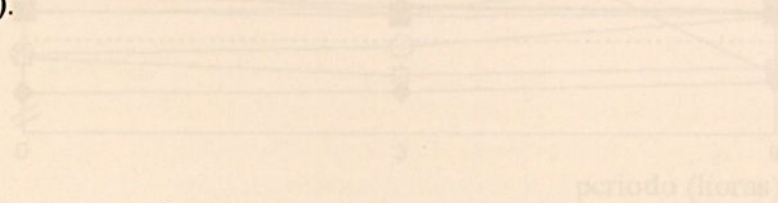


Figura 7: (A) Perfil dos níveis de colesterol total (CT) nos indivíduos com e sem obstrução arterial coronariana, considerando dosagens no jejum (0) e após três horas (3) e após seis horas (6) da dieta lipídica artificial.

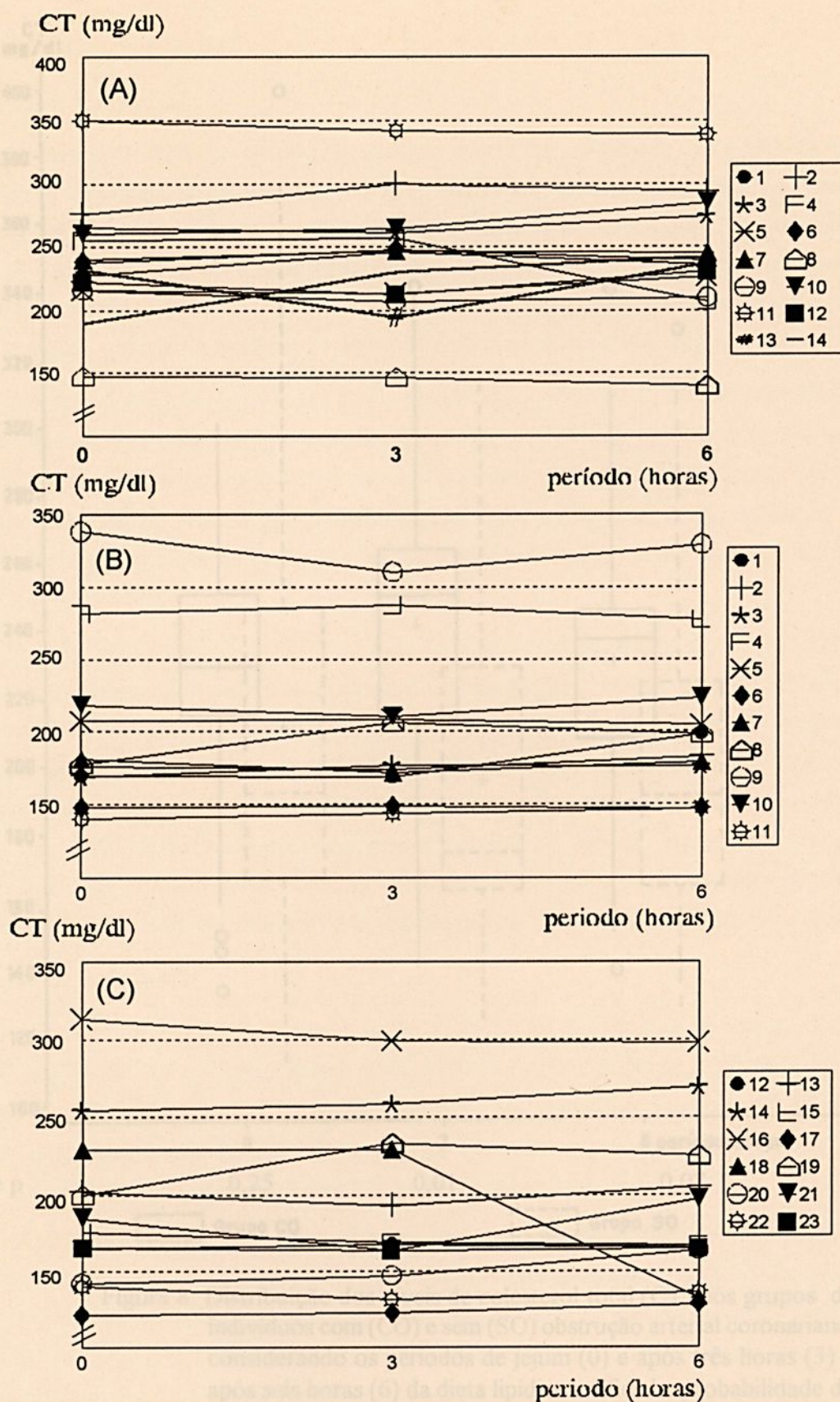


Figura 7: (A) Perfil dos níveis de colesterol total (CT) nos indivíduos com e (B), (C) sem obstrução arterial coronariana, considerando dosagens no jejum (0) e após três horas (3) e após seis horas (6) da dieta lipídica artificial.

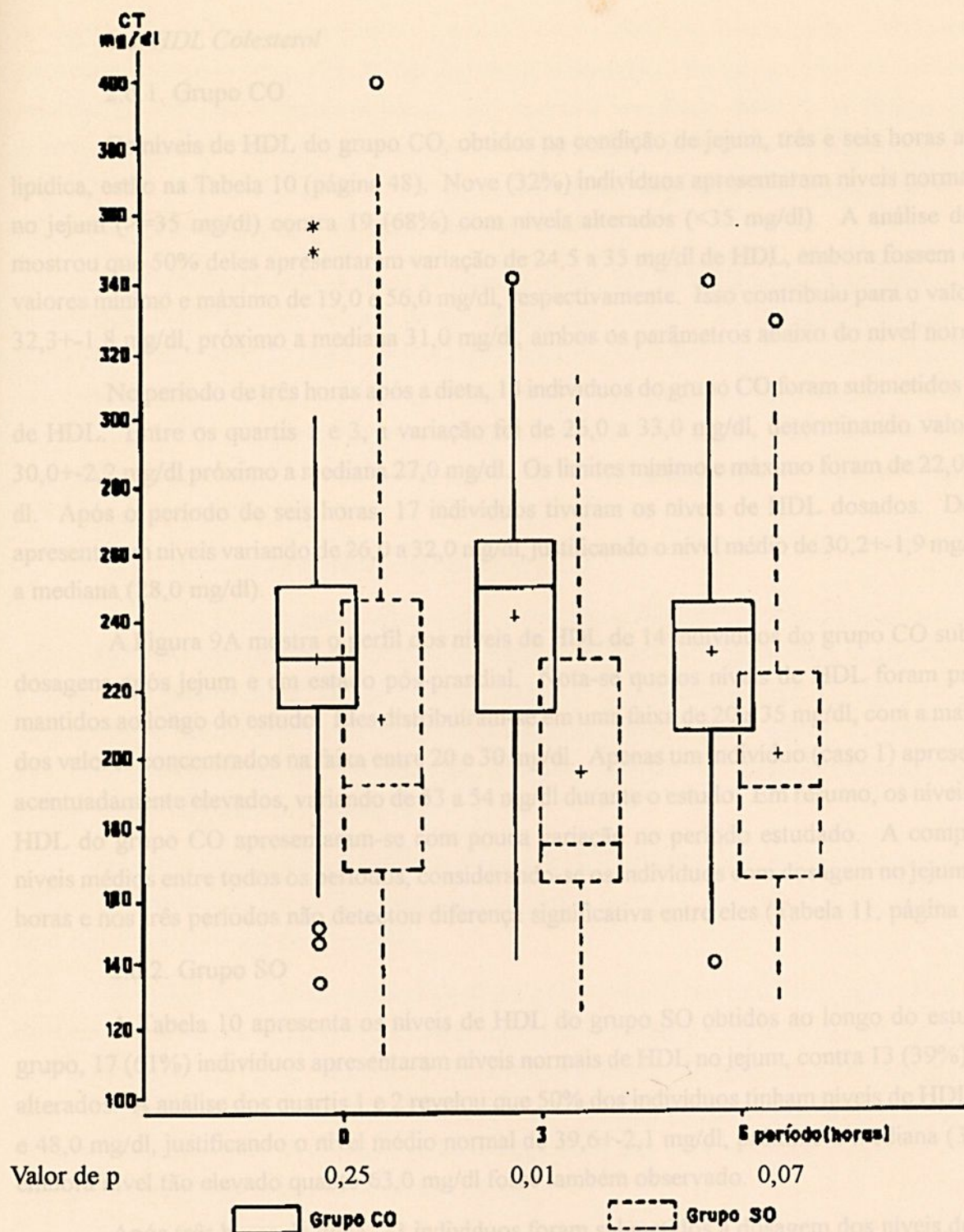


Figura 8: Distribuição dos níveis de colesterol total (CT) nos grupos de indivíduos com (CO) e sem (SO) obstrução arterial coronariana, considerando os períodos de jejum (0) e após três horas (3) e após seis horas (6) da dieta lipídica artificial e probabilidade de significância (p) para o teste t na comparação entre os valores médios dos grupos.

2.d. HDL Colesterol

2.d.1. Grupo CO

Os níveis de HDL do grupo CO, obtidos na condição de jejum, três e seis horas após a dieta lipídica, estão na Tabela 10 (página 48). Nove (32%) indivíduos apresentaram níveis normais de HDL no jejum (≥ 35 mg/dl) contra 19 (68%) com níveis alterados (< 35 mg/dl). A análise de Q1 e Q3 mostrou que 50% deles apresentaram variação de 24,5 a 35 mg/dl de HDL, embora fossem observados valores mínimo e máximo de 19,0 e 56,0 mg/dl, respectivamente. Isso contribuiu para o valor médio de $32,3 \pm 1,8$ mg/dl, próximo a mediana 31,0 mg/dl, ambos os parâmetros abaixo do nível normal.

No período de três horas após a dieta, 14 indivíduos do grupo CO foram submetidos a dosagem de HDL. Entre os quartis 1 e 3, a variação foi de 26,0 a 33,0 mg/dl, determinando valor médio de $30,0 \pm 2,2$ mg/dl próximo a mediana 27,0 mg/dl. Os limites mínimo e máximo foram de 22,0 e 54,0 mg/dl. Após o período de seis horas, 17 indivíduos tiveram os níveis de HDL dosados. Desses, 50% apresentaram níveis variando de 26,0 a 32,0 mg/dl, justificando o nível médio de $30,2 \pm 1,9$ mg/dl próximo a mediana (28,0 mg/dl).

A Figura 9A mostra o perfil dos níveis de HDL de 14 indivíduos do grupo CO submetidos às dosagens após jejum e em estado pós-prandial. Nota-se que os níveis de HDL foram praticamente mantidos ao longo do estudo. Eles distribuíram-se em uma faixa de 20 a 35 mg/dl, com a maioria (60%) dos valores concentrados na faixa entre 20 e 30 mg/dl. Apenas um indivíduo (caso 1) apresentou níveis acentuadamente elevados, variando de 53 a 54 mg/dl durante o estudo. Em resumo, os níveis médios de HDL do grupo CO apresentaram-se com pouca variação no período estudado. A comparação dos níveis médios entre todos os períodos, considerando-se os indivíduos com dosagem no jejum e após seis horas e nos três períodos não detectou diferença significativa entre eles (Tabela 11, página 50).

2.d.2. Grupo SO

A Tabela 10 apresenta os níveis de HDL do grupo SO obtidos ao longo do estudo. Nesse grupo, 17 (61%) indivíduos apresentaram níveis normais de HDL no jejum, contra 13 (39%) com níveis alterados. A análise dos quartis 1 e 2 revelou que 50% dos indivíduos tinham níveis de HDL entre 31,0 e 48,0 mg/dl, justificando o nível médio normal de $39,6 \pm 2,1$ mg/dl, próximo a mediana (37,5 mg/dl), embora nível tão elevado quanto 63,0 mg/dl fosse também observado.

Após três horas da dieta, 23 indivíduos foram submetidos a dosagem dos níveis de HDL, dos quais 50% apresentaram níveis entre 30,0 e 45,0 mg/dl. Isso determinou nível médio normal de $38,2 \pm 2,0$ mg/dl, próximo a mediana equivalente a 38,0 mg/dl, embora o nível máximo observado fosse de 58,0 mg/dl. Após seis horas da dieta avaliou-se os níveis de HDL de 24 indivíduos que variaram de 22,0 a 61,0 mg/dl. Desses, 50% apresentaram níveis entre 33,0 e 47,5 mg/dl. Isso determinou nível médio de $39,5 \pm 2,2$ mg/dl próximo a mediana de 37,5 mg/dl, semelhantes aos valores no jejum.

As Figuras 9B e 9C mostram o perfil dos níveis de HDL de 23 indivíduos do grupo SO,

submetidos às dosagens no jejum e no estado pós-prandial. A maioria deles (70%) encontrava-se concentrada na faixa entre 30 e 50 mg/dl, mantendo seus níveis ao longo do estudo, ou revelando leve redução, principalmente após três horas. Os indivíduos com níveis alterados de HDL no jejum, de um modo geral, mantiveram ou reduziram levemente seus níveis após três e seis horas. Por outro lado, o caso 19, com nível de HDL reduzido no jejum (30 mg/dl), teve seu nível elevado acima de 40 mg/dl às três horas, com redução para 38 mg/dl após seis horas.

Em síntese, os níveis médios de HDL do grupo SO mostraram pouca variação. Entretanto, a comparação entre os níveis médios de indivíduos, com níveis de HDL dosados em pelo menos dois períodos, revelou redução significativa de HDL após três ($p=0,01$) e seis horas ($p=0,02$), e similaridade entre os períodos de três e seis horas ($p=0,32$; Tabela 12, página 51). Após a dieta, notou-se alteração nos níveis de HDL representada por reduções de 5% e 2% para os períodos de três e seis horas, respectivamente, comparados ao jejum, e aumento de 3% após seis horas, comparado ao período de três horas (Tabela 12).

2.d.3. Comparação entre os Grupos CO e SO

A Figura 10 apresenta a distribuição dos níveis de HDL considerando todos os indivíduos dos grupos CO e SO, nos estados de jejum e pós-prandial. Nota-se heterogeneidade dos níveis em ambos os grupos, com valores dispersos em todos os períodos, com destaque para o grupo CO. Esse grupo apresentou no jejum cerca de 70% dos níveis de HDL, abaixo de 35 mg/dl, enquanto no grupo SO houve prevalência (60%) dos níveis de HDL acima de 35 mg/dl. As médias e medianas dispuseram-se próximas, principalmente no grupo SO.

O estudo comparativo dos níveis médios de HDL (Figura 10) mostrou redução significativa de HDL nos indivíduos do grupo CO, nos períodos do jejum ($p=0,01$), após três ($p=0,01$) e seis horas ($p=0,004$) da dieta, em relação aos do grupo SO.

A análise de variância multivariada (Tabela 13, página 53) revelou ausência do efeito significativo da dieta nos níveis de HDL ($p=0,26$). Foi registrado também paralelismo entre os perfis médios de ambos os grupos ($p=0,12$). Entretanto, observou-se diferença de comportamento entre os grupos ao longo do período de estudo ($p=0,006$). Isso é justificado, visto que, enquanto no grupo SO houve redução significativa do nível médio de HDL após três e seis horas da dieta, no grupo CO não houve variação durante todo o estudo (Tabelas 11 e 12).

Figura 9 (A) Perfil dos níveis de HDL colesterol nos indivíduos com e (B), (C) sem obstrução arterial coronariana, considerando as dosagens no jejum (0) e após três horas (3) e após seis horas (6) da dieta lipídica artificial

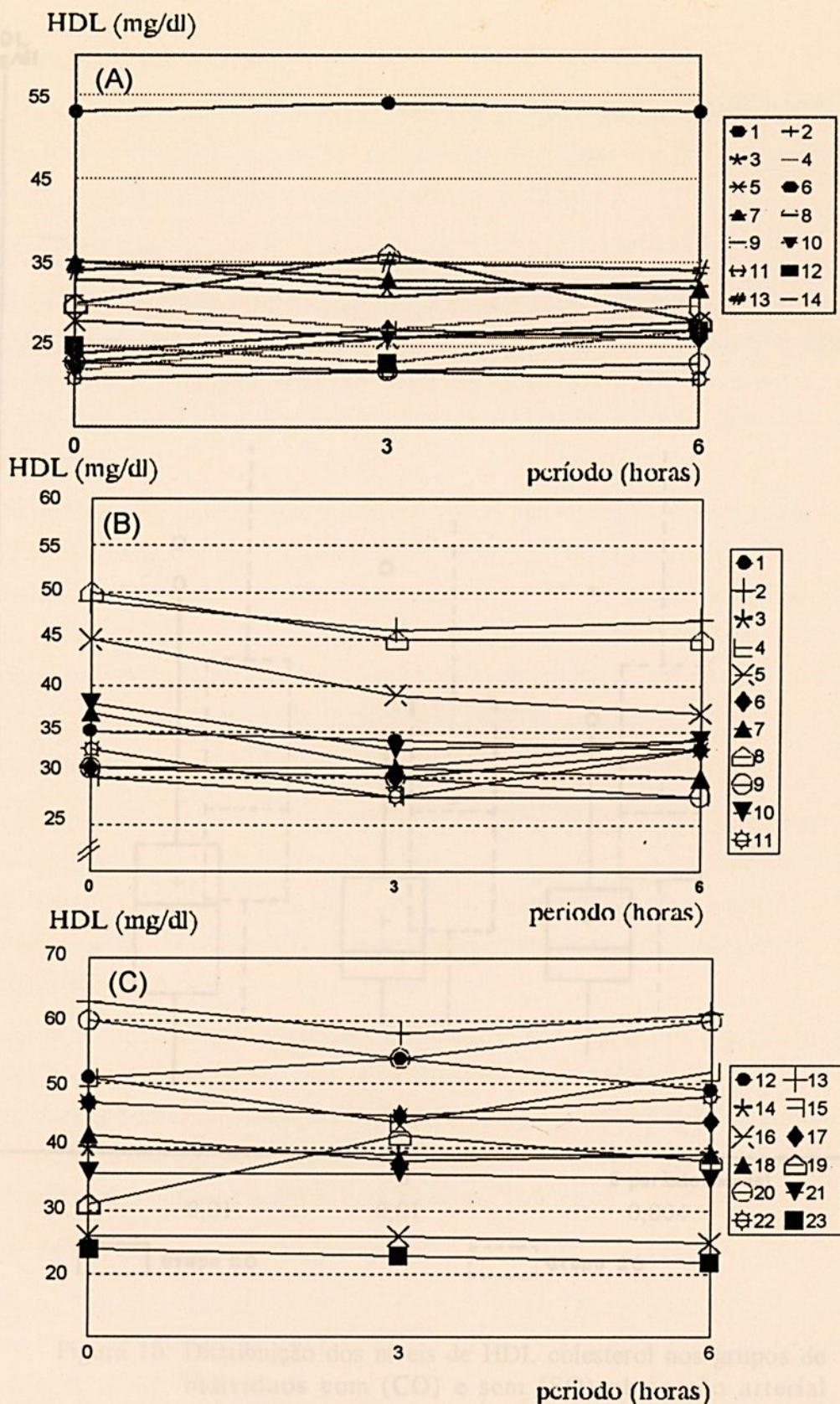


Figura 9: (A) Perfil dos níveis de HDL colesterol nos indivíduos com e (B), (C) sem obstrução arterial coronariana, considerando as dosagens no jejum (0) e após três horas (3) e após seis horas (6) da dieta lipídica artificial.

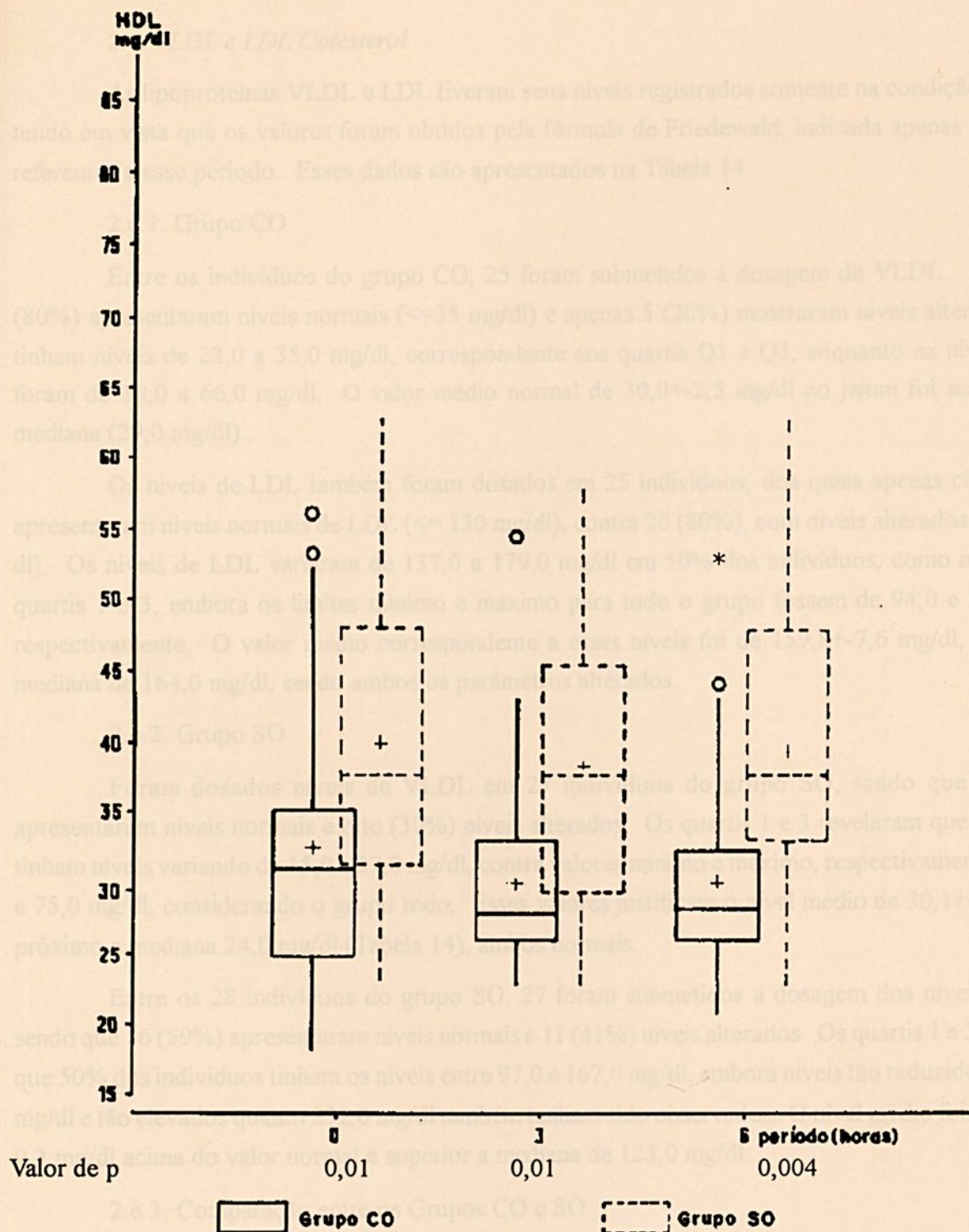


Figura 10: Distribuição dos níveis de HDL colesterol nos grupos de indivíduos com (CO) e sem (SO) obstrução arterial coronariana, considerando os períodos de jejum (0) e após três horas (3) e após seis horas (6) da dieta lipídica artificial e probabilidade de significância (p) para o teste t na comparação entre os valores médios dos grupos.

2.e. VLDL e LDL Cholesterol

As lipoproteínas VLDL e LDL tiveram seus níveis registrados somente na condição de jejum, tendo em vista que os valores foram obtidos pela fórmula de Friedewald, indicada apenas para níveis referentes a esse período. Esses dados são apresentados na Tabela 14.

2.e.1. Grupo CO

Entre os indivíduos do grupo CO, 25 foram submetidos a dosagem de VLDL. Desses, 20 (80%) apresentaram níveis normais (≤ 35 mg/dl) e apenas 5 (20%) mostraram níveis alterados, 50% tinham níveis de 22,0 a 35,0 mg/dl, correspondente aos quartis Q1 e Q3, enquanto os níveis limites foram de 10,0 a 66,0 mg/dl. O valor médio normal de $30,0 \pm 2,5$ mg/dl no jejum foi semelhante a mediana (29,0 mg/dl).

Os níveis de LDL também foram dosados em 25 indivíduos, dos quais apenas cinco (20%) apresentaram níveis normais de LDL (≤ 130 mg/dl), contra 20 (80%), com níveis alterados (>130 mg/dl). Os níveis de LDL variaram de 137,0 a 179,0 mg/dl em 50% dos indivíduos, como mostram os quartis 1 e 3, embora os limites mínimo e máximo para todo o grupo fossem de 94,0 e 260 mg/dl, respectivamente. O valor médio correspondente a esses níveis foi de $159,8 \pm 7,6$ mg/dl, próximo a mediana de 164,0 mg/dl, sendo ambos os parâmetros alterados.

2.e.2. Grupo SO

Foram dosados níveis de VLDL em 27 indivíduos do grupo SO, sendo que 19 (70%) apresentaram níveis normais e oito (30%) níveis alterados. Os quartis 1 e 3 revelaram que 50% deles tinham níveis variando de 15,0 a 37,0 mg/dl, contra valores mínimo e máximo, respectivamente, de 10,0 e 75,0 mg/dl, considerando o grupo todo. Esses valores justificam o nível médio de $30,1 \pm 3,4$ mg/dl, próximo a mediana 24,0 mg/dl (Tabela 14), ambos normais.

Entre os 28 indivíduos do grupo SO, 27 foram submetidos a dosagem dos níveis de LDL, sendo que 16 (59%) apresentaram níveis normais e 11 (41%) níveis alterados. Os quartis 1 e 3 revelaram que 50% dos indivíduos tinham os níveis entre 97,0 e 167,0 mg/dl, embora níveis tão reduzidos como 64 mg/dl e tão elevados quanto 232,0 mg/dl também tenham sido observados. O nível médio foi de $134,4 \pm 9,3$ mg/dl acima do valor normal e superior a mediana de 123,0 mg/dl.

2.e.3. Comparação entre os Grupos CO e SO

A Figura 11A mostra a distribuição dos níveis de VLDL, nos grupos CO e SO, com diferença não significativa ($p=0,99$) entre eles. Nota-se variabilidade acentuada dos níveis, principalmente entre os indivíduos do grupo SO.

Na Figura 11B está a distribuição dos níveis de LDL nos grupos CO e SO, cujos valores médios diferiram significativamente ($p=0,04$). No grupo CO, cerca de 80% dos níveis mostraram-se alterados, contra 45% no grupo SO. Observou-se também heterogeneidade dos níveis em ambos os grupos, com média e mediana distantes, devido a valores discrepantes nos dois grupos.

Tabela 14: Parâmetros referentes a VLDL colesterol e LDL colesterol no jejum de indivíduos com (grupo CO) e sem (grupo SO) obstrução arterial coronariana. N=tamanho da amostra; M=média; EP=erro padrão; MED=mediana; Q1=1° quartil; Q3=3° quartil; MIN=valor mínimo; MAX=valor máximo.

GRUPOS	VARIÁVEIS (mg/dl)	N	M	EP	MED (50%)	Q1 (25%)	Q3 (75%)	MIN	MAX
CO	VLDL	25	30,0	2,5	29,0	22,0	35,0	10,0	66,0
	LDL	25	159,8	7,6	164,0	137,0	179,0	94,0	260,0
SO	VLDL	27	30,1	3,4	24,0	15,0	37,0	10,0	75,0
	LDL	27	134,4	9,3	123,0	97,0	167,0	64,0	232,0



Figura 11: (A) Distribuição dos níveis de VLDL, colesterol e (B) LDL, colesterol nos grupos de indivíduos com (CO) e sem (SO) obstrução arterial coronariana, na condição de jejum e probabilidade de significância (p) para o teste t na comparação entre os valores médios dos grupos.

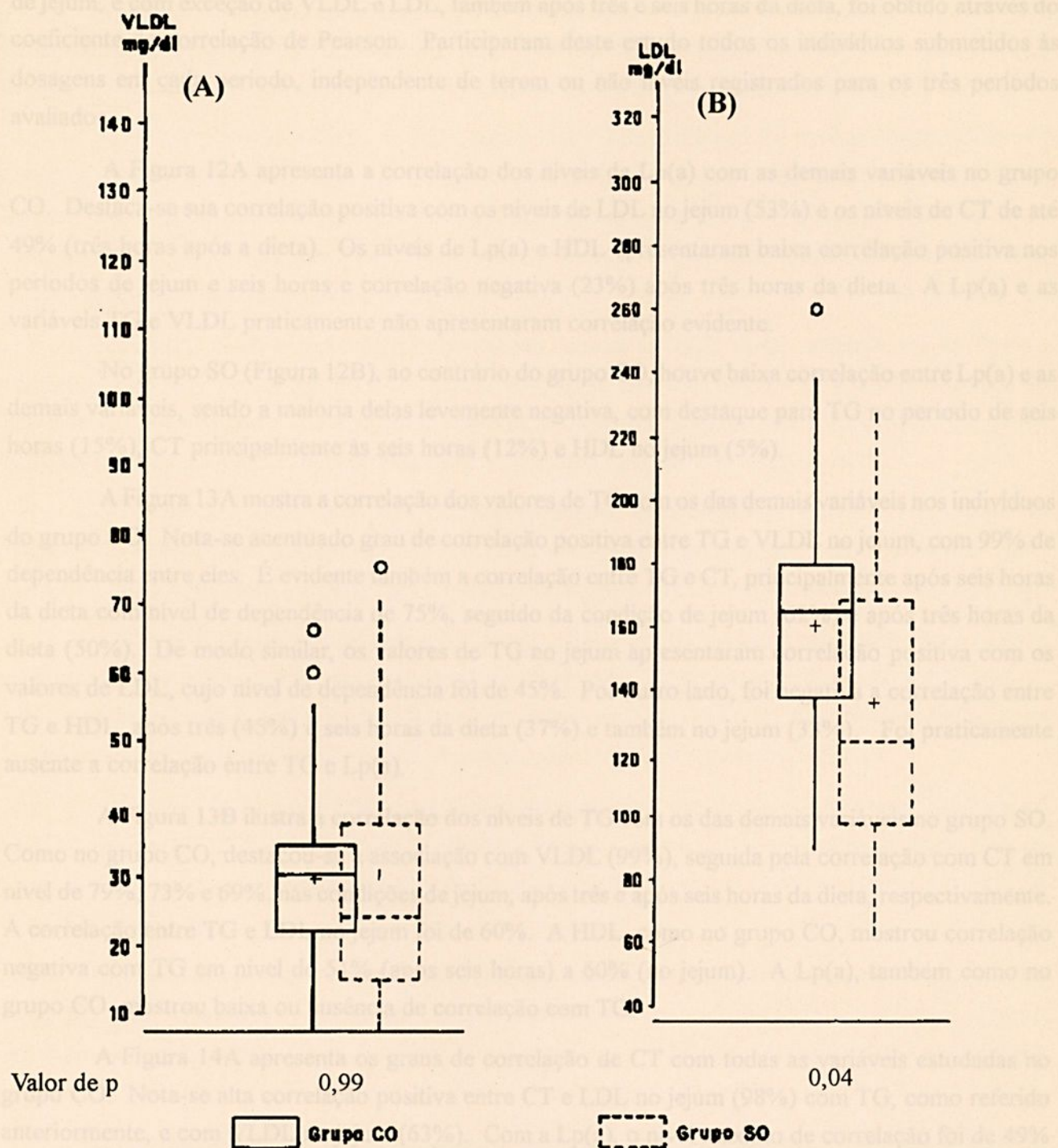


Figura 11: (A) Distribuição dos níveis de VLDL colesterol e (B) LDL colesterol nos grupos de indivíduos com (CO) e sem (SO) obstrução arterial coronariana, na condição de jejum e probabilidade de significância (p) para o teste t na comparação entre os valores médios dos grupos.

3. Correlação entre as Variáveis

O grau de dependência linear entre as variáveis Lp(a), TG, CT, HDL, VLDL e LDL na condição de jejum, e com exceção de VLDL e LDL, também após três e seis horas da dieta, foi obtido através do coeficiente de correlação de Pearson. Participaram deste estudo todos os indivíduos submetidos às dosagens em cada período, independente de terem ou não níveis registrados para os três períodos avaliados.

A Figura 12A apresenta a correlação dos níveis de Lp(a) com as demais variáveis no grupo CO. Destaca-se sua correlação positiva com os níveis de LDL no jejum (53%) e os níveis de CT de até 49% (três horas após a dieta). Os níveis de Lp(a) e HDL apresentaram baixa correlação positiva nos períodos de jejum e seis horas e correlação negativa (23%) após três horas da dieta. A Lp(a) e as variáveis TG e VLDL praticamente não apresentaram correlação evidente.

No grupo SO (Figura 12B), ao contrário do grupo CO, houve baixa correlação entre Lp(a) e as demais variáveis, sendo a maioria delas levemente negativa, com destaque para TG no período de seis horas (15%), CT principalmente às seis horas (12%) e HDL no jejum (5%).

A Figura 13A mostra a correlação dos valores de TG com os das demais variáveis nos indivíduos do grupo CO. Nota-se acentuado grau de correlação positiva entre TG e VLDL no jejum, com 99% de dependência entre eles. É evidente também a correlação entre TG e CT, principalmente após seis horas da dieta com nível de dependência de 75%, seguido da condição de jejum (62%) e após três horas da dieta (50%). De modo similar, os valores de TG no jejum apresentaram correlação positiva com os valores de LDL, cujo nível de dependência foi de 45%. Por outro lado, foi negativa a correlação entre TG e HDL, após três (45%) e seis horas da dieta (37%) e também no jejum (33%). Foi praticamente ausente a correlação entre TG e Lp(a).

A Figura 13B ilustra a correlação dos níveis de TG com os das demais variáveis no grupo SO. Como no grupo CO, destacou-se a associação com VLDL (99%), seguida pela correlação com CT em nível de 79%, 73% e 69%, nas condições de jejum, após três e após seis horas da dieta, respectivamente. A correlação entre TG e LDL no jejum foi de 60%. A HDL, como no grupo CO, mostrou correlação negativa com TG em nível de 51% (após seis horas) a 60% (no jejum). A Lp(a), também como no grupo CO, mostrou baixa ou ausência de correlação com TG.

A Figura 14A apresenta os graus de correlação de CT com todas as variáveis estudadas no grupo CO. Nota-se alta correlação positiva entre CT e LDL no jejum (98%) com TG, como referido anteriormente, e com VLDL no jejum (63%). Com a Lp(a), o nível máximo de correlação foi de 49% às três horas da dieta. A HDL mostrou correlação inversa branda com CT (16%), principalmente após três horas da dieta.

No grupo SO (Figura 14B), o destaque foi para a associação entre os níveis de CT e LDL no jejum (97%), seguida da correlação com TG como no grupo CO. Por outro lado, a correlação entre CT e Lp(a), ao contrário do grupo CO foi praticamente ausente ou com tendência a negativa (3% a 11%).

Como no grupo CO houve correlação negativa entre CT e HDL, porém mais acentuada principalmente no jejum (38%).

A Figura 15A mostra correlação de HDL com as demais variáveis no grupo CO. Nota-se baixa ou ausência de dependência positiva entre elas. Destaca-se a correlação inversa entre HDL e TG, principalmente após três horas da dieta (45%), seguida de Lp(a) apenas no período de três horas (23%).

No grupo SO a correlação de HDL com a maioria das variáveis foi também acentuadamente negativa (Figura 14B) como no grupo CO, com destaque para TG, com coeficientes entre 51% (após seis horas da dieta) e 60% (no jejum), e mais acentuadamente com VLDL no jejum (62%), seguido de LDL no jejum (42%) e CT nos três períodos (38, 32 e 35%). Em relação a Lp(a), praticamente não houve correlação entre seus níveis e os de HDL.

A Figura 16A apresenta o grau de correlação entre os níveis de VLDL no jejum e os das demais variáveis nos indivíduos do grupo CO. Como visto anteriormente, destaca-se o acentuado grau de dependência positiva entre VLDL e TG (99%) e com CT (63%) seguido pela LDL (45%). Por outro lado, foi praticamente ausente a correlação de VLDL com Lp(a) e HDL nesse período.

No grupo SO, assim como no CO, merece destaque a correlação de VLDL no jejum com TG (99%), CT (77%) e LDL (60%) (Figura 15B). Houve correlação inversa de VLDL apenas com HDL (38%). A correlação entre VLDL e Lp(a), assim como no grupo CO foi praticamente ausente no jejum.

A Figura 17A mostra a dependência entre os valores de LDL no jejum e os das demais variáveis no grupo CO. O destaque fica para a correlação positiva com CT (95%), seguido pela Lp(a) (53%). A LDL correlacionou-se positivamente de forma semelhante com CT e VLDL (45%). Houve praticamente ausência de correlação entre LDL e HDL no jejum, com tendência a negativa (4%)

No grupo SO (Figura 17B), nota-se também acentuada correlação positiva entre os níveis de LDL no jejum e CT (97%), seguido de TG (60%) como no grupo CO. Ao contrário do grupo CO, os níveis de LDL no jejum apresentaram correlação negativa (42%) com os níveis de HDL e ausência de correlação com Lp(a).

Em síntese, a Lp(a) merece destaque pelo seu comportamento acentuadamente diferente entre os dois grupos. Enquanto sua correlação com as outras variáveis no grupo CO foi positiva na maioria das vezes, principalmente no jejum, no grupo SO evidenciou-se ausência de correlação ou fraca correlação negativa, principalmente após seis horas da dieta com as variáveis TG e CT.

A correlação positiva com TG e as outras variáveis no grupo CO, ocorreu mais acentuadamente nos períodos de jejum e seis horas, reduzindo-se após três horas da dieta. Por outro lado, no grupo SO, situação semelhante ocorreu para os períodos de jejum e três horas após a dieta, com redução no grau de correlação às seis horas.

Com relação ao colesterol total, de um modo geral, foi acentuada sua correlação com as demais variáveis nos três períodos, principalmente no grupo CO, enquanto que no grupo SO o grau de correlação

mostrou-se levemente reduzido, com destaque para o período de seis horas.

A HDL destacou-se pelo seu acentuado grau de correlação negativa com as demais variáveis, principalmente no grupo SO, sobressaindo-se o período de jejum, enquanto que no grupo CO detectou-se, embora reduzido, grau de correlação positiva entre HDL e algumas variáveis após seis horas da dieta.

A correlação de VLDL no jejum com as demais variáveis, de um modo geral, foi positiva e semelhante ao comportamento de TG em ambos os grupos.

Observou-se para LDL no jejum correlação positiva acentuada com a maioria das variáveis, principalmente no grupo CO, enquanto que o grupo SO mostrou também correlação negativa, principalmente entre LDL e HDL e ausente com Lp(a).

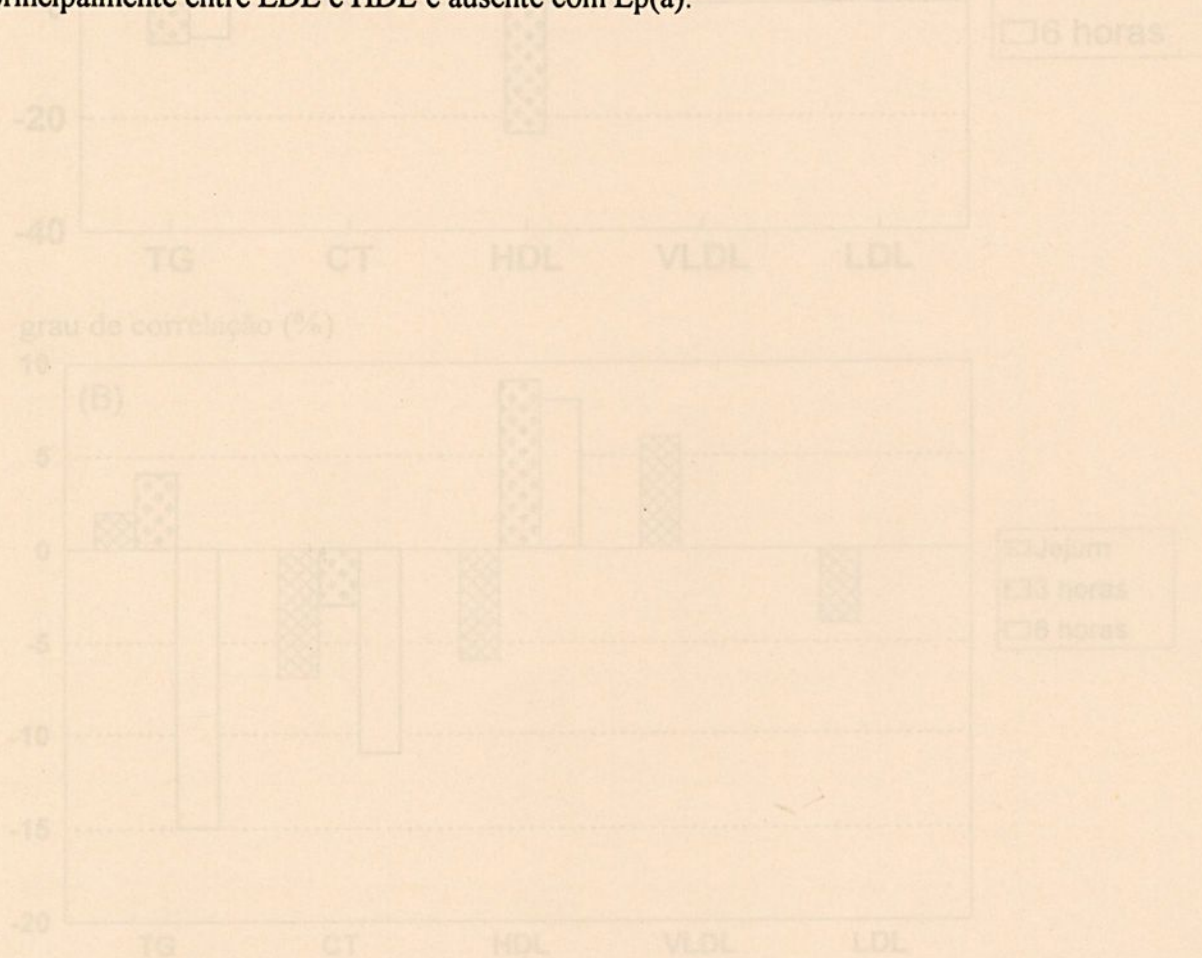


Figura 12: Graus de correlação entre Lp(a) e as variáveis triglicéridos (TG), colesterol total (CT), HDL, LDL e VLDL em (A) indivíduos dos grupos com (CO) e (B) sem obstrução arterial coronariana (SO), considerando a condição de jejum, e com exceção de VLDL e LDL, também os períodos de três e seis horas após a dieta lipídica artificial, calculados pelo coeficiente de correlação de Pearson.

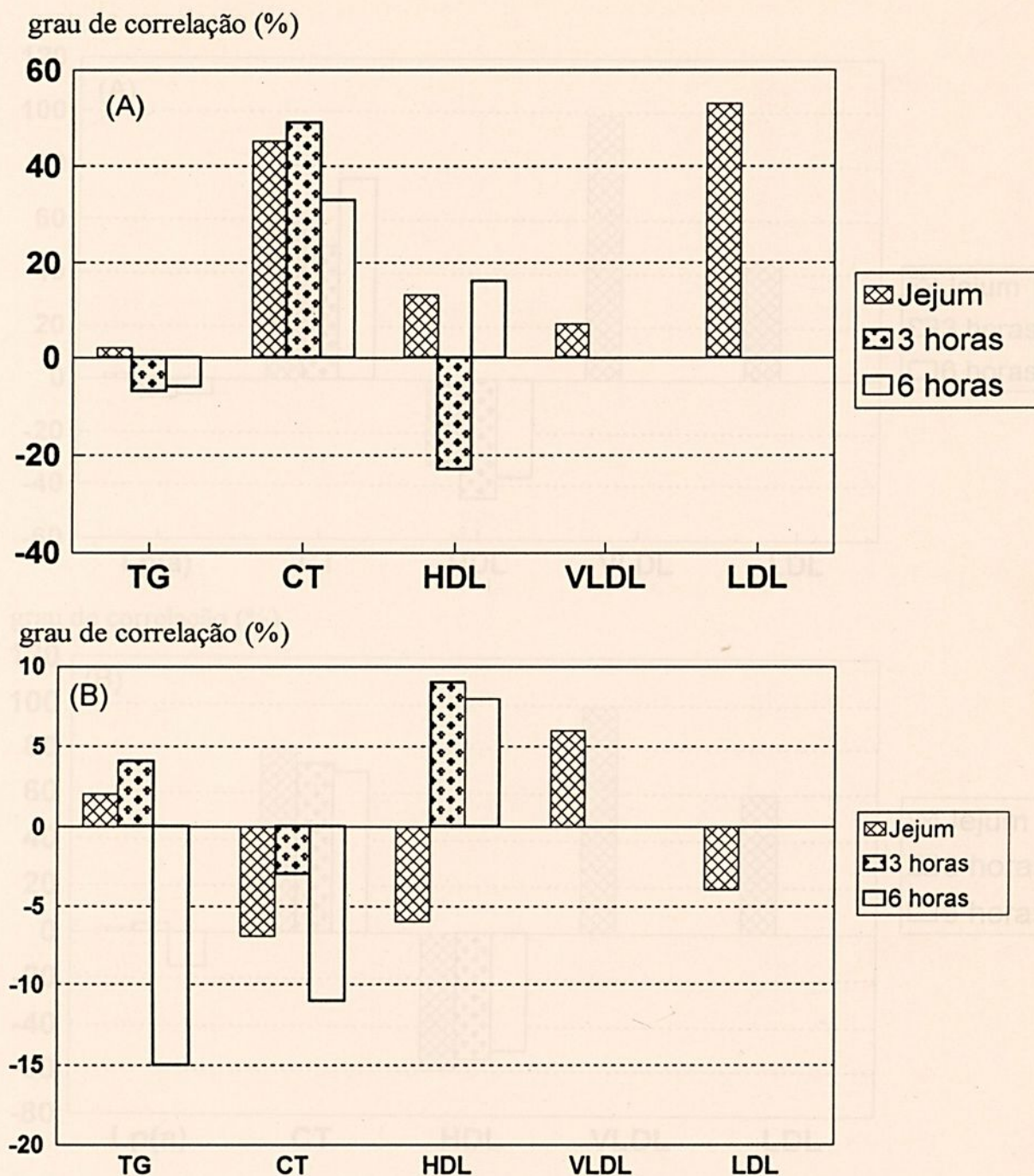


Figura 12: Graus de correlação entre Lp(a) e as variáveis triglicéridos (TG), colesterol total (CT), HDL, LDL e VLDL em: (A) indivíduos dos grupos com (CO) e (B) sem obstrução arterial coronariana (SO), considerando a condição de jejum, e com exceção de VLDL e LDL, também os períodos de três e seis horas após a dieta lipídica artificial, calculados pelo coeficiente de correlação de Pearson.

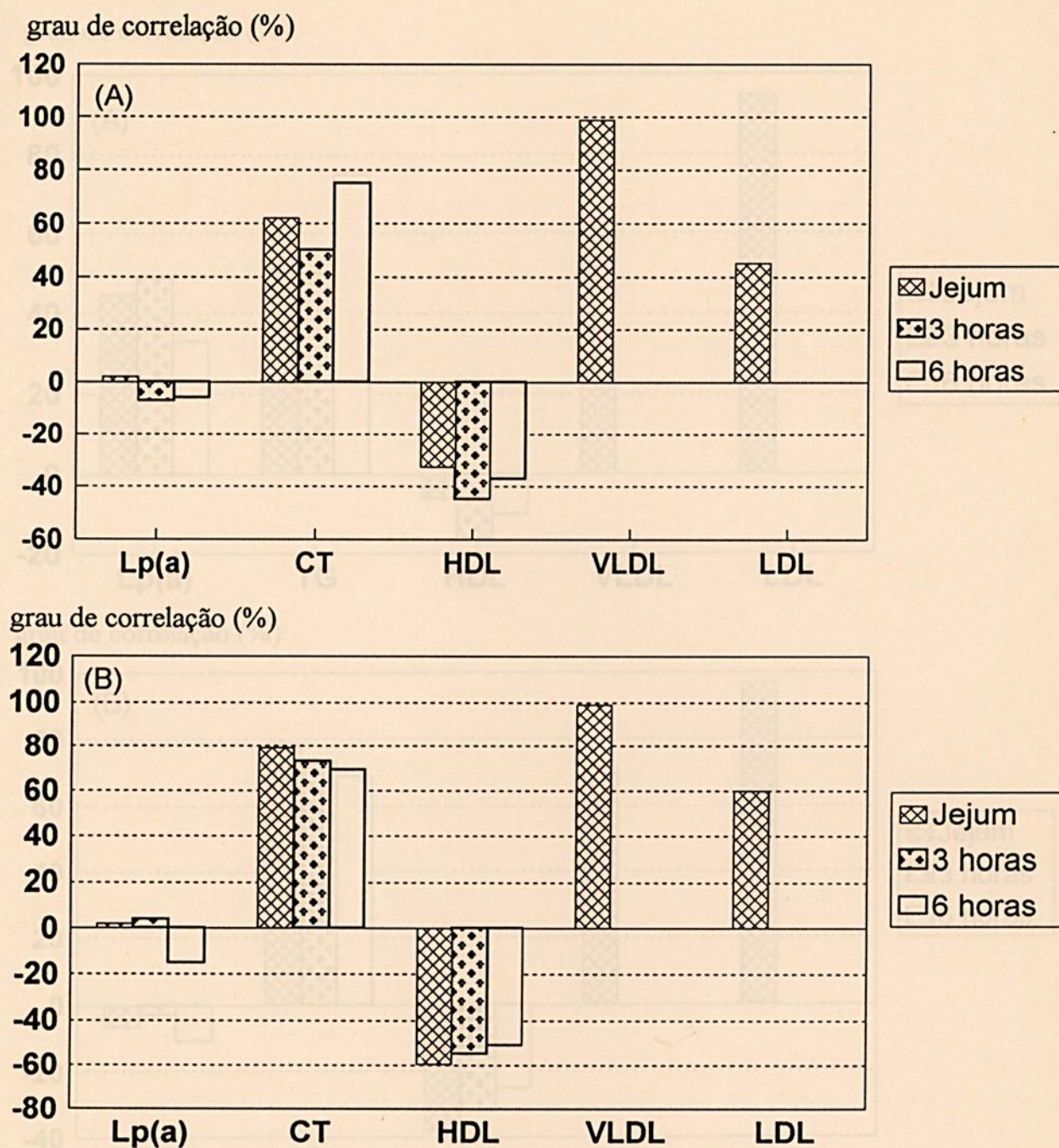


Figura 13: Graus de correlação entre triglicerídeos (TG) e as variáveis colesterol total (CT), HDL, LDL, VLDL e Lp(a) em: (A) indivíduos dos grupos com (CO) e (B) sem (SO) obstrução arterial coronariana, considerando a condição de jejum, e com exceção de VLDL e LDL, também os períodos de três e seis horas após a dieta lipídica artificial, calculados pelo coeficiente de correlação de Pearson.

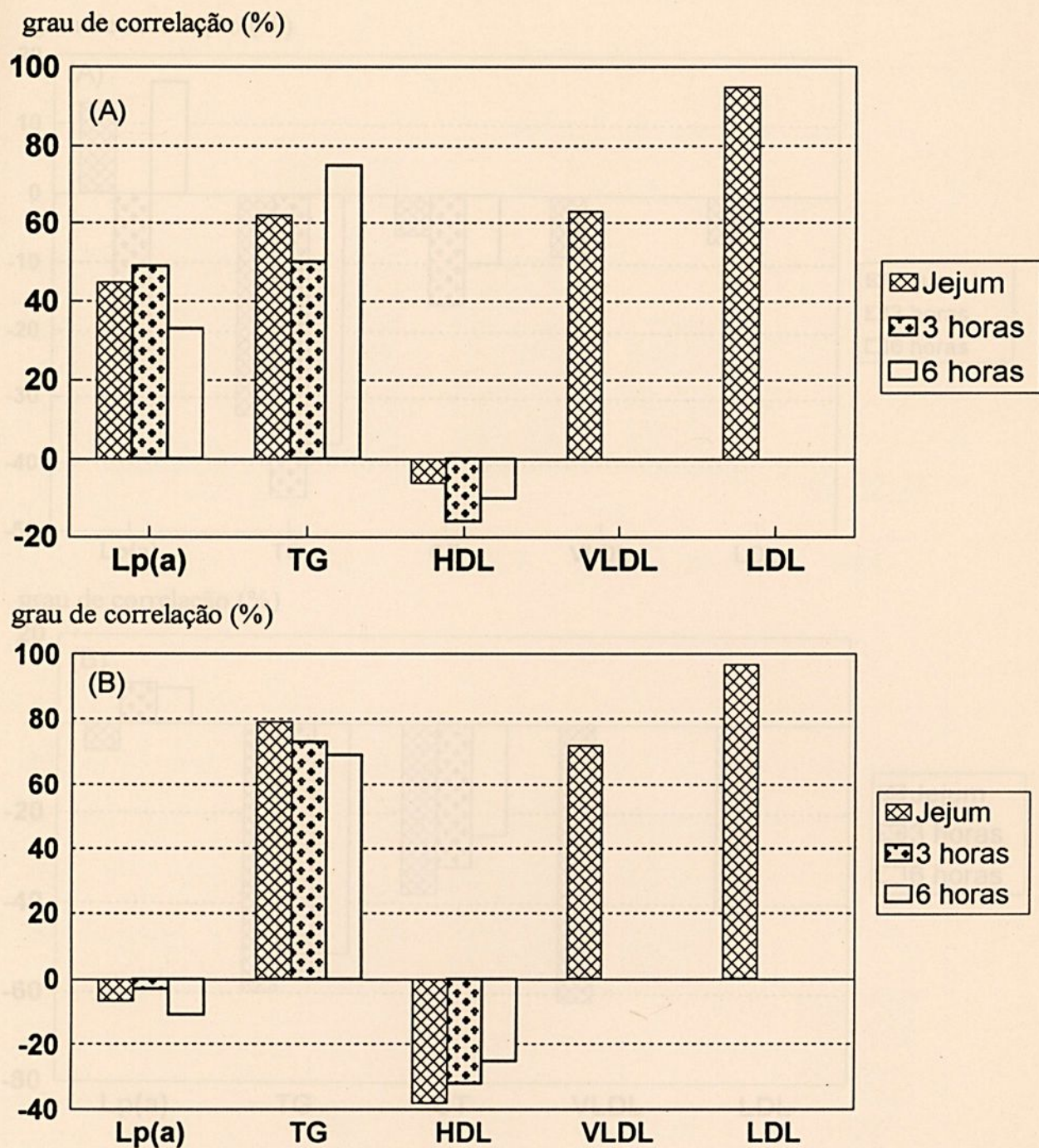


Figura 14: Graus de correlação entre colesterol total (CT) e as variáveis triglicéridos (TG), HDL, LDL, VLDL e Lp(a) em: (A) indivíduos dos grupos com (CO) e (B) sem (SO) obstrução arterial coronariana, considerando a condição de jejum, com exceção de VLDL e LDL, também os períodos de três e seis horas após a dieta lipídica artificial, calculados pelo coeficiente de correlação de Pearson.

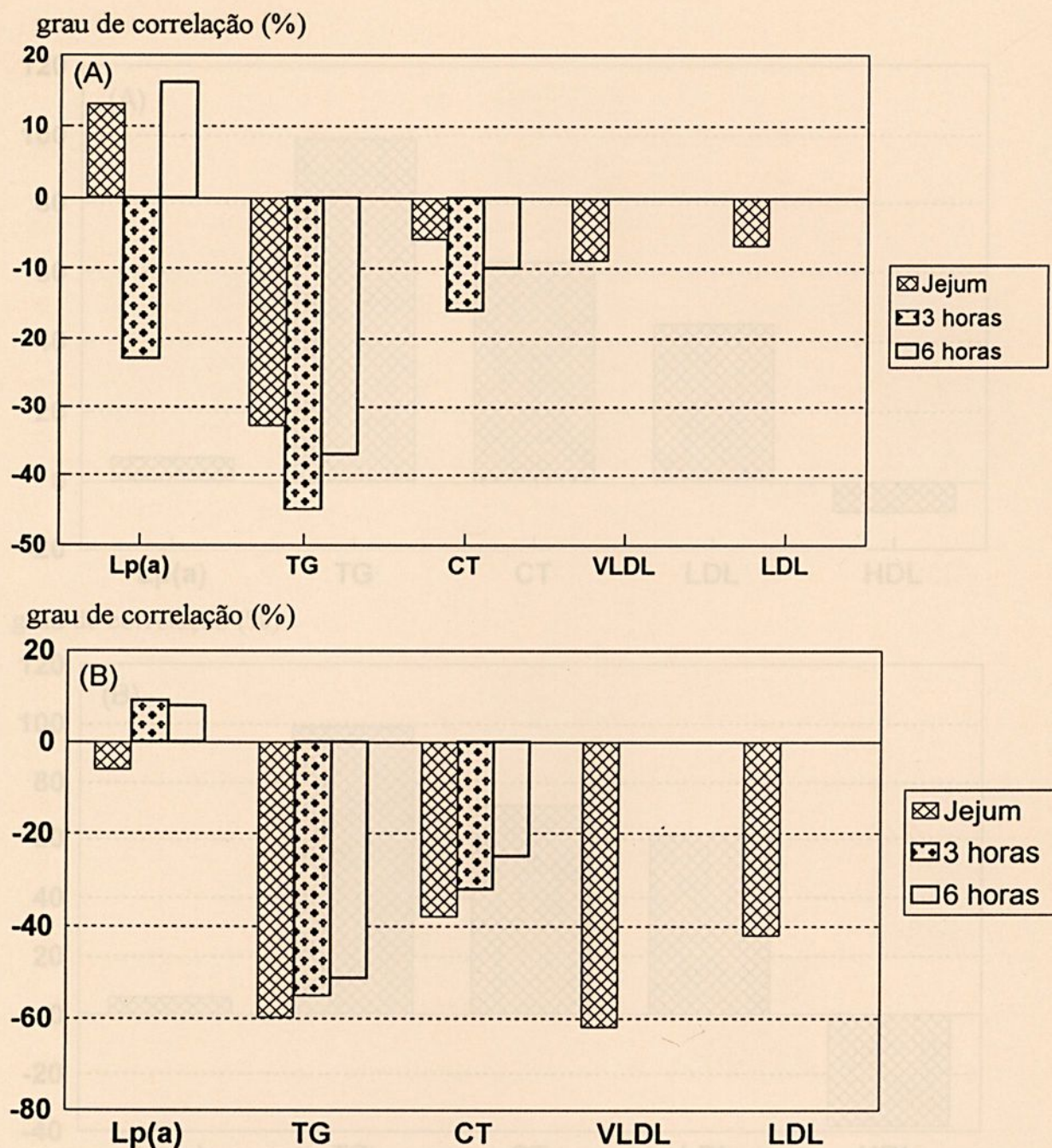


Figura 15: Graus de correlação entre HDL colesterol e as variáveis triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), LDL, VLDL e Lp(a) em: (A) indivíduos dos grupos com (CO) e (B) sem (SO) obstrução arterial coronariana, considerando a condição de jejum, e com exceção de VLDL e LDL, também os períodos de três e seis horas após a dieta lipídica artificial, calculados pelo coeficiente de correlação de Pearson.

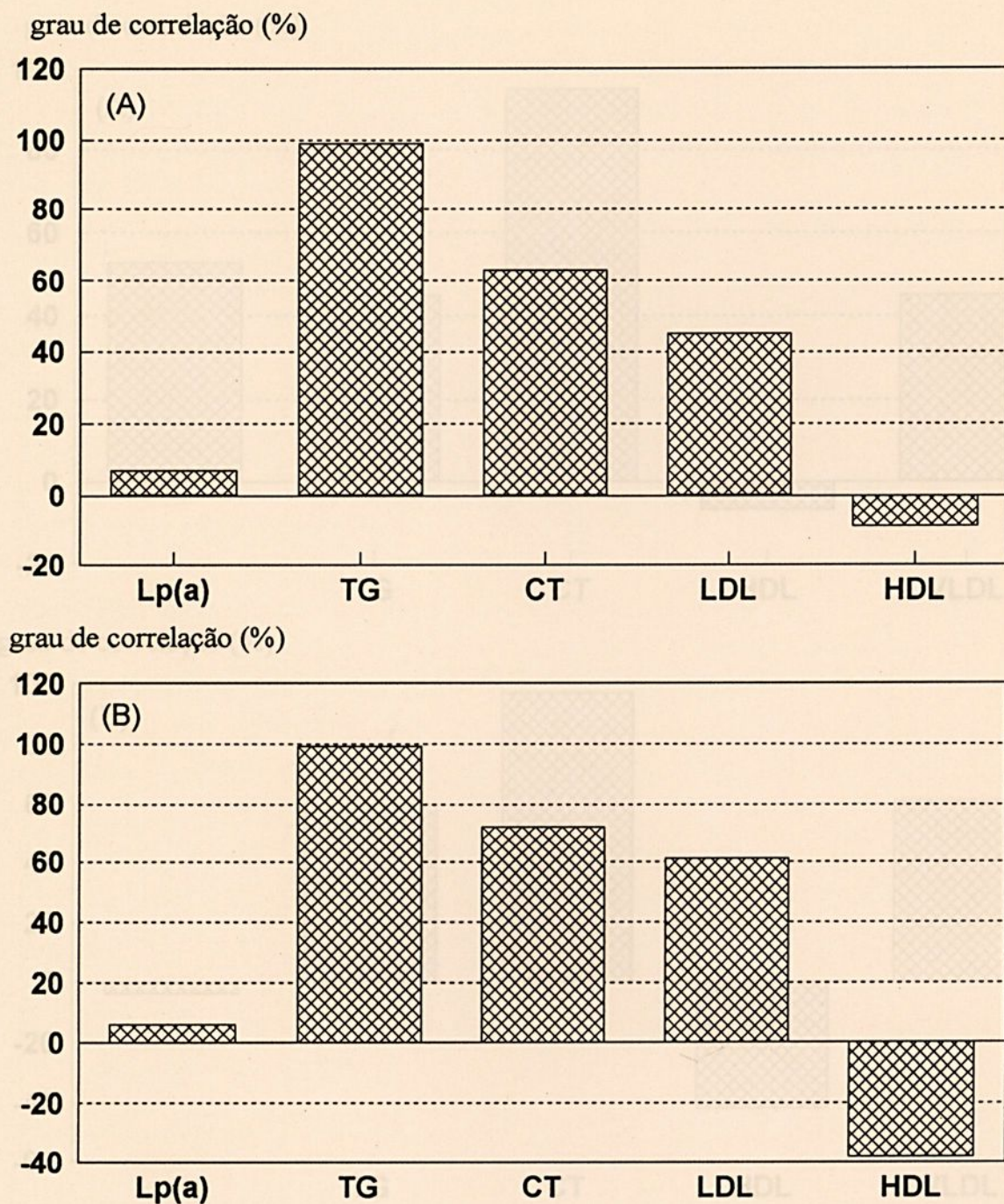


Figura 16: Graus de correlação entre VLDL colesterol e as variáveis triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), HDL, LDL e Lp(a) em: (A) indivíduos dos grupos com (CO) e (B) sem (SO) obstrução arterial coronariana, considerando a condição de jejum calculados pelo coeficiente de correlação de Pearson.

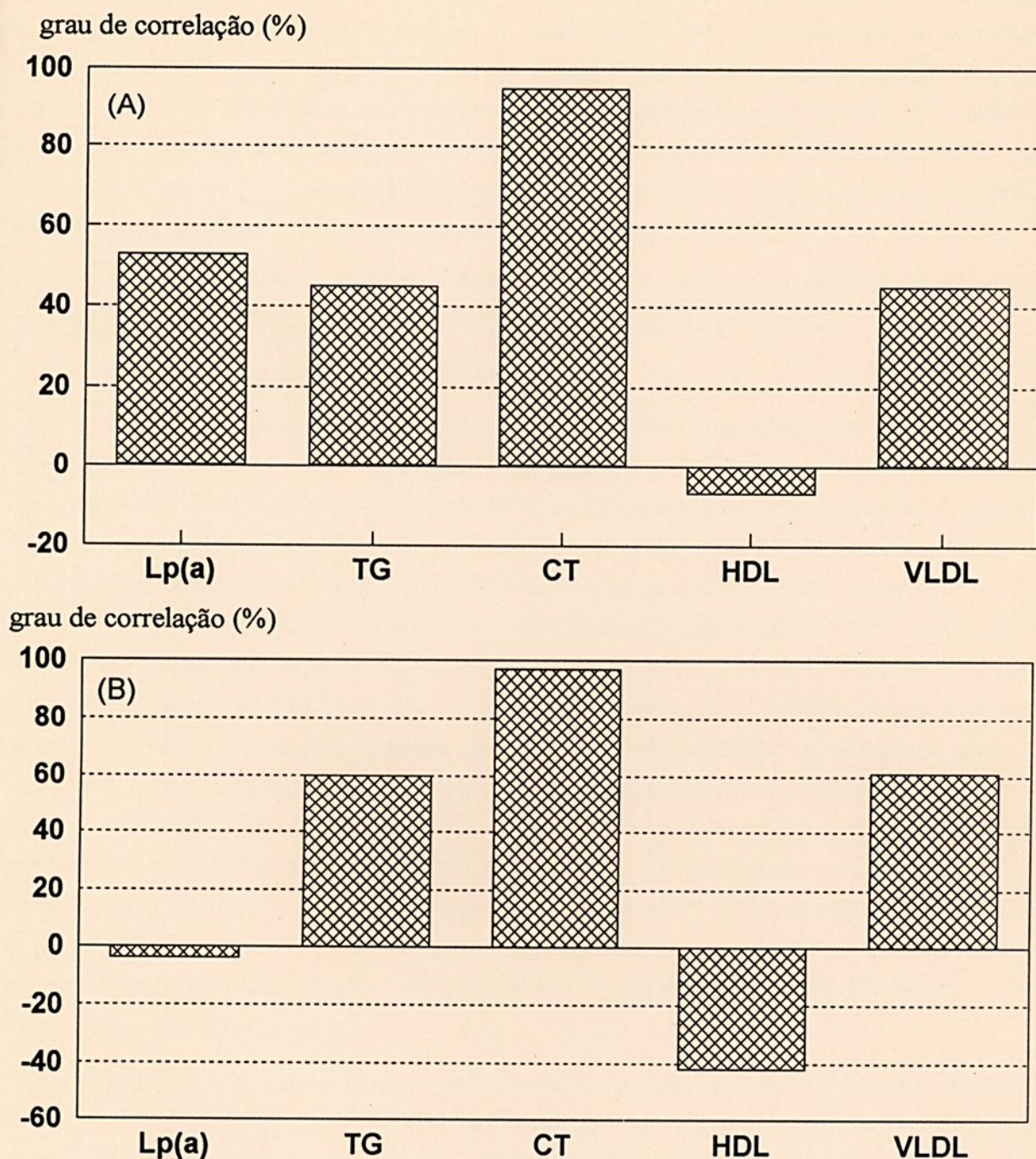


Figura 17: Graus de correlação entre LDL colesterol no jejum e as variáveis triglicérideos (TG), colesterol total (CT), HDL, VLDL e Lp(a) em: (A) indivíduos dos grupos com (CO) e (B) sem (SO) obstrução arterial coronariana, considerando a condição de jejum calculados pelo coeficiente de correlação de Pearson.

O presente estudo teve como objetivo coletar informações sobre o comportamento da Lp(a) nos estados de jejum e pós-prandial para melhor entendimento de sua implicação fisiopatológica em indivíduos com doença arterial coronariana. A associação de apo(a) e remanescentes de quilomicros induzidos pela dieta, detectada por BERSOT *et al.* (1986), sugere que a correlação entre Lp(a) e aterosclerose pode ser mediada, em parte, pelo efeito da apo(a) sobre o metabolismo de quilomicros. Esses autores observaram que dietas ricas em gordura ou colesterol induziam a formação de lipoproteínas com densidade inferior a 1,006 g/ml que eram mais ativas na ligação aos seus receptores em macrófagos do que as partículas de VLDL que no jejum não estão associadas a apo(a).

Foram ainda avaliados os níveis de TG, CT, HDL, VLDL e LDL na condição de jejum e, com exceção de VLDL e LDL, as demais variáveis também no estado pós-prandial.

1. Níveis de Lp(a) em Coronariopatas

A Lp(a) vem sendo associada à doença cardiovascular desde o início da década de 70, quando DAHLEN *et al.* (1972) detectaram frequência elevada de uma banda extra pre-beta em eletroforese de lipoproteínas de indivíduos com angina. Posteriormente, inúmeros estudos através de técnicas qualitativas e quantitativas comprovaram a presença de Lp(a) como fator de risco para aterosclerose. Estudos populacionais revistos por UTERMANN (1989) mostram níveis baixos de Lp(a) em caucasóides, com média entre 15 e 16 mg/dl, sendo que cerca de 5% dos indivíduos apresentam valores menores do que 1 mg/dl. Já em relação aos indivíduos com doença arterial coronariana, é frequente observar níveis elevados de Lp(a). ARMSTRONG *et al.* (1986) detectaram níveis de Lp(a) acima de 5 mg/dl em apenas 40% de indivíduos sem obstrução arterial coronariana, enquanto que no grupo com a doença esse índice foi de 58%, índices estes semelhantes aos observados por VINAGRE (1992), porém para níveis de Lp(a) iguais ou acima de 25 mg/dl. Neste estudo, considerando o amplo intervalo proposto por aqueles autores, essa proporção foi de 30% e 96%, respectivamente, praticamente equivalentes. Níveis acima de 30 mg/dl, valor limite de normalidade neste estudo, foram referidos por ARMSTRONG *et al.* (1986) em apenas 15% dos indivíduos sem a doença, contra 28% daqueles com a doença. Em contrapartida, no presente estudo, essa proporção foi acentuadamente mais elevada com índices de 44% e 72%, respectivamente.

Níveis de Lp(a) entre 20 a 30 mg/dl, presentes em cerca de 25% da população caucasóide, são relacionados ao risco de 2 a 3 vezes maior de desenvolver a doença, independente de outros fatores de risco (DAHLEN *et al.*, 1980; GAVISH *et al.*, 1989; VINAGRE, 1992). Neste estudo, 80% dos indivíduos do grupo CO apresentaram níveis de Lp(a) acima de 20 mg/dl, com nível médio de 70 mg/dl, confirmando a associação entre níveis elevados de Lp(a) e doença arterial coronariana. A

DISCUSSÃO

do grupo SO também apresentaram níveis de Lp(a) acima de 20 mg/dl, com nível médio de 46 mg/dl. Esses índices são acentuadamente elevados para indivíduos sem obstrução arterial coronariana, o que sugere que a maioria deles seja possivelmente portadora de maior risco para o desenvolvimento da doença. Entretanto, para indivíduos normolipidêmicos, ainda é incerto se concentrações elevadas de Lp(a) são fatores de risco significantes. KOSTNER *et al.* (1981) estimaram o risco relativo de 1,3 para

O presente estudo teve como objetivo coletar informações sobre o comportamento da Lp(a) nos estados de jejum e pós-prandial para melhor entendimento de sua implicação fisiopatológica em indivíduos com doença arterial coronariana. A associação de apo(a) e remanescentes de quilomicrons induzidos pela dieta, detectada por BERSOT *et al.* (1986), sugere que a correlação entre Lp(a) e aterosclerose pode ser mediada, em parte, pelo efeito da apo(a) sobre o metabolismo de quilomicrons. Esses autores observaram que dietas ricas em gordura ou colesterol induziam a formação de lipoproteínas com densidade inferior a 1,006 g/ml que eram mais ativas na ligação aos seus receptores em macrófagos do que as partículas de VLDL que no jejum não estão associadas a apo(a).

Foram ainda avaliados os níveis de TG, CT, HDL, VLDL e LDL na condição de jejum e, com exceção de VLDL e LDL, as demais variáveis também no estado pós-prandial.

1. Níveis de Lp(a) em Coronariopatas

A Lp(a) vem sendo associada à doença cardiovascular desde o início da década de 70, quando DAHLEN *et al.* (1972) detectaram frequência elevada de uma banda extra pré-beta em eletroforese de lipoproteínas de indivíduos com angina. Posteriormente, inúmeros estudos através de técnicas qualitativas e quantitativas comprovaram a presença de Lp(a) como fator de risco para aterosclerose. Estudos populacionais revistos por UTERMANN (1989) mostraram níveis baixos de Lp(a) em caucasoídes, com média entre 15 e 16 mg/dl, sendo que cerca de 5% dos indivíduos apresentam valores menores do que 1 mg/dl. Já em relação aos indivíduos com doença arterial coronariana, é freqüente observar níveis elevados de Lp(a). ARMSTRONG *et al.* (1986) detectaram níveis de Lp(a) acima de 5 mg/dl em apenas 40% de indivíduos sem obstrução arterial coronariana, enquanto que no grupo com a doença esse índice foi de 58%, índices esses semelhantes aos observados por VINAGRE (1992), porém para níveis de Lp(a) iguais ou acima de 25 mg/dl. Neste estudo, considerando o amplo intervalo proposto por aqueles autores, essa proporção foi de 80% e 96%, respectivamente, praticamente equivalentes. Níveis acima de 30 mg/dl, valor limite de normalidade neste estudo, foram referidos por ARMSTRONG *et al.* (1986) em apenas 15% dos indivíduos sem a doença, contra 28% daqueles com a doença. Em contrapartida, no presente estudo, essa proporção foi acentuadamente mais elevada com índices de 44% e 72%, respectivamente.

Níveis de Lp(a) entre 20 a 30 mg/dl, presentes em cerca de 25% da população caucasóide, são relacionados ao risco de 2 a 3 vezes maior de desenvolver a doença, independente de outros fatores de risco (DAHLEN *et al.*, 1986; GAVISH *et al.*, 1989; VINAGRE, 1992). Neste estudo, 80% dos indivíduos do grupo CO apresentaram níveis de Lp(a) acima de 20 mg/dl, com nível médio de 70 mg/dl, confirmando a associação entre níveis elevados de Lp(a) e doença arterial coronariana. Além disso, 56% dos indivíduos do grupo SO também apresentaram níveis de Lp(a) acima de 20 mg/dl, com nível médio de 46 mg/dl. Esses índices são acentuadamente elevados para indivíduos sem obstrução arterial coronariana, o que sugere que a maioria deles seja possivelmente portadora de maior risco para o desenvolvimento da doença. Entretanto, para indivíduos normolipidêmicos, ainda é incerto se concentrações elevadas de Lp(a) são fatores de risco significantes. KOSTNER *et al.* (1981) estimaram o risco relativo de 1,8 para

infarto do miocárdio em indivíduos normolipidêmicos com níveis de Lp(a) de 30 mg/dl. GUYTON *et al.* (1985) registraram níveis mais elevados de Lp(a) em uma população de negros normolipidêmicos, comparada a uma população caucasóide, apesar de existir entre os negros baixa incidência de aterosclerose. Curiosamente, as concentrações de LDL nos negros eram inferiores às dos brancos. A perda de aterogenecidade de Lp(a) na população de negros foi atribuída por ARMSTRONG *et al.* (1986) aos níveis baixos de LDL. Este estudo detectou sete (28%) indivíduos normolipidêmicos no grupo SO com níveis de Lp(a) acima da normalidade, com nível máximo de 86 mg/dl. Por outro lado, no grupo CO, apenas um indivíduo era normolipidêmico, inclusive com nível normal de Lp(a).

O nível médio de Lp(a) no jejum no grupo CO, com 93% de indivíduos do sexo masculino (idade média de 51 anos), mostrou-se (57,6 mg/dl) semelhante ao observado por VINAGRE (1992), em um grupo de mulheres coronariopatas (57 mg/dl). No referido estudo, o nível médio por homens coronariopatas foi 38 mg/dl e os grupos controles apresentaram níveis médios inferiores a 30 mg/dl para ambos os sexos, comparáveis ao do grupo SO (29,4 mg/dl). A idade média dos indivíduos do estudo citado foi de 59 anos, o que significa que as mulheres estavam em menopausa, caso em que os níveis de Lp(a) se apresentam mais elevados. Nessa fase, os níveis reduzidos de Lp(a) são relacionados ao hormônio feminino estrogênio, que provocaria o desacoplamento do complexo apo-B-100-apo(a) de Lp(a), reduzindo em 50% os níveis plasmáticos de Lp(a) e aumentando em 30% a formação de LDL (VINAGRE, 1992, para referências).

LOBO *et al.* (1992) sugeriram que a Lp(a) tem um maior valor preditivo para doenças cardiovasculares no sexo feminino. Esses autores detectaram níveis médios de Lp(a) mais elevados (53 mg/dl) em mulheres com infarto do miocárdio em comparação aos homens nessa situação (15,3 mg/dl). O estilo de vida, como a prática de exercícios, e o tratamento com estrogênio foram parâmetros considerados em associação com os níveis de Lp(a) em mulheres de 40 a 55 anos. O exercício físico apresentou decréscimo de 2,5% sobre a Lp(a), que consiste em um efeito mínimo, não significativo. Por outro lado, o tratamento com estrogênio permitiu redução de até 31,7% no nível de Lp(a). Entretanto, isso não lhe conferia a capacidade de reduzir o risco de doença cardiovascular, tendo em vista que a redução acentuada do nível de Lp(a) foi detectada apenas em pacientes que já tinham níveis baixos de Lp(a).

Há referência ainda de que pacientes infartados com idade máxima de 50 anos apresentaram níveis significativamente mais elevados de Lp(a) do que pacientes infartados idosos (ALBERS *et al.*, 1977). Além disso, detectou-se associação acentuada entre níveis elevados de Lp(a) e maior número de lesões coronarianas em homens jovens (DAHLEN *et al.*, 1986). Esses achados concordam com os dados do grupo CO com níveis médios elevados de Lp(a). Neste grupo, a idade dos indivíduos variou de 38 a 65 anos, com média de idade de 51 anos. Apenas duas mulheres eram também participantes do grupo, com idades de 48 e 49 anos.

Entretanto, há referências, embora escassas, que negam a associação da Lp(a) com a doença arterial coronariana. JAUIHANEN *et al.* (1991) observaram nível médio de Lp(a) levemente mais

elevado em indivíduos com doença arterial coronariana em participantes do estudo de Helsinki, porém sem diferenças significativas quando comparado ao grupo controle, isto é, 33,6 mg/dl contra 25,3 mg/dl, respectivamente. Para justificar esses achados, os autores sugeriram algumas hipóteses como a estocagem do material por longo período e as técnicas empregadas nas dosagens. Contudo, níveis semelhantes ao do grupo controle foram observados também por outros autores em grupos de indivíduos saudáveis na mesma faixa etária, o que excluiria a hipótese de problemas na estocagem. A natureza prospectiva do estudo também foi citada, pois os níveis de Lp(a) poderiam ser relacionados a sobrevivência de indivíduos com infarto do miocárdio, o que não foi comprovado. Considerou-se ainda fenótipos de Lp(a) sem relação com aterogênese que, embora associados com níveis elevados de Lp(a), não seriam fator de risco para doença arterial coronariana.

Um dos problemas na discussão das informações da literatura é a variedade de técnicas empregadas na avaliação dos níveis de Lp(a), que torna difícil a comparação de parâmetros quantitativos entre amostras diferentes e estudos com protocolos específicos. Inicialmente, os níveis de Lp(a) eram determinados por eletroforese de lipoproteínas, sendo esta técnica semiquantitativa substituída por procedimentos quantitativos imunológicos. Entre eles destacam-se: radioimunoensaio (RIA = radiimmunoassay, ALBERS *et al.*, 1977; JAUHIAINEN *et al.*, 1991), imunodifusão radial (RID = radial immunodiffusion, BOYER *et al.*, 1990; SOUTAR *et al.*, 1991; TYRRELL *et al.*, 1992; CRAIG & LEDUE, 1992), imunoensaio associado a enzima (ELISA = enzima-linked immunoassay, FLESS *et al.*, 1989; CRAIG & LEDUE, 1992) e imunoeletroforese (HOEFLER *et al.*, 1988).

Outros detalhes metodológicos são também importantes. Os resultados ora apresentados, por exemplo, foram obtidos a partir de amostras estocadas a -20°C por até três meses, submetidas a dosagens por teste RIA, com resultado positivo para todos os indivíduos. O período de estocagem, portanto, foi inferior ao limite de seis meses, testado por JAUHIAINEN *et al.* (1991) em amostras de soro estocadas também a -20°C e submetidas a dosagens por RIA, sem diferença significativa entre os valores obtidos nas amostras após quatro dias e após seis meses de coleta.

Para BOYER *et al.* (1990), a diferença entre as dosagens de Lp(a) pelas diversas técnicas poderia ser explicada tecnicamente pela dosagem conjunta de apo(a) e plasminogênio. A própria homologia entre a estrutura primária de apo(a) e do plasminogênio pode propiciar reação cruzada entre anticorpos usados nos procedimentos de dosagens e o plasminogênio do plasma. Isso resultaria em dosagem associada de apo(a) e plasminogênio, superestimando o nível de Lp(a). Nesse caso, esses autores sugeriram que os anticorpos sejam testados para reação cruzada com o plasminogênio.

FLESS *et al.* (1989) chamam atenção quanto ao termo mais apropriado para resultados quantitativos de Lp(a). Geralmente, esses dados são expressos em termos de toda a massa da lipoproteína. Entretanto, isso requeriria a determinação de sua massa, o que não é feito. Portanto, esses resultados deveriam ser expressos em termos da proteína de Lp(a), a apo(a).

Para cada fenótipo existe uma grande heterogeneidade nos valores de Lp(a), intra e

interpopulações, com concentrações de Lp(a) variando de 0,2 a 200 mg/dl no plasma humano (GAVISH *et al.*, 1989). No presente estudo, ambos os grupos apresentaram heterogeneidade acentuada nos níveis de Lp(a), correspondente a variação de 3 a 100 mg/dl no grupo CO e 2 a 126 mg/dl no grupo SO. Nos estudos populacionais revistos por UTERMANN (1989), nos quais os níveis de Lp(a) em caucasóides eram baixos, o alelo do tipo Lp(a)^B era raro, enquanto que o alelo Lp(a)^{S4} responsável por concentrações baixas de Lp(a) era o mais freqüente. Níveis de Lp(a) bem baixos foram detectados em chineses, com valor médio de 7mg/dl, justificando a freqüência extremamente alta do alelo Lp(a)^{S4} registrada nessa população. Por outro lado, concentrações mais elevadas foram observadas em populações de indianos e sudaneses, com níveis médios de Lp(a) de 20 e 45 mg/dl, respectivamente. Médias elevadas de Lp(a) plasmático foram registradas também em populações de negros americanos e africanos, com aumento de até duas vezes comparado ao nível de Lp(a) de populações caucasóides (MARANHÃO & PILEGGI, 1990 para referências). Nesse caso, os níveis elevados de Lp(a) registrados estão associados provavelmente a freqüência mais elevada dos alelos B, S1 e S2.

A respeito das concentrações de Lp(a) e seus respectivos fenótipos, UTERMANN *et al.* (1989) detectaram, em um grupo controle para hipercolesterolemia familiar, o fenótipo B associado a nível médio elevado de Lp(a) de 61,7 mg/dl e o fenótipo S1 a 34,4 mg/dl, enquanto que níveis inferiores a 30 mg/dl foram relacionados aos fenótipos S2 (24,5 mg/dl), S3 (10,2 mg/dl) e S4 (5,7 mg/dl). Valores comparáveis a esses foram observados também por KRAFT *et al.* (1988) e BOERWINKLE *et al.* (1989) em grupos de indivíduos saudáveis. Considerando que a maioria (72%) dos indivíduos do grupo CO deste estudo apresentou níveis de Lp(a) acima de 30 mg/dl, com nível médio de 57,6 mg/dl, pode-se especular que as isoformas B e S1 poderiam representar seu fenótipo de Lp(a). Por outro lado, o grupo SO, embora com nível médio de Lp(a) de 29,4 mg/dl, mostrou mais freqüentemente níveis baixos de Lp(a), com 52% dos indivíduos desse grupo apresentando níveis abaixo de 30 mg/dl, correspondente a nível médio de 11 mg/dl. Isso sugere a presença das isoformas S3 e S4, considerando que 44% desses indivíduos apresentaram níveis variando de 2 a 19 mg/dl, com média de 8 mg/dl, contra apenas 20% no grupo CO. No entanto, isso é apenas uma avaliação especulativa diante da insuficiência de dados para discussão mais ampla. Tendo em vista a relação entre concentrações de Lp(a) e isoformas de apo(a) e a associação de níveis elevados de Lp(a) e o processo aterogênico, é de interesse detectar nesses indivíduos as isoformas de apo(a), que poderiam ser usadas na avaliação do risco de doença arterial coronariana.

Todavia, a relação entre o tipo de apo(a) e a concentração de Lp(a) não é tão simples como parece. BOERWINKLE *et al.* (1989), em estudo avaliativo da contribuição dos fenótipos de apo(a) na variação normal de lípideos, referiram-se à grande variabilidade de concentrações de Lp(a) associada a isoforma do tipo S2. Os autores sugeriram que esse tipo específico de apo(a) pode estar envolvido com tal variabilidade, porque a classe fenotípica S2 contém indivíduos que são homozigotos S2/S2 e heterozigotos S2/O. Além disso, o alelo S2 pode ser heterogêneo em nível molecular, ou ainda, a heterogeneidade pode ser causada por algum outro fator que modifica o efeito do alelo S2. Por fim, a variabilidade permanente nos níveis de Lp(a) pode ser explicada pela presença de outros locos gênicos

ou, ainda, pela imensurável heterogeneidade do loco apo(a). Com base em estudos moleculares foi possível detectar uma correlação entre a massa molecular de apo(a) e o *kringle* IV, presente em sua estrutura. A ampla heterogeneidade do tamanho de apo(a) e, conseqüentemente, no nível de Lp(a) reflete uma diferença no número de repetições do *kringle* IV. Assim sendo, pode-se esperar diferenças no tamanho do RNAm entre indivíduos com diferentes isoformas no plasma, com variação de 10 a 14 Kb, sendo que alguns apresentam duas espécies de RNAm (UTERMANN, 1989). Apesar dos níveis de Lp(a) estarem sob reconhecido controle genético, há dificuldade em se quantificar a variabilidade genética atuante em nível de 40 a 98% sobre a variabilidade dos níveis de Lp(a) no plasma (HASSTEDT & WILLIAMS, 1986; BOERWINKLE *et al.*, 1989; BOERWINKLE & HIXSON, 1990). Além do loco da apo(a), existem outros fatores genéticos afetando essas lipoproteínas, determinando sua expressão no plasma, como alterações no sítio de ligação da apo(a) com apoB-100 (McLEAN *et al.*, 1987; BROWN & GOLDSTEIN, 1987), no receptor de LDL (UTERMANN *et al.*, 1989) além da apoB-100 que parece associada a integridade da Lp(a) (HEGELE *et al.*, 1991). Muitos polimorfismos foram identificados nos genes das apolipoproteínas e seus receptores, alguns deles associados com risco aumentado de infarto do miocárdio (HEGELE *et al.*, 1986; VISVIKIS *et al.*, 1993). Mais de 20 mutações já foram descritas envolvendo o gene receptor de LDL, que determinam a expansão da doença arterial coronariana em indivíduos com hipercolesterolemia familiar (SOUTAR *et al.*, 1991, para referências), e possivelmente colaboram para a diversificação das lipoproteínas que apresentam em sua estrutura a apoB-100.

A apoB-100 é um dos ligantes do receptor B,E, que é identificado como moléculas altamente específicas na superfície das células receptoras de LDL (GOLDSTEIN & BROWN, 1974; BROWN *et al.*, 1986; BROWN & GOLDSTEIN, 1975; 1986). Pelo fato da Lp(a), assim como a LDL, manter a apoB-100 em sua estrutura, é possível que sua alteração interfira em ambas as lipoproteínas. Entretanto, a apoB-100 não parece ser o determinante primário de Lp(a), tendo em vista que indivíduos, mesmo com perda total de apoB, apresentaram apo(a) circulante (GREGG *et al.*, 1988).

VISVIKIS *et al.* (1993) sugerem que a associação entre polimorfismo de apoB e nível de Lp(a) seja o resultado de uma relação coincidente entre dois fatores de risco, independentes para a aterosclerose. A concentração alta de Lp(a) é um preditivo independente e significativo da doença arterial coronariana, associada a nível aumentado de LDL ou reduzido de HDL. Todavia, a diferença entre a Lp(a) e essas lipoproteínas é que os níveis de Lp(a) são fortemente influenciados pelo material hereditário.

Por outro lado, em estudos de populações, observou-se associações significativas entre polimorfismo de apoB e níveis de Lp(a), além de CT e LDL. VISVIKIS *et al.* (1993) detectaram polimorfismos de apoB, identificados como alelo inserção (INS) e alelo deficiente (DEL). O alelo DEL determina a ausência de aminoácidos, que poderia alterar a hidrofobicidade da partícula. Conseqüentemente, haveria alteração na velocidade da translocação de apoB do citoplasma até o retículo endoplasmático, alterando a secreção de apoB nos hepatócitos na forma de LDL e Lp(a). A freqüência alta desse alelo entre indivíduos com alto risco de doença arterial coronariana sugere sua contribuição para a prevalência dessa doença em populações.

Em síntese, está confirmado que o risco relativo de infarto do miocárdio aumenta significativamente em indivíduos com altas concentrações de Lp(a). ARMSTRONG *et al.* (1986) detectaram risco de 2,7 vezes maior de doença arterial coronariana em indivíduos com Lp(a) acima de 30 mg/dl. UTERMANN (1989) estimou que concentrações de Lp(a) acima de 50 mg/dl e níveis altos de LDL aumentam em 6 vezes o risco da doença arterial coronariana prematura. No presente estudo, a maioria dos indivíduos (80%) do grupo CO com nível significativamente elevado de Lp(a), quando comparado ao grupo SO, mostrou também nível elevado de LDL, o que ocorreu em menor frequência (17%) no grupo SO. Esse grupo, apesar de apresentar nível médio na faixa de normalidade, a maioria dos indivíduos tinha níveis acima de 20 mg/dl, tornando-se um possível fator de risco para doença arterial coronariana. Além disso, confirmou-se também a acentuada heterogeneidade dos níveis de Lp(a) em ambos os grupos, que poderia ser analisada em estudos futuros com base nas isoformas de apo(a).

2. Associação da Lp(a) com Outros Fatores de Risco

Vários fatores de risco associados a doença arterial coronariana foram detectados em frequências elevadas nos indivíduos ora analisados. Destacaram-se tabagismo (89%), hipertensão arterial (86%) e sedentarismo (79%), com frequências significativamente maiores no grupo CO, e obesidade. Índices inferiores para algumas dessas variáveis foram registrados em outros estudos com indivíduos coronariopatas de 59 a 70 anos, correspondentes a 51 a 65% de fumantes e 50 a 53% de hipertensos (VINAGRE, 1992; POLANCZYK *et al.*, 1993). Frequências ainda mais baixas foram também observadas entre indivíduos coronariopatas de 40 a 60 anos, correspondentes a 42% de fumantes e 26% de hipertensos (ARMSTRONG *et al.*, 1986).

A condição clínica dos indivíduos participantes deste estudo justificou o tratamento medicamentoso, ao qual muitos estavam expostos. A maioria deles encontrava-se sob tratamento com antiagregante plaquetário, além de antagonistas de cálcio, vasodilatadores, β -bloqueadores, cardiotônicos, diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e antiarrítmicos para alguns deles. Há referência de que o uso de β -bloqueadores no tratamento da hipertensão, utilizado por 29% e 18% dos indivíduos dos grupos CO e SO, respectivamente, pode alterar o perfil lipídico interferindo nos níveis de HDL (GOTO, 1984) e TG (MESSERLI, 1993). Há indicação ainda de que o efeito de β -bloqueadores é mais acentuado em pacientes com hipertrigliceridemia, nos quais a própria remoção lenta de lipoproteínas ricas em TG parece determinar sua elevação (DURRINGTON, 1990). Entre os indivíduos deste estudo, apenas três do grupo CO e dois do grupo SO apresentaram níveis de TG elevados com variação máxima de 322 a 436 mg/dl. Quanto aos diuréticos, empregados também no tratamento de hipertensão, podem causar redução (TARTAGNI, 1988) ou aumento leve nos níveis plasmáticos de TG e, em extensão menor, nos níveis de CT, além de VLDL e LDL (AMES, 1986). Entretanto, apenas dois (7%) indivíduos do grupo CO e quatro (14%) do grupo SO faziam uso desse tipo de medicamento na época do estudo. Os vasodilatadores antagonistas de cálcio, os vasodilatadores de ação direta e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, administrados para 61%, 39% e 7% dos indivíduos do grupo CO e 18%,

7% e 21% do grupo SO, respectivamente, não parecem agir sobre as lipoproteínas séricas, ou podem, aparentemente, ter efeitos favoráveis, como a elevação de HDL colesterol (DURRINGTON, 1990, para referências). Enquanto os níveis de TG, CT, VLDL, LDL e HDL podem estar expostos à ação de alguns dos medicamentos mencionados acima, isso não tem sido registrado para Lp(a) (HOFF *et al.*, 1988; OSHIMA *et al.*, 1991).

A hipertensão arterial, observada em 86% dos indivíduos do grupo CO e em 58% do grupo SO, na investigação dos antecedentes familiares dos participantes deste estudo, mostrou-se mais freqüentemente na mãe (50%), seguida do pai (25%), em ambos os grupos. O mesmo ocorreu para a doença coronariana, com destaque novamente para a mãe no grupo CO (40%). Nesse caso associam-se fatores genéticos com herança do tipo poligênica autossômica dominante e ambientais (GLUECK *et al.*, 1985, para referências). Os níveis de pressão arterial em crianças são correlacionados com os de seus pais, sendo mais intimamente associados entre mãe-criança do que pai-criança. Os irmãos adultos, embora nem sempre compartilhem ambientes comuns, também revelam correlações significativas de pressão sangüínea (LEVINE & LEWY, 1976; SCHROTT *et al.*, 1979). Com relação a esse fator de risco, no grupo CO, considerando apenas as concentrações elevadas, ambos os indivíduos com e sem hipertensão tinham níveis elevados de Lp(a) com concentração média em torno de 75 mg/dl. No grupo SO, o nível médio, foi maior (60 mg/dl) nos hipertensos, quando comparado aos não hipertensos (46 mg/dl).

A obesidade, fator de risco importante para a hipertensão, foi observada no presente estudo em cerca de 50% dos indivíduos de ambos os grupos que apresentavam também hipertensão. Há sugestões de que o controle da obesidade reduziria em 48% e 28% os índices de hipertensão nos indivíduos caucásios e negróides, respectivamente (BURNS *et al.*, 1989; para referências). Neste estudo não foi observada diferença significativa entre a freqüência de obesidade nos grupos CO e SO, em concordância com os resultados de VINAGRE (1992) em situação semelhante. É provável que a assistência médica que os indivíduos de ambos os grupos vinham recebendo já algum tempo, justifique, em parte, esse resultado. Principalmente nos indivíduos do grupo CO, que pela própria condição da doença, provavelmente se encontravam mais estimulados a desenvolver hábitos mais saudáveis. Notou-se, nesse caso, que 79% dos indivíduos reduziram a ingestão de alimentos gordurosos quando cientes da gravidade de sua doença, contra 43% do grupo SO. Entretanto, o índice de obesidade foi semelhante nos dois grupos (50% e 47%, respectivamente).

Considerando-se os níveis de Lp(a), indivíduos do grupo CO não obesos tinham níveis levemente mais elevados (64,2 mg/dl), quando comparados aos dos obesos (51,1 mg/dl). No grupo SO ambos os indivíduos tinham níveis médios de Lp(a) semelhantes (28 mg/dl). No entanto, houve acentuada diferença entre os indivíduos do grupo SO quando considerou-se apenas os níveis elevados de Lp(a) para obesos (71,7 mg/dl) e não obesos (44,9 mg/dl). É necessário, para conclusões, o estudo de maior número de indivíduos.

A obesidade encontra-se intimamente relacionada aos níveis séricos de lipídeos. Estudos que

avaliaram a distribuição de tecido adiposo no corpo mostraram relação estatisticamente significativa entre obesidade abdominal e níveis de lipídeos e lipoproteínas plasmáticas (FOSTER *et al.*, 1987; BARAKAT *et al.*, 1988; LANDIN *et al.*, 1989; SKODOVA *et al.*, 1992), valores de pressão arterial (BAUMGARTNER *et al.*, 1987; GILLUM, 1987), tabagismo (SHIMOKATA *et al.*, 1989) e redução do metabolismo de carboidratos (GILLUM, 1987), além de revelar valores preditivos de morbidade e mortalidade, comparado a quantidade total de gordura. Há concordância de que a obesidade abdominal aumenta o risco da doença cardiovascular (BJORNTORP, 1990; SKODOVA *et al.*, 1992). Esse efeito, segundo VAGUE *et al.* (1989), é mediado por doenças metabólicas e/ou por modulação de alguns fatores de coagulação.

O sedentarismo, identificado pela ausência de atividade física, também foi um dos fatores de destaque neste trabalho, principalmente entre os indivíduos do grupo CO. Durante a entrevista realizada com os participantes deste estudo, notou-se a preocupação atual da maioria deles, com destaque novamente para os indivíduos do grupo CO, em exercer atividades físicas necessárias para sua melhor qualidade de vida. Entretanto, alguns se sentiam limitados ou debilitados para exercícios físicos. Isso, certamente, contribuiu para a frequência tão elevada (86%) de sedentarismo no grupo CO comparado ao SO (46%). Índices elevados de sedentarismo também foram referidos na literatura por VINAGRE, 1992, que encontrou valores semelhantes para ambos os grupos (89% e 80%, respectivamente) e ausência de correlação entre esse fator e Lp(a). Neste estudo, o grupo CO apresentou níveis semelhantes de Lp(a) para indivíduos sem ou com atividades físicas (em torno de 55 mg/dl), o mesmo ocorreu no grupo SO (cerca de 30 mg/dl).

Análises multivariadas revelaram relação significativa entre ausência de atividade física e doença arterial coronariana, como fator independente, com magnitude semelhante conferida à hipertensão, dislipidemia ou tabagismo. Estudos com seguimento de 17 a 20 anos confirmaram o risco 1,4 vezes maior de desenvolver a doença arterial coronariana ajustado a idade, em homens sedentários com consumo menor que 40 kcal/semana (FARMER & GOTTO, 1992). Os prováveis mecanismos fisiológicos responsáveis pela associação entre estilo de vida e lipídeos séricos podem ser via lipase hepática e lipase lipoprotéica (TAO *et al.*, 1992). Acredita-se que obesidade, cigarro, álcool e exercício físico alteram essas enzimas atuantes no metabolismo de lipídeos (NIKKILA *et al.*, 1978). Todavia, inúmeros autores consideram a Lp(a) como um preditor independente da doença arterial coronariana, sem correlação com fatores de risco como hipertensão, obesidade e sedentarismo (KOSTNER *et al.*, 1981; VINAGRE, 1992; TYRREL *et al.*, 1992).

Por outro lado, níveis reduzidos de Lp(a) foram detectados em presença de alto consumo de álcool, isto é, ingestão de mais de 200 g por dia em vários anos, justificando provavelmente o baixo risco de aterosclerose nesses indivíduos (MARTH *et al.*, 1982). A maioria dos indivíduos de ambos os grupos ora estudados revelou-se não praticante desse hábito. Entretanto, o consumo elevado de cigarros no passado foi acentuadamente mais freqüente entre os indivíduos do grupo CO (24%) comparado ao grupo SO (6%). O mesmo ocorreu para a duração do hábito de fumar, com 16% dos indivíduos do

grupo CO classificados no período de 6 a 15 anos, em face de 6% para o grupo SO, embora no período acima de 15 anos as frequências tenham sido semelhantes.

Apesar do número reduzido de indivíduos distribuídos nas três classes, de acordo com o consumo de cigarros, há resultados interessantes. Observou-se no grupo CO nível médio de Lp(a) levemente mais acentuado entre os indivíduos com consumo elevado (88,6 mg/dl), seguido de consumo médio (78,0 mg/dl) e pouco (61,6 mg/dl). No grupo SO, os níveis médios de Lp(a) foram semelhantes nos subgrupos referentes a consumo pouco (39,0 mg/dl, apenas um indivíduo) e médio (40,0 mg/dl). Apenas um indivíduo foi identificado com consumo elevado (26 mg/dl). Quanto a duração do hábito de fumar, tanto no grupo CO como no SO, os níveis médios de Lp(a) mais elevados foram referentes ao grupo com mais de 15 anos de consumo (78,2 e 53,0 mg/dl, respectivamente), embora o período de cinco anos no grupo CO, com apenas três indivíduos, também mostrou nível médio elevado (75,3 mg/dl). Todavia, entre os indivíduos que nunca fumaram, níveis de Lp(a) tão elevados quanto 61 mg/dl (grupo CO) e 58,2 mg/dl (grupo SO) também foram observados. Para ambas as análises, considerou-se apenas níveis de Lp(a) igual ou acima de 30 mg/dl. Entretanto, vale para essa variável a mesma restrição mencionada para obesidade, isto é, impossibilidade de conclusão devido ao tamanho reduzido das amostras. Alguns estudos mostraram associação entre níveis elevados de Lp(a) e esse hábito, mas isso não foi confirmado pela maioria deles (ARMSTRONG *et al.*, 1986, para referências; VINAGRE, 1992).

Em populações chinesas, TAO *et al.* (1992) detectaram associação positiva entre o hábito de fumar e níveis de colesterol total e LDL para os homens e entre esse hábito e níveis de triglicerídeos e a relação CT/HDL em ambos os sexos. Os níveis de HDL encontraram-se associados negativamente ao número de cigarros consumidos. Isso explica o risco 4 vezes maior de desenvolver a doença, encontrado entre os fumantes de consumo acentuado, em face de 2 vezes para os de consumo leve. O nível médio de HDL do grupo CO, com maior número de fumantes, mostrou-se significativamente reduzido, fora do limite de normalidade, comparado ao do grupo SO. No estudo "PROCAM", o tabagismo revelou-se também como o fator de risco prevalente entre os participantes (15 a 20%) (LANGMAN *et al.*, 1987). O estudo de Oslo, envolvendo homens hipercolesterolêmicos de alto risco, mostrou que, enquanto a mudança alimentar para hábitos mais saudáveis reduziu em dois terços a incidência da doença arterial coronariana, a retirada do cigarro contribuiu para o terço restante (HJERMANN *et al.*, 1981; STONE *et al.*, 1987; GIANINI, 1989). Do mesmo modo, VINAGRE (1992) também detectou acentuada associação entre tabagismo e a doença, entretanto, em indivíduos com níveis médios normais de TG (182 ± 95 mg/dl) e levemente elevados de CT (227 ± 47 mg/dl), comparáveis aos deste estudo.

Há referências ainda de níveis elevados de Lp(a) associados a aterosclerose cervical, infarto cerebral (KOLTRINGER & JURNGENS, 1985; MURAI *et al.*, 1986), doença vascular periférica (TOMATIS *et al.*, 1972; TYRRELL *et al.*, 1992; GROVES *et al.*, 1993) e angina (DAHLEN *et al.*, 1974; BERG *et al.*, 1974). No grupo CO, 93% dos indivíduos apresentaram angina, desses, 74% tinham níveis de Lp(a) acima de 30 mg/dl. No entanto, no grupo SO, 57% acusaram presença de angina, sendo que apenas 38% deles apresentaram também nível elevado de Lp(a). Além desses, outros

fatores como o tipo de lesão, identificada por localizada ou difusa e a extensão da doença avaliada pela soma das obstruções também foram associados à doença (VINAGRE, 1992). No presente estudo, detectou-se níveis mais elevados de Lp(a) no subgrupo com grau de obstrução maior ou igual a 50% em uma artéria (85,5 mg/dl), seguido de três (73,5 mg/dl) e duas (67,5 mg/dl), quando comparado ao grau de obstrução menor que 50% (56,5 mg/dl). Nesse caso, foram considerados apenas valores de Lp(a) maiores ou iguais a 30 mg/dl, valor referido como limite máximo de normalidade, o que reduziu a heterogeneidade dos dados. Com isso, procurou-se investigar a frequência de níveis elevados de Lp(a) em ambos os grupos, considerando o tipo de lesão obstrutiva coronariana. É importante observar que os subgrupos eram pequenos, não permitindo conclusões a esse respeito.

Concentrações de Lp(a) acima de 30 mg/dl também foram observadas em indivíduos com hipercolesterolemia familiar. HUGHES & MENDELSON (1990) detectaram, nesse caso, níveis elevados de Lp(a) em 70% dos indivíduos com essa doença, contra 40% entre aqueles com doença arterial coronariana, comparado a 30% do grupo controle. MBEWU *et al.* (1991), investigando a prevalência de concentrações elevadas de Lp(a), também observaram aumento no nível médio de Lp(a) (26,5 mg/dl) nos descendentes de indivíduos com hipercolesterolemia familiar, quando comparado ao nível de Lp(a) de pacientes coronariopatas não afetados por essa doença (13,7 mg/dl). Entretanto, esses últimos apresentaram concentrações de Lp(a) um pouco mais elevadas do que os normolipidêmicos (10 mg/dl). Os autores concluíram que as concentrações de Lp(a) eram elevadas como consequência da hipercolesterolemia herdada. Sustentaram ainda que os níveis altos de Lp(a) podem ser considerados como um sinal clínico da doença. Esses achados, associados a correlação altamente significativa entre Lp(a) e grau de ateromatose de artérias carótidas em heterozigotos para hipercolesterolemia familiar (TATO *et al.*, 1993), tornaram a Lp(a), além de fator preditivo dessa doença, importante também na avaliação de prognóstico de aterosclerose em carótida nesses pacientes. Desse modo, o nível de Lp(a) parece ser um fator determinante para diagnóstico.

Em síntese, neste estudo o grupo CO mostrou tendência à associação entre níveis médios elevados de Lp(a) e grau de obstrução maior do que 50% independente do número de artérias afetadas, nível de LDL, presença de angina e tabagismo. No grupo SO, houve tendência à associação entre níveis elevados de Lp(a) e hipertensão e obesidade. Entretanto, o tamanho reduzido dos subgrupos analisados não permite conclusões.

3. Avaliação dos Efeitos da Dieta - Teste sobre os Níveis de Lp(a)

Os indivíduos participantes deste estudo, após jejum prolongado, foram submetidos a uma dieta líquida rica em lipídeos (67,8%) representados principalmente por ácidos graxos saturados (58,9%) e colesterol (505 mg/1000 kcal), administrada em uma única dose. Justifica-se a escolha desse tipo de dieta por seu efeito conhecido de induzir alterações nos níveis séricos de lipoproteínas e lipídeos. Alterações importantes ocorrem na concentração de colesterol das lipoproteínas e no metabolismo de triglicerídeos após uma dieta gordurosa. Isso é motivo de preocupação, considerando-se que

aproximadamente 40% do teor calórico ingerido diariamente em dietas ocidentais é obtido na forma de lipídeos (TSO & FUJIMOTO, 1991).

O grupo CO apresentou, nos três períodos do estudo, níveis médios significativamente mais elevados de Lp(a), quando comparado ao grupo SO. Todavia, a variação nos níveis de Lp(a) pós-prandial não foi significativa em relação ao jejum, embora, houvesse uma tendência, após três horas da dieta, à redução dos níveis de Lp(a) nos grupos CO (46,9 mg/dl) e SO (27,4 mg/dl) comparados ao jejum (59,4 e 29,4 mg/dl, respectivamente). Após seis horas, o nível médio de Lp(a) não se alterou em comparação ao jejum (59,4 mg/dl e 57,6 mg/dl no grupo CO, 29,4 mg/dl nos dois períodos no grupo SO). Além disso, não se observou qualquer valor limite de jejum que determinasse alteração pós-prandial nos níveis de Lp(a).

Avaliações prévias de Lp(a) no estado pós-prandial, sendo a maioria com indivíduos saudáveis, também não detectaram associação entre efeito da dieta e nível sérico de Lp(a). Na década de 70, ALBERS *et al.* (1975) encontraram constância nos níveis de Lp(a) em três indivíduos com níveis alterados de apoB, em resposta a medicamentos e/ou dieta administrados por um dia ou por quatro meses. Entretanto, detectaram também um indivíduo exposto a dieta normal por 10 semanas, com aumento de 50% no nível de Lp(a), variando de 40 para 64 mg/dl, embora sem correlação com alterações nos níveis de apoB. Situação semelhante foi observada em um indivíduo do grupo CO, que de 61 mg/dl passou para o nível de Lp(a) de 103 mg/dl após seis horas da dieta, isto é, apresentou um aumento de 69% no nível de Lp(a). Esse indivíduo era infartado e já havia sido submetido a cirurgia de revascularização coronariana. Entretanto, enquanto era atendido em consulta médica, pouco antes da segunda coleta do material para estudo, o paciente apresentou um quadro anginoso e foi medicado. Além disso, fez uso de medicamento anti-hipertensivo logo após a ingestão da dieta.

Os episódios agudos podem afetar os níveis de Lp(a) aumentando sua produção e/ou reduzindo sua remoção. A síntese e secreção poderiam justificar o aumento, visto que as proteínas de fase aguda estão presentes em níveis elevados após horas ou dias de lesões agudas dos tecidos ou inflamações. Do mesmo modo, o ácido siálico, presente na Lp(a), também é freqüentemente localizado em proteínas de fase aguda. Uma possível explicação nesse caso seria a participação da Lp(a) na recuperação do tecido lesado (MAEDA *et al.*, 1989). Flutuações de Lp(a) foram detectadas também em gestantes e em fase pós-parto (ZECHNER *et al.*, 1986).

Algumas investigações já demonstraram que a composição dos ácidos graxos da dieta a longo prazo pode afetar os níveis de Lp(a). HORNSTRA *et al.* (1991) detectaram que o óleo de palma reduz em 10% a concentração sérica de Lp(a) em seis semanas de dieta lipídica. Para SPADY & DIETSCHY (1985), é possível que a atividade do receptor de LDL seja relacionada ao tipo de gordura ingerida. Foi sugerido um aumento na permeabilidade da membrana celular diante da ingestão de gorduras poli-insaturadas, refletindo no aumento da eficiência da reciclagem do receptor e/ou do seu agrupamento em regiões específicas da membrana. De outro modo, gorduras saturadas poderiam reduzir o número de receptores modificando os eventos de síntese ou pós-síntese da proteína receptora de LDL e possivelmente

influenciando a concentração de Lp(a), tendo em vista que alteração no gene do receptor de LDL apresentou efeito altamente significativo sobre níveis de Lp(a) (UTERMANN *et al.*, 1989).

A dieta lipídica oferecida aos participantes deste estudo era rica em ácidos graxos saturados (58,9%). Porém, ácidos graxos insaturados também foram acrescentados, correspondente a 25,6% dos lipídeos. Nesse caso, os ácidos graxos monoinsaturados foram representados pelo ácido oléico e os poli-insaturados pelo ácido linoléico. Sabe-se que esses ácidos graxos mantêm os níveis de Lp(a) e reduzem os níveis plasmáticos de CT e LDL, quando administrados durante algumas semanas (NESTEL *et al.*, 1992). Uma série de estudos realizados por MENSINK *et al.* (1992) revelou efeitos distintos de ácidos graxos nas formas isoméricas “cis” e “trans”, nos níveis séricos de Lp(a) de indivíduos normolipidêmicos, sugerindo que dietas ricas em ácidos graxos trans-monoinsaturados podem aumentar os níveis séricos de Lp(a). O fenômeno da isomeria geométrica surge quando a cadeia de hidrocarboneto de um ácido graxo contém uma dupla ligação, determinando seu estado menos estável. A maioria dos ácidos graxos insaturados é encontrada na forma do isômero menos estável “cis” e raramente como isômero “trans”, sua forma mais estável (CONN & STUMPF, 1980).

Para BROWN *et al.* (1991), é possível que ocorram pequenas alterações de Lp(a) após dieta lipídica que, no entanto, não são observadas devido a baixa variabilidade intraindividual e analítica. Eles detectaram pequenas variações nos níveis de Lp(a) em indivíduos submetidos por 12 semanas a quatro dietas lipídicas, com teor calórico de 40% e diferentes concentrações de gordura e colesterol. Evidenciou-se níveis médios de Lp(a) com tendência a redução, diante de dieta com pouco colesterol. Essa tendência à variação nos níveis de Lp(a) no estado pós-prandial também foi observada no presente estudo, mas apenas no período de três horas após a dieta. Entretanto, quando se considerou os períodos de três e seis horas juntos, notou-se em ambos os grupos que cerca de 50% dos indivíduos apresentaram nível levemente elevado de Lp(a) na fase pós-prandial, contra cerca de 10% que permaneceram com o mesmo nível de jejum por todo o estudo e cerca de 40% que apresentaram nível reduzido de Lp(a). Considerou-se, nesse caso, a variação dos níveis de três e seis horas em conjunto, devido a presença de diferenças não significativas entre eles. Esses índices são concordantes aos registrados por BROWN *et al.* (1991), em investigação que utilizou dieta também rica em gordura saturada e colesterol. Entretanto, enquanto o presente estudo observou apenas as variações pós-prandiais, o outro foi realizado com seguimento de 12 semanas.

Investigando mais diretamente os efeitos da dieta sobre os níveis de Lp(a) e as isoformas de apo(a), RAINWATER *et al.* (1989) realizaram inicialmente um estudo com 16 baboons adultos submetidos a cinco dietas diferentes, por seis semanas. Entretanto, mesmo diante de dietas tão diversificadas, com variação nas quantidades de colesterol e gordura provenientes de óleo de milho ou banha, não detectaram diferença estatisticamente significativa entre os níveis de Lp(a). Em contrapartida, em estudo com maior número de animais tratados por sete semanas com dieta lipídica rica em colesterol e gordura saturada (40% de calorias), observaram aumento médio significativo de 11% para níveis de Lp(a), no entanto, inferior aos aumentos dos níveis de CT (77%), VLDL, LDL (97%) e apoB (28%). Para os

autores, a ausência de diferença significativa nos níveis de Lp(a) observada no primeiro experimento pode ser reflexo do tamanho pequeno da amostra, frente à variação de idade e diversificação da dieta. Eles concluíram que os fenótipos das isoformas de apo(a) e os níveis de Lp(a) são essencialmente herdados e que suas concentrações são influenciadas apenas levemente pela dieta lipídica.

Embora os fenótipos de apo(a) não tenham sido analisados neste estudo, a variação não acentuada nos níveis de Lp(a) pós-prandial evidencia que a resposta da Lp(a) à dieta foi independente de sua concentração basal, determinada pelas isoformas de apo(a). KREMPLER *et al.* (1979) demonstraram que as concentrações de Lp(a) são determinadas mais pela síntese do que por sua remoção. Isso sugere que os processos de síntese, montagem e secreção de Lp(a) são associados com a estrutura de apo(a), como determinado por UTERMANN *et al.* (1987).

Em síntese, a análise do perfil dos níveis de Lp(a) no jejum e na fase pós-prandial confirmou a pequena alteração nos níveis de Lp(a) ao longo do estudo, além da acentuada variação nos níveis de Lp(a), o que era esperado, considerando principalmente o grande polimorfismo genético dessa lipoproteína (UTERMANN *et al.*, 1987). Todavia, no grupo CO, houve tendência a aumento no nível médio de Lp(a) seis horas após a dieta, quando comparado ao grupo SO, que nesse período apresentou nível médio semelhante ao do jejum. A variação não significativa nos níveis de Lp(a), na fase pós-prandial mesmo diante de acentuada heterogeneidade nos níveis, sugere ausência de efeito dos fenótipos de apo(a) nessa fase, em ambos os grupos, concordante com a escassa literatura sobre o assunto.

4. Avaliação dos Níveis Séricos de Triglicerídeos e Colesterol no Jejum e no Estado Pós-Prandial

Os participantes deste estudo apresentaram no jejum níveis médios de TG e VLDL normais, enquanto os níveis médios de CT e LDL mostraram-se alterados. Todas as variáveis apresentaram níveis mais elevados no grupo CO, mas só os níveis de CT foram significativamente diferentes. É provável que o descontrole da alimentação e o estilo de vida justifiquem os níveis médios alterados de CT e LDL, também no grupo SO, cujos indivíduos possivelmente não se encontravam tão comprometidos com seu quadro clínico quanto os do grupo CO.

Curiosamente, VINAGRE (1992) detectou nível médio elevado de TG apenas no grupo de indivíduos sem obstrução arterial coronariana, embora o grupo com a doença apresentasse valor médio próximo ao limite superior. Nesse caso, não foi encontrada diferença significativa entre ambos os grupos. Níveis médios normais de TG e VLDL e/ou alterados de CT e LDL, em indivíduos com e sem doença arterial coronariana, também foram observados por outros autores (ARMSTRONG *et al.*, 1986; GROOT *et al.*, 1991; DA LUZ *et al.*, 1990). MURAI *et al.* (1986) detectaram semelhanças dos níveis de CT entre um grupo controle saudável e outro com várias doenças, mas sem doenças vasculares ateroscleróticas. Entretanto, esses níveis mostraram-se significativamente reduzidos quando comparados aos do grupo com doença arterial coronariana.

O estudo realizado por REARDON *et al.* (1985), sobre lipoproteínas preditoras da gravidade

da doença arterial coronariana, revelou resultados interessantes. Detectou-se que, enquanto as concentrações de LDL e apoB associaram-se à gravidade dessa doença em homens em nível de 22%, os níveis de TG foram correlacionados às mulheres, em nível de 16%. Nesse caso, não foi observada correlação entre HDL e a gravidade da doença, porém, essa associação ficou no limite de significância quando se considerou o grupo total e apenas as mulheres. Por outro lado, estudos da Clínica Mayo detectaram correlação positiva entre os níveis de HDL, CT, peso e tabagismo e a gravidade da doença em mulheres, enquanto nos homens detectou-se correlação positiva entre idade e níveis de LDL (HOLME *et al.*, 1981).

Neste estudo, todos os indivíduos do grupo CO com obstrução maior ou igual a 50% em três artérias apresentaram níveis alterados de LDL, contra 67% e 73% deles com o mesmo grau de obstrução em duas e uma artéria, respectivamente. No entanto, o nível médio mais elevado de LDL foi observado em portadores de obstrução de uma artéria (190 mg/dl), seguido de duas artérias (178 mg/dl), em uma artéria em grau de obstrução menor ou igual a 50% (169 mg/dl) e por último três artérias com obstrução maior ou igual a 50% (149 mg/dl). Desse modo, há sugestão apenas de relação entre grau de obstrução e níveis de LDL independente do número de artérias afetadas. Todavia, esses índices foram obtidos a partir de um número reduzido de indivíduos (Tabela 2). Esses resultados são, portanto, concordantes aos estudos que relacionam a presença clínica da doença coronariana ao aumento do nível de LDL e a redução de HDL.

Os níveis plasmáticos de colesterol, especificamente níveis de LDL colesterol, foram identificados em estudos epidemiológicos como um dos fatores de risco principais para o desenvolvimento de doença arterial coronariana em ambos os sexos, incluindo os idosos. Principalmente os estudos de "Framingham", "Multiple Risk Factor Intersection Trial" e "British Regional Heart Study" esclareceram que o nível de colesterol é um fator independente preditivo da doença arterial coronariana. O aumento de 1% no colesterol associa-se com aproximadamente 2% de aumento no risco da doença (RIFKIND, 1990, para referências).

O HDL, também fator de risco independente, é inversamente relacionado à doença. No presente estudo, no jejum, os níveis de HDL do grupo CO apresentaram-se significativamente reduzidos, em comparação aos do grupo SO, como detectado por outros autores (GROOT *et al.*, 1991). Entretanto, outros estudos observaram níveis normais de HDL em grupos de indivíduos com e sem a doença, embora com vantagem para o grupo sem a doença (ARMSTRONG *et al.*, 1986).

As partículas ricas em TG têm provocado dúvidas e discussões quanto a sua real participação no processo aterogênico. REARDON *et al.* (1985) sustentaram que a heterogeneidade dessas lipoproteínas tem impossibilitado detectar a associação independente entre hipertrigliceridemia e doença arterial coronariana, particularmente em relação ao seu potencial aterogênico. Uma partícula de lipoproteína rica em TG pode chegar a transportar 5 vezes mais colesterol esterificado do que uma de LDL (BERTOLAMI, 1993, para referências). Acredita-se que algumas partículas ricas em TG são aterogênicas, podendo variar seu potencial aterogênico de acordo com seu tamanho, seu conteúdo de

éster de colesterol e composição de suas apolipoproteínas (RIO, 1993). Todavia, existe uma variedade de distúrbios genéticos associados a níveis plasmáticos elevados de TG, tanto de síntese como de remoção, sem aumentar entretanto a frequência de doença arterial coronariana. Nesse caso, as partículas de quilomicrons e VLDL são grandes e parecem não possuir potencial aterogênico. Porém, há relatos de doença coronariana prematura associada a hipertrigliceridemia e hipertensão ou a outras anomalias lipídicas, caracterizadas por VLDL e/ou partículas remanescentes pequenas e aparentemente aterogênicas, como na hiperlipidemia familiar combinada e disbetalipoproteinemia.

De acordo com BERTOLAMI (1993), a tendência atual é a aceitação de TG como fator de risco de maneira indireta, considerando os seguintes fatores: 1. A hipertrigliceridemia é freqüentemente associada com nível reduzido de HDL, entretanto, o fator de risco real seria o HDL baixo e não os níveis elevados de TG. 2. Associação freqüente da hipertrigliceridemia com níveis elevados de LDL, principalmente com população de LDL pequenas e densas, altamente aterogênicas. 3. Hipercoagulabilidade sanguínea pela associação de hipertrigliceridemia freqüentemente associada com elevação de fatores de coagulação: VII, VIII e X, estimulando a trombose. Além disso, a hiperagregabilidade plaquetária também tem sido descrita acompanhando níveis elevados de TG. 4. Redução da fibrinólise, tendo em vista que o aumento dos níveis de TG provoca elevação do fator inibidor do ativador tecidual do plasminogênio, reduzindo a capacidade fibrinolítica do plasma. 5. Importante relação de certos tipos de hipertrigliceridemia com a hipertensão arterial, obesidade abdominal, intolerância à glicose, baixos níveis de HDL e resistência à insulina, todos aterogênicos.

Resultados recentes do estudo PROCAM revelaram que o nível elevado de TG combinado com HDL baixo aumenta 9,4 vezes a incidência de eventos cardíacos. O estudo de Helsinki também revelou o impacto dos níveis baixos de HDL em presença de TG elevado, nesse caso, com 13% de incidência de eventos cardíacos, contra apenas 3% diante de níveis satisfatórios de HDL (RIO, 1993). Este estudo é concordante com tais resultados, considerando que no jejum o nível médio de TG para todo o grupo CO mostrou-se na faixa de normalidade, porém próximo ao limite máximo, enquanto que o nível médio de HDL, nesse período, foi significativamente inferior ao do grupo SO, que se apresentou com níveis normais de HDL.

A avaliação pós-prandial de lipoproteínas e lipídeos ora apresentada foi realizada apenas para as variáveis com dosagem direta no soro. O estudo das lipoproteínas VLDL e LDL foi excluído nesse estado, tendo em vista que a fórmula de Friedewald, usada para a obtenção de seus níveis séricos, é indicada apenas na condição de jejum. Nesse caso, é geralmente empregada a técnica de fracionamento ou gradiente de densidade por ultracentrifugação (GROOT & SCHEEK, 1984; COHN *et al.*, 1988; ANNUZZI *et al.*, 1989), no entanto, sem condição de ser aplicada neste estudo.

O grupo CO, embora com níveis mais elevados de TG durante todo o estudo, apresentou aumento lento no início da fase pós-prandial (65% e 108%, após três e seis horas da dieta, respectivamente), quando comparado ao grupo SO (84% e 110%). No entanto, no grupo CO, a elevação dos níveis de TG mostrou-se também significativamente acentuada quando comparados os períodos de

três e seis horas, enquanto que no grupo SO não houve diferença significativa entre esses períodos. Isso mostra, em concordância com GROOT *et al.* (1991), que o grupo CO manteve concentrações elevadas de TG por tempo mais prolongado do que o grupo SO, o que sugere retardo na remoção de TG pós-prandial no grupo CO. No referido estudo, durante o período de ascensão das concentrações de ambos os grupos, não foi observada diferença significativa entre seus níveis de TG. Entretanto, após o período de seis horas, quando se instalou a fase de redução dos níveis até o período de 12 horas, quando as concentrações de TG retornaram ao limite normal, os grupos apresentaram níveis significativamente diferentes. Nesse caso, como ocorreu no presente estudo, o grupo com doença arterial coronariana manteve sempre níveis mais elevados, quando comparados ao do grupo controle (GROOT *et al.*, 1991).

Um fato que chama atenção é a correlação positiva entre os níveis de TG pós-prandiais e no jejum, como detectado por ANNUZZI *et al.* (1989), mas pouco freqüente neste estudo. Os portadores de níveis mais elevados no jejum nem sempre foram os que apresentaram aumentos maiores no estado pós-prandial. Assim é que um indivíduo do grupo SO tinha 82 mg/dl de TG no jejum e 379 mg/dl após três horas da dieta, correspondente a um aumento de 362%. Outro passou de 375 mg/dl no jejum para 485 mg/dl após três horas, correspondente a aumento de apenas 22%. Situações semelhantes ocorreram também no grupo CO.

COHN *et al.* (1988) chamaram atenção para variações acentuadas detectadas no padrão de trigliceridemia estudado por 12 horas após uma dieta lipídica, oferecida a indivíduos saudáveis. Observou-se comportamentos diferentes entre os indivíduos com conseqüente variação nos perfis dos níveis de TG. Entre eles, 23% mostraram apenas um pico para o valor máximo de TG, 50% deles mostraram dois picos e 27% três picos sem associação com idade ou sexo. Os picos foram identificados em diferentes períodos, isto é, após 3, 4, 5, 6, 8 e 9 horas, sem que houvesse correlação com o grau de alteração nos níveis de TG no jejum. Notou-se trigliceridemia mais acentuada em homens e indivíduos mais idosos. Esse tipo de variação é provavelmente controlada por fatores como taxa de produção de triglicerídeos do intestino, taxa de secreção de triglicerídeos do fígado, atividade da lipase lipoprotéica (enzima que cataliza a hidrólise de TG na circulação) e taxa de remoção pelo receptor de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, além de processos não mediados pelo receptor (COHN *et al.*, 1988, para referências).

Vários estudos detectaram também valores extremos de TG em diferentes períodos, isto é, 3, 4, 5, e 6 horas, após dieta lipídica administrada a indivíduos sem doença arterial coronariana (REDGRAVE & CARLSON, 1979; TALL *et al.*, 1982; GROOT & SCHEEK, 1984; LUHMAN *et al.*, 1992). Observou-se que níveis de TG com pico às três horas retornaram a concentração basal após oito horas da dieta (LUHMAN *et al.* 1992). Por outro lado, níveis com pico às cinco horas foram mantidos até oito horas, quando foi concluído o estudo, sem que retornassem a concentração do jejum (TALL *et al.*, 1982). No presente estudo, alguns níveis de TG foram mais acentuados às três horas, com redução às seis horas. Porém, a maioria deles (60%) mostrou aumento máximo nos níveis de TG às seis horas, principalmente no grupo CO.

O nível de triglicerídeos pós-prandiais pode ser mais importante do que o do jejum no mecanismo

de aterogênese. Esse processo pode ser resultante do catabolismo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, como quilomicrons e VLDL no nível do endotélio vascular, tornando crítica a fase pós-prandial. Isso pode agravar-se diante da remoção lenta dessas lipoproteínas, o que parece ser importante na etiologia da aterosclerose prematura (ZILVERSMIT, 1973, 1979). Um fator que poderia afetar as respostas pós-prandiais e a diferença na eficiência de absorção após excesso de dose lipídica. Independente da proporcionalidade, os níveis de TG observados no jejum são amplificados no estado pós-prandial, motivo de preocupação, visto que os seres humanos vivem quase que permanentemente nessa condição.

Inúmeros estudos epidemiológicos registraram alterações entre os níveis séricos de colesterol total e outros lipídeos e lipoproteínas, determinadas por diferenças no hábito alimentar (BRUNNER *et al.*, 1971; PYORALA, 1987, para referências). Há sugestões de que a correlação entre níveis de CT e gordura animal ingerida na dieta é certamente mais acentuada do que a correlação entre colesterol e aterosclerose (BROWN & GOLDSTEIN, 1984).

A dieta lipídica oferecida aos participantes deste estudo, programada para ser rica em gordura e colesterol, apresentou ácidos graxos saturados como representantes da carga lipídica (58,9%), duas vezes maior do que a recomendada em dieta normal. Por outro lado, ácidos graxos insaturados, como oléico (monoinsaturado) e linoléico (poli-insaturado) também foram incluídos na dieta, embora em concentração baixa, principalmente de poli-insaturados (3,6%), quando comparado aos tipos monoinsaturados (22%). Há referências de que a substituição de ácidos graxos saturados por poli-insaturados do tipo linoléico causa redução acentuada nos níveis de CT, quando comparado a monoinsaturados, carboidratos ou proteínas (KEYS *et al.*, 1965; HEGSTEDT *et al.*, 1965). Todavia, MATTSON & GRUNDY (1985) mostraram que indivíduos com níveis normais de TG apresentaram redução nos níveis de LDL, tanto com dietas ricas em ácido oléico como linoléico. Do mesmo modo, MENSINK & KATAN (1989) não detectaram diferença na ação desses ácidos graxos em reduzir os níveis de CT.

Neste estudo, detectou-se heterogeneidade acentuada de valores de CT, principalmente no grupo SO. Entretanto, a análise dos perfis dos níveis de CT revelou variação pequena entre os níveis individuais para ambos os grupos durante o estudo. No grupo SO, apenas um indivíduo mostrou variação acentuada. Os níveis de CT apresentaram correlação positiva com os níveis de TG em ambos os grupos e negativa com HDL, principalmente no grupo SO. Correlação inversa entre os níveis de CT e HDL foi também referida por COHN *et al.* (1988) em grupo de indivíduos do sexo masculino.

Resultados semelhantes foram registrados por outros autores diante de uma dieta lipídica. Entretanto, a maioria dos resultados é proveniente de estudos realizados com grupos de indivíduos sem doença arterial coronariana (TALL *et al.*, 1982; CASTRO & FIELDING, 1985; BERSOT *et al.*, 1986; COHN *et al.*, 1988; GROOT *et al.*, 1991). COHN *et al.* (1988) detectaram concentração média dos níveis de CT com alterações não significativas em um grupo de indivíduos submetidos a uma única dieta lipídica. No entanto, alguns indivíduos apresentaram aumento significativo nos níveis de CT, enquanto outros tinham acentuada redução. Todavia, quando os indivíduos foram subdivididos em classes de

acordo com a resposta colesterolêmica, observou-se que 32% apresentaram aumento significativo ao longo de 12 horas, 45% redução significativa e 23% deles mantiveram o nível de CT. Estes últimos indivíduos apresentaram no jejum níveis mais baixos de CT (164 mg/dl), quando comparados com os outros grupos (188 e 197 mg/dl, respectivamente). Neste estudo, no grupo CO, após seis horas da dieta, 75% dos indivíduos apresentaram nível de CT mais elevado que o do jejum e 29% níveis reduzidos, contra 58% e 42%, respectivamente, dos indivíduos do grupo SO, entretanto não houve diferença significativa entre os níveis médios de ambos os grupos.

GROOT *et al.* (1991) também detectaram redução levemente acentuada de colesterol em indivíduos com doença arterial coronariana, entretanto somente após 10 e 24 horas da dieta lipídica. Isso talvez explique a presença de níveis de CT sem alterações significativas no presente estudo, com a última dosagem feita após seis horas da dieta. O efeito reduzido de dietas lipídicas no nível de CT na fase pós-prandial pode ser justificado pelo fato de que o colesterol plasmático representa partículas circulantes dentro e fora de tecidos, e não partículas sintetizadas recentemente ou absorvidas da dieta (BRAUNWALD, 1988, para referências).

Observou-se no presente estudo níveis significativamente reduzidos de HDL no grupo SO, enquanto no grupo CO os níveis médios de HDL foram mantidos durante todo o estudo. Reduções nos níveis de HDL também foram observadas em fase pós-prandial, associadas a aumentos de fosfolípidos e proteínas (TALL *et al.*, 1982; GROOT & SCHEEK, 1984; PATSCH *et al.*, 1983, 1984; TASKINEN & KUUSI, 1986; BERSOT *et al.*, 1986; COHN *et al.*, 1988, GROOT *et al.*, 1991). Entretanto, a relação entre metabolismo de lipoproteínas pós-prandiais, HDL e aterosclerose necessita ainda ser esclarecida. A HDL consiste de duas subfrações principais, HDL2 e HDL3, sendo as primeiras maiores, com grande quantidade de lipídeos e de densidade mais leve. Enquanto a HDL2 contém predominantemente apoA-I e apoA-II em pequena quantidade, a HDL3 apresenta ambas as apolipoproteínas em quantidade acentuada. Estudos *in vitro* demonstraram que apenas a HDL2 remove o colesterol de células impregnadas de colesterol. Além disso, a HDL2 pode prevenir a oxidação de LDL por Cu^{2+} mais eficientemente do que a HDL3. Essas evidências sugerem que a HDL2 representa a fração não aterogênica. Por outro lado, estudos epidemiológicos encontraram correlação entre as concentrações das duas subfrações com o risco para doença arterial coronariana. A HDL2 destaca-se entre as lipoproteínas plasmáticas como a mais discrepante entre os sexos, sendo três vezes mais elevadas nas mulheres do que nos homens. Atividades físicas encontram-se também correlacionadas a concentrações elevadas de HDL2 (PATSCH *et al.*, 1983; OHTA *et al.*, 1992, para referências).

O metabolismo de HDL está intimamente relacionado ao catabolismo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, representadas pelos quilomicrons e VLDL. Há evidências de transferência pela enzima lipase lipoprotéica de componentes da superfície dessas partículas para a HDL durante a lipólise dos triglicerídeos (PATSCH *et al.*, 1978; REDGRAVE & SMALL, 1979; TALL *et al.*, 1979). Isso gera um excesso de componentes de superfície representada por lipoproteínas, colesterol livre e fosfolípidos, seguido da transferência de triglicerídeos e fosfolípidos de quilomicrons para HDL2 na troca de ésteres

de colesterol. Nesse caso, a transferência de ésteres de colesterol é provavelmente mediada pela proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) (COHN *et al.*, 1988), tornando as partículas de HDL disponíveis para a remoção tecidual de colesterol (MARCEL *et al.*, 1980). As partículas HDL2 resultantes ricas em triglicerídeos são convertidas em HDL3 pela lipase hepática. O estado de lipemia pós-prandial seria um pré-requisito para a iniciação da seqüência de eventos citada. O grau de lipemia determinaria o nível de enriquecimento de HDL2 com triglicerídeos e, conseqüentemente, a formação de HDL3. De acordo com esse conceito, a HDL seria uma das últimas partículas a incorporar elementos provenientes das partículas ricas em triglicerídeos. A hipertrigliceridemia pode ainda acelerar a remoção de apoA-I, drenando-as a partir das partículas de HDL, o que levaria a redução dos níveis de HDL.

O catabolismo de partículas ricas em triglicerídeos seria referência como um determinante das concentrações de HDL, justificando a correlação inversa entre os níveis de HDL e TG, acentuada principalmente no grupo SO. Os níveis constantes de HDL do grupo CO durante todo o estudo sugere hidrólise lenta dos triglicerídeos nesse grupo, com conseqüente retardo na transferência de componentes entre partículas ricas em triglicerídeos e HDL. Por outro lado, no grupo SO, a hidrólise dos triglicerídeos, seguida pela transferência de elementos entre essas partículas e HDL permite sua transformação, identificada como diminuição de seus níveis de colesterol, possivelmente pela transferência de ésteres de colesterol para partículas ricas em triglicerídeos, já observada às três horas após a dieta. Há sugestões de que os níveis de HDL no jejum e de sua apoC-II poderiam regular a taxa de remoção de partículas ricas em TG e a resposta das subfrações de HDL diante de uma dieta lipídica (KASHYAP *et al.*, 1983). Isto porque a apoC-II é cofator da lipase lipoprotéica, enzima atuante na hidrólise de triglicerídeos (KORN *et al.*, 1955).

PATSCH *et al.* (1983) detectaram que indivíduos com níveis plasmáticos normais de lipídeos e níveis elevados de HDL2, no jejum, catabolizam quilomicrons mais rapidamente do que indivíduos com níveis normais de lipídeos e reduzidos de HDL2. É importante considerar ainda que indivíduos normais apresentam variação na atividade individual das lipases lipoprotéica e hepática. Isso pode explicar a heterogeneidade de respostas determinadas pelas subfrações de HDL durante a lipemia alimentar. O grupo CO apresentou níveis reduzidos de HDL, abaixo do limite desejável (32,3 mg/dl), quando comparados aos do grupo SO (39,6 mg/dl). Por outro lado, a variação dos níveis de HDL, embora tenha ocorrido em ambos os grupos, foi mais destacado no grupo SO.

TASKINEN & KUUSI (1986), apesar de concordarem que a redução de HDL colesterol no estado pós-prandial é devido à transferência de ésteres de colesterol para partículas ricas em triglicerídeos, referiram-se a subfração HDL3 como responsável por essa alteração. Esses autores chamam atenção para a variação de resultados registrados em vários estudos, considerando as diferentes técnicas empregadas. Do mesmo modo, CASTRO & FIELDING (1985) não detectaram alteração na concentração plasmática de apoA-I após cinco horas da dieta lipídica.

São escassos os estudos em indivíduos com doença arterial coronariana sobre o comportamento de HDL no estado pós-prandial. GROOT *et al.* (1991) detectaram concentrações reduzidas de colesterol

associadas a frações $d > 1,019$ mg/dl durante a fase pós-prandial, o que foi explicado pela transferência de éster de colesterol dessas partículas para lipoproteínas pós-prandiais. Nesse caso, a redução do colesterol das partículas com densidade maior que $1,019$ g/ml foi levemente mais acentuada no grupo com a doença, entre 10 e 24 horas após a dieta lipídica. Isso certamente justifica a ausência de redução significativa dos níveis de HDL no grupo CO, com dosagens apenas às três e seis horas após a dieta. Nesses períodos, como mostrado no referido estudo, os níveis de HDL estavam em ascensão até seis horas após a dieta, com queda a partir dessa fase.

As partículas de HDL, ricas em apoE e ésteres de colesterol, destacam-se no catabolismo do colesterol, sendo reconhecidas pelos receptores hepáticos para apoE. Nesse caso, o fígado é o principal órgão envolvido no metabolismo de HDL, que em humanos tem meia vida em torno de cinco dias. Em contrapartida, nas células de tecidos periféricos, a HDL pode ocupar receptores B,E competindo com a LDL que tem, nesse caso, seu poder de ligação reduzido, sendo impedida de entrar nessas células (MARTINEZ, 1989, para referências).

CHAN & DRESEL (1990) chamam atenção para a variabilidade de respostas a fatores exógenos. Estudos experimentais com animais revelaram variação no nível lipídico intra-espécies para dieta rica em colesterol (EGGEN, 1976; ROBERTS *et al.*, 1974). É evidente que enquanto alguns indivíduos desenvolvem hipercolesterolemia com dieta lipídica, outros são poupados, apesar da ingestão da mesma dieta (BEYNEN & KATAN, 1985; KATAN *et al.*, 1986). Isso permite distinguir dois tipos de indivíduos: os hiperresponsivos, ou não compensadores, e os hiporresponsivos, ou compensadores (CHAN & DRESEL, 1990; SANTOS, 1989). No caso do homem, os indivíduos compensadores, representados por 70 a 80% da população apresentam variações modestas na colesterolemia, em resposta a variações da ingestão de 250 a 800 mg/dia de colesterol. Por outro lado, os indivíduos não compensadores, cerca de 20 a 30% da população, apresentam variações de colesterolemia de 20 a 50 mg/dl frente a mesma situação. No primeiro caso, os indivíduos são aparentemente protegidos por mecanismos endógenos de rearranjo metabólico, reduzindo a fração do colesterol de absorção intestinal e a síntese endógena, enquanto que nos outros indivíduos a supressão endógena é ausente (SANTOS, 1989, para referências).

Há sugestão de dois tipos de genes que influenciam na propensão de desenvolver aterosclerose precoce. Genes associados a nível absoluto de um parâmetro quantitativo foram identificados como "genes para níveis". Por outro lado, existem genes também importantes para os parâmetros quantitativos relacionados à doença, mesmo que não influenciem o nível absoluto do parâmetro avaliado. Nesse caso, eles poderiam contribuir com uma estrutura na qual os fatores ambientais, o estilo de vida e a dieta poderiam causar variação no parâmetro quantitativo, sem necessariamente relacionar-se com seu nível absoluto, trata-se dos "genes para variabilidade". O risco genético total de um indivíduo desenvolver a doença arterial coronariana precoce equivale a combinação dos genes para nível e variabilidade. Assim, um indivíduo com perfil lipídico normal, com genes para níveis e variabilidade restritos, apresentariam níveis lipídicos baixos, mesmo com dieta aterogênica, enquanto que genes para variabilidade permissivos favoreceriam a produção de perfis lipídicos indesejáveis. Entretanto, são necessários estudos,

principalmente envolvendo dietas alimentares para a confirmação do conceito de genes para variabilidade, moduladores da resposta do organismo a estímulos aterogênicos (BERG *et al.*, 1989, para referências). Durante as últimas décadas, descobertas importantes contribuíram para melhor compreensão do metabolismo de lipídeos e lipoproteínas. Merecem destaque a identificação de funções das apolipoproteínas, receptores de lipoproteínas, fatores de transferência e enzimas lipolíticas de atuação no metabolismo de lipoproteínas.

Em síntese, o grupo CO apresentou no jejum níveis de TG e VLDL, embora normais, próximos ao limite máximo, além de níveis alterados de CT, HDL e LDL. Os níveis de CT e HDL foram praticamente mantidos durante todo o estudo, enquanto os níveis de TG mostraram-se significativamente mais elevados durante todo o estudo e entre os períodos avaliados, sugerindo retardo na remoção de TG, que é associado à etiologia da aterosclerose prematura. A ausência de variação nos níveis de HDL no grupo CO sugere hidrólise lenta de triglicerídeos, considerando que seu catabolismo relaciona-se ao de partículas ricas em TG. O grupo SO apresentou no jejum níveis médios normais de TG, HDL e VLDL e alterados de CT e LDL, porém com valores inferiores, próximos ao limite máximo de normalidade, quando comparados ao grupo CO, o nível médio de HDL, significativamente reduzido na fase pós-prandial, sugere hidrólise normal de partículas ricas em triglicerídeos. Em ambos os grupos não houve relação entre os níveis de TG no jejum e a variação nos níveis na fase pós-prandial.

5. Correlação entre Lp(a) e Outras Variáveis

Considerando-se apenas as dosagens realizadas no jejum, observou-se no grupo CO correlação positiva entre níveis de Lp(a) e ambas as variáveis CT (55%) e LDL (53%). Já o grau de correlação de Lp(a) com as variáveis TG, VLDL e HDL foi praticamente nulo, embora com tendência à correlação positiva, principalmente para HDL. No grupo SO, os níveis de Lp(a) não apresentaram correlação positiva evidente com qualquer variável, apenas tendência quanto a TG e VLDL. Por outro lado, McCONATHY *et al.* (1990), investigando a relação de Lp(a) e lipoproteínas ricas em TG em indivíduos hipertrigliceridêmicos, encontraram relação inversa entre níveis de TG e Lp(a). Nesse caso, apenas 15% dos indivíduos hipertrigliceridêmicos (TG > 400 mg/dl) apresentaram níveis de Lp(a) acima de 9 mg/dl, enquanto que 52% daqueles com níveis de TG abaixo de 400 mg/dl tinham esse nível de Lp(a). Esse tipo de relação foi observada também no terceiro trimestre de gestação, quando os níveis plasmáticos de TG aumentam (ZECHNER *et al.*, 1986), assim como em pacientes diabéticos (McCONATHY *et al.*, 1990, para referências). Neste estudo, embora tenha sido praticamente nula a correlação entre Lp(a) e TG, evidenciou-se que enquanto os níveis médios de TG elevaram do jejum para três horas, os níveis de Lp(a) foram reduzidos em ambos os grupos. Isso, no entanto, não ocorreu após seis horas da dieta, mesmo com a elevação contínua dos níveis de TG, entretanto, nesse período, observou-se correlação inversa entre TG e Lp(a), principalmente no grupo SO, embora não acentuada (15%).

Com relação a HDL, há referência prévia de correlação negativa com os níveis de Lp(a) (HEGELE *et al.*, 1991). Níveis significativamente reduzidos de HDL foram correlacionados a níveis de Lp(a) acima de 20 mg/dl em família com perfil lipídico normal, com níveis elevados de Lp(a) e aterosclerose

prematura. Esses autores, não encontrando justificativa para o fato, sugeriram que, caso esses achados se repetissem em outros estudos, a apo(a) seria de alguma forma um determinante genético dos níveis de HDL. Nos resultados ora apresentados nota-se uma tendência à correlação negativa entre Lp(a) e HDL em ambos os grupos, embora em períodos diferentes, isto é, no jejum (grupo SO) e três horas após a dieta lipídica (grupo CO).

BOERWINKLE *et al.* (1989), investigando a contribuição dos fenótipos de apo(a) na variação de lipídeos, detectaram que os tipos de apo(a), embora associados com a concentração de Lp(a), não interferia nos níveis de TG e HDL. Porém, os níveis séricos de CT e Lp(a) apresentaram variação de acordo com os tipos de apo(a), que justificaram, nesse caso, 41,9% da variabilidade de Lp(a) e 9,6% da CT, sendo que nível médio de CT de 196,7 mg/dl foi associado ao fenótipo nulo, enquanto a média dos demais foi 216,5 mg/dl.

MURAI *et al.* (1986) também detectaram correlação entre níveis de Lp(a) e CT em pacientes com infarto cerebral e doença arterial coronariana, com alto índice de indivíduos com níveis de Lp(a) acima de 17 mg/dl. Correlação semelhante foi detectada nos grupos controles com maior índice de níveis de Lp(a) acima de 17 mg/dl. Isso é justificado, de acordo com os autores, pela grande quantidade de colesterol (aproximadamente 28%), presente na Lp(a).

ARMSTRONG *et al.* (1986) observaram também esse tipo de correlação, embora fraca, com níveis de Lp(a) superior a 5 mg/dl, com 58% dos indivíduos com obstrução e 40% daqueles sem obstrução com níveis de Lp(a) correspondentes a esse valor. Correlação entre Lp(a) e Lp(a) colesterol e com a relação LDL/Lp(a) colesterol também foi detectada por esses autores. A fraca correlação encontrada, justificam os autores, pode refletir a pequena contribuição do colesterol de Lp(a) no nível do colesterol total. Nesse estudo, os autores observaram que níveis de CT abaixo de 265 mg/dl, porém não inferiores a 229 mg/dl, permitiram associação significativa com Lp(a) e a doença coronariana. Os resultados ora apresentados mostraram nível médio de CT de 229,7 mg/dl, associado ao nível médio de 57,6 mg/dl de Lp(a) e presença de doença arterial coronariana, concordantes portanto com estudos anteriores. Por outro lado, o nível médio de CT de 211,4 mg/dl e o de Lp(a) de 29,4, observados no grupo SO não apresentaram correlação positiva ao longo deste estudo, apenas tendência a correlação inversa. MAEDA *et al.* (1989) similarmente detectaram redução no nível de Lp(a) acompanhada de diminuição nos níveis séricos de CT em pacientes submetidos a cirurgia por doenças malignas ou graves. Nesse caso, as reduções foram associadas a disfunção hepática, com prognóstico extremamente precário.

BOERWINKLE *et al.* (1989) discutiram que, por ser o colesterol o principal componente lipídico tanto de Lp(a) como de LDL, o efeito significativo dos tipos de apo(a) sobre CT é mediado, no mínimo parcialmente, por seu efeito sobre os níveis de Lp(a). Todavia, o efeito dos tipos de apo(a) poderia ser mediado por outras vias do metabolismo de lipídeos, independente dos níveis de Lp(a). Os autores concordaram que esse efeito sobre o colesterol é de difícil interpretação e propuseram três mecanismos possíveis, pelos quais os tipos de apo(a) poderiam afetar os níveis de CT, independente dos níveis de apo(a). De acordo com um desses modelos, os tipos de apo(a) podem afetar a composição da



partícula de Lp(a), e cada partícula específica poderia conter quantidade também específica de lipídeos. Desse modo, cada tipo contribuiria com uma quantidade de lipídeo própria, influenciando os níveis de CT. Um segundo modelo propõe que a apo(a) e/ou Lp(a) tenham um papel regulador no metabolismo de lipídeos, independente dos níveis de Lp(a). Isso poderia ocorrer pela ligação de Lp(a) ao receptor de LDL, competindo com ele pelos sítios de ligação no receptor. Um terceiro modelo propõe que a ponte dissulfeto, que liga apo(a) à apoB-100 poderia ser continuamente reduzida, resultando na decomposição de Lp(a) em constituintes, um dos quais com propriedades de LDL. Nesse caso, os tipos de apo(a) associados com níveis elevados de Lp(a) seriam também associados com níveis aumentados de colesterol.

Níveis de Lp(a) foram correlacionados ainda a níveis de LDL. DAHLEN *et al.* (1986) detectaram correlação positiva entre essas lipoproteínas apenas em mulheres, o que segundo eles, poderia ser reflexo de uma ligação metabólica ou genética entre os níveis de LDL e Lp(a). Essas lipoproteínas poderiam ainda agir sinergisticamente desencadeando o processo aterogênico, principalmente em níveis elevados. No presente estudo, o grupo CO, composto de 93% de homens, também apresentou acentuado grau de correlação entre níveis de Lp(a) e LDL no jejum. No estudo de DAHLEN *et al.* (1986), as médias de idade variaram de 52 a 60 anos para os homens e de 55 a 62 anos para as mulheres, considerando os diferentes grupos de acordo com o grau de obstrução das artérias estudadas. Isso significa que os indivíduos do grupo CO, participantes do presente estudo, eram mais jovens, com média de idade de 50 anos. Esses autores sustentaram que em mulheres e homens jovens, a Lp(a) pode ser consideravelmente mais potente em promover aterogênese do que a LDL. Referiram-se ainda a presença de um limiar aparente de risco coronariano para concentrações de Lp(a) de 30 a 40 mg/dl, correspondendo a concentrações de Lp(a) colesterol de aproximadamente 10 a 13 mg/dl. Os efeitos foram comparáveis aos atribuídos a LDL, apesar dos níveis de LDL serem 5 a 10 vezes mais elevados.

Neste estudo, os grupos CO e SO apresentaram comportamentos distintos também na correlação entre Lp(a) e as variáveis dosadas na fase pós-prandial, isto é, TG, CT e HDL (Figura 17). O grupo CO mostrou correlação positiva principalmente entre os níveis de Lp(a) e CT e levemente negativa com HDL após três horas da dieta, enquanto que com TG foi praticamente inexistente. Por outro lado, o grupo SO apresentou tendência a correlação inversa, com os níveis de TG e CT, principalmente após seis horas da dieta, enquanto que com HDL houve tendência a correlação positiva apenas na fase pós-prandial. BROWN *et al.* (1991) detectaram correlação positiva de LDL apenas com log de Lp(a) em indivíduos saudáveis, considerando o jejum e a dieta rica em colesterol. O mesmo ocorreu para apoB, mas apenas no jejum. Não houve correlação entre os níveis alterados de Lp(a) após a dieta e as demais variáveis nessa condição.

Em síntese, o grau de correlação positiva ou inversa entre os níveis de Lp(a) e das outras variáveis durante todo o estudo, foi em geral baixo ou inexistente em ambos os grupos, principalmente no grupo SO, que se destacou por apresentar mais freqüentemente tendência à correlação inversa entre Lp(a) e as demais variáveis. Houve evidência de correlação positiva acentuada de Lp(a) com CT e LDL, mas apenas no grupo CO, possivelmente pela quantidade acentuada de colesterol, presente na

Lp(a), cujos níveis foram significativamente mais elevados nesse grupo, quando comparado ao grupo SO. Isso confirma, em parte, a ação da Lp(a) no processo aterogênico.

Embora a Lp(a) seja considerada fator de risco para doença arterial coronariana, ainda é desconhecido o mecanismo pelo qual ela acelera o desenvolvimento da aterosclerose. Mesmo diante da correlação positiva com CT, a contribuição de seu colesterol é tão pequena, da ordem de 5,6 mg/dl para 20 mg/dl de Lp(a) plasmático, que não justificaria sua ação acentuada no processo aterosclerótico (MURAI *et al.*, 1986). É possível que sua ação nesse processo seja semelhante àquela de LDL modificado, causando deposição de éster de colesterol em macrófagos, como detectado por KREMPLER *et al.* (1984) com Lp(a) modificada por polissacarídeos sulfatados. A Lp(a), assim como a LDL, foi também observada em lesões arteriais (WALTON *et al.*, 1974; PEPIN *et al.*, 1991). Portanto, o potencial aterogênico da Lp(a) pode advir, além de seu reconhecimento pelos receptores celulares de lipoproteínas, por sua inibição de fibrinólise na superfície das células endoteliais, devido a sua estrutura homóloga com o plasminogênio (KARADI *et al.*, 1988; HAJJAR *et al.*, 1989). Além disso, a Lp(a) e apo(a) estimulam o crescimento de células musculares lisas em cultura, sugerindo ser este um mecanismo plausível para a atividade aterogênica da Lp(a), tendo em vista que a proliferação de células musculares lisas são associadas a lesões ateroscleróticas (GRAINGER *et al.*, 1993).

Em adição, embora os poucos estudos que avaliaram Lp(a) no estado pós-prandial, não tenham demonstrado variações significativas em seus níveis, confirma-se nessa fase a associação do complexo apoB-100-apo(a) e partículas ricas em triglicerídeos induzidas por dietas ricas em lipídeos, como detectado inicialmente por BERSOT *et al.* (1986), que correlacionaram o efeito da apo(a) sobre o metabolismo de quilomicrons e a associação entre Lp(a) e aterosclerose. PFAFFINGER *et al.* (1991), além de confirmarem esse tipo de associação em indivíduos normolipidêmicos submetidos a uma única dieta rica em ácidos graxos saturados, detectaram que as isoformas de apo(a) presentes em partículas ricas em triglicerídeos no estado pós-prandial eram as mesmas no plasma no jejum. Entretanto, nos fenótipos de apo(a) de banda dupla, a relação banda de migração lenta sobre banda rápida foi cerca de 8 vezes maior em partículas ricas em triglicerídeos do que no plasma no jejum. Essa diferença sugere que a apo(a) nessas partículas seja produto de uma síntese *de novo*, e não proveniente da Lp(a) pré-existente no plasma, cuja variação em seu nível não foi significativa no estado pós-prandial. Essa hipótese é sustentada pelo fato de que a Lp(a) raramente se liga a partículas ricas em triglicerídeos (FLESS *et al.*, 1990), além do que não há correlação entre os níveis plasmáticos basais de Lp(a) e apo(a) detectada nessas partículas (PFAFFINGER *et al.*, 1991).

Nesse caso, o fígado seria o responsável pelo complexo, em resposta ao aumento de partículas ricas em triglicerídeos derivadas da absorção de gorduras intestinais, porque o intestino não produz apoB-100 nem apo(a) (UTERMANN, 1989; SCANU & FLESS, 1990; FLESS *et al.*, 1990; PFAFFINGER *et al.*, 1991). Além disso, o pico de Lp(a) pós-prandial não coincide com o de quilomicrons derivados no intestino (SCANU *et al.*, 1990). Para BERSOT *et al.* (1986), esse complexo poderia inicialmente associar-se a partículas grandes de VLDL ricas em triglicerídeos de origem hepática, que se

ligariam a remanescentes de quilomicrons de origem intestinal. Entretanto, segundo eles, é improvável que a síntese *de novo* de VLDL hepático colaborasse para o aparecimento do complexo apoB-100-apo(a) nas partículas remanescentes em duas ou três horas após a ingestão de uma dieta lipídica. Uma outra possibilidade, de acordo com os autores, é que além de apoB-48, a principal forma de apoB sintetizada pelo intestino, a apoB-100 também seria sintetizada complexando-se com a apo(a) nos quilomicrons. Isso é possível, tendo em vista a detecção de apoB-100 em quilomicrons humanos no ducto torácico, além da presença de RNAm de apoB-100 no intestino delgado de humanos e macacos rhesus (BERSOT *et al.*, 1986, para referências). Há ainda a possibilidade de que o complexo presente nas partículas ricas em triglicerídeos siga o destino dos remanescentes de quilomicrons e ser rapidamente retirado da circulação pelos receptores desses remanescentes no fígado, justificando sua modesta quantidade nessas partículas. Contudo, permanece como dúvida se algum complexo apoB-100-apo(a) integrado a essas partículas pode escapar dessa via de degradação e contribuir, mesmo de forma precária, para o agrupamento de apoB-100-apo(a) no plasma no jejum (FLESS *et al.*, 1990; PFAFFINGER *et al.*, 1991).

Para SCANU & FLESS (1990), independente dos mecanismos envolvidos, parecem existir no plasma dois grupos de partículas apoB-100-apo(a), respondendo provavelmente a propriedades funcionais e destinos metabólicos distintos. Um dos grupos seria filiado ao núcleo rico em éster de colesterol, CE-Lp(a), e o outro ao núcleo rico em triglicerídeos, TG-Lp(a) (FLESS *et al.*, 1990). SCANU & FLESS (1990) chamam atenção para os indivíduos hipertrigliceridêmicos que, independentes dos níveis plasmáticos de Lp(a), apresentam apenas 2 a 3% de apoB-100-apo(a) total associado a partículas ricas em triglicerídeos, sendo que a maior porção liga-se a partículas CE-Lp(a). Existem três implicações para esse fato, segundo os autores. Em primeiro lugar, o fígado produz TG-Lp(a) em menor quantidade do que CE-Lp(a). Em segundo, o tempo de permanência de TG-Lp(a) é menor do que aquele de CE-Lp(a), possivelmente porque as primeiras partículas são removidas e degradadas pela via de receptores *scavengers* mediados por apo E, portanto via impossível para partículas livres de apo E como CE-Lp(a). Uma terceira implicação é que a TG-Lp(a) exposta a hidrólise pela lipase lipoprotéica libera o complexo apoB-100-apo(a), que se torna pobre em lipídeos e em potencial mais rapidamente degradável pelas proteases plasmáticas.

YE *et al.* (1988) evidenciaram interação entre toda a partícula de Lp(a) e outras lipoproteínas também contendo apo B. De acordo com esses autores, essas partículas amorfas em aparência poderiam representar lipoproteínas parcialmente degradadas, semelhantes a remanescentes, tendo em vista sua grande quantidade de triglicerídeos. Além disso, há sugestão de que a apoA-IV, também presente em lipoproteínas ricas em triglicerídeos, pode ter função na interação da Lp(a) e essas lipoproteínas.

Por outro lado, FLESS *et al.* (1990) detectaram associação preferencial apenas do complexo apoB-100-apo(a) a partículas ricas em triglicerídeos, além de sua interação com as lipoproteínas plasmáticas, de acordo com a seguinte ordem: quilomicrons, VLDL, LDL, HDL3 e Lp(a). Com relação a essa associação, SCANU & FLESS (1990) alertam para o fato de que qualquer partícula que adquirir

esse complexo certamente alterará sua densidade e as propriedades hemodinâmicas devido a grande massa e alta viscosidade do complexo.

Esses achados têm importância patobiológica, pois a associação de partículas ricas em triglicerídeos, com o complexo apoB-100-apo(a) de origem pós-prandial, pode apresentar potencial trombolítico e aterogênico. Níveis altos de triglicerídeos no plasma têm sido associados a índices elevados de eventos trombolíticos e a apo(a) compete com o plasminogênio no sistema fibrinolítico (UTERMANN, 1989; SCANU & FLESS, 1990). A função fisiológica de Lp(a) no transporte ou regulação do metabolismo continua motivo de polêmica e discussão. Há sugestões de que essa lipoproteína seja uma ponte entre o metabolismo de lipídeos e o sistema de coagulação na etiologia da aterosclerose (BROWN & GOLDSTEIN, 1987; McLEAN *et al.*, 1987).

Verifica-se, portanto, que embora de interesse prático, muitos aspectos do metabolismo, função e regulação das concentrações de Lp(a) no plasma ainda não estão bem definidos e, possivelmente, seu papel principal ainda esteja para ser determinado. As evidências até aqui acumuladas reforçam o potencial aterogênico de Lp(a), estimulando estudos direcionados para esclarecer a função da Lp(a) como fator de risco da doença arterial coronariana associada a doenças genéticas de metabolismo de lipoproteínas e a outras lipoproteínas no plasma.

É tempo de associar os conhecimentos de biologia molecular com bioquímica clássica, biologia celular e química protéica, para desvendar os mecanismos pelos quais os fatores genéticos controlam a estrutura e a expressão de lipoproteínas e determinam a nossa susceptibilidade de desenvolver a aterosclerose. Isso, conforme já destacado por CHAMBERLAIN & GALTON (1990) certamente será esclarecido quando se puder responder quais dos milhares de genes ainda não identificados no genoma humano estão envolvidos na patogênese da aterosclerose.

CONCLUSÕES

Os indivíduos participantes deste estudo, divididos em dois grupos de acordo com presença (grupo CO) ou ausência (grupo SO) de obstrução arterial coronariana foram inicialmente avaliados quanto ao estado clínico e antecedentes pessoais e submetidos a dosagens dos níveis de Lp(a), TG, CT, HDL, VLDL e LDL no jejum e, com exceção de VLDL e LDL, também após uma única dose de uma dieta lipídica artificial. A análise dos resultados permitiu a formulação de conclusões a partir de:

1. Comparação entre frequências de indivíduos com hipertensão arterial, angina, obesidade, vida sedentária e fumantes nos grupos CO e SO.
2. Análise descritiva das variáveis avaliadas nos indivíduos de cada grupo na condição de jejum e após a dieta lipídica artificial.
3. Estudo comparativo dos níveis médios das variáveis entre os grupos CO e SO, considerando todos os indivíduos estudados em cada período avaliado.
4. Estudo comparativo entre os diferentes períodos avaliados de ambos os grupos, considerando apenas os indivíduos submetidos a pelo menos duas dosagens, isto é, jejum e três e/ou seis horas e três e seis horas.
5. Análise dos perfis médios de ambos os grupos, através da análise de variância multivariada, considerando apenas os dados de indivíduos submetidos nos três períodos de avaliação. A significância foi indicada em termos dos fatores principais como: efeito da dieta, efeito da interação ou paralelismo entre os grupos e efeito de condição, isto é, se a dieta influenciou em possíveis mudanças de perfil para um dos grupos.
6. Correlação entre as variáveis analisadas considerando as condições de jejum, três e seis horas após a dieta lipídica.

O estudo comparativo entre os grupos CO e SO considerando o estado clínico e os antecedentes pessoais revelou:

1. número significativamente maior de indivíduos do grupo CO com hipertensão, angina, vida sedentária e fumantes, comparado ao grupo SO;
2. frequência elevada de indivíduos obesos no grupo CO, entretanto sem diferença significativa quando comparado ao grupo SO.

A análise descritiva das variáveis revelou:

1. Os níveis de Lp(a), TG, VLDL e HDL do grupo SO no jejum se apresentaram na faixa de normalidade, embora próximos ao limite superior. Os níveis de CT e LDL nesse caso, porém com níveis próximos do limite normal.
2. No grupo CO, os níveis de Lp(a), TG, CT, e HDL apresentaram-se alterados na fase pós-prandial, enquanto que no grupo SO apenas TG mostrou-se elevado.
3. Os níveis de TG e VLDL do grupo CO no jejum localizaram-se na faixa de normalidade, embora próximos ao limite máximo, enquanto que as demais variáveis mostraram-se alteradas.

CONCLUSÕES

Os indivíduos participantes deste estudo, divididos em dois grupos de acordo com presença (grupo CO) ou ausência (grupo SO) de obstrução arterial coronariana foram inicialmente avaliados quanto ao estado clínico e antecedentes pessoais e submetidos a dosagens dos níveis de Lp(a), TG, CT, HDL, VLDL e LDL no jejum e, com exceção de VLDL e LDL, também após uma única dose de uma dieta lipídica artificial. A análise dos resultados permitiu a formulação de conclusões a partir de:

1. Comparação entre freqüências de indivíduos com hipertensão arterial, angina, obesidade, vida sedentária e fumantes nos grupos CO e SO.
2. Análise descritiva das variáveis avaliadas nos indivíduos de cada grupo na condição de jejum e após a dieta lipídica artificial.
3. Estudo comparativo dos níveis médios das variáveis entre os grupos CO e SO, considerando todos os indivíduos estudados em cada período avaliado.
4. Estudo comparativo entre os diferentes períodos avaliados de ambos os grupos, considerando apenas os indivíduos submetidos a pelo menos duas dosagens, isto é, jejum e três e/ou seis horas e três e seis horas.
5. Análise dos perfis médios de ambos os grupos, através da análise de variância multivariada, considerando apenas os dados de indivíduos submetidos aos três períodos de avaliação. A significância foi indicada em termos dos fatores principais como: efeito da dieta, efeito da interação ou paralelismo entre os grupos e efeito de condição, isto é, se a dieta influenciou em possíveis mudanças de perfil para um dos grupos.
6. Correlação entre as variáveis analisadas considerando as condições de jejum, três e seis horas após a dieta lipídica.

O estudo comparativo entre os grupos CO e SO considerando o estado clínico e os antecedentes pessoais revelou:

1. número significativamente maior de indivíduos do grupo CO com hipertensão, angina, vida sedentária e fumantes, comparado ao grupo SO;
2. freqüência elevada de indivíduos obesos no grupo CO, entretanto sem diferença significativa quando comparado ao grupo SO.

A análise descritiva das variáveis revelou:

1. Os níveis de Lp(a), TG, VLDL e HDL do grupo SO no jejum se apresentaram na faixa de normalidade, embora próximos ao limite superior. Os níveis de CT e LDL, contudo, mostraram-se alterados nesse caso, porém com níveis próximos do limite normal.
2. No grupo CO, os níveis de Lp(a), TG, CT, e HDL apresentaram-se alterados na fase pós-prandial, enquanto que no grupo SO apenas TG mostrou-se elevado.
3. Os níveis de TG e VLDL do grupo CO no jejum localizaram-se na faixa de normalidade, embora próximos ao limite máximo, enquanto que as demais variáveis mostraram-se alteradas.

O estudo comparativo entre os grupos CO e SO mostrou:

1. Os níveis médios de Lp(a) durante todo o estudo mostraram-se significativamente elevados no grupo CO, quando comparados ao grupo SO.
2. TG e VLDL foram as únicas variáveis, cujos níveis médios não diferiram significativamente entre os grupos na condição de jejum e para TG em todos os períodos. Isso significa que a influência da dieta nos níveis de TG foi semelhante em ambos os grupos.
3. O nível médio de CT no grupo CO mostrou-se significativamente mais elevado apenas três horas após a dieta lipídica, em comparação ao grupo SO.
4. Os níveis médios de HDL no grupo CO apresentaram-se significativamente reduzidos nos três períodos estudados, em comparação ao grupo SO.
5. O nível médio de LDL no jejum apresentou-se significativamente mais elevado em comparação ao grupo SO.

O estudo comparativo entre os indivíduos de um mesmo grupo, considerando apenas os participantes com dosagens realizadas em pelo menos dois períodos avaliados, mostrou:

1. Os níveis médios de Lp(a) e CT não sofreram influência significativa da dieta lipídica em qualquer dos grupos. O mesmo ocorreu com os níveis de HDL no grupo CO.
2. Os níveis médios de TG foram significativamente mais elevados após três e seis horas da dieta lipídica nos grupos CO e SO, quando comparados ao do jejum.
3. Os níveis médios de HDL foram significativamente reduzidos após três e seis horas da dieta, mas apenas no grupo SO, quando comparados ao do jejum.
4. Portanto, houve diferenças acentuadas entre os níveis médios de algumas variáveis, principalmente entre os níveis médios na condição de jejum e no estado pós-prandial, mas raramente apareceram diferenças entre avaliações feitas após três e seis horas da dieta. Isso ocorreu apenas nos níveis de TG no grupo CO, que foram acentuadamente mais elevados após seis horas da dieta, em comparação ao período de três horas.

A análise de variância multivariada, realizada apenas para as variáveis dosadas nos três períodos, mostrou:

1. As variáveis não apresentaram interação significativa. Isso significa, em termos de perfil médio, presença de paralelismo entre os grupos CO e SO.
2. Lp(a), CT e HDL mostraram efeito significativo apenas de grupo, sendo que os indivíduos do grupo CO apresentaram, mais freqüentemente, valores alterados ao longo do estudo. Entretanto, TG foi a única variável que mostrou efeito da dieta.

Os coeficientes de correlação entre as variáveis revelaram:

1. No grupo CO, os níveis de Lp(a) correlacionaram-se de forma positiva com os níveis de LDL no jejum e com os níveis de CT durante todo o estudo. Por outro lado, a Lp(a) no grupo SO mostrou ausência de correlação ou correlação negativa branda com as demais variáveis.
2. Correlação positiva principalmente entre os níveis de TG e VLDL no jejum e os níveis de TG e CT

durante todo o estudo em ambos os grupos. Além disso, a variante TG mostrou, embora branda, correlação negativa com HDL, mais acentuada no grupo SO.

3. Correlação positiva acentuada entre os níveis de CT e LDL e CT e VLDL no jejum em ambos os grupos. Correlação positiva entre CT e Lp(a) no grupo CO em todos os períodos e praticamente inexistente, com tendência a inversa no grupo SO. Correlação negativa foi observada entre CT e HDL durante todo o estudo, principalmente no grupo SO.
4. Correlação ausente ou negativa entre HDL e as demais variáveis em ambos os grupos. Correlação negativa entre HDL e TG e principalmente entre HDL e VLDL no jejum foi detectada mais acentuadamente no grupo SO. Nesse grupo observou-se também correlação negativa entre HDL e LDL no jejum, enquanto que no grupo CO houve apenas tendência a esse tipo de correlação.

Em síntese, os grupos CO e SO diferiram principalmente nos níveis de HDL, LDL e Lp(a), confirmando que valores reduzidos de HDL e elevados de LDL e Lp(a), associados a remoção lenta de TG no estado pós-prandial, são fatores determinantes no desenvolvimento da aterosclerose. A redução significativa dos níveis de HDL na fase pós-prandial apenas no grupo SO, quando comparada ao jejum diante da permanência dos níveis de HDL no grupo CO, sugere que o catabolismo normal de partículas ricas em triglicerídeos é determinante das concentrações de HDL até seis horas após dieta lipídica em indivíduos sem obstrução arterial coronariana. Os níveis médios de Lp(a), embora com variação não significativa durante todo o estudo, em ambos os grupos, apresentaram comportamento diferente entre os grupos quanto a correlação entre as variáveis. A correlação positiva de Lp(a) com CT em todos os períodos e LDL no jejum, e negativa com HDL após três horas da dieta, caracteriza o grupo de indivíduos com doença arterial coronariana, que apresentou também frequência significativamente mais elevada de hipertensão, angina, vida sedentária e hábito de fumar.

RESUMO

Foram estudados 56 indivíduos caucasióides divididos em dois grupos de acordo com presença (grupo CO) ou ausência (grupo SO) de obstrução arterial coronariana detectada por cineangiocoronariografia. A idade do grupo CO variou de 38 a 65 anos ($M = 51,3$ anos) e a do grupo SO de 35 a 65 anos ($M = 49,5$ anos), sendo 89% dos indivíduos do sexo masculino. A avaliação considerou o perfil clínico, incluindo os fatores de risco, aos quais os indivíduos encontraram-se expostos, bem como o perfil lipídico na condição de jejum e após três horas e após seis horas de uma dieta lipídica artificial. Nesse caso, foram dosados no jejum os níveis de apo(a), referidos como Lp(a), triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), e as frações de colesterol em HDL, VLDL e LDL, e na fase pós-prandial os níveis de Lp(a), TG, CT e HDL. Os níveis de TG e CT foram determinados por métodos colorimétricos enzimáticos, os de HDL por precipitação seletiva de LDL e VLDL, os níveis de VLDL e LDL pela fórmula de Friedewald e os de Lp(a) pela técnica de radiomunoensaio. A dieta, ingerida em uma única dose, era rica em colesterol (504,6 mg de colesterol/1000 kcal) e lipídeos (67,8%), contendo também carboidratos (24,8%) e proteínas (7,4%). Os resultados revelaram aumento significativo na frequência de indivíduos com hipertensão, angina, vida sedentária e fumantes no grupo CO, quando comparado ao grupo SO. Além disso, investigou-se associação de nível de Lp(a) e presença de angina, grau de obstrução e número de artérias afetadas, tabagismo, obesidade e hipertensão. Detectou-se que a maioria (70%) dos anginosos no grupo CO apresentava níveis de Lp(a) acima de 30 mg/dl, enquanto no grupo SO apenas 38% encontraram-se nessa situação. Quanto ao grau de obstrução, observou-se que os indivíduos com uma ou mais artérias, com grau de obstrução acima de 50%, apresentaram níveis mais elevados de Lp(a) (74 a 86 mg/dl), em comparação ao grupo com apenas uma artéria afetada em grau menor que 50% (56 mg/dl). Com relação ao hábito de fumar, no grupo CO, o consumo elevado foi associado a nível mais elevado de Lp(a) (89 mg/dl), seguido pelo médio (78 mg/dl) e pouco (70 mg/dl), enquanto que no grupo SO, os níveis médios de Lp(a) foram semelhantes para consumo pouco (35 mg/dl) e médio (40 mg/dl), com apenas um indivíduo com consumo elevado. Quanto à duração do hábito, os grupos CO e SO apresentaram níveis de Lp(a) de 78,2 e 48,6 mg/dl, respectivamente, para período acima de 15 anos. Para obesidade, detectou-se alteração nos níveis de Lp(a) no grupo SO, com os indivíduos obesos mostrando nível de 71,7 mg/dl, contra os não obesos, com 43,9 mg/dl, enquanto no grupo CO os níveis foram elevados para ambos os tipos de indivíduos (79,0 e 71,4 mg/dl, respectivamente). Quanto à hipertensão, os indivíduos hipertensos do grupo SO apresentaram nível médio mais elevado de Lp(a) (60 mg/dl), em comparação aos não hipertensos (46 mg/dl), enquanto que no grupo CO o nível médio de Lp(a) foi semelhante para ambos os indivíduos (75,8 e 74 mg/dl, respectivamente). O estudo comparativo entre níveis de Lp(a) e todos esses parâmetros foram realizados com indivíduos com níveis acima de 30 mg/dl, visto ser este o limite de normalidade. Além disso, prevaleceu a heterogeneidade acentuada dos níveis de Lp(a). Entretanto, diante do número reduzido de indivíduos por amostra estudada, não foi possível obter resultados conclusivos desse estudo. Com referência ao perfil lipídico, considerando todos os indivíduos dos grupos CO e SO no jejum, não se observou diferença significativa entre os níveis de TG e VLDL, que se mostraram no limite de normalidade em ambos os grupos. As variáveis HDL e Lp(a) também apresentaram-se com níveis normais no grupo SO, enquanto

RESUMO

Foram estudados 56 indivíduos caucasóides divididos em dois grupos de acordo com presença (grupo CO) ou ausência (grupo SO) de obstrução arterial coronariana detectada por cineangiocoronariografia. A idade do grupo CO variou de 38 a 65 anos ($M = 51,3$ anos) e a do grupo SO de 35 a 65 anos ($M = 49,5$ anos), sendo 89% dos indivíduos do sexo masculino. A avaliação considerou o perfil clínico, incluindo os fatores de risco, aos quais os indivíduos encontraram-se expostos, bem como o perfil lipídico na condição de jejum e após três horas e após seis horas de uma dieta lipídica artificial. Nesse caso, foram dosados no jejum os níveis de apo(a), referidos como Lp(a), triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), e as frações de colesterol em HDL, VLDL e LDL, e na fase pós-prandial os níveis de Lp(a), TG, CT e HDL. Os níveis de TG e CT foram determinados por métodos colorimétricos enzimáticos, os de HDL por precipitação seletiva de LDL e VLDL, os níveis de VLDL e LDL pela fórmula de Friedewald e os de Lp(a) pela técnica de radioimunoensaio. A dieta, ingerida em uma única dose, era rica em colesterol (504,6 mg de colesterol/1000 kcal) e lipídeos (67,8%), contendo também carboidratos (24,8%) e proteínas (7,4%). Os resultados revelaram aumento significativo na frequência de indivíduos com hipertensão, angina, vida sedentária e fumantes no grupo CO, quando comparado ao grupo SO. Além disso, investigou-se associação de nível de Lp(a) e presença de angina, grau de obstrução e número de artérias afetadas, tabagismo, obesidade e hipertensão. Detectou-se que a maioria (70%) dos anginosos no grupo CO apresentava níveis de Lp(a) acima de 30 mg/dl, enquanto no grupo SO apenas 38% encontraram-se nessa situação. Quanto ao grau de obstrução, observou-se que os indivíduos com uma ou mais artérias, com grau de obstrução acima de 50%, apresentaram níveis mais elevados de Lp(a) (74 a 86 mg/dl), em comparação ao grupo com apenas uma artéria afetada em grau menor que 50% (56 mg/dl). Com relação ao hábito de fumar, no grupo CO, o consumo elevado foi associado a nível mais elevado de Lp(a) (89 mg/dl), seguido pelo médio (78 mg/dl) e pouco (70 mg/dl), enquanto que no grupo SO, os níveis médios de Lp(a) foram semelhantes para consumo pouco (35 mg/dl) e médio (40 mg/dl), com apenas um indivíduo com consumo elevado. Quanto a duração do hábito, os grupos CO e SO apresentaram níveis de Lp(a) de 78,2 e 48,6 mg/dl, respectivamente, para período acima de 15 anos. Para obesidade, detectou-se alteração nos níveis de Lp(a) no grupo SO, com os indivíduos obesos mostrando nível de 71,7 mg/dl, contra os não obesos, com 43,9 mg/dl, enquanto no grupo CO os níveis foram elevados para ambos os tipos de indivíduos (79,0 e 71,4 mg/dl, respectivamente). Quanto à hipertensão, os indivíduos hipertensos do grupo SO apresentaram nível médio mais elevado de Lp(a) (60 mg/dl), em comparação aos não hipertensos (46 mg/dl), enquanto que no grupo CO o nível médio de Lp(a) foi semelhante para ambos os indivíduos (75,8 e 74 mg/dl, respectivamente). O estudo comparativo entre níveis de Lp(a) e todos esses parâmetros foram realizados considerando-se apenas os níveis acima de 30 mg/dl, visto ser este o limite de normalidade. Além disso, procurou-se reduzir a heterogeneidade acentuada dos níveis de Lp(a). Entretanto, diante do número reduzido de indivíduos por amostra estudada, não foi possível obter resultados conclusivos desse estudo. Com referência ao perfil lipídico, considerando todos os indivíduos dos grupos CO e SO no jejum, não se observou diferença significativa entre os níveis de TG e VLDL, que se mostraram no limite de normalidade em ambos os grupos. As variáveis HDL e Lp(a) também apresentaram-se com níveis normais no grupo SO, enquanto

que no grupo CO mostraram-se significativamente alterados nesse período. A LDL apresentou-se alterada, principalmente no grupo CO. Considerando o estudo pós-prandial, com relação apenas aos indivíduos com pelo menos duas dosagens durante o estudo, detectou-se: elevação significativa dos níveis de TG após três e seis horas da dieta em ambos os grupos, redução significativa dos níveis de HDL nesses períodos apenas no grupo SO e permanência dos níveis de CT e Lp(a) sem diferença dos níveis no jejum, com influência não significativa da dieta em ambos os grupos. A comparação dos níveis dosados, considerando os períodos de três e seis horas, apresentou alteração significativa apenas para TG no grupo CO. A análise de variância multivariada mostrou: paralelismo entre os grupos CO e SO para todas as variáveis e efeito significativo de grupo para CT, HDL e Lp(a), possivelmente devido aos valores alterados do grupo CO. Por fim, os coeficientes de correlação entre as variáveis revelaram: a Lp(a) apresentou comportamento distinto entre os grupos, com acentuado grau de correlação negativa entre Lp(a) e a maioria das variáveis no grupo SO, e correlação positiva freqüente no grupo CO; correlação positiva em ambos os grupos entre TG e as demais variáveis com exceção de HDL e Lp(a); correlação positiva acentuada em ambos os grupos entre CT e as demais variáveis, com exceção de HDL e de Lp(a) no grupo SO; correlação positiva de LDL no jejum com a maioria das variáveis em ambos os grupos, com exceção de HDL acentuadamente negativa e de Lp(a) praticamente ausente, ambas no grupo SO. Em conclusão, os grupos CO e SO diferiram quanto a presença de hipertensão, tabagismo, sedentarismo e angina, além dos níveis de Lp(a), HDL e LDL durante todo o estudo, confirmando que valores reduzidos de HDL e elevados de LDL e Lp(a), associados a remoção lenta de TG no estado pós-prandial, são fatores determinantes no desenvolvimento da aterosclerose.

SUMMARY

Fasting triglyceride (TG), total cholesterol (TC), Lp(a) and HDL, VLDL, and LDL cholesterol fractions and postprandial phase (three and six hours) levels of TG, CT, HDL and Lp(a) as well as risk factors for coronariopathy were analysed in 85 Brazilian Caucasians. Eighty-nine percent of the individuals were male, with age ranging from 25 to 75 years (average 50 years) and they were divided into two groups according to the presence (CO) or absence (SO) of coronary artery obstruction detected by cineangiocardiology. Lp(a) levels were found by radioimmunoassay technique. TG and TC levels were determined by enzymatic colorimetric methods. HDL levels were detected by selective precipitation of LDL and VLDL. VLDL levels were estimated by Friedewald formula. A single cholesterol and fat rich diet was used as a test. Significantly higher frequencies of hypertension (24 individuals), angina (26 individuals), sedentary life (32 individuals) and smoking (25 individuals) were scored in group CO. Lipid profile analyses included comparative studies between groups CO and SO and between the different evaluation times within each group. No significant difference in TG and VLDL levels were found in fasting state between groups CO and SO, but Lp(a) and HDL levels were altered in group CO, and LDL levels were altered in both groups CO or SO. Group CO exhibited higher Lp(a) levels in fasting and postprandial conditions than group SO. Both groups showed increased TG levels during the postprandial phase, however, Lp(a) and TC levels were constant during the study. Levels of HDL were reduced only in the group SO. Multivariate analysis showed variance parallelism between groups CO and SO for all variables and significant group effect for Lp(a), TC and HDL. The correlation among variables was positive, mainly in the group CO. Lp(a) exhibited strong negative correlation with the other variables in group SO. In conclusion, groups CO and SO have differed in the presence of hypertension, angina, smoking and sedentary life, besides Lp(a), HDL and LDL levels either at fasting or at postprandial states. These findings confirmed that reduced HDL and increased LDL and Lp(a) levels, associated with a delay in the clearance of TG in the postprandial phase, are determinant factors in the atherosclerosis development.

SUMMARY

Fasting triglyceride (TG), total cholesterol (TC), Lp(a) and HDL, VLDL and LDL cholesterol fractions and postprandial phase (three and six hours) levels of TG, CT, HDL and Lp(a) as well as risk factors for coronariopathy were analysed in fifty-six Brazilian Caucasians. Eighty-nine percent of the individuals were male, with age ranging from 35 to 65 years (average 50 years) and they were divided into two groups according to the presence (CO) or absence (SO) of coronary artery obstruction detected by cineangiocardiology. Lp(a) levels were found by radioimmunoassay technique. TG and TC levels were determined by enzymatic colorimetric methods. HDL levels were detected by selective precipitation of LDL and VLDL. VLDL levels were estimated by Friedewald formula. A single cholesterol and fat rich diet was used as a test. Significantly higher frequencies of hypertension (24 individuals), angina (26 individuals), sedentary life (22 individuals) and smoking (25 individuals) were scored in group CO. Lipid profile analyses included comparative studies between groups CO and SO and between the different evaluation times within each group. No significant difference in TG and VLDL levels were found in fasting state between groups CO and SO, but Lp(a) and HDL levels were altered in group CO, and LDL levels were altered in both groups CO or SO. Group CO exhibited higher Lp(a) levels in fasting and postprandial conditions than group SO. Both groups showed increased TG levels during the postprandial phase, however, Lp(a) and TC levels were constant during the study. Levels of HDL were reduced only in the group SO. Multivariate analysis showed variance parallelism between groups CO and SO for all variables and significant group effect for Lp(a), TC and HDL. The correlation among variables was positive, mainly in the group CO. Lp(a) exhibited strong negative correlation with the other variables in group SO. In conclusion, groups CO and SO have differed in the presence of hypertension, angina, smoking and sedentary life, besides Lp(a), HDL and LDL levels either at fasting or at postprandial states. These findings confirmed that reduced HDL and increased LDL and Lp(a) levels, associated with a delay in the clearance of TG in the postprandial phase, are determinant factors in the atherosclerosis development.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHRENS, E.H.J., HIRSCH, J., INSULL, W.J., TSALIAS, T.T., BLOMSTRAND, R., PETERSON, M.L. The influence of dietary fat on serum lipid levels in man. *Lancet*, v.1, p.942-953, 1957.
- ALBERS, J.J., HAZZARD, W.R. Immunochemical quantification of human plasma Lp(a) lipoprotein. *Lipids*, v.9, p.15-26, 1974.
- ALBERS, J.J., ADOLPHSON, J.L., HAZZARD, W.R. Radioimmunoassay of human plasma Lp(a) lipoproteins. *J. Lipid. Res.*, v.18, p.331-338, 1977.
- ALBERS, J.J., CABANA, V.G., WARNICK, R., HAZZARD, W.R. Lp(a) lipoproteins: relationship to sinking pre- β lipoprotein, hyperlipoproteinemia, and apolipoprotein B. *Metab. Clin. Exp.*, v.24, p.1047-1054, 1975.
- ALLAIN, C.C., POON, L.S., CHAN, C.S.G., RICHMOND, W., FU, P.C. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.*, v.20, p.470-475, 1974.
- AMBS, R.P. The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins I. *Diuretics*. *Drugs*, v.32, p.260-278, 1986.
- ANNUZZI, G., HOLMQUIST, L., CARLSSON, L.A. Concentrations of apolipoproteins B, C-I, C-II, C-III, E and lipids in serum and serum lipoproteins of normal subjects during alimentary lipaemia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, v.40, p.12-21, 1980.
- ARMSTRONG, V.W., CREMER, P., FRIEDL, E., MANKE, A., SCHULZE, F., WIELAND, H., KREUZER, H., SEIDEL, D. The association between serum Lp(a) and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis*, v.62, p.249-257, 1986.
- ASEMANN, G., BETTERIDGE, D.J., GUSTO, A.M.Jr., STEINER, G. The hypertriglyceridemia: risk and management. *Am. J. Cardiol.*, v.67, p.30A-42A, 1991.
- ATHEROS. Consenso brasileiro sobre dislipidemias. São Paulo: GEPA, v.4, 1991. 21p.
- BARAKAT, H.A., BURTON, D.S., CARSWELLER, J.W., HOLBERT, J.W., ISRAEL, R.G. Body fat distribution, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease of male subjects. *Int. J. Obes.*, v.12, p.473, 1988.
- BARRETO, A.C.P. Importância da hipertensão para o cardiologista e clínico geral. *Simpósio Internacional de Hipertensão*. São Paulo, 1992.
- BARTH, J.D., BETTERIDGE, D.J. Guidelines for identification and treatment of hyperlipidaemia. Workshop - Amsterdam. *Intervention. J. Cardiol.*, v.37, p.S1-S2, 1992.
- BAUMGARTNER, R.N., ROOPE, M.P. Tracking of fat pattern indices in childhood: the Melbourne Growth Study. *Hum. Biol.*, v.50, p.441-452, 1988.
- BAUMGARTNER, R.N., ROOPE, M.P., BARAKAT, W.C., SIROVOGEL, R.M., GLUECK, C.H. Fatness and fat patterns: associations with plasma lipids and blood pressures in adults, 18 to 57 years of age. *Am. J. Epidemiol.*, v.123, p.614, 1987.
- BENDITT, E.P., BENDITT, J.M. Evidence for a subclonal origin of the human atherosclerotic plaques. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v.70, p.1730-1735, 1973.
- BERG, K. A new serum type system for the β -globulin. *Acta Pathol. Scand.*, v.39, p.386-392, 1963.
- BERG, K., DAHLÖF, B. The relation between serum Lp(a) and atherosclerosis in the coronary heart disease. *Acta Pathol. Scand.*, v.78, p.1-10, 1976.
- BERG, K., KONDO, I., DRAYNA, D. The β -2-microglobulin gene: "variability gene" effect of cholesteryl ester transfer protein (CETP) genes. *Clin. Chem.*, v.35, p.437-445, 1989.
- BERGSTEDT, S.E., HAYASHI, H., KRITCHEVSKY, D., TSO, P. A comparison of absorption of glycerol tristearate and glycerol trioleate by the small intestine. *Am. J. Physiol.*, v.259, p.G386-393, 1990.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHRENS, E.H.Jr., HIRSCH, J., INSULL, W.Jr., TSALTAS, T.T., BLOMSTRAND, R., PETERSON, M.L. The influence of dietary fats on serum lipid levels in man. *Lancet*, v.I, p.942-953, 1957.
- ALBERS, J.J., HAZZARD, W.R. Immunochemical quantification of human plasma Lp(a) lipoprotein. *Lipids*, v.9, p.15-26, 1974.
- ALBERS, J.J., ADOLPHSON, J.L., HAZZARD, W.R. Radioimmunoassay of human plasma Lp(a) lipoprotein. *J. Lipid. Res.*, v.18, p.331-338, 1977.
- ALBERS, J.J., CABANA, V.G., WARNICK, R., HAZZARD, W.R. Lp(a) lipoprotein: relationship to sinking pre-B lipoprotein, hyperlipoproteinemia, and apolipoprotein B. *Metab. Clin. Exp.*, v.24, p.1047-1054, 1975.
- ALLAIN, C.C., POON, L.S., CHAN, C.S.G., RICHIMOND, W., FU, P.C. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.*, v.20, p.470-475, 1974.
- AMES, R.P. The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins I. Diuretics. *Drugs*, v.32, p.260-278, 1986.
- ANNUZZI, G., HOLMQUIST, L., CARLSON, L.A. Concentrations of apolipoproteins B, C-I, C-II, C-III, E and lipids in serum and serum lipoproteins of normal subjects during alimentary lipaemia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, v.49, p.73-81, 1989.
- ARMSTRONG, V. W., CREMER, P., EBERLE, E., MANKE, A., SCHULZE, F., WIELAND, H., KREUZER, H., SEIDEL, D. The association between serum Lp(a) and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis*, v.62, p.249-257, 1986.
- ASSMANN, G., BETTERIDGE, D.J., GOTTO, A.M.Jr., STEINER, G. The hypertriglyceridemias: risk and management. *Am. J. Cardiol.*, v.68, p.30A-42A, 1991.
- ATHEROS. Consenso brasileiro sobre dislipidemias. São Paulo: GEPA, v.4, 1993. 21p.
- BARAKAT, H.A., BURTON, D.S., CARPENTER, J.W., HOLBERT, J.W., ISRAEL, R.G. Body fat distribution, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease of male subjects. *Int. J. Obes.*, v.12, p.473, 1988.
- BARRETO, A.C.P. Importância da hipertensão para o cardiologista e clínico geral. Simpósio Internacional de Hipertensão, São Paulo, 1992.
- BARTH, J.D., BETTERIDGE, D.J. Consensus for identification and treatment of hyperlipidaemia. Workshop - Amsterdam. Introduction. *Intern. J. Cardiol.*, v.37, p.S1-S2, 1992.
- BAUMGARTNER, R.N., ROCHE, A.F. Tracking of fat pattern indices in childhood: the Melbourne Growth Study. *Hum. Biol.*, v.60, p.549-567, 1988.
- BAUMGARTNER, R.N., ROCHE, A.F., CHUMLEA, W.C., SIERVOGEL, R.M., GLUECK, Ch.J. Fatness and fat patterns: associations with plasma lipids and blood pressures in adults, 18 to 57 years of age. *Am. J. Epidemiol.*, v.12, p.614, 1987.
- BENDITT, E.P., BENDITT, J.M. Evidence for a monoclonal origin of the human atherosclerotic plaques. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, v.70, p.1753-1756, 1973.
- BERG, K. A new serum type system in man-the Lp system. *Acta Pathol. Scand.*, v.59, p.386-392, 1963.
- BERG, K., DAHLEN, G., FRICK, M.H. Lp(a) lipoprotein and pre-B1-lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin. Genet.*, v.6, p.230-235, 1974.
- BERG, K., KONDO, I., DRAYNA, D., LAWN, R. "Variability gene" effect of cholesteryl ester transfer protein (CETP) genes. *Clin. Genetics*, v.35, p.437-445, 1989.
- BERGSTEDT, S.E., HAYASHI, H., KRITCHEVSKY, D., TSO, P. A comparison of absorption of glycerol tristearate and glycerol trioleate by rat small intestine. *Am. J. Physiol.*, v.259, p.G386-393, 1990.

- BERSOT, T.P., INNERARITY, T.L., PITAS, R.E., STANLEU, C.R. Jr., WEISGRABER, R.H., MAHLEY, R.W. Fat feeding in human induces lipoprotein of density less than 1,006 that are enriched in apoprotein(a) and that cause lipid accumulation in macrophages. **J. Clin. Invest.**, v.77, p.622-630, 1986.
- BERTOLAMI, M.C. Hipertrigliceridemias. **Lipid Digest**, ano 3, n.1, p.7-10, 1993.
- BETTERIDGE, D.J., BARTH, J.D. Consensus for identification and treatment of hyperlipidaemia. Workshop-Amsterdam. Summary. **Intern. J. Cardiol.**, v.37, p.S3-11, 1992.
- BEYNEN, A.C., KATAN, M.B. Reproducibility of the variations between humans in the response of serum cholesterol to cessation of egg consumption. **Atherosclerosis**, v.57, p.19, 1985.
- BISGAIER, C.L., GLICKMAN, R.M. Intestinal synthesis, secretion, and transport of lipoproteins. **Ann. Rev. Physiol.**, v.45, p.625-636, 1983.
- BJÖRNTORP, P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. **Arteriosclerosis**, v.10, p.493, 1990.
- BOERWINKLE, E., HIXSON, J.E. Genes and normal lipid variation. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. I, p.151-159, 1990.
- BOERWINKLE, E., MENZEL, H.J., KRAFT, H.G., UTERMANN, G. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait: III. Contribution of Lp(a) glycoprotein phenotypes to normal lipid variation. **Hum. Genet.**, v.82, p.73-78, 1989.
- BONANOME, A., GRUNDY, S.M. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. **N. Engl. J. Med.**, v.318, p.1244-1248, 1988.
- BORBA, E.F., SANTOS, R.D., BONFA, E., VINAGRE, C.G., PILEGGI, F.J.C., COSSERMELLI, W., MARANHÃO, R.C. Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, v.21, p.220-3, 1994.
- BOYER, H., GENNES, J.L., TRUFFERT, J., CHATELLIER, G., DAIROU, F., BRUCKERT, E. Lp(a) levels in different types of dyslipidemia in the French population. **Atherosclerosis**, v.85, p.61-69, 1990.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Doenças Cardiovasculares. Doenças Cardiovasculares no Brasil. Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília. 1993. 36p.
- BRAUNWALD, E. **Heart disease**. 3. ed. W.B.Saunders, Philadelphia, 1988. p.1637-1649.
- BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. **Science**, v.232, p.34-47, 1986.
- BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L. Regulation of the activity of the low-density lipoprotein receptor in human fibroblasts. **Cell**, v.6, p.307-316, 1975.
- BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L. Teaching old dogmas new tricks. **Nature**, v.330, p.113-114, 1987.
- BROWN, B.G., GALLERY, C.A., BADGER, R.S., KENNEDY, J.W., MATHEY, D., BOLSON, E.L., DODGE, H.T. Incomplete lysis of thrombus in the moderate underlying atherosclerotic lesion during intracoronary infusion of streptokinase for acute myocardial infarction: quantitative angiographic observations. **Circulation**, v.73, p.653-661, 1986.
- BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. **Scientific American**, 1984.
- BROWN, S.A., MORRISETT, J., PATSCH, J.R., REEVES, R., GOTTO, A.M.Jr., PATSCH, W. Influence of short term dietary cholesterol and fat on human plasma Lp(a) and LDL levels. **J. Lipid Res.**, v.32, p.1281-1289, 1991.
- BRUNNER, D., ALTMAN, S., POSNER, L., BEARMAN, J.E., LOEBL, K., LEWIN, S. Heredity, environment, serum lipoproteins and serum uric acid. **J. Chron. Dis.**, v.23, p.763-773, 1971.
- BUCOLO, G., DAVID, H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. **Clin. Chem.**, v.19, p.476-482, 1973.

- BURNS, T.L., MOLL, P.P., LAUER, R.M. The relation between ponderosity and coronary risk factors in children and their relatives. *Am. J. Epidemiol.*, v.129, p.973-987, 1989.
- BURNSIDE, J.W. Internal medicine. In: BURNSIDE, J.W. **Medical Examination Review**. New York, Churchill Livingstone, 1986. p.485-534.
- CAMPEAU, L., ENJALBERT, M., LESPERANCE, J., BOWRASSA, M.G., KWITEROVICH, P. Jr., WACHOLDER, S., DERMAN, A. The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous-vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation. A study 10 years after aortocoronary bypass surgery. *M. Engl. J. Med.*, v.311, p.1329-1332, 1984.
- CARABELLO, B.A. Cardiovascular diseases. In: MYERS, A.R. **Medicine**. Harwal Publishing, Pennsylvania, 1986. p.15-57.
- CASTELLI, W.P. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am. J. Med.*, v.76, suppl. 2A, p.4-12, 1984.
- CASTILHO, E.M. Correlação entre diferentes tipos de hemoglobinas (A1, A2, fetal e H), HDL, VLDL, LDL, colesterol total, triglicerídeos e proteínas plasmáticas em diabéticos. São José do Rio Preto - UNESP, 1993. Dissertação de Mestrado.
- CASTRO, G.R., FIELDING, C.J. Effects of postprandial lipemia on plasma cholesterol metabolism. *J. Clin. Invest.*, v.75, p.874-882, 1985.
- CHAN, L. The apolipoprotein multigene family: structure, expression, evolution and molecular genetics. *Klin. Wochenschr.*, v.67, p.225-237, 1989.
- CHAN, L., DRESEL, H.A. Genetic factors influencing lipoprotein structure: implications for atherosclerosis. *Lab. Invest.*, v.62, p.522-537, 1990.
- CHAMBERLAIN, J.C., GALTON, D.J. Genetic susceptibility to atherosclerosis. *Br Med. Bull.*, v.46, p.917-940, 1990.
- CHONG, K.S., NICOLosi, R.J., RODGER, R.F., ARRIGO, D.A., YUAN, R.W., MacKEY, J.J., GEORAS, S., HERBERT, P.N. Effect of dietary fat saturation on plasma lipoproteins and high density lipoprotein metabolism of the rhesus monkey. *J. Clin. Invest.*, v.79, p.675-683, 1987.
- CLARKE, C.B. Physician attitudes toward elevated lipid levels: an international perspective. In: GRUNDY, S.M., BEARN, A.G. **The role of cholesterol in atherosclerosis**. Hanley & Belfus, Philadelphia, 1987. p.131-141.
- COHN, J.S., McNAMARA, J.R., COHN, S.D., ORDOVAS, J.M., SCHAEFER, E.J. Postprandial plasma lipoprotein changes in human subjects of different ages. *J. Lipid Res.*, v.29, p.469-479, 1988.
- CONN, E.E., STUMPF, P.K. **Introdução à bioquímica**. Edgard Blucher, São Paulo, 1980.
- CRAIG, W.Y., LEDUE, T.B. The effects of long term storage on serum Lp(a) levels. *Atherosclerosis*, v.93, p.261, 1992.
- DAHLEN, G., BERG, K., RAMBERG, U., TAMM, A. Lp(a) lipoprotein and pre-B1 lipoprotein in young adults. *Acta Med. Scand.*, v.196, p.327-331, 1974.
- DAHLEN, G., ERICSON, C., FURBERG, C., LUNDKVIST, L., SVARDSUDD, K. Angina of effort and an extra pre-beta lipoprotein fraction. *Acta Med. Scand.*, suppl. 531, p.11-20, 1972.
- DAHLEN, G.H., GUYTON, J.R., ATTAR, M., FARMER, J.A., KAUTZ, J.A., GOTTO, A.M.Jr. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma, lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation*, v.74, p.758-765, 1986.
- DA LUZ, P.L., CARVALHO, M.E.A., CARDOSO, R.H.A., GALLUCCI, S.D.B., PILEGGI, F. Incidência de dislipidemia e sua relação com doença arterial coronária em populações brasileiras. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.54, p.257-264, 1990.
- DAVIES, M.J. Atherosclerosis. *Br. Heart J.*, v.69, suppl., p.S1, 1993.



- DAVIES, M.J., WOOLF, N. Atherosclerosis: what is it and why does it occur? **Br Heart J.**, v.69, p.S-3-11, 1993.
- DURRINGTON, P.N. Secondary hyperlipidaemia. **Br. Med. Bull.**, v.46, p.1005-1024, 1990.
- DURRINGTON, P.N., ISHOLA, M., HUNT, L., ARROL, S., BHATNAGAR, D. Apolipoproteins(a), AI, and B and parental history in men with early onset ischaemic heart disease. **Lancet**, v.i, p.1070-1073, 1988.
- EATON, D.L., FLESS, G.M., KOHR, W.J., McLEAN, J.W., XU, Q.T, MILLER, C.G., LAWN, R.M., SCANU, A.M. Partial amino acid sequence of apolipoprotein (a) shows that it is homologous to plasminogen. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v.84, p.3224-3328, 1987.
- EGGEN, D.A. Cholesterol metabolism in groups of rhesus monkeys with high or low response of serum cholesterol to an atherogenic diet. **J. Lipid Res.**, v.17, p.663, 1976.
- EHNHOLM, C.H., GAROFF, H., RENKONEN, O., SIMONS, K. Protein and carbohydrate composition of Lp(a) lipoprotein from human plasma. **Biochemistry**, v.11, p.3229-3232, 1972.
- EHNHOLM, C.H., GAROFF, H., SIMONS, K., ARO, H. Purification and quantification of the human plasma lipoprotein carrying the Lp(a) antigen. **Biochim. Biophys. Acta**, v.236, p.431-439, 1971.
- EISENBERG, S. High density lipoprotein metabolism. **J. Lipid. Res.**, v.25, p.1017-1058, 1984.
- FARMER, J.A., GOTTO, A.M. Risk factors for coronary artery disease. In: BRAUNWALD, E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. W.B.Saunders, Philadelphia, 1992. p.1125-1160.
- FARUQI, R.M., DICORLETO, P.E. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. **Br. Heart J.**, v.69, p.S-19-29, 1993.
- FLESS, G.M., SNYDER, M.L., SCANU, A.M. Enzyme-linked immunoassay for Lp(a). **J. Lipid Res.**, v.30, p.651-662, 1989.
- FLESS, G.M., PFAFFINGER, D.J., EISENBART, J.D., SCANU, A.M. Solubility, immunochemical, and lipoprotein binding properties of apoB-100-apo(a) the protein moiety of lipoprotein (a). **J. Lip. Res.**, v.31, p.909-918, 1990.
- FLESS, G.M., ZUMMALLEN, M.E., SCANU, A.M. Physicochemical properties of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein(a). **J. Biol. Chem.**, v.261, p.8712-8718, 1986.
- FOSTER, T.A., BERENSON, G.S. Measurement error and reliability in four pediatric cross-sectional surveys of cardiovascular disease risk factor variables - the Bogalusa Heart Study. **J. Chron. Dis.**, v.40, p.13-21, 1987.
- FRANCO, G.V.E. Nutrição: texto básico e tabela de composição química dos alimentos. 6 ed. Atheneu, Rio de Janeiro, 1982. p.230.
- FRIEDEWALD, W.T., LEVY, R.I., FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, v.18, p.499, 1972.
- GAUBATZ, J.W., HEIDEMAN, C., GOTTO, A.M.Jr., MORRISSETT, J.D., DAHLEN, G.H. Human plasma lipoprotein (a) structural properties. **J. Biol. Chem.**, v.258, p.4582-4589, 1983.
- GAUBATZ, J.W., CHARI, M.V., NAVA, M.L., GREYTON, J.R., MORRISSETT, J.D. Isolation and characterization of the two major apoproteins in human lipoprotein (a). **J.Lipid Res.**, v.28, p.69-79, 1987.
- GAUBATZ, J.W., GHANEM, K.I., GUEVARA, J.Jr., NAVA, M.L., PATSH, W., MORRISSETT, J.D. Polimorphism from of human apoprotein (a): inheritance and relationships of their molecular weights to plasma levels of lipoprotein (a). **J. Lipid Res.**, v.31, p.603-613, 1990.

- GAVISH, D., AZROLAN, N., BRESLOW, J.L. Plasma Lp(a) concentration is inversely correlated with the ratio of kringle IV/kringle V encoding domains in the apo(a) gene. **J. Clin. Invest.**, v.84, p.2021-2027, 1989.
- GIANINI, S.D. Doença coronariana aterosclerótica e colesterol. **Rev. Bras. Med.**, v.46, p.31-38, 1989.
- GILLUM, R.F. The association of the ratio of waist to hip girth with blood pressure, serum cholesterol and serum uric acid in children and youths aged 6-17 years. **J. Chron. Dis.**, v.40, p.413-420, 1987.
- GLUECK, C.J., LASKARZEWSKI, P.M., RAO, C.D., MORRISON, J.A. Familial aggregation of coronary risk factors. In: CONNOR, W.E., BRISTOW, J.D. **Coronary heart disease**. Philadelphia, 1985. p.173-192.
- GOLDSTEIN, J.L., BROWN, M.S. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. **J. Biol. Chem.**, v.249, p.5153-5162, 1974.
- GOLDSTEIN, J.L., HO, Y.K., BROWN, M.S., INNERARITY, T.L., MAHLEY, R.W. Cholesteryl ester accumulation in macrophages resulting from receptor-mediated uptake and degradation of hypercholesterolemic canine B-very low density lipoproteins. **J. Biol. Chem.**, v.255, p.1839-1848, 1980.
- GOLDSTEIN, J.L., HAZZARD, W.R., SCHROTT, H.G. Hyperlipidemia in coronary artery disease. II. Genetics analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. **J. Clin. Invest.**, v.52, p.1544, 1973.
- GOTO, Y. Effects of alpha- and beta-blockers antihypertensive therapy on blood lipids: a multicenter trial. **Am. J. Med.**, v.76, p.72, 1984.
- GRAINGER, D.J., KIRSCHENLOHR, H.L., METCALFE, J.C., WEISSBERG, P.L., WADE, D.P., LAWN, R.M. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein(a). **Science**, v.260, p.1655-8, 1993.
- GRANDE, F., ANDERSON, J.T., KEYS, A. The influence of chain length of the saturated fatty acids on their effect on serum cholesterol concentration in man. **J. Nutr.**, v.74, p.420-428, 1961.
- GREGG, R.E., KINDT, M.R., BREWER, H.B.Jr. Apolipoprotein(a) can be detected in plasma independent of apolipoproteinB. **Arteriosclerosis**, v.8, p.576A, 1988.
- GRENN, P.H.R., GLICKMAN, R.M. Intestinal lipoprotein metabolism. **J. Lipid. Res.**, v.22, p.1153-1173, 1981.
- GRIES, A., NIMPF, J., NIMPF, M., WURM, H., KOSTNER, G.M. Free and apo-B associated Lp(a) specific protein in human serum. **Clin. Chim. Acta.**, v.164, p.93-100, 1987.
- GROOT, P.H., SCHEEK, L.M. Effects of fat ingestion on high density lipoprotein profiles in human sera. **J. Lipid. Res.**, v.25, p.684-692, 1984.
- GROOT, P.H.E., VAN STIPHOUT, W.A.H.J., KRAUSS, X.H., JANSEN, H., van TOL, A., van RAMSHORST, E., CHIN-ON, S., HOFMAN, A., CRESSWELL, S.R., HAVEKES, L. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. **Arteriosclerosis and Thromb.**, v.11, p.653-662, 1991.
- GROVES, P., REES, A., BISHOP, A. et al. Apolipoprotein(a) concentrations and susceptibility to coronary artery disease in patients with peripheral vascular disease. **Br. Heart J.**, v.69, p.26-30, 1993.
- GRUNDY, S.M., MOK, H.Y.I. Chylomicron clearance in normal and hyperlipidemic man. **Metabolism**, v.25, p.1225-1239, 1976.
- GUO, H.C., CHAPMAN, M.J., BRUCKERT, E., FARIAUX, J.P., GENNES, J.L. Lipoprotein Lp(a) in homozygous familial hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein (a) phenotype. **Atherosclerosis**, v.31, p.69-83, 1991.

- GUYTON, J.R., DAHLEN, G.H., PATSCH, W. Relationship of plasma lipoprotein Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B. *Arteriosclerosis*, v.5, p.265-272, 1985.
- HAJJAR, K.A., GAVISH, D., BRESLOW, J.L., NACHMAN, R.L. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature*, v.339, p.303-322, 1989.
- HARVIE, N.R. & SCHULTZ, J.S. Studies of Lp-lipoprotein as a quantitative genetic trait. *Proc. Natl. Scand. Sci. USA.*, v.66, p.99-103, 1970.
- HASSTEDT, S.J. & WILLIAMS, R.R. Three aleles for quantitative Lp(a). *Genet. Epidemiol.*, v.3, p.53-55, 1986.
- HASSTEDT, S.J., WILSON, D.E., EDWARDS, C.Q., CANNON, W.N., CARMELLI, D., WILLIAMS, R.R. The genetics of quantitative plasma Lp(a): analysis of a large pedigree. *J. Med. Genet.*, v.16, p.179-188, 1983.
- HAVEL, R.J. Early effects of fat ingestion on lipids and lipoproteins of serum in man. *J. Clin. Invest.*, v.36, p.848-854, 1957.
- HAYES, K.C., PRONCZUK, A., LINDSEY, S., DIERSENACHADE, D. Dietary saturated fatty acids (12:0, 14:0, 16:0) differ in their impact on plasma cholesterol and lipoproteins in non-human primates. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.53, p.491-498, 1991.
- HEGELE, R.A., HUANG, L.S., BLUM, C.B., BURING, J.E., BRESLOW, J.L. Apolipoprotein B-gene DNA polymorphisms associated with myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, v.24, p.1509-1515, 1986.
- HEGELE, R.A., SUTHERLAND, S., ROBERTSON, M., WU, L., EMI, M., HOPKINS, P.N., WILLIAMS, R.R., LALOUEL, J.-M. The effect of genetic determinants of low density lipoprotein levels on lipoprotein(a). *Clin. Invest. Med.*, v.14, p.146-152, 1991.
- HEGSTED, D.M., MCGANDY, R.B., MYERS, M.L., STARE, F.J. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.17, p.281-295, 1965.
- HILL, J.O., PETERS, J.C., SWIFT, L.L., YANG, D., SHARP, T., ABUMRAD, N., GREENE, H.L. Changes in blood lipids during six days of overfeeding with medium or long chain triglycerides. *J. Lipid Res.*, v.31, p.407-416, 1990.
- HIXSON, J.E., KAMMERER, C.M., COX, L.A., MOTT, G.E. Identification of LDL receptor gene marker associated with altered levels of LDL cholesterol and apolipoprotein B in baboons. *Arteriosclerosis*, v.9, p.829-835, 1989.
- HJERMANN, I., VELVE-BYRE, K., HOLME, I., LEREN, P. Effect of diet and smoking on the incidence of coronary heart disease: report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. *Lancet*, v.2, p.1303, 1981.
- HOEFLER, G., HARNONCOURT, F., PASCHKE, E., MIRT, W., PFEIFFER, K.H., KOSTNER, G.M. Lipoprotein(a): a risk factor for myocardial infarction. *Arteriosclerosis*, v.8, p.398-401, 1988.
- HOFF, H.F., BECK, G.J., SKIBINSKI, C.I., JÜRGENS, G., O'NEIL, J.A., KRAMER, J., LYTLE, B. Serum Lp(a) levels as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients. *Circulation*, v.77, p.1238-1244, 1988.
- HOLME, I., ENGER, S.C., HALGELAND, A. Risk factors and raised atherosclerotic lesions in coronary and cerebral arteries. *Arteriosclerosis*, v.1, p.250-256, 1981.
- HORNSTRA, G., vanHOUWELINGEN, A.C., KESTER, A.D.M., SUNDRAM, K. A palm oil-enriched diet lowers serum lipoprotein(a) in normocholesterolemic volunteers. *Atherosclerosis*, v.90, p.91-93, 1991.
- HUGHES, J.K., MENDELSON, D. Serum lipoprotein(a) levels in "normal" individuals, those with familial hypercholesterolemia, and those with coronary artery disease. *S. Afr. Med. J.*, v.78, p.567-570, 1990.

- HUMAN GENE MAPPING 11. *Cytogenet. Cell Genetics*, v.58, p.2000, 1991.
- ISELUI, L., DAHLEN, G., FAIRE, U., LINDMAN, T. Complex segregation analysis of the Lp(a) pre(B)-lipoprotein trait. *Clin. Genet.*, v.20, p.147-151, 1981.
- JAUHIAINEN, M., KOSKINEN, P., EHNHOLM, C., FRICK, M.H., MANTTARI, M., MANNINEN, V., HUTTUNEN, J.R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis*, v.89, p.59-67, 1991.
- KAEYS, A. Indices of relative weight and obesity. *J. Chron. Dis.*, v.25, p.329, 1972.
- KAMBOH, M.I., WEISS, K.M., FERRELL, R.E. Genetic studies of human apolipoproteins. XVI. APOE polymorphism and cholesterol levels in the Mayans of the Yucatan Peninsula, Mexico. *Clin. Genet.*, v.39, p.26-32, 1991a.
- KAMBOH, M.I., HARMONY, J.A.K., SEPEHRNIA, B., NWANKWO, M., FERRELL, R.E. Genetic studies of human apolipoproteins. XX. Genetic polymorphism of apolipoprotein J and its impact on quantitative lipid traits in normolipidemic subjects. *Am. J. Hum. Genet.*, v.49, p.1167-1173, 1991b.
- KANALEY, J.A., ANDRESEN-REID, M.L., OENNING, L., KOTTKE, B.A., JENSEN, M.D. Differential health benefits of weight loss in upper-body and lower-body obese women. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.57, p.20-6, 1993.
- KARÁDI, I., KOSTNER, G.M., GRIES, A., NIMPF, J., ROMICS, L., MALLE, E. Lipoprotein(a) and plasminogen are immunochemically related. *Biochim. Biophys. Acta*, v.960, p.91-97, 1988.
- KARDASSIS, D., HADZOPOULOU-CLADARAS, M., RAMJI, D.P., CORTESE, R., ZANNIS, V.I., CLADARAS, C. Characterization of the promoter elements required for hepatic and intestinal transcription of the human apoB gene: definition of the DNA-binding site of a tissue-specific transcriptional factor. *Mol. Cell. Biol.*, v.10, p.2653-2659, 1990.
- KASHYAP, M.L., BARNHART, R.L., SRIVASTAVA, L.S. Alimentary lipemia: plasma high-density lipoproteins and apolipoproteins CII and CIII in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.37, p.233-243, 1983.
- KATAN, M.B., BEYNEN, A.C., DeVRIES, J.H.M. Nobels A: existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man. *Am. J. Epidemiol.*, v.123, p.221, 1986.
- KAUFMAN, D.W., HELMRICH, S.P., ROSENBERG, L. Nicotine and carbon monoxide content of cigarette smoke and the risk of myocardial infarction in young men. *N. Engl. J. Med.*, v.308, p.409, 1983.
- KEYS, A., ANDERSON, J.T., GRANDE, F. Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism*, v.14, p.776-787, 1965.
- KOLTRINGER, P., JÜRGENS, G. A dominant role of lipoprotein(a) in the investigation and evaluation of parameters indicating the development of cervical atherosclerosis. *Atherosclerosis*, v.58, p.187, 1985.
- KORN, E.D., QUIGLEY, T.W.Jr. Studies of lipoprotein lipase of rat heart and adipose tissue. *Biochim. Biophys. Acta*, v.18, p.143-145, 1955.
- KOSCHINSKY, M.L., BEISIEGEL, U., HENNE-BRUNS, D., EATON, D.L., LAWN, R.M. Apolipoprotein (a) size heterogeneity is related to variable number of repeat sequences in its mRNA. *Biochemistry*, v.29, p.640-644, 1990.
- KOSTNER, G.M., AVOGARA, P., CAZZOLATO, G., MARTH, E., BITTOLO-BON, G., QUNICI, G.B. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*, v.38, p.51, 1981.
- KRAFT, H.-G., DIEPLINGER, H., HOYE, E., UTERMANN, G. Lp(a) phenotyping by immunoblotting with polyclonal and monoclonal antibodies. *Arteriosclerosis*, v.8, p.212-216, 1988.

- KRAFT, H.G., MENZEL, J., HOPPICHLER, F., VOGEL, W., UTERMANN, G. Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. **J. Clin. Invest.**, v.83, p.137-142, 1989.
- KRAUSE, M.V., MAHAN, L.K. **Alimentos, nutrição e dietoterapia** (tradução Alicia R. Almeida et al.). 7 ed. Roca, São Paulo, 1991. p.981.
- KREMPLER, F., KOSTNER, G., BOLZANO, K., SANDHOFER, F. Lipoprotein(a) is not a metabolic product of other lipoproteins containing apolipoprotein B. **Biochim. Biophys. Acta**, v.55, p.63-70, 1979.
- KREMPLER, F., KOSTNER, G.M., ROSCHER, A., BOLZANO, K., SANDHOFER, F. The interaction of human apoB-containing lipoproteins with mouse peritoneal macrophages: a comparison of Lp(a) with LDL. **J. Lipid. Res.**, v.25, p.283-287, 1984.
- KREMPLER, F., KOSTNER, G.M., ROSCHER, A., HASLAUER, F., BOLZANO, K., SANDHOFER, F. Studies on the role of specific cell surface receptors in the removal of lipoprotein(a) in man. **J. Clin. Invest.**, v.71, p.1431-1441, 1983.
- KRITCHEVSKY, D. Herman award lecture, 1992: lipid nutrition - a personal perspective. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.56, p.730-4, 1992.
- LANDIN, K., KROTKIEWSKI, M., SMITH, U. Importance of obesity for the metabolic abnormalities associated with an abdominal fat distribution. **Metabolism**, v.38, p.572, 1989.
- LANGMAN, M.J.S., GANTEN, D., IMURA, H., LEWIS, B., PYORALA, K., SMITH, T.W. Roundtable 1: worldwide prevalence of atherosclerosis: differences and similarities. In: GRUNDY, S.M., BEARN, A.G. The role of cholesterol in atherosclerosis: new therapeutic opportunities. Hanley & Belfus, Philadelphia, 1987. p.197-203.
- LEVINE, L.S., LEWY, J.E., NEW, M.I. Hypertension in high school students. Evaluation in New York. **NY State J. Med.**, v.76, p.40, 1976.
- LEWIS, B. Desirable plasma lipid and lipoprotein levels in adults. *In*: The role of cholesterol in atherosclerosis. Philadelphia, Hanley & Belfus Inc. 1987, p.163-174.
- LI, W-H, TANIMURA, M., LUO, C-C, DATTA, SANTANU, CHAN, L. The apolipoprotein multigene family: biosynthesis, structure-function relationships, and evolution. **J. Lipid Res.**, v.29, p.245-271, 1988.
- LINDER, C., CHERNICK, S.S., FLECK, T.R., SCOW, R.O. Lipoprotein lipase and uptake of chylomicron triglyceride by skeletal muscle of rats. **Am. J. Physiol.**, v.231, p.860-4, 1976.
- LOBO, R.A., NOTELOVITZ, M., BERNSTEIN, L., KHAN, F.Y., ROSS, R.K., PAUL, W.L. Lp(a) lipoprotein: relationship to cardiovascular disease risk factors, exercise, and estrogen. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.166, p.1182-1190, 1992.
- LOLIO, C.A. de, SANTO, A.H., LAURENTI, R. Importância da aterosclerose como causa de morte no Estado de São Paulo. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.51, p.437-439, 1988.
- LUHMAN, C.M., FAIDLEY, T.D., BEITZ, D.C. Postprandial lipoprotein composition in pigs fed diets differing in type and amount of dietary fat. **J. Nutr.**, v.122, p.120-127, 1992.
- MAEDA, S., ABE, A., SEISHIMA, M., MAKINO, K., NOMA, A., KAWADE, M. Transient changes of serum lipoprotein (a) as an acute phase protein. **Atherosclerosis**, v.78, p.145-150, 1989.
- MAHLEY, R.W. Hiperlipoproteinemia aterogênica - biologia celular e molecular das lipoproteínas plasmáticas alteradas pelas gorduras e pelo colesterol dietéticos. **Clin. Med. Am. N.**, v.66, p.403-431, 1982.
- MAHLEY, R.W., WEISGRABER, K.H., INNERARITY, T.L., RALL, S.C. Genetics defects in lipoprotein metabolism. Elevation of atherogenic lipoproteins caused by impaired catabolism. **JAMA**, v.265, p.78-83, 1991.

- MARANHÃO, R.C., PILEGGI, F. Lipoproteína(a): um potente fator de risco na aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol.*, 4, p.337-342, 1990.
- MARANHÃO, R.C., VINAGRE, C., ARIE, S., GUIMARÃES, P., PILEGGI, F. Plasma levels of lipoprotein(a) and clinical course of coronary artery disease. In: HALPERN, M.J. **Molecular Biology of Atherosclerosis**. London, John Libbey, 1992. pp.463-465.
- 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.127-133, 1980.
- MARTH, E., CAZZOLATO, G., BON, G.B., AVOGARO, P., KOSTNER, G.M. Serum concentrations of Lp(a) and other lipoprotein parameters in heavy alcohol consumers. *Ann. Nutr. Metab.*, v.26, p.56-62, 1982.
- MATTHEWS, K.A., MEILAHN, E., KULLER, L.H. et al. Menopause and risk factors for coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, v.321, p.641, 1989.
- MARTIN, M.J., HULLEY, S.B., BROWNER, W.S., KULLER, L.H., WENTWORTH, D. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet*, v.ii, p.933-936, 1986.
- MARTINEZ, T.L.R. Lipoproteínas: bioquímica e metabolismo. *Rev. Bras. Med.*, v.46, p.5-12, 1989.
- MARZOLO, M.P., NERVI, F. Caracterización del catabolismo lipoproteico en condiciones de hipersecreción biliar de colesterol en la rata. *Arch. Biol. Med. Exp.*, v.22, p.361-374, 1989.
- MATTSON, F.H., GRUNDY, S.M. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J. Lipid Res.*, v.26, p.194-202, 1985.
- MBEWU, A.D., BHATNAGAR, P.N., DURRINGTON, L., HUNT, L., ISHOLA, M., ARROL, S., MACKENESS, M., LOCKLEY, P., MILLER, J.P. Serum lipoprotein(a) in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia, their relatives, and unrelated control populations. *Arteriosclerosis and Thromb.*, v.11, p.940-946, 1991.
- McCONATHY, W.J., TRIEU, V.N., KLÖR, H.U., CORDER, C.N. Lp(a) and plasma triglyceride-rich lipoproteins. *Klin. Wochenschr.*, v.68, suppl. XXII, p.117-119, 1990.
- McLEAN, J.W., TOMLINSON, J.E., KUANG, W.J., EATON, D.L., CHEN, E.Y., FLESS, G.M., SCANU, A.M., LAWN, R.M. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature*, v.300, p.132-137, 1987.
- MENSINK, R.P., KATAN, M.B. Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high-density lipoprotein cholesterol in healthy women and men. *N. Engl. J. Med.*, v.321, p.436-441, 1989.
- MENSINK, R.P., ZOCK, P.L., KATAN, M.B., HORNSTRA, G. Effect of dietary cis and trans fatty acids on serum lipoprotein(a) levels in humans. *J. Lipid Res.*, v.33, p.1493-1501, 1992.
- MESSERLI, F.H. Hipertensão: entrevista *Hipertensão*, v.1, p.3-11, 1993.
- MORIYAMA, I., KRUEGER, D., STAMLER, J. Cardiovascular Diseases in the United States. Harvard University Press, Massachusetts, 1971.
- MORTON, N.E., BERG, K., SAHLEN, G., FERREL, R.E., RHOADS, G.G. Genetics of the Lp(a) lipoprotein in japanese. *Am. Genet. Epidemiol.*, v.2, p.113-121, 1985.
- MURAI, A., MIYAHARA, T., FUJIMOTO, N., MATSUDA, M., KAMEYAMA, M. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis*, v.59, p.199-204, 1986.
- MURRAY, S.C., BUETOW, K.H., DONOVAN, M. Linkage disequilibrium of plasminogen polymorphism and assignment of the gene to human chromosome 6q26-27. *Am. J. Hum. Genet.*, v.40, p.338-350, 1987.

- NESTEL, P.J. High-density lipoprotein turnover. *Am. Heart J.*, v.113, p.518-521, 1987.
- NESTEL, P., NOAKES, M., BELLING, B., McARTHUR, R., LLIFTON, P., JANUS, E., AB-BEY, M. Plasma lipoprotein lipid and Lp(a) changes with substitution of elaidic acid for oleic acid in the diet. *J. Lipid Res.*, v.33, p.1029-1036, 1992.
- NIKKILÄ, E.A., TASKINEN, M.R., KEKKI, M. Relation of plasma high-density lipoprotein cholesterol to lipoprotein-lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of man. *Atherosclerosis*, v.29, p.497, 1978.
- OHTA, T., IKEDA, Y., NAKAMURA, R., MATSUDA, I. Lipoprotein-containing apolipoprotein A-I: sex-related quantitative and qualitative changes in this lipoprotein sub-species after ingestion of fat. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.56, p.404-9, 1992.
- OLOFSSON, B.O., DAHLEN, G.H., NILSSON, T.K. Evidence for increased levels of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator in plasma of patients with angiographically verified coronary artery disease. *Eur. Heart J.*, v.10, p.77, 1989.
- OSHIMA, S., UCHIDA, K., YASU, T., UNO, K., NONOGI, H., HAZE, K. Transient increase of plasma lipoprotein(a) in patients with unstable angina pectoris. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, v.11, p.1772-1777, 1991.
- PARRA, H.J., LUYEYE, I., BOURAMOUE, C., DEMARQUILLY, C., FRUCHART, J.-C. Black-white differences in serum Lp(a) lipoprotein levels. *Clin. Chim. Acta*, v.167, p.27-31, 1987.
- PATSCH, J.R., GOTTO, A.M.Jr., OLIVECRONA, T., EISENBERG, S. Formation of high density lipoprotein₂-like particles during lipolysis of very low density lipoproteins in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v.75, p.4519, 1978.
- PATSCH, J.R., KARLIN, J.B., SCOTT, L.W., SMITH, L.C., GOTTO, A.M.Jr. Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of post-prandial lipemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v.80, p.1449-1453, 1983.
- PATSCH, J.R., PRASAD, S., GOTTO, A.M.Jr., BENGTSSON-OLIVECRONA, G. Postprandial lipemia: a key for the conversion of high density lipoprotein₂ into high density lipoprotein₃ by hepatic lipase. *J. Clin. Invest.*, v.74, p.2017-2023, 1984.
- PEPIN, J.M., O'NEIL, J.A., HOFF, H.F. Quantification of apo(a) and apoB in human atherosclerotic lesions. *J. Lipid Res.*, v.32, p.317-327, 1991.
- PFAFFINGER, D., SCHUELKE, J., KLIN, L., FLESS, G.M., SCANU, A.M. Relationship between apo(a) isoforms and Lp(a) density in subjects with different apo(a) phenotype: a study before and after a fatty meal. *J. Lipid Res.*, v.32, p.679-683, 1991.
- POLANCZYK, C.A., PRADO, K., BORGES, M.S., RIBEIRO, J.F. Infarto agudo do miocárdio na era trombolítica: elevada mortalidade em pacientes idosos. *Rev. Ass. Med. Brasil*, v.39, p.65-72, 1993.
- PYORALA, K. Coronary heart disease: differences in the occurrence between populations and changing trends within populations: relationship to serum cholesterol levels. In: *The role of cholesterol in atherosclerosis*. Hanley & Belfus, Philadelphia, 1987. p.143-162.
- QUARFORDT, S.H., FRANK, A., SHAMES, D.M., BERMAN, M., STEINBERG, D. Very low density lipoprotein triglyceride transport in type IV hyperlipoproteinemia and the effects of carbohydrate-rich diets. *J. Clin. Invest.*, v.49, p.2281-2297, 1970.
- RAINWATER, D.L., MANIS, G.S., VANDEBERG, J.L. Hereditary and dietary effects on apolipoprotein(a) isoforms and Lp(a) in baboons. *J. Lipid Res.*, v.30, p.549-558, 1989.
- REARDON, M.F., NESTEL, P.J., CRAIG, I.H., HARPER, R.W. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women. *Circulation*, v.71, p.881-888, 1985.
- REDGRAVE, T.G. Formation and metabolism of chylomicrons. *Int. Rev. Phys.*, v.28, p.103-130, 1983.

- REDGRAVE, T.G., CARLSON, L.A. Changes in plasma very low density and low density lipoprotein content, composition, and size after a fatty meal in normo- and hypertriglyceridemic man. **J. Lipid Res.**, v.20, p.217-229, 1979.
- REDGRAVE, T.G., SMALL, D.M. Quantitation of the transfer of surface phospholipid of chylomicrons to the high density lipoprotein fraction during the catabolism of chylomicrons in the rat. **J. Clin. Invest.**, v.64, p.162-171, 1979.
- RIFKIND, B.M. Policies for the prevention of coronary heart disease through cholesterol-lowering. **Br. Med. Bull.**, v.46, p.1059-1074, 1990.
- RIO, D.J. Triglicérides e risco cardiovascular. **Ars Cvrandi**, v.26, p.I-VII, 1993.
- RIPSIN, C.M., KEENAN, J.M., JACOBS, D.R., ELMER, P.J., WELCH, R.R., HORN, L.V., LIU, K., TURNBULL, W.H., THYE, F.W., KESTIN, M., HEGSTED, M., DAVIDSON, D.M., DAVIDSON, M.H., DUGAN, L.D., DEMARK-WAHNEFRIED, W., BELING, S. Oat products and lipid lowering: a meta-analysis. **JAMA**, v.267, p.3317-3325, 1992.
- ROBERTS, D.C.K., WEST, C.E., REDGRAVE, T.G., SMITH, J.B. Plasma cholesterol concentration in normal- and cholesterol-fed rabbits-its variation and heritability. **Atherosclerosis**, v.19, p.369, 1974.
- ROBERTSON, F.W., CUMMING, A.M. Genetic and environmental variation in serum lipoproteins in relation to coronary heart disease. **J. Med. Genet.**, v.16, p.85, 1979.
- ROHEIM, P.S. Atherosclerosis and lipoprotein metabolism role of reverse cholesterol transport. **Am. J. Cardiol.**, v.57, p.3C, 1986.
- ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis: an update. **N. Engl. J. Med.**, v.31, p.488-500, 1986.
- ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: BRAUNWALD, E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. W.B.Saunders, Philadelphia, p.1106-1124, 1992.
- RUDERMAN, N.B., JONES, A., KRAUSS, R., SHAFUR, E. A biochemical and morphologic study of very low density lipoproteins in carbohydrate-induced hypertriglyceridemia. **J. Clin. Invest.**, v.50, p.1355, 1971.
- SANDERS, T.A.B. Influence of w3 fatty acids on blood lipids. In: SIMOPOULOS, A.P., KIFER, R.R., MARTIN, R.E., BARLOW, S.M. **Health effects of w3 polyunsaturated fatty acids in seafoods**. World Rev. Nutr. Diet. Karger, Basel, 1991. v.66, p.358-366.
- SANTOS, J.E. Dietoterapia nas hipercolesterolemias. **Rev. Bras. Med.**, v.46, p.39-43, 1989.
- SCANU, A.M., FLESS, G.M. Lipoprotein(a). Heterogeneity and biological significance. **J. Clin. Invest.**, v.85, p.1709-1715, 1990.
- SCANU, A.M., PFAFFINGER, D., SCHUELKE, J.C., KIM, C., FLESS, G.M. Apo(a) phenotype and Lp(a) density distribution in the fasting and post-prandial state. **Clin. Res.**, v.38, p.241A, 1990.
- SCHIEKEN, R.M. The management of the family at high risk for coronary heart disease. **Cardiol. Clin.**, v.7, p.467, 1989.
- SCHONFELD, G., WEIDMAN, S.W., WITZTUM, J.L., BOWEN, R.M. Alterations in levels and interrelations of plasma apolipoproteins induced by diet. **Metabolism**, v.25, p.261-275, 1976.
- SCHROTT, H.G., CLARKE, W.R., WIEBE, D.A. et al. Increased coronary mortality in relatives of hypercholesterolemic school-children - Muscatine Study. **Circulation**, v.59, p.320, 1979.
- SCHWARTZ, C.J., VALENTE, A.J., SPRAGUE, E.A., KELLEY, J.L., NEREM, R.M. The pathogenesis of atherosclerosis. **Clin. Cardiol.**, v.14, suppl. I, p.1-16, 1991.
- SHIMOKATA, H., MULLER, D.C., ANDRES, R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. **J. Amer. Med. Ass.**, v.261, p.1169, 1989.

- SIDOLI, A., GALLIANI, S., BARALLE, F.E. DNA based diagnostic tests: recombinant DNA and cardiovascular disease risk factors. **Br. Med. Bull.**, v.46, p.941-959, 1990.
- SIMONS, L.D. Interrelations of lipids lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. **Am. J. Cardiol.**, v.27, p.5G, 1986.
- SING, C.F., SCHULTZ, J.S., SHREFFLER, D.C. The genetics of the Lp antigen II. A family study and proposed models of genetic control. **Ann. Hum. Genet.**, v.38, p.47-56, 1974.
- SKODOVA, Z., PISA, Z., CEROVSKA, J., GRAFNETTER, D., WIESNER, E., CICHA, Z., PIKHARTOVÁ, J., BERKA, L., VORLICEK, J., EMROVÁ, R., VOJTISEK, P., VALENTA, Z., PACLT, M. The effects of body fat distribution on cardiovascular risk factors in the population of the Czech Republic. **Cor Vasa**, v.34, p.189-198, 1992.
- SMALL, D.M. 1992 Aspen bile acid/cholesterol/lipoprotein conference. Report of a conference. **J. Lipid Res.**, v.34, p.680-687, 1993.
- SOUTAR, A.K., KNIGHT, B.L. Structure and regulation of the LDL-receptor and its gene. **Br. Med. Bull.**, v.46, p.891-916, 1990.
- SOUTAR, A.K., MCCARTHY, S.N., SEED, M., KNIGHT, B.L. Relationship between apolipoprotein(a) phenotype, lipoprotein(a) concentration in plasma, and low density lipoprotein receptor function in a large kindred with familial hypercholesterolemia due to the pro664 - leu mutation in the LDL receptor gene. **J. Clin. Invest.**, v.88, p.483-492, 1991.
- SPADY, D.K., DIETSCHY, J.M. Dietary saturated triacylglycerols suppress hepatic low density lipoprotein receptor activity in the hamster. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v.82, p.4526-4530, 1985.
- STARY, H.C. Evolution of atherosclerotic plaques in the coronary arteries of young adults. **Arteriosclerosis**, v.3, p.471a, 1983.
- STEBBENS W.E. The lipid hypothesis and the role of hemodynamics in atherogenesis. **Prog. Cardiovasc. Dis.**, v.33, p.119-136, 1990.
- STONE, P.H., SACKS, F.M., SMITH, T.W. Use of hypolipidemic strategies to halt atherosclerosis: evidence for alteration in clinical course. In: GRUNDY, S.M., BEARN, A.G. **The role of cholesterol in atherosclerosis: new therapeutic opportunities**. Philadelphia, Hanley & Belfus, 1987. p.83-103.
- 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.
- TALL, A.R., GREEN, P.H.R., GLICKMAN, R.M., RILEY, J.W. Metabolic fate of chylomicron phospholipids and apoproteins in the rat. **J. Clin. Invest.**, v.64, p.977-989, 1979.
- TALL, A.R., SAMMETT, D., VITA, G.M., DECKELBAUM, R., OLIVERCRONA, T. Lipoprotein lipase enhances the cholesteryl ester transfer protein mediated transfer of cholesteryl esters from high density lipoproteins to very low density lipoproteins. **J. Biol. Chem.**, v.259, p.9587-9594, 1984.
- TAO, S., LI, Y., XIAO, Z., CEN, R., ZHANG, H., ZHUO Y., ZHOU, B., CHEN, P., LI, Y., LIAO, Y., FOLSOM, A.R., STAMLER, J., WARNICK, G.R., WILLIAMS, O.D. Serum lipids and their correlates in chinese urban and rural populations of beijing and guangzhou. **Intern. J. Epidemiol.**, v.21, p.893-903, 1992.
- TARTAGNI, F. Efeitos metabólicos secundários induzidos pelo tratamento diurético: problemas e possíveis soluções. **Gen. Pharmac.**, v.19, p.45-48, 1988.
- TASKINEN, M.-R., KUUSI, T. High density lipoproteins in postprandial lipemia: relation to sex and lipoprotein lipase activity. **Atherosclerosis**, v.59, p.121-130, 1986.
- TATO, F., KELLER, C., SCHUSTER, H., SPENGEL, F., WOLFRAM, G., ZÖLLNER, N. Relation of lipoprotein(a) to coronary heart disease and duplexsonographic findings of the

- carotid arteries in heterozygous familial hypercholesterolemia. **Atherosclerosis**, v.101, p.69-77, 1993.
- THOMPSON, G.R. Primary hyperlipidaemia. **Br. Med. Bull.**, v.46, p.986-1004, 1990.
- TOMATIS, L.A., FIERENS, E.E., VERBRUGGE, G.P. Evaluation of surgical risk in peripheral vascular disease by coronary arteriography: a series of 100 cases. **Surgery**, v.71, p.429-435, 1972.
- TOMLINSON, J.E., McLEAN, J.W., LAWN, R.M. Rhesus monkey apolipoprotein(a): sequence, evolution and sites of synthesis. **J. Biol. Chem.**, v.264, p.5957-5965, 1989.
- TRANCHESI, B., SANTOS FILHO, R., VINAGRE, C., CARAMELLI, B., BARBOSA, V., GEBARA, O., BELLOTI, G., PILEGGI, F., MARANHÃO, R. Lipoprotein(a) levels do not influence the outcome of rt-PA therapy in acute myocardial infarction. **Ann. Hematol.**, v.62, p.141-142, 1991.
- TRINDER, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygene acceptor. **Ann. Clin. Biochem.**, v.6, p.24-27, 1969.
- TSO, P., FUJIMOTO, K. The absorption and transport of lipids by the small intestine. **Brain Res. Bull.**, v.27, p.477-482, 1991.
- TYRREL, J., COOKE, T., REILLY, M., COLGAN, M., MORRE, D., SHANIK, D.G., BERGIN, C., FEELY, J. Lipoprotein [Lp(a)] and peripheral vascular disease. **J. Intern. Med.**, v.232, p.349-352, 1992.
- UTERMANN, G. The mysteries of lipoprotein (a). **Science**, v.246, p.904-910, 1989.
- UTERMANN, G., DUBA, C., MENZEL, H.J. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. II. Inheritance of Lp(a) glycoprotein phenotypes. **Hum. Genet.**, v.78, p.47-50, 1988a.
- UTERMANN, G., KRAFT, H.G., MENZEL, H.J., HOPFERWEESER, T., SEITZ, C. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. I. Relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein concentration in plasma. **Hum. Genet.**, v.78, p.41-46, 1988b.
- UTERMANN, G., HOPPICHLER, F., DIEPLINGER, H., SEED, M., THOMPSON, G., BOERWINKLE, E. Defects in the low density lipoprotein receptor gene affect lipoprotein(a) levels: multiplicative interaction of two gene loci associated with premature atherosclerosis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.86, p.4171-4174, 1989.
- UTERMANN, G., MENZEL, H.J., KRAFT, H.G., DUBA, H.C., KEMMLER, H.G., SEITZ, C. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a) - lipoprotein concentration in plasma. **J. Clin. Invest.**, v.80, p.458-465, 1987.
- VAGUE, J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. **Amer. J. Clin. Nutr.**, v.4, p.20, 1956.
- VAGUE, P., JUHAN-VAGUE, L., CHABERT, V., ALESSI, M.C., ATLAN, C. Fat distribution and plasminogen activator inhibitor activity in nondiabetic obese women. **Metabolism**, v.38, p.913, 1989.
- VINAGRE, C.G.C.M. Níveis plasmáticos de lipoproteína(a) em indivíduos normais e pacientes com doença arterial coronariana. São Paulo, Universidade de São Paulo, 1992. Dissertação de Mestrado.
- VISVIKIS, S., CAMBOU, J.P., ARVEILER, D., EVANS, A.E., PARRA, H.J., AGNILLON, D., FRUCHART, J.C., SIEST, G., CAMBIEN, F. Apolipoprotein B signal peptide polymorphism in patients with myocardial infarction and controls. **Hum. Genet.**, v.90, p.561-565, 1993.
- WALTON, K.W., HITCHENS, J., MAGNANI, H.N., KHAN, M. A study of the methods of identification and estimation of Lp(a) lipoprotein and of its significance in health, hyperlipidaemia and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v.20, p.323, 1974.

- WILCOSKY, T., HYDE, J., ANDERSON, J.J.B., BANGDIWALA, S., DUNCAN, B. Obesity and mortality in the lipid research clinics program follow-up study. **J. Clin. Epidemiol.**, v.43, p.743-752, 1990.
- WISLER, R.W. Princípios da patogenia da aterosclerose. In: BRAUNWALD, E. **Tratado de Medicina Vascular**. 2 ed. Roca, São Paulo, 1987. p.1154-1175.
- WITZTUM, J.L., SCHONFELD, G. Carbohydrate diet-induced changes in very low density lipoprotein composition and structure. **Diabetes**, v.27, p.1215-1229, 1978.
- WOOLF, N. Pathology of atherosclerosis. **Br. Med. Bull.**, v.46, p.960-985, 1990.
- YAMASHIRO, M., SEISHIMA, M., KAWADE, M. Alterations in serum Lp(a) lipoprotein concentrations in patients with hepatobiliary disorders. **Jap. J. Clin. Chem.**, v.16, p.79, 1987.
- YE, S.Q., TRIEU, V.N., STIERS, D.L., McCONATHY, W.J. Interactions of low density lipoprotein2 and other apolipoprotein B-containing lipoproteins with lipoprotein(a). **J. Biol. Chem.**, v.263, p.6337-6343, 1988.
- ZANNIS, V.I. Molecular biology of human apolipoprotein B and E and associated diseases of lipoprotein metabolism. **Adv. Lip. Res.**, v.23, p.1-64, 1989.
- ZANNIS, V.I., KARDASSIS, D., OGAMI, K., HADZOPOULOU-CLADARAS, M., CLADARAS, C. Transcriptional regulation of the human apolipoprotein genes. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v.285, p.1-23, 1991.
- ZECHNER, R., DESOYE, G., SCHWEDITSCH, M.O., PFEIFFER, K.P., KOSTNER, G.M. Fluctuations of plasma lipoprotein-A concentrations during pregnancy and post partum. **Metabolism**, v.35, p.333-336, 1986.
- ZILVERSMIT, D.B. A proposal linking atherogenesis to the interaction of endothelial lipoprotein lipase with triglyceride-rich lipoproteins. **Circ. Res.**, v.33, p.633, 1973.
- ZILVERSMIT, D.B. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. **Circulation**, v.60, p.473, 1979.

FONTE CONSULTADA

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Comissão de Estudos de Documentação. **Normas brasileiras em documentação NBR 6023**. Rio de Janeiro, 1989.

