

Papel dos Lípides Plasmáticos e Fatores Pró-Inflamatórios na Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca.

ANA ELISA MARABINI MARTINELLI

Orientador: Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão
Programa de Cardiologia

RESUMO

Martinelli AEM. *Papel dos lípides plasmáticos e fatores pró-inflamatórios na fisiopatologia da insuficiência cardíaca [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2017.*

Introdução: A Organização Mundial da Saúde estimou em 2015 que 23 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de insuficiência cardíaca (IC), com taxas de mortalidade equivalentes às do câncer. Níveis mais elevados de HDL-colesterol têm sido associados com maior sobrevivência na IC. É consensual que as várias funções protetoras da HDL devem ser exploradas além da concentração de HDL-colesterol. Transferência de lípides para HDL, mediada por proteínas de transferência CETP e PLTP, é uma etapa importante no transporte reverso de colesterol e metabolismo de HDL. Desenvolvemos um ensaio in vitro para avaliar as transferências de lípides para a HDL, mostrando que esse fenômeno é alterado em várias condições, como na doença arterial coronária, no diabetes mellitus e pelo estilo de vida sedentário. Recentemente, tem sido descrito que a HDL transporta pequenos RNAs não codificadores de proteína, os chamados microRNAs (miRNAs). Alguns miRNAs foram descritos como reguladores críticos do metabolismo das lipoproteínas. O objetivo deste estudo foi comparar lípides plasmáticos, transferência lipídica para HDL, perfil inflamatório, miRNAs relacionados ao metabolismo de lipoproteínas obtidos de pacientes com IC e de pacientes sem IC (sem-IC). **Métodos:** Quarenta e oito pacientes com IC foram avaliados, 25 em classe funcional NYHA I e II (IC-I/II) e 23 em NYHA III e IV (IC-III/IV), bem como 50 pacientes sem-IC pareados por gênero e idade. Todos os pacientes com IC apresentavam uma fração de ejeção

≤40%. Foram determinadas as concentrações plasmáticas de CETP, LCAT, LDL oxidada (LDLox) e atividade de paraoxonase 1 (PON-1). Transferências de lípidos para a HDL foi avaliada a partir da incubação de uma nanopartícula artificial com plasma total. A expressão de miRNAs circulantes envolvidos no metabolismo das lipoproteínas também foi analisada.

Resultados: Os níveis de colesterol total, LDL e HDL e triglicérides não diferiram entre os três grupos. A concentração da apolipoproteína A-I foi menor no grupo IC-I/II em comparação ao grupo sem-IC (125 ± 23 versus 142 ± 19 ; $p < 0,05$), enquanto que a concentração da apolipoproteína B foi menor em ICIII/IV comparado ao sem-IC (81 ± 35 versus 114 ± 40 ; $p < 0,001$). A transferência de colesterol esterificado ($5,44 \pm 1,76$ versus $6,26 \pm 0,85$), fosfolípidos ($19,05 \pm 2,5$ versus $20,21 \pm 1,45$) e de triglicérides ($6,29 \pm 2,05$ versus $7,40 \pm 1,47$) foi menor no grupo IC-III/IV do que no grupo sem-IC ($p < 0,05$). No entanto, não houve diferença nas transferências entre IC-I/II e sem-IC. A concentração de LDLox foi menor em ambos os grupos com IC comparados ao sem-IC ($p < 0,0001$). A massa de CETP foi menor em IC-III/IV do que em IC-I/II ($2,77 \pm 1,3$ versus $3,78 \pm 1,3$; $p = 0,021$). A concentração de LCAT e a atividade de PON-1 não foram diferentes entre os grupos. A análise da expressão dos miRNAs circulantes miR-33a, miR-144, miR-185, miR-125, miR-758, miR-26a, miR-106b, miR-122 e miR-30c, mostrou-se significativamente aumentada nos indivíduos com IC em comparação aos indivíduos sem-IC, ao passo que o miR-10b foi o único encontrado diminuído na IC comparado com indivíduos sem-IC ($p = 0,007$). **Conclusão:** Em pacientes com IC mais severa e sintomática da IC, o processo de transferência de lípidos para a HDL está deficiente, bem como alguns dos mecanismos que o regulam, e possivelmente estas alterações influenciem no transporte reverso do colesterol e nas funções protetoras da HDL desses pacientes.

Descritores: Insuficiência Cardíaca; Lipoproteínas; Proteínas de Transferência de Ésteres de Colesterol; Peptídeo Natriurético Encefálico; Apolipoproteínas; Metabolismo dos Lipídeos; Interleucinas.