UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Farmácia
Área de Análises Clínicas

**Influência de variantes do receptor de LDL e da HMGCoA redutase na
resposta à atorvastatina**

Claudia Villazón Gonzales

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:

Profa. Dra. Rosario Dominguez Crespo Hirata

SÃO PAULO

2008

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

V727i Villazón Gonzales, Claudia
Influência de variantes do receptor de LDL e da HMGCOA
reduzida na resposta à atorvastatina / Claudia Villazón Gonzales.
-- São Paulo, 2008.
120p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas
e Toxicológicas.

Orientador: Hirata, Rosário Dominguez Crespo

1. Farmacogenética I. T. II. Hirata, Rosário Dominguez
Crespo, orientador.

615.766 CDD

Claudia Villazón Gonzales

**Influência de variantes do receptor de LDL e da HMGCoA redutase na
resposta à atorvastatina**

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Rosario Dominguez Crespo Hirata
orientadora/presidente

Prof. Dr. Marcelo Chiara Bertolami
1º. examinadora

Profa. Dra. Marcia Martins Silveira Bernik
2º. examinadora

Agradecimentos

A Profa. Dra. Rosario Dominguez Hirata, minha orientadora, por ter aberto as portas de um mundo novo pra mim.

Ao Prof. Dr. Mario Hiroyuki Hirata por ter permitido utilizar o seu laboratório de pesquisa.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, em nome de sua diretora, Profa. Titular Terezinha de Jesus Andreoli Pinto.

Ao Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, em nome do seu chefe, Profa. Titular Profa. Dulcinéia Saes Parra Abdalla.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pela bolsa de mestrado concedida no período de março de 2006 a fevereiro de 2008.

Aos professores e os funcionários do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Aos médicos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo e da Divisão de Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo em especial ao Dr. Egidio Lima Dorea.

Aos funcionários da Unidade Básica de Atendimento à Saúde do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, pelo espaço e liberdade que nos deram para a condução da seleção dos pacientes.

Aos funcionários do Serviço de Laboratório Clínico do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, pela realização dos exames de

triagem dos pacientes, e pelo espaço cedido semanalmente para a coleta de amostras.

Aos pacientes, que contribuíram com o estudo.

Aos meus colegas e amigos do Laboratório de Biologia Molecular Aplicada ao Diagnostico do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

Agradecimentos pessoais

Agradeço primeiramente, ao amor incondicional da minha filha Victoria que sempre esteve presente em meus pensamentos e a família Parra que me ajudou a cuidar do meu tesouro com tanto carinho.

A minha família que mobilizou toda sua força para que eu concluísse este trabalho.

Aos amigos que sempre estiveram presentes, nas horas tristes e felizes.

A Cristina Moreno Fajardo e sua família por nos acolher na sua casa.

As pessoas mais próximas que, em momentos inusitados e inesperados, me deram apoio e me auxiliaram para que eu fortalecesse a minha fé em Deus protetor.

RESUMO

VILLAZON-GONZALES, C. **Influência de variantes do receptor de LDL e da HMGCoA redutase na resposta à atorvastatina**. 2008. 120 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

A influência dos polimorfismos genéticos de HMGCoA redutase (HMGCR) e LDL receptor (LDLR) na resposta a atorvastatina (10 mg/dia/4semanas) foi avaliada em indivíduos hipercolesterolemicos (HC). Amostras de sangue foram coletadas de 153 HC e 182 normolipidemicos (NL) para determinações de lipídeos séricos e extração de DNA. Polimorfismos de troca única (SNP) *HMGCR* (A11898T e T24558G) e *LDLR* (C16730T, C20001T, G26857A) foram detectados por PCR-RFLP. Os alelos *HMGCR* 11898T e 24558G foram associados com menores triglicérides e VLDL-C séricos nos grupos NL e HC ($p<0,05$). Além disso, o SNP *HMGCR* T24558G foi relacionado com HDL-C e apoA1 séricos aumentados em resposta a atorvastatina no grupo HC. O alelo *LDLR* 20001C foi associado com maior apoA1 sérica basal no grupo NL ($p=0,034$) e com melhor resposta de apoA1 a atorvastatina no grupo HC ($p=0,045$). Foi observada relação entre o haplótipo heterozigoto *LDLR* 20001C/16730T e redução significativa de apoB e aumento de apoA1 no soro após o tratamento com atorvastatina ($p<0,05$). Em conclusão, os SNPs *HMGCR* A11898T e T24558G influenciam os triglicérides e VLDL-C séricos independentemente do estado lipêmico e o haplótipo *LDLR* 20001C/16730T está associado com melhor resposta de apoB e ApoA1 séricos em resposta a atorvastatina.

Palavras-chave: receptor de LDL, HMGCoA redutase, perfil lipídico, atorvastatina, farmacogenética.

ABSTRACT

VILLAZON-GONZALES, C. **Influence of the LDL receptor and HMGCoA reductase variants in response to atorvastatin.** 2008. 120 f. Dissertation (Master Degree). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

Influence of the HMGCoA reductase (HMGCR) and LDL receptor (LDLR) gene polymorphisms on response to atorvastatin (10 mg/day/4weeks) was evaluated in hypercholesterolemic (HC) individuals. Blood samples were collected from 153 HC and 182 normolipidemic (NL) individuals for serum lipids determinations and DNA extratcion. Single nucleotide polymorphisms (SNP) *HMGCR* (A11898T e T24558G) and *LDLR* (C16730T, C20001T, G26857A) were detected by PCR-RFLP. *HMGCR* 11898T and 24558G alleles were associated with lower serum triglycerides and VLDL-C in NL and HC groups ($p<0.05$). Moreover, the SNP *HMGCR* T24558G was related to increased serum HDL-C and apoA1 in response to atorvastatin in the HC group. The *LDLR* 20001C allele was associated with higher basal serum apoA1 in the NL group ($p=0.034$) and with better response of apoA1 to atorvastatin in HC group ($p=0.045$). There was a relationship between heterozygote *LDLR* 20001C/16730T haplotype and a significant reduction of apoB and increase in apoA1 serum levels after atorvastatin treatment ($p<0.05$). In conclusion, the *HMGCR* A11898T e T24558G SNPs influence serum triglycerides and VLDL-C independently of the lipemic status and *LDLR* 20001C/16730T haplotype is associated with better serum apoB and Apol response to atorvastatin treatment.

Key-words: LDL receptor, HMGCoA redudtase, lipid profile, atorvastatin, pharmacogenetics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Eletroforese em gel de poliacrilamida 8% corado com SYBR Gold® dos produtos de restrição do SNP <i>LDLR</i> C16730T.....	37
Figura 2. Eletroforese em gel de poliacrilamida 8% corado com SYBR Gold® dos produtos de restrição do SNP <i>LDLR</i> T20001C.....	37
Figura 3. Eletroforese em gel de poliacrilamida 8% corado com SYBR Gold dos produtos de restrição do SNP <i>LDLR</i> G26857A	38
Figura 4. Eletroforese em gel de poliacrilamida 8% corado com SYBR Gold dos produtos de restrição do SNP <i>HMGCR</i> T24558G.....	39
Figura 5. Eletroforese em gel de poliacrilamida 8% corado com SYBR Gold dos produtos de restrição do SNP <i>HMGCR</i> A11898T	40
Figura 6. Eletroferogramas de sequenciamento do DNA para o SNP <i>LDLR</i> C16730T	43
Figura 7. Eletroferogramas de sequenciamento do DNA para o SNP <i>LDLR</i> T20001C.	43
Figura 8. Eletroferogramas de sequenciamento do DNA para o SNP <i>HMGCR</i> A11898T.....	43
Figura 9. Eletroferogramas de sequenciamento do DNA para o SNP <i>HMGCR</i> T24558G	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Iniciadores utilizados nos ensaios de PCR	33
Tabela 2. Enzimas e tamanhos de fragmentos de restrição dos SNPs estudados.....	35
Tabela 3. Iniciadores utilizados nos ensaios de PCR para sequenciamento de DNA.....	41
Tabela 4. Dados antropométricos e laboratoriais dos indivíduos normolipidêmicos (NL) e hipercolesterolêmicos (HC).....	46
Tabela 5. Dados laboratoriais dos indivíduos normolipidêmicos segundo o gênero	47
Tabela 6. Dados laboratoriais dos indivíduos hipercolesterolêmicos segundo o gênero	48
Tabela 7. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs HMGCR A11898T e T24558G, em hipercolesterolêmicos (HC) e normolipidêmicos (NL).....	50
Tabela 8. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs HMGCR A11898T e T24558G, em normolipidêmicos agrupados por etnia.....	51
Tabela 9. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs HMGCR A11898T e T24558G, em normolipidêmicos agrupados por gênero.....	51
Tabela 10. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs HMGCR A11898T e T24558G, em normolipidêmicos em obesos e não-obesos.....	52
Tabela 11. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs HMGCR A11898T e T24558G, em hipercolesterolêmicos agrupados por etnia.	52
Tabela 12. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs HMGCR A11898T e T24558G, em hipercolesterolêmicos agrupados por gênero.....	53
Tabela 13. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs HMGCR A11898T e T24558G, em hipercolesterolêmicos em obesos e não-obesos.....	53
Tabela 14. Frequências de haplótipos HMGCR A11898T/T24558G, em normolipidêmicos (NL) e hipercolesterolêmicos (HC).....	54
Tabela 15. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs LDLR C16730T, T20001C e G26857A, em hipercolesterolêmicos (HC) e normolipidêmicos (NL).	56
Tabela 16. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs LDLR C16730T, T20001C e G26857A, em normolipidêmicos agrupados por etnia.	57
Tabela 17. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs <i>LDLR</i> C16730T, T20001C e G26857A, em hipercolesterolêmicos agrupados por etnia.	58
Tabela 18. Frequências alélicas e genotípicas SNPs <i>LDLR</i> C16730T, T20001C e G26857A, em normolipidêmicos agrupados por gênero.	59
Tabela 19. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs <i>LDLR</i> C16730T, T20001C e G26857A, em hipercolesterolêmicos agrupados por gênero.....	60
Tabela 20. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs <i>LDLR</i> C16730T, T20001C e G26857A, em normolipidêmicos em obesos e não-obesos.....	61
Tabela 21. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs <i>LDLR</i> C16730T, T20001C e G26857A,, em hipercolesterolêmicos em obesos e não-obesos...	62

Tabela 22. Frequências de haplótipos <i>LDLR</i> T20001C/C16730T, em normolipidêmicos (NL) e hipercolesterolêmicos (HC).....	63
Tabela 23. Frequências de haplótipos <i>LDLR</i> C16730T/G26857A, em normolipidêmicos (NL) e hipercolesterolêmicos (HC).....	63
Tabela 24. Frequências de haplótipos do <i>LDLR</i> T20001C/G26857A, em normolipidêmicos (NL) e hipercolesterolêmicos (HC).....	64
Tabela 25. Relação dos SNPs <i>HMGCR</i> A11898T e T24558G com o perfil lipídico sérico de normolipidêmicos.	68
Tabela 26. Relação dos haplótipos <i>HMGCR</i> A11898T/T24558G com o perfil lipídico sérico de normolipidêmicos.	69
Tabela 27. Relação dos SNPs <i>HMGCR</i> A11898T com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.	70
Tabela 28. Relação dos SNPs <i>HMGCR</i> T24558G com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos	71
Tabela 29. Relação dos SNPs <i>HMGCR</i> A11898T com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos brancos.	72
Tabela 30. Relação dos SNPs <i>HMGCR</i> A11898T com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos negros.	73
Tabela 31. Relação dos SNPs <i>HMGCR</i> T24558G com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos brancos.	74
Tabela 32. Relação dos SNPs <i>HMGCR</i> T24558G com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos negros.	75
Tabela 33. Relação dos haplótipos <i>HMGCR</i> A11898T/T24558G com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.	76
Tabela 34. Relação dos haplótipos <i>HMGCR</i> A11898T/T24558G com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos brancos.	77
Tabela 35. Relação dos haplótipos <i>HMGCR</i> A11898T/T24558G com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos negros.	78
Tabela 36. Relação dos SNPs <i>LDLR</i> C16730T, T20001C e G26857A com o perfil lipídico sérico de normolipidêmicos.	81
Tabela 37. Relação dos haplótipos <i>LDLR</i> T20001C/T16730C com o perfil lipídico sérico de normolipidêmicos.	82
Tabela 38. Relação dos haplótipos <i>LDLR</i> C16730T/G26857A com o perfil lipídico sérico de normolipidêmicos.	82
Tabela 39. Relação dos haplótipos <i>LDLR</i> T20001C/G26857A com o perfil lipídico sérico de normolipidêmicos.	83
Tabela 40. Relação do SNP <i>LDLR</i> C16730T com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.	84
Tabela 41.a Relação do SNP <i>LDLR</i> T20001 com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.	85
Tabela 42. Relação do SNP <i>LDLR</i> G26857A com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.	86
Tabela 43. Relação do SNP <i>LDLR</i> C16730T com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos brancos.	87
Tabela 44. Relação do SNP <i>LDLR</i> C16730T com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos negros.	88

Tabela 45. Relação do SNP <i>LDLR</i> T20001 com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos brancos.....	89
Tabela 46. Relação do SNP <i>LDLR</i> T20001 com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos negros.....	90
Tabela 47. Relação do SNP <i>LDLR</i> G26857A com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos brancos.....	91
Tabela 48. Relação do SNP <i>LDLR</i> G26857A com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos negros.....	92
Tabela 49. Relação dos haplótipos <i>LDLR</i> T20001C/C16730T com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.	93
Tabela 50. Relação dos haplótipos <i>LDLR</i> T16730C/G26857A com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.	95
Tabela 51. Relação dos haplótipos <i>LDLR</i> T20001C/G26857A com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.	96

LISTA DE ABREVIATURAS

Alanina Aminotransferase
Apolipoproteína
Apolipoproteína AI
Apolipoproteína B
Células Mononucleares de Sangue Periférico
Creatina quinase
Colesterol Total
Doença Arterial Coronariana
Ácido Desoxirribonucléico
Desvio Padrão
Ácido Etilenodiaminotetracético
Hipercolesterolêmicos
Lipoproteína de Alta Densidade
Colesterol da HDL
3-hidroxi-3metil-glutaril Coenzima A redutase
Índice de Massa Corpórea
Lipoproteína de Baixa Densidade
Colesterol da LDL
National Cholesterol Education Program
Normolipidêmicos
Pressão Arterial
Reação em Cadeia da Polimerase
Polimorfismo de Tamanho de Fragmentos de Restrição
Ácido Ribonucléico
Pares de bases
Polimorfismo de um único Nucleotídeo
Dodecil Sulfato de Sódio
Triglicérides
Hormônio tireoestimulante
Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
Colesterol da VLDL

ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUÇÃO	11
1.1. Vastatinas: mecanismo de ação	12
1.2. Vastatinas: eficácia e segurança	13
1.3. Vastatinas: efeitos pleotrópicos	19
1.4. Farmacogenética das vastatinas	21
1.5. Variantes do LDLR: importância na resposta as vastatinas.....	23
1.6. Variantes da HMGCR: importância na resposta as vastatinas	25
2. OBJETIVOS.....	27
3. MATERIAL E MÉTODOS	28
3.1. Casuística e protocolo terapêutico.....	28
3.2. Amostras biológicas.....	29
3.3. Determinações dos parâmetros bioquímicos.....	30
3.4. Extração e análise de DNA genômico	30
3.5. Ensaios de PCR.....	32
3.6. Ensaios de RFLP.....	34
3.7. Sequenciamento de DNA	40
3.8. Análise estatística dos resultados.....	44
4. RESULTADOS.....	45
4.1. Dados antropométricos e laboratoriais dos pacientes	45
4.2. Frequências dos polimorfismos genéticos	48
4.3. Polimorfismo HMGCR e perfil lipídico sérico	48
4.4. Polimorfismo LDLR e perfil lipídico sérico	79
4.5. Haplotipos e perfil lipídico sérico	93
5. DISCUSSÃO	97
6. CONCLUSÕES	102
BIBLIOGRAFIA	103
APÊNDICES	103
ANEXOS	116

1. INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) constitui um grave problema de saúde pública, sendo a primeira causa de morte tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento (OVERMAN, 2005). No Brasil, 300.000 pacientes morrem a cada ano de infarto agudo do miocárdio causado por DAC (LAURENTI *et al.*, 2000).

A DAC é multifatorial, caracteriza-se por uma condição sistêmica que envolve a presença de alterações da homeostasia e de fenômenos celulares, bioquímicos e inflamatórios associados à disfunção endotelial. Causada por depósito de gordura (ateroma) que se acumula nas células que revestem a parede de uma artéria coronária e, conseqüentemente, obstruem o fluxo sanguíneo. A aterosclerose é um processo dinâmico e evolutivo, que surge a partir de dano endotelial, com isso ocorre a expressão de moléculas de adesão que mediarão a entrada de monócitos em direção ao espaço intimal, perpetuando e ampliando o processo, o que leva finalmente à formação da placa aterosclerótica (LIBBY, 2002).

Vários fatores contribuem para o aparecimento de DAC, os quais podem ser genéticos e ambientais, tais como: dieta, sedentarismo, tabagismo, diabetes, dislipidemia, doença renal, entre outros (GUS *et al.*, 2002).

A dislipidemia é considerada um fator de risco indiscutível para as complicações cardiovasculares (GENEST *et al.*, 2003). Vários estudos clínicos demonstraram que as concentrações elevadas de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e concentrações reduzidas de

colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) são indicadores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose (CASTELLI, 1988; STAMLER *et al.*, 1986).

Demonstrou-se, em vários estudos, que os agentes hipolipemiantes reduzem o risco de eventos coronarianos (GOTTO, 2005; LA ROSA *et al.*, 2002). Os hipolipemiantes, utilizados no tratamento da dislipidemia, são resinas seqüestrantes de ácidos biliares, fibratos, ácido nicotínico, inibidores da síntese de colesterol (vastatinas) e inibidores seletivos da absorção de colesterol (ezetimiba) (SCHIMITZ; LANGMANN, 2006).

As vastatinas são consideradas tratamento de primeira linha das dislipidemias, e possuem a vantagem de permitir o uso de uma terapia combinada de dose baixa com outros medicamentos, como seqüestrantes de ácidos biliares ou ezetimiba, a fim de alcançar uma redução maior do LDL-c, assim como o uso concomitante de vastatinas com niacinas ou fibratos para o tratamento de dislipidemia mista (JONES *et al.*, 2004).

1.1. Vastatinas: mecanismo de ação

Em 1971, os microbiologistas Akira Endo e Kuroda, pesquisadores do laboratório japonês Sankyo, ao pesquisar novos antibióticos, observaram que certos fungos eram capazes de produzir um potente inibidor da síntese de colesterol. A primeira substância isolada de cultura de *Penicillium citrium* foi a mevastatina e foi reportada como inibidor competitivo da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMGCR). Entretanto, sua toxicidade não reunia condições de uso clínico (ENDO *et al.*, 1976).

As vastatinas ocupam o sítio de ativo da enzima HMGCR (EVA, 2002) e, desta forma, impedem a transformação de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A em ácido mevalônico, fato que leva à redução na síntese de colesterol principalmente a hepática (BROWN *et al.*, 1978). A redução do colesterol intracelular é detectada por um sistema complexo de sinalização celular que resulta na ativação do fator de transcrição SREBP – *sterol response element binding protein* que induz a expressão de receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL) com a finalidade de manter a homeostasia do colesterol intracelular (BROWN; GOLDSTEIN, 1999). Este evento leva ao aumento da taxa de remoção de partículas de LDL da circulação sistêmica e a diminuição de síntese da apolipoproteína B (Apo B) nas partículas de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Assim, a inibição da síntese de colesterol resulta na diminuição da concentração plasmática do colesterol (BROWN; GOLDSTEIN, 1981).

1.2. Vastatinas: eficácia e segurança

Diversos estudos clínicos com perfis de risco distintos, quando comparado o efeito de vastatina com placebo, mostram a efetividade destes medicamentos.

O estudo 4S (Estudo escandinavo de sobrevivência com sinvastatina) foi um dos primeiros estudos clínicos de prevenção secundária a avaliar a eficácia da sinvastatina (20 a 40 mg/dia durante 5,4 anos em média), em indivíduos com doença arterial coronariana (*Scandinavian simvastatin survival study group*, 1994). Neste estudo, participaram 4.444 indivíduos hipercolesterolêmicos com história pregressa de angina que apresentaram concentração média de LDL

colesterol (LDL-c) sérico de 189 mg/dL com redução de 35% após o tratamento. A taxa de risco de mortalidade total e por DAC foi de 30% e 42% DAC, respectivamente (GOTTO, 2005).

No Estudo do Oeste da Escócia WOSCOPS (*West Of Scotland Coronary Prevention Study group*) participaram 6.595 homens sem manifestação anterior de doença arterial coronariana (prevenção primária). Os participantes foram tratados com 40 mg de pravastatina/dia por aproximadamente 4,9 anos e apresentaram redução média do LDL-c sérico de 26%. Esta resposta resultou em redução de 31% no risco de infarto de miocárdio não-fatal, e de 32% no risco de mortalidade por todas as causas cardiovasculares (SHEPHERD *et al.*, 1995)

No estudo clínico Colesterol e recorrência de Eventos (CARE) (*Cholesterol And Recurrent Events*) de prevenção secundária, 4.159 indivíduos com infarto de miocárdio pregresso e concentração média de LDL-c (139mg/dL) inferior ao do estudo 4S (189 mg/dL), foram acompanhados por 5 anos. Os pacientes foram tratados com 40 mg/dia de pravastatina e observou-se redução de LDL-c de 28% e redução de 20 % de eventos coronarianos (SACKS *et al.*, 1996).

O estudo AFCAPS/TexCAPS (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) realizado com 6.605 pacientes tratados durante 5 anos, objetivou a comparação de lovastatina versus placebo para prevenção de eventos coronarianos. Tal estudo foi o primeiro a demonstrar a redução do risco de eventos coronarianos em homens e em mulheres com concentrações sanguíneas de colesterolemia total (180 a 264 mg/dL) e LDL-colesterol normal ou discretamente elevados (130 a 190 mg/dL) e baixas concentrações de

HDL-colesterol (inferiores a 45 mg/dL para os homens ou 47 mg/dL para as mulheres). Os pacientes com alguma evidência clínica de coronariopatia não foram randomizados. O tratamento reduziu em 25% o LDL-c e em 44% os eventos coronarianos. Esta investigação sinalizou de modo importante a necessidade de orientação terapêutica em indivíduos com dislipidemia moderada (DOWNS *et al.*, 1998).

Em 2001, o estudo clínico HPS (estudo de proteção ao coração) mostrou os efeitos de 40 mg diários de simvastatina em 20.536 pacientes considerados de alto risco por serem portadores de infarto do miocárdio, DAC, doença vascular periférica, diabetes e concentrações de colesterol total superiores a 135mg/dL. Os resultados demonstraram reduções de 13% na mortalidade total, de 24% no primeiro evento coronariano e de 25% de acidente cerebrovascular (*Heart Protection Study Collaborative Group*, 2002).

Outros estudos como ALLHAT (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial major*), estudo de prevenção de doença cardíaca com tratamento antihipertensivo e hipocolesterolemizante; com a participação de 10.355 pacientes maiores de 55 anos, com hipercolesterolemia moderada (LDL-colesterol de 120-189 mg/dL) e histórico clínico de hipertensão, ao serem tratados com pravastatina 40mg mostraram uma redução na mortalidade total (FURBERG *et al.*, 2002).

O estudo Prospectivo da pravastatina em pacientes idosos (70-82 anos) com risco de DAC (PROSPER) demonstrou redução no LDL-c e triglicérides e aumento no HDL logo após 3 meses de tratamento. O seguimento foi feito por uma média de 3,2 anos, nos quais se observou uma diminuição do risco de mortalidade por DAC e eventos cardiovasculares (SHEPHERD *et al.*, 2002)

Estudo Grego de avaliação de Doença Cardiovascular e atorvastatina (GREACE) avaliou a eficácia desta vastatina com doses de 10 a 80 mg, com um acompanhamento médio de 3 anos, e concluiu que, a longo prazo, os pacientes com DAC tratados atingiram as metas de redução de lipídeos propostas pelo *National Cholestesterol Education Program* (NCEP) (EXECUTIVE ..., 2001) e consequentemente tiveram menor mortalidade total relacionada à DAC (ATHYROS *et al.*, 2002).

A questão que permanece após estes estudos é que apesar dos benefícios terapêuticos das vastatinas, taxas de mortalidade e morbidade consideráveis ainda foram observadas, sugerindo que maior redução do colesterol poderia ter vantagens adicionais. As diretrizes propostas pelo NCEP recomendavam a redução do LDL-colesterol para valores inferiores a 100 mg/dL em pacientes com DAC. Enfatizou-se, com isso, a importância das concentrações baixas do LDL-colesterol e observou-se inclusive uma evolução das diretrizes no manejo dos lipídeos, considerando assim o aumento de HDL-colesterol e a redução de triglicérides como novos alvos (EXECUTIVE ..., 2001).

A redução adicional do LDL-colesterol para atingir concentrações séricas de 70 mg/dL foi sugerida em 2004 (GRUNDY *et al.*, 2004;). Isso resultou do uso de vastatinas de maior eficácia, entre as quais se encontram atorvastatina e rosuvastatina que diminuem as concentrações de colesterol em 30 a 40 % com as doses iniciais, o que permite o uso de doses maiores em pacientes que não atingem a meta proposta (MCKENNEY, 2005).

O estudo NASDAC foi desenhado especialmente para avaliar a eficácia e segurança com doses de atorvastatina de 10, 20, 40 e 80 mg em pacientes

com risco de DAC. Os parâmetros utilizados na monitoração foram colesterol total, triglicérides, LDL-c, HDL-c e ApoB, sendo as reduções mais significativas observadas para as doses de 40 a 80 mg. O aumento do HDL-c foi observado em todos os grupos tratados, sendo que não houve relação deste aumento com a dose. Os resultados do estudo foram importantes, uma vez que demonstraram a eficácia de atorvastatina com a menor dose de 10 mg. Também reforço a segurança na prescrição inicial de elevadas doses de atorvastatina sem comprometer a segurança do paciente (JONES *et al.*, 2005).

O programa GALAXY consiste de uma serie de estudos clínicos em desenvolvimento, cujo objetivo é verificar a eficácia e tolerância de rosuvastatina, considerando-se que uma vastatina mais eficaz poderia modificar fatores inflamatórios com lenta progressão da placa de ateroma (SCHUSTER, 2007). Assim como o estudo JUPITER que também avalia a rosuvastatina, poderia fornecer mais elementos para o uso em indivíduos com fatores de risco, como concentrações elevadas de Proteína C reativa (KAPUR, 2007).

Baseado nisto, o tratamento com vastatinas junto com uma mudança no estilo de vida é indicado como terapia de primeira linha na prevenção do risco de DAC em indivíduos considerados de alto risco. A adoção desta guia para a redução de LDL-colesterol no plasma teve como consequência o aumento no uso das vastatinas, que são os medicamentos mais prescritos na atualidade (FORTI; DIAMENT, 2004).

Os efeitos adversos que resultam na interrupção no tratamento com vastatinas são baixos, de 1 a 5 % (BELLOSTA *et al.*, 2004). A ação sobre hepatócitos pode determinar elevação das transaminases hepáticas. Os efeitos

mais importantes e potencialmente graves resultam da lesão de fibras do músculo esquelético, a qual se manifesta como mialgia e miopatia (THOMPSON *et al.*, 2003; TIWARI *et al.*, 2006). A mialgia é referida a dor e/ou fraqueza muscular sem elevação da creatina quinase (CK). A miopatia é um termo utilizado para indicar qualquer doença muscular com aumento da atividade de creatina quinase CK. A miopatia pode evoluir para rabdomiólise, que consiste em uma degeneração muscular resultante de uma destruição maciça de células musculares e liberação de seu conteúdo na corrente sanguínea. É caracterizada por elevações acentuadas de CK (10 vezes maior do que o valor da referência superior), que é acompanhada de função renal diminuída, aumento da creatinina ou insuficiência renal aguda decorrente de mioglobinúria (CRISTOPHER-STINE, 2006). A incidência destes problemas é baixa, como reportado em ambos estudos 4S e HPS, os quais relataram 0,05% de incidência tanto para miopatia quanto para rabdomiólise com uso de 20-40 mg/dia de simvastatina (MCKENNEY, 2006). As vastatinas são bem toleradas na maioria dos pacientes quando comparado o risco/ benefício na prevenção de DCV e suas complicações, e alentadoramente positivo (HARPER; JACOBSON, 2007)

Interações farmacológicas podem acontecer entre fármacos que sofrem biotransformação das enzimas do CYP450. O uso concomitante de outros medicamentos, como fibratos, eritromicina, niacina, antifúngicos azólicos, ciclosporina, digoxina, warfarina e outros que inibem a atividade da CYP3A4, aumenta a biodisponibilidade de atorvastatina, simvastatina e lovastatina e o risco de efeitos adversos (VAUGHAN *et al.*, 2004). Por outro lado, os ativadores da CYP3A4, como corticoides e anticonvulsivantes, reduzem as

concentrações de vastatinas e, portanto, contribuem para a diminuição da eficácia. É importante conhecer alguns dos substratos que utilizam uma via de biotransformação em comum, assim como a capacidade destes substratos de inibir ou ativar essa via (FONSECA, 2005).

1.3. Vastatinas: efeitos pleotrópicos

Os efeitos benéficos das vastatinas são assumidos como o resultado da redução da síntese de colesterol no fígado, onde acontece a ação das vastatinas. No entanto, o hepatócito é uma fonte de mediadores pro-inflamatórios e uma redução na expressão desses fatores pode ser um importante mecanismo de ação mediada pelas vastatinas (ARNAUD *et al.*, 2005). A inibição da enzima HMGCR, que é alvo das vastatinas provoca a inibição de uma reação em cadeia do ácido mevalônico, que não somente é precursor do colesterol, mas também de muitos outros compostos isoprenóides intermediários na síntese de colesterol. A inibição da enzima HMGCR pode resultar em efeitos conhecidos como efeitos pleotrópicos (GARCIA, 2005). A inibição de compostos isoprenóides como geranyl pirofosfato (GGPP) e farnesil pirofosfato (FPP) determina menor ativação das proteínas Ras e Rho. Estas pequenas G-proteínas não são translocadas à membrana celular, o que determina menor transcrição gênica de proteínas relacionadas a processos inflamatórios, promovendo efeitos antiinflamatórios (MUKESH; RIDKER, 2005).

A disfunção endotelial é um fenômeno complexo, causado por um desequilíbrio de fatores que regulam o equilíbrio vasodilatador e vasoconstritor, um dos primeiros benefícios reconhecíveis no tratamento com vastatinas é a melhora na função endotelial, efeito que parece estar ligado as pequenas G-

proteínas (Rho e Rac) que reduz o estresse oxidativo e permite re-estabelecer o equilíbrio (TESFAMARIAM, 2006). Este efeito pleiotrópico relatado já com antecedência, que além da redução do colesterol induzido por vastatinas existe uma melhora na função endotelial (DUPUIS *et al.*, 1999), contrasta por exemplo ao uso de ezetimiba que apesar de ser um hipolipemiante não possui essa propriedade (LANDMESSER *et al.*, 2005).

As vastatinas podem reduzir a secreção extracelular de enzimas de degradação, como as metaloproteinases de matriz (MMPs) pelos macrófagos (BELLOSTA *et al.*, 1998b). As MMPs junto com o acúmulo de colesterol nos macrófagos podem provocar a ruptura da placa de ateroma (DOLLERY *et al.*, 1995).

Os marcadores de inflamação, como a Proteína C Reativa (PC-R), encontram-se em elevadas concentrações em pacientes com risco futuro de eventos cardiovasculares (LINDAHL *et al.*, 2000). As vastatinas exibem efeito antiinflamatório ao produzir a redução da Proteína C Reativa em pacientes com hipercolesterolemia ou doença cardiovascular. Foi demonstrado o efeito independente da redução da PC-R com respeito à redução do LDL colesterol com o uso de atorvastatina. No estudo com uso concomitante de ezetimiba e atorvastatina; ezetimiba, quando usada em monoterapia somente reduz o LDL colesterol (BALLANTYNE *et al.*, 2003). Tem-se demonstrado que a terapia com vastatinas reduz o risco de eventos coronarianos recorrentes associados com concentrações elevadas de Proteína C Reativa independente das concentrações do LDL-colesterol (WALTER *et al.*, 2001)

Estudos relacionados com a área de transplante renal e cardíaco mostram que uma redução do colesterol com vastatina poderia ter efeitos

imunomodulatórios. Nota-se que, tanto com a medicação de pravastatina quanto simvastatina, houve uma melhora na rejeição de transplante cardíaco, efeito relacionado com a redução da citotoxicidade das células *natural killers* (KOBASHIGAWA *et al.*, 1995; WENKE *et al.*, 1997). Pacientes com doenças autoimunes, como esclerose múltipla, artrite reumatoide, têm sido beneficiados com os efeitos imunomodulatórios das vastatinas (KWAK *et al.*, 2000).

1.4. Farmacogenética das vastatinas

Além dos fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos, existem os fatores farmacogenômicos associados com a segurança e eficácia das vastatinas (MANGRAVITE *et al.*, 2006).

A resposta clínica ao uso das vastatinas na redução de lipídeos plasmáticos é variável. Apesar das doses serem ajustadas para cada indivíduo, a resposta ao tratamento não atinge a meta terapêutica em um terço dos pacientes de acordo com estimativas publicadas pela *American Heart Association* (2006). Além disso, os eventos adversos podem ser graves. A variabilidade na resposta terapêutica pode ser devida a fatores genéticos e ambientais (idade, gênero, dieta, tabagismo, atividade física e outros) (MANGRAVITE *et al.*, 2006). Os fatores genéticos estão relacionados com alterações em diversos genes que podem ser utilizadas na avaliação da eficácia e segurança terapêuticas (EVANS, 2003a; EVANS; McLEON, 2003b).

Nesse contexto, há três grandes grupos de genes candidatos que podem ser analisados da seguinte maneira: genes que codificam proteínas

envolvidas na farmacocinética (enzimas de biotransformação, transportadores de membrana e outros); na farmacodinâmica (proteínas alvo ou envolvidas no mecanismo de ação); e na fisiopatologia da doença (proteínas envolvidas em vias metabólicas, em fenótipos intermediários ou outras) (EVANS, 2003a EVANS; McLEON 2003b).

Variantes em genes que codificam enzimas de biotransformação, como CYP3A4 e CYP3A5, têm sido associadas com diferenças na eficácia e segurança das vastatinas (LENNERNAS, 2003). A variante A-290G do CYP3A4 e a variante CYP3A5*3 foram associados à resposta hipolipemiante da atorvastatina (SCHIMTZ; LANGMANN, 2006). Além disso, algumas vastatinas sofrem conjugação hepática mediada por transferases, como as UDP-glicuronil transferase (UGT) 1A1 e 1A3, que produzem intermediários acil-glucoronídeos (PRUEKSARITANONT *et al.*, 2002).

Proteínas da família de transportadores de ânions orgânicos polipeptídicos (OATP) são responsáveis pela captação celular de vastatinas (KONIG *et al.*, 2000). O OATP1B1 foi associado à captação de atorvastatina pelos hepatócitos e sua expressão foi confirmada por imunohistoquímica na membrana basolateral dos hepatócitos (LAU *et al.*, 2006).

Transportadores de membrana da família ATP-binding cassette (ABC) estão envolvidos no efluxo celular, tais como ABCC2, ABCC1, ABCG2 e ABC11 (MANGRAVITE *et al.*, 2006). Esses transportadores promovem a eliminação de vastatinas pelo sistema hepatobiliar e podem alterar a taxa de exposição hepática destes medicamentos nas enzimas de biotransformação (RODRIGUES *et al.*, 2005; THOMPSON *et al.*, 2005). Foi observado que

atorvastatina e seus metabólitos são eliminados principalmente através do *ABCB1* (CHEN *et al.*, 2005; SCHIMTZ; LANGMANN, 2006).

Genes envolvidos na resposta farmacodinâmica têm sido objeto de numerosos estudos. Variantes de genes envolvidos no metabolismo lipídico mostraram ter um efeito potencializador na diminuição da concentração de lipídeos em resposta às vastatinas, o que se traduz em uma diminuição do risco cardiovascular (MANGRAVITE *et al.*, 2006). Dentre esses genes, podemos citar os que codificam as apolipoproteínas A1 (ApoA1), B (ApoB) e E (ApoE), o receptor de LDL (LDLR), a proteína de transferência do colesterol esterificado (CETP) e outros (KAJINAMI *et al.*, 2005; VAN VENROOIL *et al.*, 2003; GUZMAN *et al.*, 2000; SORKIN *et al.*, 2005; SALAZAR *et al.*, 2000d; RODRIGUES *et al.*, 2007; THOMPSON *et al.*, 2005).

1.5. Variantes do LDLR: importância na resposta as vastatinas

O gene do LDLR se encontra no cromossomo 19 e codifica uma proteína de 839 aminoácidos. Várias mutações funcionais desse gene estão associadas com a hipercolesterolemia familiar detectada em várias populações (HUMPHRIES *et al.*, 2006; PISCIOTTA *et al.*, 2007; POLLEX ; HEGELE, 2007; SOUTAR ; NAOUMAVA, 2007). Estudo realizado por Salazar e colaboradores identificou novas mutações no *LDLR* em indivíduos brasileiros com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (SALAZAR *et al.*, 2002).

Inúmeros polimorfismos foram também descritos no gene *LDLR*. Com o objetivo de facilitar o acesso a esses dados foi criado uma base de dados com mutações e polimorfismos no *LDLR* www.umd.necker.fr (VILLÉGER *et al.*, 2002).

Alguns polimorfismos do *LDLR* foram relacionados com hipercolesterolemia em indivíduos normolipidêmicos (PONGRAPEEPOR *et al.*, 2000). Também foram associados com hipercolesterolemia familiar e não-familiar, risco de DAC e perfil lipídico de risco de doença cardiovascular em indivíduos brasileiros (SALAZAR *et al.*, 1999; 2000a; 2000b; 2000c; FORTI *et al.*, 2003).

Várias mutações no *LDLR* foram relacionadas com a variabilidade na resposta a vastatinas (CHOUMERIANOU; DEDOUSSIS, 2005). A relação entre polimorfismos do *LDLR* e resposta a vastatinas também foi avaliada em vários estudos.

Salazar e colaboradores estudaram a relação entre os polimorfismos C16730T (HincII), T20001C (Avall) e G26857A (Pvull) e a resposta a fluvastatina (40 ou 80mg/dia/16 semanas) (SALAZAR *et al.*, 2000d). Nesse estudo, foi observado que os indivíduos portadores do genótipo 20001CC (A+A+) e 26857AA (P1P1) apresentaram menor redução de colesterol total, LDL-c e ApoB, após o tratamento com fluvastatina, quando comparados com portadores dos outros genótipos.

Em estudo prévio, 25 indivíduos com hipercolesterolemia familiar foram tratados com atorvastatina (10 mg/d, 4 semanas) e foi observado que os indivíduos que respondiam melhor ao tratamento (redução de LDL-c superior a 15%) tinham maior expressão de RNAm de *LDLR* em células mononucleares do sangue periférico (CMSP), quando comparados os indivíduos não-respondedores (LDL-c inferior a 15%) (SALAZAR, 2002). A menor expressão de *LDLR* foi associada a presença dos genótipos *LDLR* 20001CC (A+A+) e 26857AA (P1P1). Embora esses dados sejam interessantes, ainda não se comprovou se essa associação ocorre também nos indivíduos com

hipercolesterolemia não-familiar. Os mecanismos pelos quais esses polimorfismos influenciam a expressão gênica também precisam ser esclarecidos.

Em um estudo realizado numa população espanhola, foi observado que a variante C20001T (Ava II) do gene *LDLR* modula a resposta a atorvastatina (LAHOZ *et al.*, 2005). No estudo ACCESS, observou-se menor resposta a atorvastatina na presença do genótipo 20001CC (AvalI) no *LDLR* ($p=0,06$) (THOMPSON *et al.*, 2005). Por outro lado, o estudo PRINCE não verificou nenhuma associação entre a resposta a pravastatina e variantes no *LDLR* (CHASMAN *et al.*, 2004).

1.6. Variantes da HMGCR: importância na resposta as vastatinas

Como vimos, as vastatinas são potentes inibidores da HMGCR. Portanto, é possível que variantes genéticas da HMGCR tenham papel importante na farmacogenética desses agentes terapêuticos. Entretanto, poucos estudos avaliaram o papel dos polimorfismos do gene *HMGCR* na eficácia e segurança de hipolipemiantes.

Até o momento, o único estudo que avaliou polimorfismos do gene *HMGCR* foi o estudo PRINCE (CHASMAN *et al.*, 2004). Nesse estudo, foram avaliados 148 SNPs de 10 genes envolvidos no metabolismo do colesterol e observou-se que duas variantes do gene *HMGCR*, SNP 12 (A11898T) e 29 (T24558G), foram relacionadas com a eficácia reduzida da pravastatina (40 mg/dia por 24 semanas). Portanto, mais investigações são necessárias para avaliar a influência de polimorfismos do gene *HMGCR* na resposta as vastatinas.

O estudo com análises não só de polimorfismos como também de haplótipos de polimorfismos dos genes *HMGCR* e *LDLR* torna-se importante para esclarecer a sua contribuição na farmacogenética de vastatinas, de forma a promover o aumento da eficácia e da segurança destes agentes terapêuticos e, com isso, auxiliar na terapia individualizada de pacientes dislipidêmicos. Além disso, pouco se conhece sobre o efeito de vastatinas sobre a expressão de RNAm desses dois genes e o seu papel na resposta de hipolipemiantes.

2. OBJETIVOS

Avaliar a influência de polimorfismos dos genes *RLDL* (C16730T, T20001C e G26857A) e *HMGCR* (A11898T e T24558G) no perfil lipídico sérico de indivíduos hipercolesterolêmicos e normolipidêmicos.

Avaliar a influência de polimorfismos dos genes *RLDL* (C16730T, T20001C e G26857A) e *HMGCR* (A11898T e T24558G) no perfil lipídico sérico de indivíduos hipercolesterolêmicos, em resposta ao tratamento com atorvastatina.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Casuística e protocolo terapêutico

Foram selecionados para o estudo 424 indivíduos com idade entre 29 e 77 anos, na Seção Médica de Dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) de São Paulo e na Unidade Básica de Assistência à Saúde do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (USP).

Os indivíduos foram informados sobre o protocolo do estudo que foi previamente aprovado pelos comitês de ética das instituições envolvidas (IDPC, Hospital Universitário da USP e Faculdade de Ciências Farmacêuticas) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e somente participam os que assinam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nesse momento, foram obtidos dados como idade, gênero, etnia auto-declarada, peso, altura, menopausa, tabagismo, hipertensão, medicação em uso e história familiar de DAC.

Foram excluídos 89 indivíduos com hipercolesterolemia secundária, na qual as alterações no metabolismo das lipoproteínas são decorrentes de outra condição patológica primária ou estado fisiológico e desaparecem com a normalização desta condição. Foram excluídos indivíduos com diabetes melito, hipotireoidismo, doença hepática ou renal, gravidez, uso de contraceptivos orais ou hipolipemiantes.

No estudo, foram incluídos 182 normolipidêmicos (NL) e 153 hipercolesterolêmicos (HC) de acordo com os critérios da 3ª Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias (SANTOS, 2001).

Os indivíduos HC foram orientados a fazer uso de dieta com baixo teor de colesterol e gordura saturada por quatro semanas (CHAHOU *et al.*, 2004). Após esse período, foi feita a avaliação laboratorial e os indivíduos com concentrações séricas de LDL-colesterol (LDL-c) superiores a 160 mg/dL foram tratados com atorvastatina 10 mg (dose oral única diária) por um período de quatro semanas. A dose de 10 mg é a dose mínima comercializada do fármaco e foi adotada para todos os pacientes. A resposta terapêutica a atorvastatina foi avaliada pela redução de colesterol total e de LDL-c após o tratamento.

3.2. Amostras biológicas

Foram coletadas amostras de sangue, após jejum de 10-12 horas, antes e após o tratamento com atorvastatina. Foram obtidos 15 mL de sangue em tubo com EDTA (1 mg/mL de sangue) para extração de DNA e 5 mL em tubo sem anticoagulante para a obtenção de soro. Foram determinadas concentrações séricas de colesterol total e frações, triglicérides, apolipoproteína A1 (ApoA1) e apolipoproteína B (ApoB). Foram também determinadas as atividades de alanina transferase (ALT) e creatina quinase (CK) para detectar lesão hepática e muscular, respectivamente, que são as principais reações adversas do tratamento com atorvastatina.

3.3. Determinações dos parâmetros bioquímicos

As concentrações séricas de colesterol total e triglicérides foram determinadas por métodos enzimático-colorimétricos (SIEDEL *et al.*, 1983; FOSSATI ; PRENCIPE, 1982), utilizando conjuntos diagnósticos da Bayer Healthcare em analisador automático Advia 1650[®] (Bayer Healthcare, divisão da Bayer S.A., São Paulo, SP, Brasil). O HDL-colesterol (HDL-c) sérico foi determinado por método enzimático (NAUCK *et al.*, 1998) usando o conjunto diagnostico da DiaSys[®] (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim, Alemanha). As concentrações séricas de VLDL-colesterol (VLDL-c) e LDL-c foram calculadas segundo a fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD *et al.*, 1972).

As atividades de ALT e CK foram determinadas por métodos cinéticos no UV (BERGMEYER *et al.*, 1978; HORDER *et al.*, 1991), em analisador automático Advia 1650[®] (Bayer Healthcare, divisão da Bayer S.A., São Paulo, SP, Brasil).

As concentrações séricas de ApoAI e ApoB foram determinadas por métodos nefelométricos (RIFAI *et al.*, 1986) utilizando conjuntos diagnósticos da Dade Behring em analisador automático BNII[®] (Dade Behring Ltda, São Paulo, SP, Brasil), no Laboratório Álvaro, em Cascavel, PR.

3.4 Extração e análise de DNA genômico

O DNA genômico foi extraído dos leucócitos do sangue periférico utilizando-se o método de precipitação salina (SALAZAR *et al.*, 1998).

Resumidamente, 1 mL de sangue periférico colhido em EDTA foi centrifugado a 3000 rpm e o plasma foi retirado. As células foram lisadas com tampão Tris-1 [Tris-HCl a 10mM (pH 8,0), KCl a 10 mM; MgCl₂ a 10mM e EDTA a 2mM] contendo Triton X-100 a 2,5%. Posteriormente, os núcleos celulares foram lisados com tampão Tris-2 (Tris-HCL a 10mM, pH 8,0, KCl a 10mM, MgCl₂ a 10mM , EDTA a 2mM pH 8,0 e NaCl 0,4M) contendo dodecil sulfato de sódio (SDS) 10%. A seguir, as proteínas foram precipitadas com NaCl 5 M e o DNA presente no sobrenadante foi extraído com etanol absoluto e dissolvido em tampão TE pH 8,0 [Tris-HCl a 10 mM e EDTA 1mM (pH8,0)]. As amostras de DNA foram armazenadas a -20°C.

A integridade das amostras de DNA foi avaliada por eletroforese em gel de agarose a 0,8% utilizando-se o tampão TBE 0,5X [(Tris-HCl a 45mM, ácido bórico a 45 mM e EDTA a 1mM (pH 8,0)] (SAMBROOK; RUSSEL, 2001). A separação eletroforética foi realizada a 100V por 25 min, utilizando-se cuba de eletroforese horizontal (Gibco BRL, Life Technologies Inc. Gaithersburg, MD, EUA) e fonte modelo EPS 200 (GE Healthcare, Amersham Bioscience do Brasil, São Paulo, SP). Como referência foi utilizado um marcador de tamanho molecular de DNA de 1000 pb (1Kb) (Invitrogen Corporatio, Carlsbad, CA, EUA). As bandas foram visualizadas sob luz UV, após coloração do gel com brometo de etídeo (0,5 mg/mL) (SAMBROOK ; RUSSEL, 2001) e fotodocumentadas em sistema de captura de imagem Chemicalmager™ 4400(v5,5) (Alpha Innotech Corporation, San Leandro, CA, EUA).

O DNA foi quantificado por espectrofotometria a 260nm utilizando-se o equipamento Nanodrop (ND-100 Spectrophotometer Nanodrop Technologies, INC. Wilmington, DE) e a sua pureza foi determinada pela relação A_{260nm}/A_{280nm} (SAMBROOK; RUSSEL, 2001).

3.5. Ensaios de PCR

Os genótipos dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) dos genes *LDLR* (C16730T, C20001T e G26857A) e *HMGCR* (T24558G e A11898T) foram determinados por reação em cadeia pela polimerase (PCR) e análise de fragmentos de restrição.

Na **tabela 1**, estão descritos os iniciadores utilizados nos ensaios de PCR. Para os SNPs do gene *HMGCR*, os iniciadores foram selecionados com auxílio do programa Primer Premier® v. 5.0 (Premier Biosoft International, EUA) com base na sequência de DNA disponível no GenBank do National Institute of Health (NIH). Os iniciadores utilizados nos ensaios dos SNPs do gene *LDLR* foram previamente descritos (SALAZAR, 1998; 2000a).

Os ensaios de PCR foram realizados em volume final 50 μ L e continham: 100 ng de DNA genômico, iniciadores 200 nmoles/L (Integrated DNA Technologies, Coralville, EUA), dideoxinucleotídeos (dNTPs) 200 μ moles/L (GE Healthcare, Amersham Biosciences do Brasil, São Paulo, SP), DNA polimerase 1 U e tampão de PCR [Tris-HCl 75mM (pH 9,0), $MgCl_2$ 2mM, KCl 50mM, $(NH_4)_2SO_4$ 20mM] (Biotools, Madrid, Espanha). Utilizou-se o termociclador PTC-200 (M&J Research,

Watertown, EUA) com o programa: ciclo inicial a 98°C por 3 min; 30 ciclos a 95°C por 1 min, 52°C a 65°C por 1 min e 72°C por 1 min; e ciclo final a 72°C por 10 min. As temperaturas de hibridização foram estabelecidas em ensaios de otimização e estão descritas na **tabela 1**.

Tabela 1. Iniciadores utilizados nos ensaios de PCR

Polimorfismos	Seqüências dos iniciadores	Tamanho do produto	Temperatura de hibridização
<i>LDLR</i> C16730T	5'-GCACGTGACCTCTCCTTATCCACTT-3' 5'-CACCTAAGTGCTTGCATCTCGTACG-3'	210 pb	65 °C
<i>LDLR</i> T20001C	5-'AACCGCCTCACAGGTC*CC-3' 5'-TTTCCACAAGGAGGTTTCAAGG-3'	145 pb	62 °C
<i>LDLR</i> G26857A	5'-TCCCCTTCAAATGCCCTCTT-3' 5'-AGCCACCGAGCCCAGCCTAAGAA-3'	781 pb	60 °C
<i>HMGCR</i> T24558G	5'-GCTGCACCATGCCATCTATAG-3' 5'-CACAATGGATTAGGCTGATAG*GA-3'	218 pb	60 °C
<i>HMGCR</i> A11898T	5'-TGCACTACCTCAAAGGAATATTC-3' 5'-TACAAAGTATGATTGTAATATAAAG GAC*T-3'	421 pb	52 °C

Nota: Fonte: www.ncbi.nlm.nih.gov. Número de Acesso GenBank:

LDLR, AF217403; *HMGCR*, AY321356. [*] Base trocada do primer

Os produtos de PCR foram separados por eletroforese em gel de agarose 1% em TBE 0,5X (SAMBROOK; RUSSEL, 2001) em cuba de eletroforese (Gibco BRL, Life Technologies Inc. Gaithersburg, MD, EUA). A separação eletroforética foi realizada por 2 h a 100 V, utilizando-se a fonte modelo EPS 200 (GE Healthcare, Amersham Biosciences do Brasil,

São Paulo, SP). Como referência foi utilizado marcador de tamanho molecular de DNA de 100 bp (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, EUA). Os géis foram corados com brometo de etídio (0,5 mg/mL) e fotodocumentados como descrito no item 3.5.

3.6. Ensaio de RFLP

O ensaio de polimorfismo de fragmentos de tamanho de restrição (RFLP) foi utilizado para a caracterização dos genótipos dos SNPs estudados.

Para os SNPs *HMGCR* T24558G e *LDLR* C20001T foram utilizadas 5 U da enzima de restrição *Ava* II (Promega Corporation, Madison, WI, EUA). Para os SNPs *HMGCR* A11898T e *LDLR* (C16730T e G26857A) foram utilizadas 5 U das enzimas de restrição *Dra* I, *Hinc* II e *Pvu* II (Promega Corporation, Madison, WI, EUA), respectivamente. Os ensaios de digestão enzimática foram realizados por 3 h, em banho de água (FANEM Ltda., São Paulo, SP, Brasil) a 37°C, em volume final de reação de 10 µL. Na **tabela 2**, são apresentados os tamanhos dos fragmentos de restrição para os SNPs estudados.

Tabela 2. Enzimas e tamanhos de fragmentos de restrição dos SNPs estudados

Polimorfismos	Produto de PCR	Enzima de restrição	Genótipos	Produtos de restrição
<i>LDLR</i>				
C16730T	210 pb	<i>Hinc II</i>	CC / H+H+	34 pb, 64 pb, 110 pb
rs688			CT / H+H-	34 pb, 64 pb, 110 pb, 146 pb
Asn591Asn			TT / H-H-	64 pb, 146 pb
T20001C	145 pb	<i>Ava II</i>	CC / A+A+	13 pb, 50 pb, 82 pb
rs5925			CT / A+A-	13 pb, 50 pb, 82 pb, 132 pb
Val653Val			TT / A-A-	13 pb, 132 pb
G26857A	781 pb	<i>Pvu II</i>	GG / P2P2	781 pb
rs60806232			GA / P1P2	191 pb, 590 pb, 781 pb
			AA / P1P1	191 pb, 590 pb
<i>HMGCR</i>				
T24558G	218 pb	<i>Ava II</i>	TT	43 pb, 175 pb
rs59500163			GT	24 pb, 43 pb, 151 pb, 175 pb
			GG	24 pb, 43 pb, 151 pb
A11898T	421 pb	<i>Dra I</i>	AA	31 pb, 77 pb, 313 pb
rs60168925			AT	31 pb, 77 pb, 313 pb, 344 pb
			TT	77 pb, 344 pb

Nota: Fonte: www.ncbi.nlm.nih.gov. Número de acesso a base de dados de polimorfismos dbSNP:

RLDL: rs688, rs5925, rs60806232. HMGCR: rs59500163, rs60168925.

Os produtos de restrição foram separados por eletroforese em gel de poliacrilamida a 8%, em TBE 1X [(Tris-HCl 90 mM, ácido bórico 90 mM e EDTA 2 mM (pH 8,0)] (SAMBROOK; RUSSEL, 2001), utilizando o sistema de eletroforese vertical Mini v16-2 (Biometra, Göttingen,

Alemanha). A eletroforese foi realizada com a fonte modelo EPS 200 (GE Healthcare, Amersham Biosciences do Brasil, São Paulo, SP) a 120 V, 50 mA durante 2 h e 30 min. Marcadores de tamanho molecular de DNA de 50 e 100 pb (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, EUA) foram usados como referencias para determinar os tamanhos dos fragmentos de restrição. Os géis foram corados com SYBR Gold® (Molecular Probes, Invitrogen Detection Technologies, Eugene, Oregon, EUA) e fotodocumentados como descrito no item 3.5.

Os perfis de restrição do SNP *LDLR* C16730T são mostrados na **figura 1**. O fragmento de 64 pb é gerado pela presença de sítio constitutivo para a enzima *Hinc* II no produto de PCR e por isso é visualizado em todas as amostras. Na presença do genótipo 16730CC (trilhas 2 e 3), observa-se dois outros fragmentos de 110 e 34 pb devido a presença do sitio de restrição. Os portadores do genótipo 16730TT (trilha 20) perdem o sitio de restrição, portanto no perfil aparece o fragmento de 146 pb além do de 64 pb.

Para o SNP *LDLR* T20001C o fragmento de 13 pb é gerado pela presença de sítio constitutivo para a enzima *Ava* II e não pode ser observado na eletroforese devido ao baixo tamanho molecular (**Figura 2**). Na presença do genótipo 20001CC (trilhas 12 e 14), observam-se os fragmentos de 82 e 50 pb devido a presença do sitio de restrição. Os portadores do genótipo 20001TT (trilha 3) apresentam uma banda de 132 pb devido a perda do sitio de restrição.

Figura 1. Eletroforese em gel de poliacrilamida 8% corado com SYBR Gold® dos produtos de restrição do SNP *LDLR* C16730T. Trilha 1: marcador de tamanho molecular de DNA de 50 pb. Trilhas 2,3,7,9,10,12: genótipo CC. Trilhas 4,5, 6,8,11,13 e 14 a19: genótipo CT. Trilha 20: genótipo TT.

Figura 2. Eletroforese em gel de poliacrilamida 8% corado com SYBR Gold® dos produtos de restrição do SNP *LDLR* T20001C. Trilha 1: marcador de tamanho molecular de DNA de 50 pb. Trilhas 2,4,5,7,9,10,11,13 e 18: genótipo CT. Trilhas 3,6,8,15 a 17: genótipo TT. Trilhas 12 e 14: genótipo CC

Para o SNP *LDLR* G26857A, os portadores do genótipo 26857GG apresentam não contém o sitio de reconhecimento da enzima *Pvu* II, portanto aparece apenas uma banda de 781 pb (**Figura 3**, trilha 2). O

polimorfismo gera o sitio para a enzima de restrição, portanto, para os portadores do genótipo 26857AA são observados dois fragmentos de 590 e 191 pb (trilha 4).

Figura 3. Eletroforese em gel de poliacrilamida 8% corado com SYBR Gold dos produtos de restrição do SNP *LDLR* G26857A. Trilha 1: marcador de tamanho molecular de DNA de 100 pb. Trilhas 2 e 7: genótipo GG. Trilhas 3, 6 e 8: genótipo AG. Trilhas 4 e 5: genótipo AA.

Na **figura 4**, são apresentados os perfis de restrição dos genótipos do polimorfismo *HMGCR* T24558G. No produto de PCR há um sitio constitutivo para a enzima *Ava* II que gera um fragmento 43 pb em todos os perfis. Os portadores do genótipo 24558TT não têm sitio de reconhecimento da enzima e apresentam uma banda de 175 pb no perfil de restrição (trilha 2). Os heterozigotos têm um alelo 24558G que é clivado pela enzima e o perfil tem os fragmentos 24 pb, 151 pb e 175 pb (trilha 9).

O SNP *HMGCR* A11898T abole o sitio de restrição da *Dra* I. Os portadores do genótipo 11898AA tem duas bandas de 77 pb e 313 pb (**Figura 5**, trilha 2) e os portadores do genótipo 11898AT tem três bandas de 77 pb, 313

pb e 344 pb (trilha 8). Todos perfis tem uma banda de 77 pb que corresponde ao sítio constitutivo para a enzimas *Dra* I.

Os ensaios de PCR foram monitorizados utilizando-se controle de reagentes (tubo no qual não se adiciona a amostra de DNA) em cada conjunto de reações. Os produtos de PCR-RFLP apresentam em sua seqüência um sítio de reconhecimento da enzima de restrição denominado sítio constitutivo que permite o monitoramento da atividade enzimática durante a reação de restrição. Os ensaios de PCR-RFLP foram repetidos aleatoriamente para 30% das amostras testadas. Controles de genótipos foram utilizados em todos os ensaios de PCR-RFLP.

Figura 4. Eletroforese em gel de poliacrilamida 8% corado com SYBR Gold dos produtos de restrição do SNP *HMGCR* T24558G. Trilha 1: marcador de tamanho molecular de DNA de 50 pb. Trilhas 2 a 8, 10 a 13, 15 a 18: genótipo TT. Trilhas 9, 14 e 19: genótipo GT. Trilha 20: Produto de PCR.

Figura 5. Eletroforese em gel de poliacrilamida 8% corado com SYBR Gold dos produtos de restrição do SNP *HMGCR* A11898T. Trilha 1: marcador de tamanho molecular de DNA de 50 pb. Trilhas 2 a 7 e 9 a 19: genótipo AA. Trilha 8: genótipo AT. Trilha 20: Produto de PCR.

3.7 Sequenciamento de DNA

Os genótipos dos SNPs *LDLR* e *HMGCR* foram confirmados por sequenciamento de DNA. Os produtos de PCR dos SNPs *LDLR* (C16730T e C20001T) foram gerados nas mesmas condições descritas para PCR-RFLP. Para os SNPs *HMGCR* (T24558G e A11898T) foram selecionados outros iniciadores antisense descritos na **tabela 3**.

Os reagentes de PCR foram 100 ng de DNA genômico, iniciadores 10 μ moles/L (Integrated DNA Technologies, Coralville, EUA), deoxinucleotídeos (dNTPs) 10 mmoles/L (GE Healthcare, Amersham Biosciences do Brasil, São Paulo, SP), DNA polimerase 1 U e tampão de PCR (Tris-HCl a 75mM (pH 9,0), $MgCl_2$ a 2mM, KCL a 50 mM, $(NH_4)_2SO_4$ 20mM)] (Biotools, Madrid, Espanha) para um volume final de 50 μ L completado com água MilliQ autoclavada.

Tabela 3. Iniciadores utilizados nos ensaios de PCR para sequenciamento de DNA

Polimorfismos	Seqüências dos iniciadores	Tamanho do produto	Temperatura de hibridização
<i>HMGCR</i>	5'-GCTGCACCATGCCATCTATAG 3'	308 pb	60 °C
T24558G	5'-GGCAGTACCCTTAAGTACAGTAGATG-3'		
<i>HMGCR</i>	5'-TGCACTACCTCAAAGGAATATTC-3'	539 pb	55 °C
A11898T	5'-AAGGCAAGGGACAGAACAAC-3'		

Nota: Fonte: www.ncbi.nlm.nih.gov. Número de Acesso GenBank:

HMGCR: AY321356

Os produtos de PCR foram purificados utilizando-se colunas de purificação por tamanho molecular (Microspin S300HR columns, GE Healthcare, Amersham Biosciences do Brasil, São Paulo, SP), segundo as instruções do fabricante.

Os produtos purificados foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 2%, utilizando cuba de eletroforese horizontal (Gibco BRL, Life Technologies Inc. Gaithersburg, ND, EUA) e fonte modelo EPS 200 (GE Healthcare, Amersham Biosciences do Brasil, São Paulo, SP). As bandas foram visualizadas sob luz UV conforme descrito no item 3.5. As intensidades das bandas obtidas foram comparadas com o marcador de massa molecular de DNA (*Low Mass DNA Ladder*, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, EUA) com a finalidade de determinar a concentração dos produtos de PCR.

O sequenciamento de DNA foi realizado no Centro de Estudos do Genoma Humano (Instituto de Biociências, USP, São Paulo). Foram utilizados 40 ng de produto de PCR purificado, 3 pmoles de iniciador, 4,0 μ L de *DYEnamic ET Terminnator Reagente Premix* (GE Heakthcare, antiga Amersham Biosciences do Brasil, São Paulo, SP) e água deionizada para completar o volume a 10 μ L.

Os produtos de sequenciamento foram gerados no termociclador PTC 200™ (MJ Research, Watertown, MA, EUA) utilizando-se o protocolo a seguir: 30 ciclos de incubação a 98°C por 20 seg. 62 °C para C20001T , 65 °C para C16730T, 52 °C para A11898T, e 55 °C para T24558G por 15 seg seguidos de 60 °C por 1 min. A seguir, foram purificados por precipitação utilizando acetato de amônio 7,5 M e etanol absoluto. Estes produtos foram ressuspensos em solução de aplicação e separados utilizando-se o sistema de eletroforese capilar Mega BACE 1000 (GE Healthcare, Buckinghamshire, Inglaterra). A análise dos dados brutos foi feita utilizando-se o software *Sequence Analyser* do programa BaseCaller Cimarron 3.12. Posteriormente, as seqüências foram analisadas no nosso laboratório utilizando-se o programa BioEdit Sequence Alignment Editor v.7.0.5 (HALL, 2005).

Os eletroferogramas para os genótipos dos SNPs *LDLR* C16730T e T20001C são apresentados nas **figuras 6 e 7**, respectivamente. E os referentes aos SNPs *HMGCR* A11898T e T24558G são mostrados nas **figuras 8 e 9**, respectivamente.

Figura 6. Eletroferogramas de sequenciamento do DNA para o SNP *LDLR* C16730T (A). Genótipo 16730 CC. (B) Genótipo 16730 TT. (C) Genótipo 16730 TC.

Figura 7. Eletroferogramas de sequenciamento do DNA para o SNP *LDLR* T20001C (A). Genótipo 20001 TT. (B) Genótipo 20001 CC. (C) Genótipo 20001 CT.

Figura 8. Eletroferogramas de sequenciamento do DNA para o SNP do *HMGCR* A11898T (A). Genótipo 11898 AA. (B) Genótipo 11898 AT.

Figura 9. Eletroferogramas de sequenciamento do DNA para o SNP do HMGCR T24558G (A). Genótipo 24558 TT. (B) Genótipo 24558 GT.

3.8. Análise estatística dos resultados

Os resultados obtidos foram analisados utilizando-se os programas SigmaStat v.2.0 (SPSS Inc., Chicago, EUA). As variáveis categóricas foram comparadas por χ^2 (Qui-Quadrado) ou Teste Exato de Fisher. O Equilíbrio de Hardy-Weinberg no grupo estudado foi avaliado usando-se o programa MS-DOS QBasic V. 1.1 (Microsoft Informática Ltda., São Paulo, Brasil). Para as comparações das variáveis contínuas entre os portadores de genótipos, os genótipos heterozigotos foram agrupados com o genótipo raro. As variáveis com distribuição assimétrica foram transformadas em logartimo com base 10. Para comparar as variáveis contínuas entre dois grupos foram utilizados os testes *t* de Student (distribuição normal) ou Mann-Whitney (distribuição assimétrica). Para as comparações de variáveis contínuas entre três ou mais grupos utilizou-se a Análise de Variância Simples (*One-Way* ANOVA) seguida de teste de comparação múltipla de Tukey. O nível de significância estabelecido foi de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. Dados antropométricos e laboratoriais dos pacientes

Foram incluídos no estudo 182 indivíduos do grupo NL e 150 do grupo HC. A média de idade foi maior no grupo HC que no grupo NL. ($p < 0,001$). Entretanto não houve diferença de distribuição de gênero e etnia entre os indivíduos HC e NL ($p > 0,05$). O IMC e obesidade foi maior nos HC ($p < 0,05$). Assim como a frequência de hipertensos observa-se maior nos HC ($p < 0,001$).

As concentrações dos lipídeos séricos foram maiores no grupo HC que no NL ($p \leq 0,001$), com exceção do HDL-c (**Tabela 4**). A ApoB sérica foi maior no grupo HC ($p < 0,001$), enquanto que a apoA1 sérica foi maior no grupo NL ($p = 0,005$).

Na **tabela 5**, considerando os dados laboratoriais segundo o gênero, em normolipidêmicos. Observa-se que o perfil lipídeo nos homens é maior nas concentrações de Triglicérides e VLDL-c ($p = 0,020$). Nas mulheres o HDL sérica, foi maior que no grupo de homens ($p = 0,005$).

Ao analisar hipercolesterolêmicos de acordo ao gênero, se observa na **tabela 6** que a media da idade foi maior em mulheres, comparada a os homens ($p = 0,003$). A porcentagem de hipertensão foi maior em mulheres. ($p = 0,045$). No perfil lipídeo o HDL sérica, foi maior no grupo de mulheres ($p < 0,001$). Assim como também a Apo AI ($p = 0,014$).

Tabela 4. Dados antropométricos e laboratoriais dos indivíduos normolipidêmicos (NL) e hipercolesterolêmicos (HC).

Variáveis	NL (182)	HC (150)	P
Idade (anos)	47±7	57±11	<0,001 ^b
Gênero (Feminino)	74,2% (47)	66,0% (99)	0,169 ^c
Etnia (Branços)	61,0% (111)	67,3% (101)	0,336 ^c
Hipertensão arterial	37,4% (68)	57,3% (86)	<0,001 ^c
Obesidade	15,4% (29)	27,3% (41)	0,010 ^c
IMC (kg/m ²)	26±4	28±4	0,001 ^b
Colesterol total (mg/dL)	173±18	280±37	0,001 ^b
Triglicérides (mg/dL)	82±28	157±64	0,001 ^b
HDL-c (mg/dL)	58±13	57±14	0,200 ^b
LDL-c (mg/dL)	99±18	191±34	<0,001 ^b
VLDL-c (mg/dL)	16±5	31±13	<0,001 ^b
Apo AI (mg/dL)	142±27	134±27	0,005 ^a
Apo B (mg/dL)	87±22	143±27	<0,001 ^a

Nota: Número de indivíduos em parênteses. HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B, Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparados por Teste-t de student^(a) ou *Mann-Whitney Rank Sum Test* ^(b). Variáveis categóricas foram comparadas por qui-quadrado (χ^2) e Teste Exato de Fisher^(c)

Tabela 5. Dados laboratoriais dos indivíduos normolipidêmicos segundo o gênero

Variáveis	Homens (47)	Mulheres (135)	P
Idade (anos)	48±9	47±6	0,237 ^b
Etnia (Branco)	61,0% (111)	67,3% (101)	0,336 ^c
Hipertensão arterial	44,7% (21)	34,8% (47)	0,303 ^c
Obesidade	8,5% (4)	17,8% (25)	0,200 ^c
IMC (kg/m ²)	25±3	27±4	0,109 ^b
Colesterol total (mg/dL)	172±17	174±18	0,463 ^b
Triglicérides (mg/dL)	91±30	79±26	0,020 ^b
HDL-c (mg/dL)	53±11	59±13	0,005 ^a
LDL-c (mg/dL)	100±18	98±18	0,551 ^a
VLDL-c (mg/dL)	18±6	16±5	0,020 ^b
Apo AI (mg/dL)	136±26	143±27	0,154 ^b
Apo B (mg/dL)	87±24	87±21	0,810 ^b

Nota: Número de indivíduos em parênteses. HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B. Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por Teste-t de student^(a) ou *Mann-Whitney Rank Sum Test* ^(b). Variáveis categóricas foram comparadas por qui-quadrado (χ^2) e Teste Exato de Fisher^(c)

Tabela 6. Dados laboratoriais dos indivíduos hipercolesterolêmicos segundo o gênero

Variáveis	Homens (51)	Mulheres (99)	P
Idade (anos)	53±11	59±11	0,003 ^a
Etnia (Branco)	74,5% (38)	62,6% (62)	0,201 ^c
Hipertensão arterial	45,0% (23)	63,6% (63)	0,045 ^c
Obesidade	21,6% (11)	30,3% (30)	0,345 ^c
IMC (kg/m ²)	27±4	28±4	0,283 ^a
Colesterol total (mg/dL)	276±32	282±40	0,591 ^b
Triglicérides (mg/dL)	173±76	150±57	0,161 ^b
HDL-c (mg/dL)	51±12	59±15	<0,001 ^b
LDL-c (mg/dL)	189±30	193±37	0,872 ^b
VLDL-c (mg/dL)	34±15	30±11	0,161 ^b
Apo AI (mg/dL)	125±25	138±28	0,014 ^b
Apo B (mg/dL)	144±34	142±23	0,674 ^b

Nota: Número de indivíduos em parênteses. HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B, Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por Teste-t de student^(a) ou *Mann-Whitney Rank Sum Test* ^(b). Variáveis categóricas foram comparadas por qui-quadrado (χ^2) e Teste Exato de Fisher^(c)

4.2. Frequências dos polimorfismos genéticos

A análise da frequência dos alelos e a distribuição dos genótipos dos SNPs *HMGCR* A11898T e T24558G podem ser observadas na **tabela 7**. A distribuição de genótipos dos SNPs estudados esta em concordância com a lei de equilíbrio de Hardy-Weinberg para ambos os grupos NL e HC ($p>0,05$). A frequência do alelo raro do SNP *HMGCR* A11898T no grupo HC (5,2%) foi

similar a do grupo NL (4,6%, $p=0,853$) (**Tabela 7**). O genótipo TT foi encontrado em apenas 1 indivíduo HC e não se observou diferença de distribuição de genótipos do SNP *HMGCR* A11898T entre os grupos NL e HC ($p=0,585$).

No caso do SNP *HMGCR* T24558G, a frequência do alelo raro no grupo HC (5,2%) também foi similar a do grupo NL (4,7%, $p=0,900$) (**Tabela 7**). O genótipo GG foi encontrado em apenas 1 indivíduo HC. e não se observou diferença de distribuição de genótipos do SNP *HMGCR* T24558G entre os ambos grupos ($p=0,569$).

Ao analisar a distribuição da frequência por etnia e gênero dos SNPs *HMGCR* A11898T e T24558G em NL, não se observa nenhuma diferença (**Tabela 8 e 9**). No entanto, ao fazer a mesma análise por etnia em HC se observa uma maior frequência do alelo comum 11898A e 24558 T para ambos SNPs maior em brancos (97,4 %; 97,9 %) do que em negros respectivamente (89,1%; 88,5%; $p= 0,008$ e $p= 0,002$) (**Tabela 11**). Na análise por gênero também se observa uma maior frequência do alelo comum 11898A (98,3 %) no feminino que no masculino (89,3%; $p= 0,002$) do SNP *HMGCR* A11898T. Assim como maior frequência do alelo comum 24558T (98,3 %) no feminino que no masculino (89,5%; $p= 0,003$) do SNP *HMGCR* T24558G (**Tabela 12**).

Quando a frequência dos genótipos foi analisada de acordo com a obesidade de indivíduos normolipidêmicos e hipercolesterolêmicos, não foram observadas relação significativa dos polimorfismos *HMGCR* com a obesidade (**Tabelas 10 e 13**).

Com os genótipos dos SNPs *HMGCR* foram formados haplotipos A11898T/T24558G cujas freqüências são apresentadas na **tabela 14**. O haplotipo mais freqüente foi o AA/TT (89,4%), seguido do AT/TG (8,0%). Os haplotipos AA/TG, AT/TT e TT/GG tiveram freqüências de 1,0%, 1,4% e 0,3%, respectivamente. Estes resultados indicam forte ligação entre os genótipos comuns e raros dos SNPs *HMGCR* para o grupo total ($\chi^2 = 200,294$; $p \leq 0,001$), HC ($\chi^2 = 245,7$; $p < 0,001$) e NL ($\chi^2 = 95,251$; $p < 0,001$). As freqüências destes haplotipos foram similares entre os grupos NL e HC ($p = 0,966$) (**Tabela 14**).

Tabela 7. Freqüências alélicas e genotípicas dos SNPs *HMGCR* A11898T e T24558G, em hipercolesterolêmicos (HC) e normolipidêmicos (NL).

	Genótipos			Alelos	
	AA	AT	TT	A	T
<i>HMGCR</i> A11898T					
NL (154)	90,9%	9,1%	0%	95,4 %	4,6%
	(140)	(14)	(0)	(294)	(14)
HC (144)	90,3%	9,0%	0,7%	94,8%	5,2%
	(130)	(13)	(1)	(273)	(15)
	$\chi^2 = 1,073$	$p = 0,585$		$\chi^2 = 0,0344$	$p = 0,853$
<i>HMGCR</i> T24558G	TT	GT	GG	T	G
NL (161)	90,7%	9,3%	0%	95,3 %	4,7%
	(146)	(15)	(0)	(307)	(15)
HC (144)	90,3%	9,0%	0,7%	94,8%	5,2%
	(130)	(13)	(1)	(273)	(15)
	$\chi^2 = 1,126$	$p = 0,569$		$\chi^2 = 0,0159$	$p = 0,900$

Nota: número de indivíduos em parênteses.

Equilíbrio de Hardy-Weinberg

SNP G26857A NL $\chi^2 = 0,2970$ ($p > 0,05$) e HC $\chi^2 = 0,1083$ ($p > 0,05$)

SNP T24558G NL $\chi^2 = 0,2850$ ($p > 0,05$) e HC $\chi^2 = 0,1050$ ($p > 0,05$)

Tabela 8. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs HMGCR A11898T e T24558G, em normolipidêmicos agrupados por etnia.

	Genótipos			Alelos	
<i>HMGCR</i> A11898T	AA	AT	TT	A	T
Branços	92,5%	7,5%	0%	96,2 %	3,8%
(93)	(86)	(7)	(0)	(179)	(7)
Negros	89,7%	10,3%	0%	94,8%	5,2%
(58)	(52)	(6)	(0)	(110)	(6)
	$\chi^2=0,0913$ p= 0,763			$\chi^2= 0,0872$ p= 0,768	
<i>HMGCR</i> T24558G	TT	GT	GG	T	G
Branços	92,9%	7,1%	0%	96,4 %	3,6%
(98)	(91)	(7)	(0)	(189)	(7)
Negros	88,3%	9,0%	0,7%	94,8%	5,2%
(60)	(53)	(7)	(0)	(113)	(7)
	$\chi^2=0,466$ p=0,495			$\chi^2= 0,444$ p=0,505	

Nota: número de indivíduos em parênteses.

Tabela 9. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs HMGCR A11898T e T24558G, em normolipidêmicos agrupados por gênero.

	Genótipos			Alelos	
<i>HMGCR</i> A11898T	AA	AT	TT	A	T
Feminino	91,4%	8,6%	0%	95,7 %	4,3%
(116)	(106)	(10)	(0)	(222)	(10)
Masculino	89,5%	10,5%	0%	94,7%	5,3%
(38)	(34)	(4)	(0)	(72)	(4)
	$\chi^2=0,0008$ p= 0,976			$\chi^2= 0,0008$ p= 0,977	
<i>HMGCR</i> T24558G	TT	GT	GG	T	G
Feminino	91,7%	8,3%	0%	95,9 %	4,1%
(85)	(111)	(10)	(0)	(232)	(10)
Masculino	87,5%	12,5%	0%	93,8%	6,3%
(53)	(35)	(5)	(0)	(75)	(5)
	$\chi^2=0,235$ p=0,628			$\chi^2= 0,224$ p=0,636	

Nota: número de indivíduos em parênteses.

Tabela 10. Freqüências alélicas e genotípicas dos SNPs HMGCR A11898T e T24558G, em normolipidêmicos obesos e não-obesos.

	Genótipos			Alelos	
<i>HMGCR</i> A11898T	AA	AT	TT	A	T
Obeso	90,0%	10,0%	0%	95,0%	5,0%
(20)	(18)	(2)	(0)	(38)	(2)
Não Obeso	90,6%	9,4%	0%	95,3%	4,7%
(128)	(116)	(12)	(0)	(244)	(12)
	$\chi^2=0,104$	p= 0,747		$\chi^2= 0,0985$	p= 0,754
<i>HMGCR</i> T24558G	TT	GT	GG	T	G
Obeso	86,4%	13,6%	0%	93,2 %	6,8%
(22)	(19)	(3)	(0)	(41)	(3)
Não Obeso	91,0%	9,0%	0%	95,5%	4,5%
(134)	(122)	(12)	(0)	(256)	(12)
	$\chi^2=0,0901$	p=0,764		$\chi^2= 0,0855$	p=0,770

Nota: número de indivíduos em parênteses.

Tabela 11. Freqüências alélicas e genotípicas dos SNPs HMGCR A11898T e T24558G, em hipercolesterolêmicos agrupados por etnia.

	Genótipos			Alelos	
<i>HMGCR</i> A11898T	AA	AT	TT	A	T
Branços	94,8%	5,2%	0%	97,4 %	2,6%
(97)	(92)	(5)	(0)	(189)	(5)
Negros	80,4%	17,4%	0%	89,1%	10,9%
(46)	(37)	(8)	(1)	(82)	(10)
1ni	$\chi^2=7,966$	p= 0,019		$\chi^2= 7,047$	p= 0,008
<i>HMGCR</i> T24558G	TT	GT	GG	T	G
Branços	95,8%	4,2%	0%	97,9 %	4,0%
(95)	(91)	(4)	(0)	(186)	(4)
Negros	79,2%	18,8%	2,1%	88,5%	11,5%
(48)	(38)	(9)	(1)	(85)	(11)
1ni	$\chi^2=10,371$	p=0,006		$\chi^2= 9,423$	p=0,002

Nota: número de indivíduos em parênteses.

Tabela 12. Frequências alélicas e genótípicas dos SNPs HMGCR A11898T e T24558G, em hipercolesterolêmicos agrupados por gênero.

	Genótipos			Alelos	
<i>HMGCR</i> A11898T	AA	AT	TT	A	T
Feminino	96,6%	3,4%	0%	98,3 %	1,7%
(88)	(85)	(3)	(0)	(173)	(3)
Masculino	80,4%	17,9%	1,8%	89,3%	10,7%
(56)	(34)	(4)	(0)	(100)	(12)
	$\chi^2=1,385$	p= 0,239		$\chi^2= 9,503$	p= 0,002
<i>HMGCR</i> T24558G	TT	GT	GG	T	G
Feminino	96,6%	3,4%	0%	98,3 %	1,7%
(87)	(84)	(3)	(0)	(171)	(3)
Masculino	80,7%	17,5%	1,8%	89,5%	10,5%
(57)	(46)	(10)	(1)	(102)	(12)
	$\chi^2=10,064$	p=0,007		$\chi^2= 9,099$	p=0,003

Nota: número de indivíduos em parênteses.

Tabela 13. Frequências alélicas e genótípicas dos SNPs HMGCR A11898T e T24558G, em hipercolesterolêmicos obesos e não-obesos.

	Genótipos			Alelos	
<i>HMGCR</i> A11898T	AA	AT	TT	A	T
Obeso	95,0%	5,0%	0%	97,5%	2,5%
(40)	(38)	(2)	(0)	(78)	(2)
Não Obeso	89,2%	9,8%	1,0%	94,1%	5,9%
(102)	(91)	(10)	(1)	(192)	(12)
	$\chi^2=1,283$	p= 0,527		$\chi^2= 0,774$	p= 0,379
<i>HMGCR</i> T24558G	TT	GT	GG	T	G
Obeso	95,1%	4,9%	0%	97,6 %	2,4%
(41)	(39)	(2)	(0)	(80)	(2)
Não Obeso	89,3%	9,7%	1,0%	94,2%	5,8%
(103)	(92)	(10)	(1)	(194)	(12)
	$\chi^2=1,328$	p=0,515		$\chi^2= 0,814$	p=0,367

Nota: número de indivíduos em parênteses.

Tabela 14. Frequências de haplótipos HMGCR A11898T/T24558G, em normolipidêmicos (NL) e hipercolesterolêmicos (HC).

Haplotipo	NL		HC		Total	
	n		n		n	
AA/TT	134	89,4%	124	89,3%	258	89,3%
AA/TG	2	1,3%	1	0,7%	3	1,0%
AT/TT	2	1,3%	2	1,4%	4	1,4%
AT/TG	12	8,0%	11	7,9%	23	8,0%
TT/GG	0	0%	1	0,7%	1	0,3%
Total	150		139		289	
$\chi^2 = 0,265$ $p=0,966$						

Nota: n= número de indivíduos. Haplotipo TT/GG não foi incluído no teste qui-quadrado.

A análise da frequência dos alelos e a distribuição dos genótipos dos SNPs *LDLR* (C16730T, T20001C e G26857A) podem ser observadas nas **tabela 15**. O SNP C16730T apresentou maior frequência do alelo T em HC (38,0%) que em NL (30,2%; $p=0,049$). O genótipo TT também foi mais freqüente no grupo HC (16,7%) que no grupo NL (7,7%, $p=0,048$). Para os SNPs T20001C e G26857A as frequências genotípicas e alélicas foram similares entre os grupos HC e NL ($p>0,05$).

Nas **tabelas 16 e 17**, são mostrados os dados de relação entre os polimorfismos *LDLR* e a etnia nos grupos NL e HC, respectivamente. Não foram observadas diferenças de frequências alélicas e genotípicas entre brancos e negros para os polimorfismos C16730T e G26857A ($p>0,05$). Enquanto que o alelo 20001C foi mais freqüente nos NL de etnia branca (39,8%) que em negros (28,1%, $p=0,034$) (**Tabela 16**).

No grupo HC, o genótipo *LDLR* 16730TT é mais freqüente em brancos (18,9%) que em negros (11,6%; $p=0,006$) (**Tabela 17**). A frequência do alelo

26857A é maior em negros (46,4%) que em brancos (25,0%) do grupo HC ($p=0,001$). O genotipo AA também foi maior em negros (19,0%) que em brancos (3,6%) deste grupo ($p=0,001$). Por outro lado, a frequência do alelo 20001C foi maior em brancos (45,4%) que em negros (29,1%; $p=0,017$) (**Tabela 17**). Esses resultados são sugestivos de que as frequências dos polimorfismos *LDLR* são dependentes da etnia.

As frequências dos polimorfismos *LDLR* também foram avaliadas de acordo com o gênero. No grupo NL, não foram observadas diferenças nas frequências dos polimorfismos entre mulheres e homens (**Tabela 18**). No grupo HC, as frequências alelicas e genotípicas dos SNPs C16730T e T20001C foram maiores em homens que em mulheres ($p<0,05$), mas não do SNP G26857A ($p>0,05$) (**Tabela 19**).

Neste trabalho, também foram estudadas as frequências dos haplotipos formados com os polimorfismos *LDLR*, que são apresentadas nas **tabelas 22 a 24**. Foi observada forte ligação entre os polimorfismos T20001C e C16730T para o grupo total ($\chi^2 = 280,426$, $p\leq 0,001$), NL ($\chi^2 = 101,991$; $p<0,001$) e HC ($\chi^2 = 188,133$; $p<0,001$).

As frequências dos haplotipos T20001C/C16730T foram diferentes entre os grupos NL e HC, sendo que o haplotipo formado pelos alelos raros CC/TT foi mais freqüente no grupo HC (16,7%) que no grupo NL (6,66%; $p\leq 0,001$) (**Tabela 22**).

Também foi observada forte ligação, no grupo total, entre os SNPs *LDLR* C16730T e G26857A ($\chi^2 = 29,251$, $p\leq 0,001$) e entre os SNPs T20001C e G26857A ($\chi^2 = 23,876$, $p\leq 0,001$). As distribuições de haplotipos entre os

grupos NL e HC foram similares para os haplótipos *LDLR* C16730T/G26857A (Tabela 23) e T20001C/G26857A (Tabelas 24).

Tabela 15. Frequências alélicas e genótípicas dos SNPs *LDLR* C16730T, T20001C e G26857A, em hipercolesterolêmicos (HC) e normolipidêmicos (NL).

	Genótipos			Alelos	
<i>LDLR</i> C16730T	CC	CT	TT	C	T
NL (169)	47,3% (80)	45,0% (76)	7,7% (13)	69,8 % (236)	30,2% (102)
HC (138)	40,6% (56)	42,7% (59)	16,7% (23)	62,0% (171)	38,0% (105)
	$\chi^2=6,086$	p=0,048		$\chi^2=3,862$	p=0,049
<i>LDLR</i> T20001C	TT	CT	CC	T	C
NL (177)	43,0% (76)	44,6% (79)	12,4% (22)	65,3% (231)	34,7% (123)
HC (133)	39,9% (53)	39,8% (53)	20,3% (27)	59,8% (159)	40,2% (107)
	$\chi^2=3,559$	P=0,169		$\chi^2=1,727$	p=0,189
<i>LDLR</i> G26857A	GG	AG	AA	G	A
NL (173)	41,6% (72)	50,3% (87)	8,1% (14)	66,8% (231)	33,2% (115)
HC (125)	44,8% (56)	46,4% (58)	8,8% (11)	68,0% (170)	32,0% (80)
	$\chi^2=0,440$	p=0,803		$\chi^2=0,0525$	p=0,819

Nota: número de indivíduos em parênteses.

Equilíbrio de Hardy-Weinberg

SNP T24558G NL $\chi^2=0,2648$ ($p>0,05$) e HC $\chi^2=1,4260$ ($p>0,05$)

SNP C16730T NL $\chi^2=0,7905$ ($p>0,05$) e HC $\chi^2=0,7764$ ($p>0,05$)

SNP T20001C NL $\chi^2=0,2581$ ($p>0,05$) e HC $\chi^2=0,5500$ ($p>0,05$)

Tabela 16. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs LDLR C16730T, T20001C e G26857A, em normolipidêmicos agrupados por etnia.

	Genótipos			Alelos	
<i>LDLR</i> C16730T	CC	CT	TT	C	T
Branços	43,1%	47,1%	9,8%	66,7%	33,3%
(102)	(44)	(48)	(10)	(136)	(68)
Negros	51,6%	43,7%	4,7%	73,4%	26,6%
(64)	(33)	(28)	(3)	(94)	(34)
	$\chi^2 = 2,010$	p=0,366		$\chi^2 = 1,391$	p=0,238
<i>LDLR</i> T20001C	TT	CT	CC	T	C
Branços	35,2%	50,0%	14,8%	60,2%	39,8 %
(108)	(38)	(54)	(16)	(130)	(86)
Negros	53,0%	37,9%	9,1%	71,9%	28,1%
(66)	(35)	(25)	(6)	(95)	(37)
	$\chi^2 = 5,497$	p=0,064		$\chi^2 = 4,477$	p=0,034
<i>LDLR</i> G26857A	GG	AG	AA	G	A
Branços	47,2%	46,2%	6,6%	70,3 %	29,7%
(106)	(50)	(49)	(7)	(149)	(63)
Negros	33,9%	56,9%	9,2%	62,3%	37,7%
(65)	(22)	(37)	(6)	(81)	(49)
	$\chi^2 = 2,981$	p=0,225		$\chi^2 = 1,979$	p=0,159

Nota: número de indivíduos em parênteses.

Tabela 17. Frequências alélicas e genótípicas dos SNPs *LDLR* C16730T, T20001C e G26857A, em hipercolesterolêmicos agrupados por etnia.

	Genótipos			Alelos	
<i>LDLR</i> C16730T	CC	CT	TT	C	T
Branços	31,6%	49,5%	18,9	56,3 %	43,7%
(95)	(30)	(47)	(18)	(107)	(83)
Negros	60,5%	27,9%	11,6%	74,4%	25,6%
(43)	(26)	(12)	(5)	(64)	(22)
	$\chi^2 = 10,259$	p=0,006		$\chi^2 = 7,481$	p= 0,006
<i>LDLR</i> T20001C	TT	CT	CC	T	C
Branços	33,3%	42,6%	24,1%	54,6%	45,4 %
(87)	(29)	(37)	(21)	(95)	(79)
Negros	53,5%	34,9%	11,6%	71,9%	29,1%
(43)	(23)	(15)	(5)	(61)	(25)
	$\chi^2 = 5,595$	P=0,061		$\chi^2 = 5,734$	p=0,017
<i>LDLR</i> G26857A	GG	AG	AA	G	A
Branços	53,7%	42,7%	3,6%	75,0 %	25,0%
(82)	(44)	(35)	(3)	(123)	(41)
Negros	26,2%	54,8%	19,0%	53,6%	46,4%
(42)	(11)	(23)	(8)	(45)	(39)
	$\chi^2 = 13,006$	P=0,001		$\chi^2 = 10,712$	p = 0,001

Nota: número de indivíduos em parênteses.

Tabela 18. Frequências alélicas e genotípicas SNPs *LDLR* C16730T, T20001C e G26857A, em normolipidêmicos agrupados por gênero.

	Genótipos			Alelos	
<i>LDLR</i> C16730T	CC	CT	TT	C	T
Feminino	45,7%	46,4%	7,9	68,9 %	31,1%
(127)	(58)	(59)	(10)	(175)	(79)
Masculino	53,5%	39,50%	6,9%	73,3%	26,7%
(43)	(23)	(17)	(3)	(63)	(23)
	$\chi^2 = 0,790$	p=0,674		$\chi^2 = 0,392$	p=0,531
<i>LDLR</i> T20001C	TT	CT	CC	T	C
Feminino	40,2%	47,7%	12,1%	64,0%	36,0 %
(132)	(53)	(63)	(16)	(169)	(95)
Masculino	51,1%	35,6%	13,3%	68,9%	31,1%
(45)	(23)	(16)	(6)	(62)	(28)
	$\chi^2 = 2,092$	p=0,351		$\chi^2 = 0,505$	p=0,477
<i>LDLR</i> G26857A	GG	AG	AA	G	A
Feminino	40,0%	52,3%	7,7%	66,2 %	33,8%
(130)	(52)	(68)	(10)	(172)	(88)
Masculino	44,2%	46,5%	9,3%	67,4%	32,6%
(43)	(19)	(20)	(4)	(58)	(28)
	$\chi^2 = 0,455$	p=0,797		$\chi^2 = 0,007$	p=0,930

Nota: número de indivíduos em parênteses.

Tabela 19. Frequências alélicas e genóticas dos SNPs *LDLR* C16730T, T20001C e G26857A, em hipercolesterolêmicos agrupados por gênero.

	Genótipos			Alelos	
<i>LDLR</i> C16730T	CC	CT	TT	C	T
Feminino	49,0%	37,2%	13,8%	67,6%	32,4%
(94)	(46)	(35)	(13)	(127)	(61)
Masculino	22,7%	54,6%	22,7%	50,0%	50,0%
(44)	(10)	(24)	(10)	(44)	(44)
	$\chi^2 = 8,598$	$p \leq 0,014$		$\chi^2 = 7,109$	$p = 0,008$
<i>LDLR</i> T20001C	TT	CT	CC	T	C
Feminino	48,3%	35,6%	16,1%	66,1%	33,9 %
(87)	(42)	(31)	(14)	(115)	(59)
Masculino	23,9%	47,8%	28,3%	47,8%	52,2%
(46)	(11)	(22)	(13)	(44)	(48)
	$\chi^2 = 8,166$	$p = 0,017$		$\chi^2 = 5,734$	$p = 0,006$
<i>LDLR</i> G26857A	GG	AG	AA	G	A
Feminino	38,6%	50,6%	10,8%	63,9 %	36,1%
(83)	(32)	(42)	(9)	(106)	(60)
Masculino	38,1%	57,1%	4,8%	66,7%	33,3%
(42)	(16)	(24)	(2)	(56)	(26)
	$\chi^2 = 1,400$	$p = 0,497$		$\chi^2 = 0,301$	$p = 0,583$

Nota: número de indivíduos em parênteses.

Tabela 20. Frequências alélicas e genotípicas dos SNPs *LDLR* C16730T, T20001C e G26857A, em normolipidêmicos obesos e não-obesos.

	Genótipos			Alelos	
<i>LDLR</i> C16730T	CC	CT	TT	C	T
Obeso	39,3%	53,6%	7,1	66,1 %	33,9%
(28)	(11)	(15)	(2)	(37)	(19)
Não Obeso	50,0%	43,4%	6,6%	71,7%	28,3%
(136)	(68)	(59)	(9)	(195)	(77)
	$\chi^2 = 1,097$	p=0,578		$\chi^2 = 0,463$	p=0,496
<i>LDLR</i> T20001C	TT	CT	CC	T	C
Obeso	48,3%	41,4%	10,3%	69,0%	31,0 %
(29)	(14)	(12)	(3)	(40)	(18)
Não Obeso	42,7%	45,5%	11,9%	65,4%	34,6%
(143)	(61)	(65)	(17)	(187)	(99)
	$\chi^2 = 0,313$	p=0,855		$\chi^2 = 0,139$	p=0,709
<i>LDLR</i> G26857A	GG	AG	AA	G	A
Obeso	38,5%	46,2%	15,4	61,5 %	38,5%
(26)	(10)	(12)	(4)	(32)	(20)
Não Obeso	42,3%	50,7%	7,0%	67,6%	32,4%
(142)	(60)	(72)	(10)	(192)	(92)
	$\chi^2 = 2,002$	p=0,367		$\chi^2 = 0,481$	p=0,488

Nota: número de indivíduos em parênteses.

Tabela 21. Frequências alélicas e genóticas dos SNPs *LDLR* C16730T, T20001C e G26857A, em hipercolesterolêmicos obesos e não-obesos.

	Genótipos			Alelos	
<i>LDLR</i> C16730T	CC	CT	TT	C	T
Obeso	35,9%	48,7%	15,4%	60,3%	39,7%
(39)	(14)	(19)	(6)	(47)	(31)
Não Obeso	42,3%	41,2%	16,5%	62,9%	37,1%
(97)	(41)	(40)	(16)	(122)	(72)
	$\chi^2 = 0,659$	$p \leq 0,719$		$\chi^2 = 0,0709$	$p = 0,790$
<i>LDLR</i> T20001C	TT	CT	CC	T	C
Obeso	36,1%	50,0%	13,9%	61,1%	38,9 %
(87)	(13)	(18)	(5)	(44)	(28)
Não Obeso	41,1%	36,8%	22,1%	59,5%	40,5%
(46)	(39)	(35)	(21)	(113)	(77)
	$\chi^2 = 2,166$	$p = 0,339$		$\chi^2 = 0,010$	$p = 0,920$
<i>LDLR</i> G26857A	GG	AG	AA	G	A
Obeso	31,4%	54,3%	14,3%	58,6 %	41,4%
(83)	(11)	(19)	(5)	(41)	(29)
Não Obeso	50,0%	43,2%	6,8%	71,6%	28,4%
(42)	(44)	(38)	(6)	(126)	(50)
	$\chi^2 = 4,159$	$p = 0,125$		$\chi^2 = 3,320$	$p = 0,068$

Nota: número de indivíduos em parênteses.

Tabela 22. Frequências de haplótipos *LDLR* T20001C/C16730T, em normolipidêmicos (NL) e hipercolesterolêmicos (HC)

Haplótipo	NL		HC		Total	
	n		n		n	
TT/CC	55	33,0%	48	38,1%	103	35,2%
TT/CT	17	10,1%	1	0,8%	18	6,1%
TT/TT	1	0,6%	0	0%	1	0,3%
TC/CC	21	12,6%	3	2,4%	24	8,2%
TC/CT	51	30,5%	46	36,5%	97	33,1%
TC/TT	1	0,6%	1	0,8%	2	0,7%
CC/CC	3	1,8%	2	1,6%	5	1,7%
CC/CT	7	4,2%	4	3,2%	11	3,8%
CC/TT	11	6,6%	21	16,7%	32	10,9%
Total	167		126		293	
$\chi^2 = 28,418 \quad p \leq 0,001$						

Nota: n= número de indivíduos. Haplótipo TT/TT não foi incluído no teste qui-quadrado.

Tabela 23. Frequências de haplótipos *LDLR* C16730T/G26857A, em normolipidêmicos (NL) e hipercolesterolêmicos (HC)

Haplótipo	NL		HC		Total	
	n		n		n	
CC/GG	24	14,5%	15	12,3%	39	13,5%
CC/GA	45	27,1%	22	18,0%	67	23,3%
CC/AA	10	6,0%	11	9,0%	21	7,3%
CT/GG	37	22,3%	26	21,3%	63	21,9%
CT/GA	34	20,5%	26	21,3%	60	20,8%
CT/AA	4	2,4%	0	0%	4	1,4%
TT/GG	9	5,4%	14	11,5%	23	8,0%
TT/GA	3	1,8%	8	6,6%	11	3,8%
Total	166		122		288	
$\chi^2 = 10,950 \quad p = 0,090$						

Nota: n= número de indivíduos. Haplótipo CT/AA não foi incluído no teste qui-quadrado.

Tabela 24. Freqüências de haplótipos do *LDLR* T20001C/G26857A, em normolipidêmicos (NL) e hipercolesterolêmicos (HC)

Haplótipo	NL		HC		Total	
	n		n		n	
TT/GG	21	12,30%	14	12,00%	35	12,15%
TT/GA	44	25,70%	23	19,70%	67	23,26%
TT/AA	8	4,70%	9	7,70%	17	5,90%
TC/GG	36	21,10%	20	17,10%	56	19,44%
TC/GA	37	21,60%	25	21,40%	62	21,53%
TC/AA	4	2,30%	1	0,80%	5	1,74%
CC/GG	15	8,80%	15	12,80%	30	10,42%
CC/GA	5	2,90%	9	7,70%	14	4,86%
CC/AA	1	0,60%	1	0,80%	2	0,69%
Total	171		117		288	
$\chi^2 = 8,035$ $p=0,430$						

Nota: n= número de indivíduos

4.3. Polimorfismos *HMGCR* e perfil lipídico sérico

Os resultados de perfil lipídico sérico entre portadores de diferentes genótipos dos SNPs *HMGCR*, no grupo NL, apresentados nas **tabelas 25 e 26**. Os indivíduos portadores dos genótipos AT e TT do SNP *HMGCR* A11898AT foram agrupados e comparados com os portadores do genótipo AA. Os portadores dos genótipos GT e GG do SNP *HMGCR* T24558G também foram agrupados para serem comparados com os portadores do genótipo TT.

No grupo NL, os portadores do genótipo *HMGCR* 11898AA tiveram maiores concentrações séricas de triglicérides e VLDL-c (TG: 84±25mg/dL; VLDL-c: 17±5mg/dL) comparadas aos indivíduos com genótipo AT/TT (TG: 68±21mg/dL; VLDL-c: 13±4mg/dL; $p=0,037$) (**Tabela 25**). Ao analisar a relação do SNP *HMGCR* T24558G, no grupo NL, os portadores de genótipo TT tiveram

maiores concentrações séricas de triglicérides e VLDL-c (TG: 84 ± 26 mg/dL; VLDL-c: 17 ± 5 mg/dL) comparadas aos indivíduos com genótipo GT/GG (TG: 66 ± 18 mg/dL; VLDL-c: 13 ± 4 mg/dL; $p=0,017$) (**Tabela 25**).

A análise de haplótipos *HMGCR* também mostrou que os portadores do Haplótipo comum AA/TT tiveram maiores concentrações de colesterol total, triglicérides e VLDL-c que os com Haplótipo não-AA/TT (AA/TG+AT/TT+AT/TG+TT/GG) ($p>0,05$) (**Tabela 26**). Estes resultados são sugestivos de que concentrações menores lipídios aterogênicos ocorrem na presença dos alelos raros dos SNPs *HMGCR* A11898T/T24558G.

Na avaliação dos indivíduos HC, verificou-se que os portadores do genótipo *HMGCR* 11898AA também tiveram maiores concentrações séricas basais de triglicérides e VLDL-c (TG: 162 ± 67 mg/dL; VLDL-c: 33 ± 13 mg/dL) comparadas aos indivíduos com genótipo AT/TT (TG: 125 ± 47 mg/dL; VLDL-c: 25 ± 9 mg/dL; $p=0,025$) (**Tabela 27**). Após o tratamento com atorvastatina, não foi observada relação entre o SNP *HMGCR* A11898T e as concentrações de lipídeos séricos (**Tabela 27**).

No grupo HC, também se observou que os portadores do genótipo *HMGCR* 24558TT tiveram maiores concentrações séricas basais de triglicérides e VLDL-c (TG: 161 ± 64 mg/dL; VLDL-c: 32 ± 13 mg/dL) comparadas aos indivíduos com genótipo TG/GG (TG: 130 ± 55 mg/dL; VLDL-c: 26 ± 11 mg/dL; $p=0,038$) (**Tabela 28**).

Em resposta a atorvastatina, os portadores do genótipo 24558TT tiveram menor concentração de apoA1 e HDL-c (Apo A1: 136 ± 26 mg/dL e HDL: 53 ± 13 mg/dL) que os com genótipos GT/GG (Apo A1: 153 ± 32 mg/dL e HDL:

61±15mg/dL) ($p<0,05$) (**Tabela 28**). Estes resultados são sugestivos de que o genótipo comum está associado com menor resposta de HDL-c e apo AI ao tratamento com atorvastatina.

Dados obtidos do perfil lipídico no grupo HC, e a relação dos SNPs *HMGCR* A11898T com a etnia branca indicam maiores concentrações basais de triglicérides e VLDL-c (TG: 170±69mg/dL; VLDL-c: 34±14mg/dL) na presença do genótipo AA, comparadas aos indivíduos com genótipo AT/TT (TG: 126±67mg/dL; VLDL-c: 25±13mg/dL; $p=0,05$) em brancos. Além se observa melhor resposta ao tratamento para os portadores do genótipo com alelo raro AT/TT (TG: 97±52mg/dL; VLDL-c: 19±10mg/dL; $p=0,024$) comparados com o genótipo AA (TG: 137±57mg/dL; VLDL-c: 27±11mg/dL) (**Tabela 29**). Por outro lado nenhuma relação é observada em negros (**Tabela 30**).

Proseguindo com a análises em brancos HC e o SNP *HMGCR* T24558G também se observa maiores concentrações basais de triglicérides e VLDL-c (TG: 171±67mg/dL; VLDL-c: 34±13mg/dL) na presença do genótipo TT, comparadas aos indivíduos com genótipo GT/GG (TG: 110±65mg/dL; VLDL-c: 22±13mg/dL; $p=0,014$). Assim como melhor resposta ao tratamento para os portadores do genótipo com alelo raro GT/GG (TG: 84±50mg/dL; VLDL-c: 17±10mg/dL; $p=0,004$) comparados com o genótipo TT (TG: 139±57mg/dL; VLDL-c: 28±11mg/dL). Além se observa maior percentual de variação de Apolipoproteína B e da razão Apolipoproteína A/B do genótipo GT/GG (Apo B: - 67,2±15,8mg/dL; ApoAI/Apo B: 69,1±17,6mg/dL comparado ao TT (Apo B: - 3,1±39,7mg/dL; $p=0,004$; ApoAI/ApoB: 69,1±3,31±55,7; $p=0,015$) (**Tabela 31**). Por outro lado somente a relação maior de LDL-c para o genótipo TT (LDL-c:

200±35mg/dL) é observada em negros comparada ao genótipo GT/TT (LDL-c: 176±24mg/dL; p=0,022) (**Tabela 32**).

Na presença do Haplótipo *HMGCR* AA/TT, se observa maiores concentrações basais de triglicérides e VLDL-c (TG: 162±66mg/dL; VLDL-c: 33±13mg/dL) comparadas aos indivíduos com Haplótipo AT/TG+TT/GG (TG: 128±47mg/dL; VLDL-c: 26±9mg/dL; p<0,05) (**Tabela 33**). Esses resultados confirmam os observados na análise dos genótipos individuais. Entretanto, o perfil lipídico sérico não diferiu entre os haplótipos *HMGCR* após o tratamento com atorvastatina (**Tabela 33**).

Finalmente ao analisar relação dos haplótipos *HMGCR* A11898T/T24558G em brancos se observa maiores concentrações basais de triglicérides e VLDL-c (TG: 171±68mg/dL; VLDL-c: 34±13mg/dL) comparadas aos indivíduos com haplótipo AT/TG+TT/GG (TG: 127±67mg/dL; VLDL-c: 25±13mg/dL; p=0,05). Além de melhor resposta ao tratamento (VLDL-c: 19±10mg/dL; p=0,019) comparadas aos indivíduos com haplótipo AT/TG+TT/GG (VLDL-c: 28±11mg/dL)(**Tabela 34**). Nos indivíduos negros somente se observa maior concentração basal de Apoliproteína B (Apo B: 148±33mg/dL; p=0,042) comparadas aos indivíduos com haplótipo AT/TG+TT/GG (Apo B: 127±29mg/dL) (**Tabela 35**). Resultados que sugerem uma relação de variabilidade sujeita a etnia.

Tabela 25. Relação dos SNPs *HMGCR* A11898T e T24558G com o perfil lipídico sérico de normolipidêmicos.

Variável	SNP A11898T		P
	Genótipo AA	Genótipo AT/TT	
N	140	14	
Colesterol total, mg/dL	173±19	166±16	0,118 ^b
LDL-c, mg/dL	98±19	96±15	0,631 ^a
HDL-c, mg/dL	57±11	56±11	0,660 ^a
VLDL-c, mg/dL	17±5	13±4	0,037 ^a
Triglicérides, mg/dL	84±25	68±21	0,037 ^a
ApoAI, mg/dL	143±26	141±19	0,790 ^b
ApoB, mg/dL	87±24	84±18	0,956 ^b
ApoAI/ApoB	1,8±0,5	1,8±0,5	0,654 ^b

Variável	SNP T24558G		P
	Genótipo TT	Genótipo GT/GG	
N	146	15	
Colesterol total, mg/dL	173±18	167±15	0,199 ^b
LDL-c, mg/dL	98±19	95±17	0,418 ^a
HDL-c, mg/dL	57±12	59±11	0,596 ^a
VLDL-c, mg/dL	17±5	13±4	0,017 ^a
Triglicérides, mg/dL	84±26	66±18	0,017 ^a
ApoAI, mg/dL	142±27	148±22	0,504 ^a
ApoB, mg/dL	86±23	85±15	0,965 ^b
ApoAI/ApoB	1,8±0,7	1,8±0,5	0,639 ^b

Nota: n= número de indivíduos. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Resultados de VLDL-C e Triglicérides foram transformados em log para a análise. Os resultados foram comparados por test-t de Student^(a) ou Mann-Whitney^(b). HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B.

Tabela 26. Relação dos haplótipos *HMGCR* A11898T/T24558G com o perfil lipídico sérico de normolipidêmicos.

Variável	Haplótipo AA/TT	Haplótipo não-AA/TT	P
N	134	16	
Colesterol total, mg/dL	173±18	163±18	0,034 ^a
LDL-c, mg/dL	99±18	92±17	0,167 ^a
HDL-c, mg/dL	57±12	57±11	0,966 ^a
VLDL-c, mg/dL	17±5	13±4	0,019 ^a
Triglicérides, mg/dL	84±27	68±20	0,019 ^a
ApoAI, mg/dL	143±27	144±20	0,908 ^b
ApoB, mg/Dl	87±23	83±18	0,740 ^a
ApoAI/ApoB	1,8±0,7	1,9±0,95	0,440 ^b

Nota: n= número de indivíduos. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Resultados de VLDL-C e Triglicérides foram transformados em log para a análise. Os resultados foram comparados por test-t de Student^(a) ou *Mann-Whitney*^(b). HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B. não-AA/TT: AA/TG+AT/TT+AT/TG+TT/GG.

Tabela 27. Relação dos SNPs *HMGCR* A11898T com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.

Variável		Genotipo AA (130)	Genotipo AT/TT (14)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	282±38	271±43	p = 0,07 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	199±31	195±35	p = 0,757 ^a
	%variação	-29,2±8,9	-26,9±12,8	p = 0,401 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	193±34	186±37	p = 0,150 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	118±28	113±27	p = 0,506 ^a
	%variação	-38,2±11,9	-37,9±13,6	p = 0,905 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	56±14	60±19	p = 0,377 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	53±13	60±16	p = 0,074 ^b
	%variação	-3,6±10,6	1,7±15,5	p = 0,105 ^a
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	33±13	25±9	p = 0,025 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	26±10	23±9	p = 0,259 ^b
	%variação	-13,5±26,7	-6,5±28,1	p = 0,390 ^b
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	162±67	125±47	p = 0,025 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	132±52	113±44	p = 0,555 ^b
	%variação	-13,6±27,7	-6,5±27,6	p = 0,259 ^b
ApoAI (mg/dL)	<i>Basal</i>	132±27	142±32	p = 0,210 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	136±27	147±30	p = 0,187 ^b
	%variação	1,4±13,8	0,7±14,8	p = 0,790 ^a
ApoB (mg/dL)	<i>Basal</i>	143±27	135±28	p = 0,304 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	101±20	103±34	p = 0,772 ^a
	%variação	-6,3±42,8	-11,4±57,8	p = 0,994 ^b
ApoAI/Apo B	<i>Basal</i>	1,2±0,3	1,1±0,3	p = 0,966 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,1±0,4	1,1±0,5	p = 0,384 ^a
	%variação	-3,9±52,4	21,3±58,5	p = 0,522 ^b

Nota: n= número de indivíduos. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Resultados de VLDL-C e Triglicérides foram transformados em log para a análise. Os resultados foram comparados por test-t de Student^(a) ou *Mann-Whitney*^(b). HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B.

Tabela 28. Relação dos SNPs *HMGCR* T24558G com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos .

Variável		Genótipo TT (130)	Genótipo GT/GG (14)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	282±38	270±41	p = 0,257 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	198±31	202±34	p = 0,685 ^a
	<i>%variação</i>	-29,5±9,2	-24,7±11,5	p = 0,076 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	195±35	183±35	p = 0,096 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	118±28	117±26	p = 0,957 ^b
	<i>%variação</i>	-38,8±12,2	-35,2±13,2	p = 0,295 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	55±14	61±18	p = 0,192 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	53±13	61±15	p = 0,035 ^a
	<i>%variação</i>	-3,7±10,6	2,3±15,2	p = 0,057 ^b
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	32±13	26±11	p = 0,038 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	27±11	23±9	p = 0,338 ^b
	<i>%variação</i>	-12,7±28,7	-6,88±27,9	p = 0,485 ^b
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	161±64	130±55	p = 0,038 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	133±53	116±45	p = 0,338 ^b
	<i>%variação</i>	-12,7±28,7	-6,88±27,9	p = 0,485 ^b
ApoAI (mg/dL)	<i>Basal</i>	130±27	145±30,7	p = 0,149 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	136±26	153±32	p = 0,031 ^a
	<i>%variação</i>	3,2±14,7	2,2±14	p = 0,345 ^b
ApoB (mg/dL)	<i>Basal</i>	143±27	134±29	p = 0,222 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	102±19	107±32	p = 0,619 ^b
	<i>%variação</i>	-5,7±40,8	-18,9±53	p = 0,290 ^b
ApoAI/Apo B	<i>Basal</i>	1,1±0,3	1,1±0,3	p = 0,612 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,1±0,4	1,3±0,5	p = 0,190 ^b
	<i>%variação</i>	3,77±52,6	29,6±53,9	p = 0,159 ^b

Nota: n= número de indivíduos. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Resultados de VLDL-C e Triglicérides foram transformados em log para a análise. Os resultados foram comparados por test-t de Student^(a) ou *Mann-Whitney*^(b). HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B.

Tabela 29. Relação dos SNPs *HMGCR* A11898T com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos brancos.

Variável		Genotipo AA (92)	Genotipo AT/TT (5)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	279±37	271±60	p = 0,186 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	196±31	188±52	p = 0,587 ^a
	%variação	-29,2±8,7	-30,1±10,9	p = 0,747 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	191±34	192±53	p = 0,519 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	117±28	116±41	p = 0,925 ^a
	%variação	-38,4±11,7	-39,8±14,4	p = 0,796 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	54±13	54±19	p = 0,800 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	52±11	53±22	p = 1,000 ^b
	%variação	-3,2±10,9	-1,9±4,93	p = 0,804 ^a
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	34±14	25±13	p = 0,052 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	27±11	19±10	p = 0,024 ^a
	%variação	-15,2±23,9	-23,9±18,2	p = 0,458 ^b
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	170±69	126±67	p = 0,052 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	137±57	97±52	p = 0,024 ^a
	%variação	-15,1±28,9	-23,9±18,2	p = 0,458 ^b
ApoAI (mg/dL)	<i>Basal</i>	130±27	138±36	p = 0,561 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	134±28	134±35	p = 0,972 ^b
	%variação	2,0±13,4	-4,5±7,5	p = 0,508 ^a
ApoB (mg/dL)	<i>Basal</i>	141±23	148±20	p = 0,560 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	101±21	91±20	p = 0,269 ^b
	%variação	-2,8±39,2	-45,1±51,3	p = 0,053 ^b
ApoAI/Apo B	<i>Basal</i>	1,1±0,3	1,0±0,2	p = 0,513 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,1±0,4	1,4±0,5	p = 0,189 ^a
	%variação	2,7±55,5	43,3±53,4	p = 0,105 ^b

Nota: n= número de indivíduos. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Resultados de VLDL-C e Triglicérides foram transformados em log para a análise. Os resultados foram comparados por test-t de Student^(a) ou *Mann-Whitney*^(b). HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B.

Tabela 30. Relação dos SNPs *HMGCR* A11898T com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos negros.

Variável		Genotipo AA (37)	Genotipo AT/TT (9)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	287±38	270±39	p = 0,166 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	204±31	200±26	p = 0,694 ^a
	%variação	-29,2±8,9	-26,9±12,8	p = 0,401 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	198±35	182±32	p = 0,111 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	123±25	112±18	p = 0,236 ^a
	%variação	-37,5±12,3	-36,8±14,7	p = 0,891 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	60±15	64±20	p = 0,422 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	57±14	64±14	p = 0,149 ^b
	%variação	-3,4±8,9	3,7±19,9	p = 0,293 ^b
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	27±10	25±8	p = 0,599 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	23±7	24±8	p = 0,722 ^a
	%variação	-9,4±3,19	-3,1±29,5	p = 0,202 ^a
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	117±35	124±41	p = 0,609 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	132±52	113±44	p = 0,555 ^b
	%variação	-9,4±25,5	-3,2±29,5	p = 0,202 ^a
ApoAI (mg/dL)	<i>Basal</i>	137±28	144±33	p = 0,250 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	136±27	147±30	p = 0,187 ^b
	%variação	-1,4±13,8	0,7±14,8	p = 0,790 ^a
ApoB (mg/dL)	<i>Basal</i>	147±33	129±30	p = 0,142 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	100±17	110±40	p = 0,561 ^b
	%variação	-14,4±50,9	-2,2±57,9	p = 0,233 ^b
ApoAI/Apo B	<i>Basal</i>	1,0±0,2	1,1±0,4	p = 0,320 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,1±0,4	1,1±0,6	p = 0,566 ^a
	%variação	6,8±45,3	8,8±65,9	p = 0,925 ^b

Nota: n= número de indivíduos. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Resultados de VLDL-C e Triglicérides foram transformados em log para a análise. Os resultados foram comparados por test-t de Student^(a) ou *Mann-Whitney*^(b). HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B.

Tabela 31. Relação dos SNPs *HMGCR* T24558G com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos brancos.

Variável		Genótipo TT (91)	Genótipo GT/GG (4)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	279±38	280±65	p = 0,447 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	196±31	200±52	p = 0,829 ^a
	<i>%variação</i>	-29,4±8,8	-28,5±11,4	p = 0,850 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	191±35	200±58	p = 0,963 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	117±29	125±42	p = 0,608 ^a
	<i>%variação</i>	-38,7±11,9	-37,3±15,4	p = 0,837 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	54±13	58±19	p = 0,617 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	51±11	58±21	p = 0,394 ^b
	<i>%variação</i>	-3,5±10,9	-0,3±3,8	p = 0,559 ^a
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	34±13	22±13	p = 0,014 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	28±11	17±10	p = 0,004 ^a
	<i>%variação</i>	-14,3±30,0	-24,3±21,0	p = 0,389 ^b
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	171±67	110±65	p = 0,014 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	139±57	84±50	p = 0,004 ^a
	<i>%variação</i>	14,3±30,0	24,3±21,9	p = 0,389 ^b
ApoAI (mg/dL)	<i>Basal</i>	130±28	148±38	p = 0,278 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	134±28	144±30	p = 0,422 ^b
	<i>%variação</i>	2,1±13,4	-2,0±5,7	p = 0,969 ^b
ApoB (mg/dL)	<i>Basal</i>	141±23	151±24	p = 0,454 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	101±21	94±21	p = 0,536 ^b
	<i>%variação</i>	-3,1±39,7	-67,2±15,8	p = 0,004 ^b
ApoAI/Apo B	<i>Basal</i>	1,1±0,3	0,9±0,2	p = 0,334 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,1±0,4	1,6±0,4	p = 0,054 ^b
	<i>%variação</i>	3,31±55,7	69,1±17,6	p = 0,015 ^b

Nota: n= número de indivíduos. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Resultados de VLDL-C e Triglicérides foram transformados em log para a análise. Os resultados foram comparados por test-t de Student^(a) ou *Mann-Whitney*^(b). HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B.

Tabela 32. Relação dos SNPs *HMGCR* T24558G com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos negros.

Variável		Genótipo TT (38)	Genótipo GT/GG (10)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	289±38	265±33	p = 0,085 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	203±31	202±27	p = 0,970 ^a
	<i>%variação</i>	-29,4±9,9	-23,3±11,9	p = 0,100 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	200±35	176±24	p = 0,022 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	121±26	114±19	p = 0,427 ^a
	<i>%variação</i>	-38,9±12,9	-34,3±13,1	p = 0,332 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	60±14	62±19	p = 0,683 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	58±14	63±14	p = 0,242 ^b
	<i>%variação</i>	-3,6±9,10	3,3±19,7	p = 0,103 ^a
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	27±10	28±11	P = 0,980 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	23±7	25±8	P = 0,376 ^a
	<i>%variação</i>	-9,01±26,2	-29,6±9,6	P = 0,347 ^a
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	135±51	138±56	P = 0,980 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	116±36	128±42	P = 0,376 ^a
	<i>%variação</i>	-9,0±26,2	-0,1±29,6	P = 0,347 ^a
ApoAI (mg/dL)	<i>Basal</i>	136±27	144±32	P = 0,468 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	138±26	156±36	P = 0,131 ^b
	<i>%variação</i>	0,1±15,1	2,6±5,3	P = 0,687 ^b
ApoB (mg/dL)	<i>Basal</i>	150±35	128±31	P = 0,092 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	99±17	112±37	P = 0,281 ^b
	<i>%variação</i>	-15,0±54,2	-3,5±54,3	P = 0,497 ^b
ApoAI/Apo B	<i>Basal</i>	1,0±0,2	1,1±0,4	P = 0,554 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,0±0,4	1,2±0,6	P = 0,373 ^a
	<i>%variação</i>	4,91±45,8	14,8±59,8	P = 0,821 ^b

Nota: n= número de indivíduos. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Resultados de VLDL-C e Triglicérides foram transformados em log para a análise. Os resultados foram comparados por test-t de Student^(a) ou *Mann-Whitney*^(b). HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B.

Tabela 33. Relação dos haplótipos *HMGCR* A11898T/T24558G com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.

Variável		AA/TT (124)	AT/TG+TT/GG (15)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	283±38	270±43	p = 0,052 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	199±31	193±34	p = 0,515 ^a
	%variação	-29,3±9,0	-27,7±12,3	p = 0,927 ^b
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	194±35	185±36	p = 0,130 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	119±28	111±27	p = 0,304 ^a
	%variação	-38,3±12,0	-38,9±13,7	p = 0,840 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	56±14	59±19	p = 0,435 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	53±13	59±16	p = 0,077 ^b
	%variação	-3,7±10,6	1,7±15,5	p = 0,083 ^b
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	33±13	26±9	p = 0,025 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	26±10	23±8	p = 0,291 ^b
	%variação	-14,8±26,8	-7,18±27,5	p = 0,470 ^b
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	162±66	128±47	p = 0,033 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	133±53	114±43	p = 0,291 ^b
	%variação	-13,0±28,1	-7,63±27,0	p = 0,470 ^b
Apo AI (mg/dL)	<i>Basal</i>	130±27	145±30,7	p = 0,229 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	136±26	153±32	p = 0,178 ^b
	%variação	3,2±14,7	2,2±14	p = 0,514 ^b
Apo B (mg/dL)	<i>Basal</i>	143±27	133±28	p = 0,177 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	102±19	107±32	p = 0,560 ^b
	%variação	-5,7±40,8	-18,9±53	p = 0,972 ^b
Apo A II / Apo B	<i>Basal</i>	1,1±0,2	1,0±0,3	p = 0,794 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,1±0,4	1,3±0,5	p = 0,693 ^b
	%variação	3,77±52,6	29,6±53,9	p = 0,711 ^b

Nota: número de indivíduos em parêntesis. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Resultados de VLDL-C e Triglicérides foram transformados em log para a análise. Os resultados foram comparados por Test-t de Student^(a) ou *Mann-Whitney Rank Sum Test*^(b). O sinal (-) indica redução. CY, colesterol total; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B. não-AA/TT: AA/TG+AT/TT+AT/TG+TT/GG.

Tabela 34. Relação dos haplótipos *HMGCR* A11898T/T24558G com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos brancos.

Variável		AA/TT (88)	AT/TG+TT/GG (5)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	280±38	271±60	P = 0,173 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	197±31	187±51	P = 0,380 ^b
	%variação	-29,3±8,8	-30,6±10,9	P = 0,756 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	192±35	192±53	P = 0,480 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	117±29	116±41	P = 0,887 ^a
	%variação	-38,3±12,0	-39,8±14,5	P = 0,795 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	54±13	53±20	P = 0,805 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	52±11	53±22	P = 0,993 ^b
	%variação	-3,5±11,1	-1,9±4,93	P = 0,764 ^a
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	34±13	25±13	P = 0,054 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	28±11	19±10	P = 0,019 ^a
	%variação	-14,7±29,4	-23,9±18,2	P = 0,438 ^b
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	171±68	127±67	P = 0,054 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	138±56	97±52	P = 0,433 ^a
	%variação	-14,7±29,4	-23,9±18,2	P = 0,438 ^b
Apo AI (mg/dL)	<i>Basal</i>	130±28	138±36	P = 0,560 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	134±28	134±35	P = 0,972 ^b
	%variação	1,8±13,5	2,2±14	P = 0,412 ^b
Apo B (mg/dL)	<i>Basal</i>	141±24	148±21	P = 0,579 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	102±21	91±20	P = 0,262 ^b
	%variação	-2,7±39,3	-40,4±51	P = 0,113 ^b
Apo A I/ Apo B	<i>Basal</i>	1,1±0,3	1,0±0,2	P = 0,508 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,1±0,5	1,4±0,5	P = 0,185 ^b
	%variação	2,37±55,9	43,3±53,4	P = 0,101 ^b

Nota: número de indivíduos em parêntesis. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Resultados de VLDL-C e Triglicérides foram transformados em log para a análise. Os resultados foram comparados por Test-t de Student^(a) ou Mann-Whitney Rank Sum Test^(b). O sinal (-) indica redução. CY, colesterol total; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B. não-AA/TT: AA/TG+AT/TT+AT/TG+TT/GG.

Tabela 35. Relação dos haplótipos *HMGCR* A11898T/T24558G com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos negros.

Variável		AA/TT (35)	AT/TG+TT/GG (10)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	288±39	269±38	P = 0,189 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	205±31	196±28	P = 0,410 ^a
	%variação	-28,4±9,5	-26,3±13,8	P = 0,573 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	199±36	182±30	P = 0,101 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	123±25	109±19	P = 0,101 ^a
	%variação	-37,3±12,3	-38,4±14,8	P = 0,806 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	60±15	62±19	P = 0,604 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	58±15	62±14	P = 0,214 ^b
	%variação	-3,6±9,2	3,5±18,7	P = 0,101 ^a
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	27±10	25±8	P = 0,816 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	23±7	24±8	P = 0,594 ^b
	%variação	-9,8±25,6	-0,5±29,1	P = 0,281 ^a
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	136±53	128±42	P = 0,816 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	116±36	123±39	P = 0,594 ^a
	%variação	-9,8±25,6	-0,5±29,0	P = 0,281 ^a
Apo AI (mg/dL)	<i>Basal</i>	137±28	142±32	P = 0,432 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	138±27	153±36	P = 0,239 ^b
	%variação	0,03±15,3	3,3±16,5	P = 0,510 ^b
Apo B (mg/dL)	<i>Basal</i>	148±33	127±29	P = 0,042 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	100±17	107±38	P = 0,856 ^b
	%variação	-15,2±51,9	-4,6±56	P = 0,181 ^b
Apo A II/ Apo B	<i>Basal</i>	1,1±0,2	1,0±0,4	P = 0,469 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,1±0,4	1,1±0,6	P = 0,898 ^b
	%variação	8,24±45,5	3,54±62,8	P = 0,472 ^b

Nota: número de indivíduos em parêntesis. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Resultados de VLDL-C, Triglicérides e Apo B foram transformados em log para a análise. Os resultados foram comparados por Test-t de Student^(a) ou *Mann-Whitney Rank Sum Test*^(b). O sinal (-) indica redução. CY, colesterol total; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B. não-AA/TT: AA/TG+AT/TT+AT/TG+TT/GG.

4.4. Polimorfismos *LDLR* e perfil lipídico sérico

Os genótipos homozigotos menos comuns dos SNPs do *LDLR* foram agrupados aos heterozigotos para as diversas análises no perfil lipídico sérico. Na **tabela 36** são apresentados os dados de perfil lipídico sérico de normolipidêmicos de acordo com os SNPs *LDLR* C16730T, T20001C e G26857A. Não se observa nenhuma diferença para os diferentes genótipos; com exceção do genótipo 20001TT que está relacionado com menores concentrações séricas de apoA1 ($128 \pm 23 \text{ mg/dL}$) quando comparado ao genótipo TC/CC ($141 \pm 26 \text{ mg/dL}$; $p=0,034$). Para comparação de perfil lipídico entre portadores de diferentes haplótipos do *LDLR*, os haplótipos foram arranjados em tres grupos: (1) portadores de pelo menos um genotipo homozigoto comum; (2) portadores dos genotipos heterozigotos apenas; (3) portadores de pelo menos um homozigoto raro.

No grupo NL, não foi observada relação entre os haplótipos do *LDLR* e o perfil lipídico sérico (**Tabelas 37 a 39**).

Nas **tabelas 40 a 42**, são apresentados as concentrações médias dos lipídeos séricos, antes e após o tratamento com atorvastatina, de portadores dos genótipos *LDLR* no grupo HC. Não foram observadas relações entre os polimorfismos *LDLR* C16730T (**Tabela 40**), T20001C (**Tabela 41**) e G26857A (**Tabela 42**) o perfil lipídico sérico basal. Estes polimorfismos também não foram relacionados com a resposta ao tratamento, com exceção do percentual de variação de apoA1 que foi maior nos portadores do genótipo 20001TT ($4,2 \pm 14,1\%$) e reduzida nos portadores de genótipo TC/CC ($1,5 \pm 13,6\%$; $p=0,045$) (**Tabela 41**).

Nas **tabelas 43 a 48** observa-se as análises da relação com o perfil lipídico sérico dos SNPs *LDLR* em HC de acordo com a etnia. Em brancos, os indivíduos portadores do genótipo CC16730 apresentam maior concentração basal de Apolipoproteína B (Apo B: 151 ± 22 mg/dL; $p=0,003$) comparado a os genótipos CT/TT 16730 (Apo B: 136 ± 22 mg/dL) (**Tabela 43**). Por outro lado nenhuma relação encontra-se nos indivíduos negros. (**Tabela 44**).

Em relação do SNP *LDLR* T20001C com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos brancos observa-se menor concentração basal de Apolipoproteína B nos genótipos CC/CT (Apo B: 150 ± 24 mg/dL; $p=0,020$) comparado a os genótipos TT20001 (Apo B: 137 ± 22 mg/dL) (**Tabela 45**). Nos negros a relação é inversa, maior concentração basal de Apolipoproteína B nos genótipos CC/CT (Apo B: 159 ± 39 mg/dL; $p=0,032$) comparado a os genótipos TT20001 (Apo B: 135 ± 30 mg/dL) (**Tabela 46**). Para o SNP *LDLR* G26857A nenhuma relação perfil lipídico-etnia é observada (**Tabelas 47 e 48**).

Tabela 36. Relação dos SNPs *LDLR* C16730T, T20001C e G26857A com o perfil lipídico sérico de normolipidêmicos.

Variável	C16730T			P	T20001C			G26857A			P
	Genótipos	CC	CT/TT		TT	TC/CC	P	GG	AG/AA		
N		80	89		76	101		72	101		
Colesterol total, mg/dL		173 ± 17	173 ± 19	0,521 ^b	174±16	172±19	0,707 ^b	172±19	173±17		0,921 ^b
LDL-c, mg/dL		97±18	100 ± 18	0,250 ^a	99±18	98±18	0,694 ^a	98±19	99±17		0,564 ^b
HDL-c, mg/dL		59 ± 13	56 ± 11	0,153 ^a	58±13	58±12	0,957 ^a	56±12	58±13		0,475 ^a
VLDL-c, mg/dL		16 ± 6	16 ± 5	0,845 ^b	16±5	16±5	0,688 ^b	17±6	16±5		0,209 ^b
Triglicérides, mg/dL		83 ± 28	82 ± 26	0,845 ^b	83±27	81±27	0,622 ^a	85±29	80±26		0,209 ^b
ApoAI, mg/dL		142 ± 28	141 ± 26	0,947 ^a	128±23	141±26	0,034 ^b	140±21	142±29		0,764 ^a
ApoB, mg/dL		86 ± 20	89 ± 24	0,410 ^a	74±11	73±15	0,896 ^a	87±23	88±15		0,445 ^a
ApoAI/ApoB		1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,6	0,649 ^b	1,8±0,6	1,9±0,9	0,200 ^b	1,8±0,6	1,7±0,7		0,594 ^b

Nota: n= número de indivíduos. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por test-t de Student^(a) ou Mann-Whitney^(b). HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B.

Tabela 37. Relação dos haplótipos *LDLR* T20001C/T16730C com o perfil lipídico sérico de normolipidêmicos.

Variável	Haplótipo T20001C/T16730C				P
	Genótipos	TT/CC+TT/CT+TC/CC	TC/CT	TC/TT+CC/CT+CC/TT	
N	93	51	19		
Colesterol total, mg/dL	174±17	174±21	169±18	0,439 ^a	
LDL-c, mg/dL	98±18	102±18	94±17	0,179 ^a	
HDL-c, mg/dL	59±13	55±11	56±11	0,469 ^a	
VLDL-c, mg/dL	16±6	16±5	17±6	0,985 ^a	
Triglicérides, mg/dL	82±28	82±25	85±28	0,985 ^a	
ApoAI, mg/dL	144±28	137±24	138±18	0,976 ^a	
ApoB, mg/dL	84±19	92±26	85±17	0,528 ^a	
ApoAI/ApoB	1,8±0,6	1,6±0,8	1,7±0,5	0,385 ^a	

Nota: n= número de indivíduos. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por ANOVA. HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B.

Tabela 38. Relação dos haplótipos *LDLR* C16730T/G26857A com o perfil lipídico sérico de normolipidêmicos.

Variável	Haplótipos C16730T/G26857A				P
	Genótipos	CC/GG+CC/GA+CT/GG	CT/GA	CC/AA+TT/GG	
N	106	34	19		
Colesterol total, mg/dL	173±19	177±18	177±18	0,996 ^a	
LDL-c, mg/dL	99±18	103±18	103±18	0,256 ^a	
HDL-c, mg/dL	57±12	57±12	57±12	0,999 ^a	
VLDL-c, mg/dL	16±5	17±5	17±5	0,685 ^a	
Triglicérides, mg/dL	82±27	87±25	87±25	0,980 ^a	
ApoAI, mg/dL	138±24	141±29	141±29	0,101 ^b	
ApoB, mg/dL	87±22	94±25	94±25	0,331 ^a	
ApoAI/ApoB	1,7±0,5	1,6±0,7	1,6±0,7	0,366 ^a	

Nota: n= número de indivíduos. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por testes ANOVA^a ou Holm- Sidak^b. HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B.

Tabela 39. Relação dos haplótipos *LDLR* T20001C/G26857A com o perfil lipídico sérico de normolipidêmicos.

Variável	Haplótipo T20001C/G26857A				P
	Genótipos	TT/GG + TT/GA + TC/GG	TC/GA	TT/AA + CC/GG	
	N	101	37	23	
Colesterol total, mg/dL		173±19	176±17	167±17	0,114 ^a
LDL-c, mg/dL		100±18	101±17	93±18	0,640 ^a
HDL-c, mg/dL		57±121	59±12	56±12	0,806 ^a
VLDL-c, mg/dL		17±6	16±5	16±5	0,963 ^a
Triglicérides, mg/dL		83±28	81±25	86±27	0,927 ^a
ApoA1, mg/dL		140±25	135±26	143±17	0,598 ^a
ApoB, mg/dL		86±21	92±21	88±23	0,555 ^a
ApoA1/ApoB		1,7±0,6	1,5±0,5	1,7±0,5	0,568 ^a

Nota: n= número de indivíduos. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por ANOVA. HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoA1: Apolipoproteína A1; ApoB: apolipoproteína B.

Tabela 40. Relação do SNP *LDLR* C16730T com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.

Variável		Genótipo CC (56)	Genótipo CT/TT (82)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	287±42	275±35	p = 0,189 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	203±34	196±29	p = 0,179 ^a
	%variação	-28,9±8,5	-28,4±10,3	p = 0,759 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	200±40	187±30	p = 0,093 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	123±30	116±25	p = 0,127 ^a
	%variação	-38,2±11,6	-37,9±12,9	p = 0,887 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	56±11	56±16	p = 0,517 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	55±11	54±14	p = 0,313 ^b
	%variação	-1,9±9,4	-2,9±12	p = 0,594 ^a
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	30±13	32±13	p = 0,313 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	25±10	26±10	p = 0,443 ^b
	%variação	-12,7±27,5	-12,5±28,1	p = 0,900 ^b
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	151±63	160±63	p = 0,313 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	125±48	132±51	p = 0,443 ^b
	%variação	-12,7±27,5	-12,5±28,1	p = 0,900 ^b
Apo AI (mg/dL)	<i>Basal</i>	132±25	133±30	p = 0,833 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	122±15	135±28	p = 0,437 ^b
	%variação	-0,2±10,3	0,5±13,8	p = 0,237 ^b
Apo B (mg/dL)	<i>Basal</i>	146±25	139±27	p = 0,184 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	104±22	99±19	p = 0,900 ^a
	%variação	-29,1±27,6	-11,7±44,7	p = 0,267 ^b
Apo AI / Apo B	<i>Basal</i>	1,2±0,2	1,1±0,3	p = 0,788 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	0,8±0,2	1,2±0,4	p = 0,900 ^b
	%variação	-28,3±14,3	5,3±41,7	p = 0,836 ^b

Nota: número de indivíduos em parêntesis. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por Test-t de Student ^(a) ou Mann-Whitney Rank Sum Test ^(b). O sinal (-) indica redução. CY, colesterol total; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apoliproteína B,

Tabela 41. Relação do SNP *LDLR* T20001 com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.

Variável		TT (53)	CC /CT (80)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	286±43	279±36	p = 0,504 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	203±35	197±26	p = 0,313 ^b
	<i>%variação</i>	-29,0±8,3	-28,7±10,1	p = 0,947 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	199±41	191±31	p = 0,399 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	122±30	117±24	p = 0,324 ^a
	<i>%variação</i>	-38,4±10,9	-38,3±12,7	p = 0,954 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	57±13	56±16	p = 0,499 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	55±12	53±14	p = 0,324 ^b
	<i>%variação</i>	-2,6±9,5	-2,4±12,4	p = 0,939 ^a
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	30±13	32±13	p = 0,383 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	25±10	26±9	p = 0,311 ^b
	<i>%variação</i>	-13,9±23,9	-12,5±28	p = 0,858 ^b
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	152±66	160±64	p = 0,383 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	126±54	130±46	p = 0,311 ^b
	<i>%variação</i>	-14,0±23,9	-12,5±28,6	p = 0,858 ^b
Apo AI (mg/dL)	<i>Basal</i>	133±26	133±28	p = 0,926 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	139±29	135±28	p = 0,462 ^b
	<i>%variação</i>	4,2±14,1	1,5±13,6	p = 0,045 ^a
Apo B (mg/dL)	<i>Basal</i>	143±27	143±29	p = 0,987 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	105±25	100±18	p = 0,315 ^a
	<i>%variação</i>	-1,2±41,7	-12,9±47,1	p = 0,181 ^b
Apo AI / Apo B	<i>Basal</i>	1,2±0,2	1,1±0,3	p = 0,993 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,1±0,5	1,1±0,4	p = 0,734 ^b
	<i>%variação</i>	-9,88±67,8	2,0±41,6	p = 0,867 ^b

Nota: número de indivíduos em parêntesis. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por Test-t de Student ^(a) ou *Mann-Whitney Rank Sum Test* ^(b). O sinal (-) indica redução. CY, colesterol total; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B,

Tabela 42. Relação do SNP *LDLR* G26857A com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.

Variável		GG (56)	AG / AA (69)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	279±41	283±37	p= 0,255 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	195±28	200±32	p = 0,254 ^a
	%variação	-29,2±10,6	-28,8±8,6	p = 0,669 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	192±36	194±34	p = 0,607 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	116±26	118±27	p = 0,679 ^a
	%variação	-38,9±12,5	-38,7±11,1	p = 0,910 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	56±13	57±15	p = 0,817 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	53±12	56±14	p = 0,318 ^b
	%variação	-4,2±11,8	-1,3±9,6	p = 0,161 ^a
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	30±11	31±14	p = 0,880 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	25±8	26±12	p = 0,717 ^b
	%variação	-14,0±27,7	-11,8±28,3	p = 0,607 ^b
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	152±56	157±68,0	p = 0,880 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	124±39	132±58	p = 0,717 ^b
	%variação	-13,5±27,3	-11,8±28,3	p = 0,607 ^b
Apo AI (mg/dL)	<i>Basal</i>	130±27	134±29	p = 0,474 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	136±26	136±30	p = 0,908 ^b
	%variação	-3,2±14,7	0,1±13,5	p = 0,114 ^a
Apo B (mg/dL)	<i>Basal</i>	141±24	143±29	p = 0,570 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	102±19	99±20	p = 0,408 ^a
	%variação	-5,7±40,8	-6,8±47,7	p = 0,918 ^b
Apo A / Apo B	<i>Basal</i>	1,2±0,3	1,1±0,3	p = 0,406 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,1±0,4	1,1±0,5	p = 0,174 ^b
	%variação	-9,75±65,4	-1,5±42,9	p = 0,670 ^b

Nota: número de indivíduos em parêntesis. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por Test-t de Studen ^(a) ou *Mann-Whitney Rank Sum Test* ^(b).t. O sinal (-) indica redução. CY, colesterol total; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B.

Tabela 43. Relação do SNP *LDLR* C16730T com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos brancos.

Variável		Genótipo CC (30)	Genótipo CT/TT (66)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	286±47	275±34	p = 0,562 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	200±37	195±29	p = 0,466 ^a
	%variação	-29,9±8,5	-28,8±9,43	p = 0,546 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	200±44	187±30	p = 0,283 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	122±35	115±26	p = 0,347 ^a
	%variação	-39,1±11,6	-37,9±12,5	p = 0,635 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	54±12	55±14	p = 0,886 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	52±11	52±12	p = 0,987 ^b
	%variação	-3,3±9,7	-3,1±10,9	p = 0,923 ^a
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	32±14	33±13	p = 0,689 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	26±12	27±11	p = 0,695 ^b
	%variação	-17,0±27,0	-14,6±29,1	p = 0,689 ^b
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	162±70	165±65	p = 0,313 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	130±58	133±54	p = 0,695 ^b
	%variação	-17,0±27,0	-14,6±29,1	p = 0,876 ^b
Apo AI (mg/dL)	<i>Basal</i>	128±31	130±26	p = 0,762 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	135±30	133±27	p = 0,951 ^b
	%variação	-5,8±16,1	-0,9±11,0	p = 0,221 ^b
Apo B (mg/dL)	<i>Basal</i>	151±22	136±22	p = 0,003 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	104±23	99±19	p = 0,389 ^b
	%variação	-3,3±43,6	-5,7±49,2	p = 0,717 ^b
Apo AI / Apo B	<i>Basal</i>	1,2±0,3	1,1±0,3	p = 0,246 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,2±0,6	1,1±0,4	p = 0,944 ^b
	%variação	14,2±83,7	3,3±40,7	p = 0,775 ^b

Nota: número de indivíduos em parêntesis. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por Test-t de Student ^(a) ou *Mann-Whitney Rank Sum Test* ^(b). O sinal (-) indica redução. CY, colesterol total; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B,

Tabela 44. Relação do SNP *LDLR* C16730T com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos negros.

Variável		Genótipo CC (26)	Genótipo CT/TT (16)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	287±37	276±40	p = 0,360 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	207±31	202±29	p = 0,614 ^a
	%variação	-27,7±9,5	-25,9±12,9	p = 0,601 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	200±37	188±31	p = 0,371 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	124±26	117±24	p = 0,408 ^a
	%variação	-37,0±12,7	-36,3±14,4	p = 0,990 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	58±10	61±21	p = 0,876 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	58±11	60±19	p = 0,650 ^b
	%variação	-0,3±9,0	-0,9±15	p = 0,195 ^b
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	27±10	26±9	p = 0,836 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	23±7	24±7	p = 0,810 ^a
	%variação	-7,75±28,4	-3,62±24,4	p = 0,633 ^a
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	137±54	133±46	p = 0,836 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	118±34	122±36	p = 0,810 ^a
	%variação	-7,7±28,4	-3,6±24,4	p = 0,633 ^a
Apo AI (mg/dL)	<i>Basal</i>	135±15	142±42	p = 0,725 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	140±20	140±35	p = 0,786 ^b
	%variação	1,9±9,6	-5,3±22,2	p = 0,350 ^b
Apo B (mg/dL)	<i>Basal</i>	139±26	154±41	p = 0,186 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	104±21	98±17	p = 0,366 ^a
	%variação	-3,6±41,5	-32,6±60,5	p = 0,077 ^a
Apo AI / Apo B	<i>Basal</i>	1,1±0,2	1,0±0,3	p = 0,509 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	1,1±0,5	1,1±0,3	p = 0,869 ^b
	%variação	7,3±47,5	12,0±48,4	p = 0,836 ^b

Nota: número de indivíduos em parêntesis. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por Test-t de Student ^(a) ou *Mann-Whitney Rank Sum Test* ^(b). O sinal (-) indica redução. CY, colesterol total; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B,

Tabela 45. Relação do SNP *LDLR* T20001C com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos brancos.

Variável		TT (29)	CC /CT (58)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	287±48	276±35	p = 0,564 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	200±38	195±26	p = 0,801 ^b
	%variação	-30,2±7,6	-29,1±9,12	p = 0,580 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	200±45	188±31	p = 0,361 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	122±35	116±25	p = 0,422 ^a
	%variação	-39,7±9,7	-37,9±12,3	p = 0,486 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	54±12	54±14	p = 0,797 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	52±11	52±12	p = 0,975 ^b
	%variação	-3,4±9,6	-2,0±11,3	p = 0,553 ^a
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	33±15	34±13	p = 0,571 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	25±10	26±9	p = 0,311 ^b
	%variação	-13,9±23,9	-12,5±28	p = 0,858 ^b
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	165±75	170±67	p = 0,571 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	135±64	132±49	p = 0,854 ^b
	%variação	15,7±26,7	18,2±26,2	p = 0,491 ^b
Apo AI (mg/dL)	<i>Basal</i>	128±31	130±25	p = 0,712 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	135±30	134±27	p = 0,968 ^b
	%variação	-5,5±17,0	0,05±10,8	p = 0,077 ^a
Apo B (mg/dL)	<i>Basal</i>	150±24	137±22	p = 0,020 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	103±24	100±19	p = 0,558 ^b
	%variação	-3,2±42,8	-8,1±40,2	p = 0,613 ^b
Apo AI / Apo B	<i>Basal</i>	1,2±0,3	1,1±0,3	p = 0,534 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,2±0,6	1,1±0,4	p = 0,859 ^b
	%variação	14,3±83,9	2,5±40,3	p = 0,859 ^b

Nota: número de indivíduos em parêntesis. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por Test-t de Student ^(a) ou *Mann-Whitney Rank Sum Test* ^(b). O sinal (-) indica redução. CY, colesterol total; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B,

Tabela 46. Relação do SNP *LDLR* T20001 com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos negros.

Variável		TT (25)	CC /CT (22)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	286±39	284±39	p = 0,853 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	207±32	202±26	p = 0,564 ^a
	<i>%variação</i>	-27,3±9,3	-27,9±12,2	p = 0,844 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	197±38	196±32	p = 0,847 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	124±26	118±22	p = 0,424 ^a
	<i>%variação</i>	-36,4±12,4	-38,7±14,0	p = 0,572 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	61±13	62±18	p = 0,982 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	59±12	59±17	p = 0,539 ^b
	<i>%variação</i>	-1,5±9,6	-2,6±14,6	p = 0,306 ^b
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	27±10	25±8	p = 0,593 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	23±8	25±7	p = 0,458 ^a
	<i>%variação</i>	-11,7±20,9	-3,2±31	p = 0,062 ^a
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	136±53	126±42	p = 0,593 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	115±39	124±36	p = 0,458 ^a
	<i>%variação</i>	-11,7±20,9	-3,2±31,0	p = 0,062 ^a
Apo AI (mg/dL)	<i>Basal</i>	139±20	139±37	p = 0,813 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	144±29	140±31	p = 0,624 ^a
	<i>%variação</i>	-2,9±10,4	4,7±19,7	p = 0,107 ^a
Apo B (mg/dL)	<i>Basal</i>	135±30	159±39	p = 0,032 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	107±27	99±16	p = 0,340 ^b
	<i>%variação</i>	-0,9±41,9	-22,7±63,7	p = 0,300 ^b
Apo AI / Apo B	<i>Basal</i>	1,0±0,2	1,1±0,3	p = 0,772 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,1±0,5	0,9±0,3	p = 0,506 ^a
	<i>%variação</i>	-,8±46,8	-1,0±47,2	p = 0,524 ^b

Nota: número de indivíduos em parêntesis. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por Test-t de Student ^(a) ou *Mann-Whitney Rank Sum Test* ^(b). O sinal (-) indica redução. CY, colesterol total; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B,

Tabela 47. Relação do SNP *LDLR* G26857A com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos brancos.

Variável		GG (45)	AG / AA (41)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	279±40	278±37	p = 0,914 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	192±27	197±35	p = 0,531 ^a
	%variação	-30,6±9,1	-29,1±8,1	p = 0,429 ^a
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	192±37	189±34	p = 0,750 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	116±27	117±30	p = 0,929 ^a
	%variação	-39,5±38,9	-38,8±10,4	p = 0,765 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	55±13	54±15	p = 0,707 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	52±11	52±13	p = 0,872 ^b
	%variação	-4,8±9,3	-1,9±11,2	p = 0,197 ^a
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	32±11	34±15	p = 0,805 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	25±8	28±14	p = 0,600 ^b
	%variação	-18,0±26,9	-14,6±29,8	p = 0,493 ^b
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	160±57	169±75,0	p = 0,805 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	124±39	140±70	p = 0,600 ^b
	%variação	-18,0±26,9	-14,6±29,8	p = 0,493 ^b
Apo AI (mg/dL)	<i>Basal</i>	128±28	132±30	p = 0,474 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	135±27	134±32	p = 0,904 ^b
	%variação	-4,5±14,7	0,9±11,3	p = 0,247 ^a
Apo B (mg/dL)	<i>Basal</i>	141±24	142±24	p = 0,847 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	100±20	100±22	p = 0,953 ^a
	%variação	-9,1±43,1	-0,8±39,2	p = 0,563 ^b
Apo A / Apo B	<i>Basal</i>	1,2±0,3	1,1±0,3	p = 0,784 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,1±0,9	0,1±0,8	p = 0,136 ^b
	%variação	-14,3±70,4	-3,5±40,1	p = 0,493 ^b

Nota: número de indivíduos em parêntesis. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por Test-t de Studen ^(a) ou *Mann-Whitney Rank Sum Test* ^(b). O sinal (-) indica redução. CY, colesterol total; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B.

Tabela 48. Relação do SNP *LDLR* G26857A com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos negros.

Variável		GG (30)	AG / AA (12)	
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	290±35	275±45	p = 0,267 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	206±27	205±27	p = 0,946 ^a
	%variação	-28,3±9,47	-23,7±13,8	p = 0,396 ^b
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	192±36	194±34	p = 0,317 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	121±24	123±24	p = 0,880 ^a
	%variação	-38,3±12,6	-34,3±15,4	p = 0,400 ^a
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	60±16	60±17	p = 0,100 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	60±15	59±14	p = 0,844 ^b
	%variação	-0,4±7,0	-0,9±18,5	p = 0,639 ^b
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	28±11	23±5	p = 0,144 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	24±7	23±8	p = 0,804 ^b
	%variação	-7,8±26,6	-4,0±23,8	p = 0,204 ^a
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	139±54	117±28,0	p = 0,144 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	120±35	117±39	p = 0,804 ^a
	%variação	-7,8±26,6	-4,0±23,8	p = 0,204 ^a
Apo AI (mg/dL)	<i>Basal</i>	137±30	138±27	p = 0,399 ^b
	<i>Atorvastatina</i>	137±27	143±24	p = 0,543 ^a
	%variação	3,2±15,8	0,9±16,3	p = 0,374 ^a
Apo B (mg/dL)	<i>Basal</i>	146±35	139±26	p = 0,607 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	97±17	109±15	p = 0,062 ^a
	%variação	-14,3±57,1	-6,2±65,0	p = 0,512 ^b
Apo A / Apo B	<i>Basal</i>	1,1±0,2	1,1±0,4	p = 0,493 ^a
	<i>Atorvastatina</i>	1,0±0,4	0,9±0,4	p = 0,691 ^a
	%variação	-1,1±47,9	-10,6±38,8	p = 0,557 ^b

Nota: número de indivíduos em parêntesis. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por Test-t de Studen^(a) ou *Mann-Whitney Rank Sum Test*^(b).t. O sinal (-) indica redução. CY, colesterol total; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B.

4.5. Haplotipos e perfil lipídico sérico

Na **tabela 49**, são apresentados os resultados dos haplótipos *LDLR* T20001C/T16730C em HC. Observa-se que na resposta a atorvastatina a concentração sérica basal de apoA1 é menor nos portadores de pelo menos um genótipo homozigoto raro ($124\pm 29\text{mg/dL}$) quando comparada aos haplótipos com genótipos heterozigotos ($142\pm 27\text{mg/dL}$) e com pelo menos um genótipo homozigoto comum ($136\pm 26\text{mg/dL}$; $p=0,004$). O percentual de redução apoB sérica em resposta ao tratamento também diferiu entre os haplótipos T20001C/T16730, sendo que a maior redução foi nos portadores do Haplótipo heterozigoto TC/CT ($p=0,010$).

Os haplótipos formados pelos SNPs *LDLR* T16730C e G26857A não foram relacionados com alterações no perfil lipídico sérico antes ou após o tratamento com atorvastatina (**Tabela 50**). Por outro lado, os portadores do Haplótipo heterozigoto *LDLR* T20001C/G26857A apresentaram perfil lipídico de resposta a atorvastatina (**Tabela 51**) similar ao observado para os haplótipos T20001C/T16730C.

Tabela 49. Relação dos haplótipos *LDLR* T20001C/C16730T com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.

Variável		TT/CC+TT/CT +TC/CC (52)	TC/CT (46)	TC/TT+CC/CT +CC/TT (26)	P
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	287±43	275±27	282±46	0,923 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	203±35	199±26	192±27	0,923 ^c
	%variação	-29,4±8,3	-27,2±9,9	30,9±10,5	0,406 ^c
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	201±41	185±24	196±39	0,466 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	123±31	118±24	115±24	0,783 ^c
	%variação	-38,6±11	-36,0±13,5	40,6±11,2	0,395 ^c
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	56±11	58±15	52±17	0,116 ^d
	<i>Atorvastatina</i>	54±11	55±14	52±15	0,522 ^c
	%variação	-2,4±9,4	-4,3±10,7	0,7±14,0	0,261 ^c
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	30±13	32±12	34±13	0,498 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	25±10	26±10	26±7	0,815 ^c
	%variação	-12,2±27,8	-13,0±27,3	16,7±23,9	0,989 ^c
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	149±63	158±63	168±64	0,498 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	124±48	130±51	131±37	0,773 ^c
	%variação	-12,2±27,8	-13,0±27,3	16,7±23,9	0,983 ^c
Apo AI (mg/dL)	<i>Basal</i>	131±25	138±24	122±35	0,104 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	136±26	142±27	124±29	0,004 ^d
	%variação	3,7±13,5	1,0±14,2	1,3±13,9	0,324 ^c
Apo B (mg/dL)	<i>Basal</i>	144±26	142±32	138±20	0,538 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	103±22	101±20	100±16	0,679 ^c
	%variação	-4,9±42,9	-24,3±47,4	-7,8±32,8	0,010 ^d
Apo A / Apo B	<i>Basal</i>	1,1±0,3	1,0±0,3	1,2±0,3	0,100 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	1,2±0,5	1,1±0,4	1,1±0,3	0,800 ^c
	%variação	12,5±67,9	13,6±42,8	-9,4±33,2	0,439 ^c

Nota: número de indivíduos em parêntesis. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por Test Anova ^c,Dunn's ^d.O sinal (-) indica redução. CT colesterol total;HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B,

Tabela 50. Relação dos haplótipos *LDLR* T16730C/G26857A com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.

Variável		CC/GG+CC/GA +CT/GG (63)	CT/GA (26)	CC/AA+ TT/GG +TT/GA (33)	P
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	281±42	273±23	285±41	0,784 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	198±32	195±29	199±27	0,786 ^c
	%variação	-29,0±9,5	-28,4±8,9	29,9±10,4	0,999 ^c
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	194±40	185±18	197±35	0,820 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	119±29	115±26	118±24	0,939 ^c
	%variação	-38±12	-38,4±11,5	39,2±11,5	0,993 ^c
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	56±13	57±14	55±17	0,838 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	54±13	55±12	54±14	0,100 ^c
	%variação	-3,5±10,4	-3,5±9,5	0,14±12,1	0,241 ^d
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	30±11	31±12	33±14	0,799 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	25±9	26±12	27±10	0,592 ^c
	%variação	-12,0±31,5	-13,5±23,3	13,6±24,6	0,999 ^c
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	148±56	153±62	166±70	0,649 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	123±43	130±62	136±52	0,973 ^c
	%variação	-11,6±31,5	-13,5±23,3	13,7±24,2	1,000 ^c
Apo AI (mg/dL)	<i>Basal</i>	133±26	135±28	127±32	0,337 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	140±28	134±29	127±28	0,122 ^c
	%variação	4,4±12,9	-3,5±17,1	1,9±13,1	0,171 ^c
Apo B (mg/dL)	<i>Basal</i>	141±25	145±37	141±19	1,000 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	102±20	98±22	100±17	0,925 ^c
	%variação	-4,1±40,8	-26,6±53,2	-2,3±40,8	0,088 ^c
Apo A / Apo B	<i>Basal</i>	1,1±0,3	1,0±0,3	1,2±0,3	0,051 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	1,1±0,5	1,1±0,4	1,1±0,4	0,955 ^c
	%variação	8,5±63,8	12,8±42,4	-7,9±40,0	0,322 ^c

Nota: número de indivíduos em parêntesis. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por Test Anova^c, Dunn's^d. O sinal (-) indica redução. CT colesterol total; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B

Tabela 51. Relação dos haplótipos *LDLR* T20001C/G26857A com o perfil lipídico sérico de hipercolesterolêmicos.

Variável		TT/GG+TT/GA +TC/GG (57)	TC/GA (25)	TT/AA+CC/GG +CC/GA (33)	P
Colesterol total (mg/dL)	<i>Basal</i>	285±41	279±24	281±43	0,971 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	200±31	200±28	195±29	0,905 ^c
	%variação	-29,3±9,1	-28,1±8,8	29,9±9,8	0,951 ^c
LDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	197±39	189±23	195±37	1,000 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	119±28	117±27	118±25	1,000 ^c
	%variação	-39±12	-38,0±11,5	39,1±11,1	0,052 ^c
HDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	57±13	58±14	52±16	0,361 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	55±13	55±12	52±14	0,096 ^c
	%variação	-3,5±10,3	-4,0±8,2	1,30±12,8	0,133 ^d
VLDL-c (mg/dL)	<i>Basal</i>	30±11	32±14	33±14	0,818 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	25±8	28±12	26±9,4	0,663 ^c
	%variação	-13,0±28,0	-8,6±30,1	18,7±20,5	0,768 ^c
Triglicérides (mg/dL)	<i>Basal</i>	151±56	160±69	168±72	0,818 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	124±41	139±62	129±47	0,709 ^c
	%variação	-12,8±28,0	-8,6±30,1	18,7±20,5	0,640 ^c
Apo AI (mg/dL)	<i>Basal</i>	134±26	140±26	123±32	0,080 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	141±26	139±29	123±28	0,002 ^d
	%variação	-3,7±13,8	-4,4±16,5	0,4±12,9	0,142 ^c
Apo B (mg/dL)	<i>Basal</i>	141±26,1	150±36	140±20	0,069 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	101,6±20,5	101±22	99±17	0,913 ^c
	%variação	-8,1±41,8	-30,6±54,0	-6,6±39,1	0,017 ^d
Apo AI / Apo B	<i>Basal</i>	1,1±0,3	0,9±0,3	1,2±0,3	0,025 ^c
	<i>Atorvastatina</i>	1,2±0,5	1,1±0,4	1,1±0,4	0,726 ^c
	%variação	12,7±66,5	11,9±41,0	-10,7±39,1	0,210 ^c

Nota: número de indivíduos em parêntesis. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Os resultados foram comparados por Test Anova^c, Dunn's^d indica redução. CT colesterol total; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo AI: Apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B

5. DISCUSSÃO

De acordo com as análises de frequências de genótipos e alelos dos SNPs estudados, as frequências dos alelos raros dos SNPs *HMGCR* T24558G e A11898T foi inferior a 6%. Resultado similar foi observado por Chasman e colaboradores, no estudo realizado em 1536 pacientes medicados com pravastatina durante 24 semanas (CHASMAN *et al.*, 2004). Nesse estudo, os caucasianos representaram 88,7% do total e somente um participante apresentou genótipo 24558GG e 11898TT. O forte desequilíbrio de ligação dos SNPs *HMGCR* observado no estudo mencionado foi reproduzido no nosso trabalho.

Neste estudo, as frequências genotípicas SNPs *HMGCR* T24558G e A11898T foram similares entre os grupos NL e HC, o que é sugestivo de que estes polimorfismos não estão associados com a hipercolesterolemia. Entretanto, ao analisar os perfis lipídicos, verificou-se que ambos SNP estão relacionados com menor concentração basal de VLDL-c e de triglicérides em normolipidêmicos e hipercolesterolêmicos, e que esta relação é dependente da etnia. Estes resultados são sugestivos de que os polimorfismos *HMGCR* estão associados com perfil lipídico menos aterogenico nos indivíduos do estudo.

Chasman e colaboradores realizaram um estudo com 649 participantes e não foi encontrada evidencia de associação entre os SNPs do *HMGCR* e o perfil lipídico sérico basal (CHASMAN *et al.*, 2004).

O SNP *HMGCR* T24558G também foi associado com melhor resposta de HDL-c e apoA1, neste estudo. Este resultado difere do encontrado no estudo ACCESS, no qual não foi encontrada relação dos SNPs *HMGCR* T24558G e

A11898T com diferenças nos lipídeos séricos após o tratamento com atorvastatina (THOMPSON *et al.*, 2005). Também difere dos achados do estudo PRINCE, no qual foi observada relação da presença do alelo raro 11898AT e 24588TG e do haplótipo 11898AT/24588TG com menor redução do colesterol total e LDL-c em resposta a pravastatina (CHASMAN *et al.*, 2004).

Neste estudo, também foi observada relação entre o polimorfismo *LDLR* C16730T e a hipercolesterolemia. Este resultado confirmou dados obtidos em estudos prévios da população brasileira que avaliaram indivíduos HC de etnia branca e mulheres com doença arterial coronariana (SALAZAR *et al.*, 1999; SALAZAR *et al.*, 2000b; FORTI *et al.*, 2003).

Embora não tenha sido observada diferença de frequências étnicas entre os grupos NL e HC, observou-se que as frequências dos alelos dos SNPs *LDLR* diferiram entre HC brancos e negros. Os alelos 16730T e 20001C foram mais frequentes em brancos e o alelo 26857A foi maior em negros. É importante salientar que quando as frequências alélicas foram analisadas no grupo total, foram encontradas diferenças entre brancos e negros para os SNPs T20001C ($\chi^2 = 10,909$; $p < 0,001$) e G26857A ($\chi^2 = 10,654$; $p = 0,001$). Estes resultados são sugestivos de que a etnia influencia a distribuição de genótipos dos SNPs *LDLR*.

Neste trabalho, também procuramos avaliar se o gênero teve influência sobre as frequências dos polimorfismos *LDLR*, considerando-se que esta variável pode influenciar na resposta ao tratamento com atorvastatina. Observamos que os alelos raros dos SNPs *LDLR* C16730T e T20001C foram mais frequentes em homens que em mulheres do grupo de hipercolesterolêmicos. Entretanto, os resultados deste estudo precisam ser

analisados com cautela, pois podem ter sido decorrentes de limitação da casuística que reduz a força dos testes estatísticos.

Os três polimorfismos *LDLR* estudados estão em forte desequilíbrio de ligação neste grupo amostral. É importante mencionar que o haplótipo 20001CC/16730TT foi mais frequente no grupo HC que no NL, o que sugere que este haplótipo está relacionado com hipercolesterolemia neste estudo.

O polimorfismo *LDLR* T20001C parece estar relacionado com perfil sérico de apoA1 menos aterogênico em normolipidêmicos e com a melhor resposta de apoA1 em hipercolesterolêmicos tratados com atorvastatina.

O estudo realizado em 54 indivíduos normolipidêmicos de origem tailandesa mostrou que os portadores do genótipo 20001CC (Aval, A+A+) possuíam concentrações mais elevadas de CT, LDL-c e triglicérides (PONGRAPEEPOR *et al.*, 2000). Esses resultados foram similares aos previamente encontrados em indivíduos HC de etnia branca, em que se observou que os portadores do genótipo 20001CC (Aval, A+A+) e 16730CC (HincII, H+H+) tinham maiores concentrações de colesterol total, LDL-c e ApoB que os não portadores (SALAZAR *et al.*, 2000b). No nosso estudo, foi observada maior concentração de ApoB sérica basal nos portadores dos genótipos 16730CC (H+H+) e 20001TT (A-A-) em brancos. Enquanto que em negros, a concentração maior de ApoB foi encontrada em portadores dos genótipos 20001CC e CT. Esses resultados são sugestivos de que a etnia influencia na relação de polimorfismos *LDLR* e perfil lipídico sérico basal. É possível que as diferenças entre os resultados dos dois estudos sejam devidas a outras variáveis como gênero, tamanho da amostra ou outros.

Nas análises de haplótipos do *LDLR*, observa-se que aqueles formados com o SNP T20001C apresentam relação importante com o perfil de apoAI após tratamento com atorvastatina. Portanto, este polimorfismo parece ter maior efeito na resposta de apoAI a este hipolipemiante quando comparado as demais variantes do *LDLR*. Além disso, observou-se uma relação entre o haplotipo heterozigoto T20001C/C16730T e o percentual de redução de apoB sérica. Desta forma, as variantes T20001C/C16730T parecer contribuir para a melhor resposta de apoAI e apoB ao tratamento com atorvastatina. A resposta de apoB indica maior remoção plasmática da LDL via receptor de LDL (BROWN & GOLDSTEIN, 1981), enquanto que a resposta de apoAI indica o maior efluxo de colesterol das células periféricas mediado pela HDL circulante (TANAKA *et al.*, 2001).

Em estudo prévio com 55 pacientes HC tratados com fluvastatina, foi observado que os portadores dos genótipos 20001CC (AvalI, A+A+) e 26857AA (PvuII, P1P1) tiveram menor redução de colesterol total, LDL-c e ApoB quando comparados aos outros genótipos.

Um estudo que avaliou a resposta a pravastatina (20 mg/dia) realizado na população espanhola demonstrou que os portadores do genótipo 20001CC responderam melhor ao tratamento ao apresentar maior redução de LDL-c e maior aumento de apoAI, indicando que o polimorfismo C20001T (AvalI) também modula a resposta terapêutica a esta vastatina (LAHOZ *et al* 2005). No estudo ACCESS, também foi mostrado que os portadores do genótipo 20001CC tiveram maior redução do LDL-c na resposta ao tratamento com a atorvastatina 10 mg (THOMPSON *et al.*, 2005). Por outro lado, no estudo PRINCE que analisou 10 genes envolvidos no metabolismo do colesterol não

foi encontrada relação entre as variantes do *LDLR* e a resposta a pravastatina (CHASMAN *et al.*, 2004).

Neste estudo, não encontramos relação do SNP C16730T (HincII) com a resposta a atorvastatina. Em outros estudos também não foram observadas associações deste polimorfismo com a resposta a fluvastatina (SALAZAR *et al.*, 2000d) e a atorvastatina (THOMPSON *et al.*, 2005).

As diferenças observadas entre os nossos resultados e o de outros estudos podem ter resultado da grande miscigenação étnica em nossa população (PARRA *et al.*, 2003; ZEMBRUZUSKI *et al.*, 2006). Embora tenhamos o cuidado de seguir a recomendação o IBGE para a selecionar os grupos étnicos deste estudo, os resultados precisam ser analisados com cautela pois a auto-declaração não é o método mais adequado para definir o *background* genético do indivíduo. Segundo Suarez-Kurtz e colaboradores, a mistura interétnica é uma fonte de estrutura críptica da população que pode levar a associações genótipo-fenótipo incorreta em estudos genômicos (SUAREZ-KURTZ *et al.*, 2007).

6. CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitem concluir que as concentrações séricas de triglicérides e VLDL-C são influenciadas pelas variantes A11898T e T24558G do gene *HMGCR* independentemente do estado lipêmico do grupo amostral estudado.

Os polimorfismos do gene *LDLR* estão associados com diferenças nas concentrações séricas basais de apoAI em normolipidêmicos e de apoB em hipercolesterolêmicos dependentemente da etnia.

A variante *HMGCR* T24558G e os haplótipos do *LDLR* têm efeitos sobre as concentrações séricas de HDL-C, apoAI e apoB, em resposta a atorvastatina.

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN HEART ASSOCIATION; AMERICAN STROCK ASSOCIATION. **Heart disease and Stroke Statistics - 2006 Update**. Dallas: American Heart Association, 2006. 43p. Disponível em: <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1136308648540Statupdate2006.pdf>. Acesso em: 20 Feb. 2008.

ARNAUD, C.; BURGER, F.; STEFFENS, S.; VEILLARD, N.R.; NGUYEN, T.H.; TRONO, D.; MACH, F. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.25, n.6, p.1231–1236, 2005.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

ATHYROS, V.G.; PAPAGEORGIOU, A.A.; MERCOURIS, B.R.; ATHYROU, V.V.; SYMEONIDIS, A.N.; BASAYANNIS, E.O.; DEMITRIADIS, D.S.; KONTOPOULOS, A.G. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention: the GREek Atorvastatin and Coronary Heart-Disease Evaluation (GREACE) study. **Current Medical Research and Opinion**, v.18, n.4, p.220–228, 2002.

BALLANTYNE, C.M.; HOURI, J.; NOTARBARTOLO, A.; MELANI, L.; LIPKA, L.J.; SURESH, R.; SUN, S.; LEBEAUT, A.P.; SAGER, P.T.; VELTRI, E.P. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, doubleblind trial. **Circulation**, v.107, n.19, p.2409–2415, 2003.

BELLOSTA, S.; VIA, D.; CANAVESI, M.; PFISTER, P.; FUMAGALLI, R.; PAOLETTI, R.; BERNINI, F. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.18, p.1671–1678, 1998b.

BELLOSTA, S.; PAOLETTI, R.; CORSINI, A. Safety of statins. **Circulation**, v.9, suppl.3, p.50-57, 2004.

BERGMEYER, H.U.; SCHEIBE, P.; WAHLFELD, A.W. Optimization of methods for aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase. **Clinical Chemistry**, v.24, suppl.1, p.58-73, 1978.

As referências bibliográficas estão de acordo com a norma NBR6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

BROWN, M.S.; FAUST, Jr.; GOLDSTEIN, J.L.; KANEKO, I.; ENDO, A. Induction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblasts incubated with compactin (ML-236B), a competitive inhibitor of the reductase. **Journal of biological chemistry**, v.253, suppl.4, p.1121-1128, 1978.

BROWN, M.S.; GOLDSTEIN, J.L. Lowering plasma cholesterol by raising LDL receptors. **New England Journal of Medicine**, v.305, p.515-517, 1981.

BROWN, M.S.; GOLDSTEIN, J.L. A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells, and blood. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.96, suppl.20, p.11041-11048, 1999.

CASTELLI, W.P. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease: the Framingham Heart Study. **Canadian Journal of Cardiology**, v.4, suppl.A, p.5A-10A, 1988.

CHAHOU, G.; AUDE, Y.W.; MEHTA, J.L. Dietary recommendations in the prevention and treatment of coronary heart disease do we have the ideal diet yet? **American Journal of Cardiology**, v.94, p.1260-1267, 2004.

CHASMAN, D.D.; POSADA, D.; SUBRAHMANYAN, L.M.S.; COOK, N.R.; STANTON, V.P.; RIDKER, P.M. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. **JAMA. Journal of the American Medical Association**, v.291, p.2821-2827, 2004.

CHEN, C.; MIRELES, R.J.; CAMPBELL, S.D.; LIN, J.; MILLS, J.B.; XU, J.J.; SMOLAREK, T.A. Differential interaction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors with ABCB1, ABCB2, and OATP1B1. **Drug Metabolism and Disposition**, v.33, n.4, p.537-546, 2005.

CHOUMERIANOU, D.M.; DEDOUSSIS, G.V.Z. Familial hypercholesterolemia and response to statin therapy according to LDLR genetic background. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v.43, n.8, p.793-801, 2005.

CHRISTOPHER-STINE, L. Statin myopathy: an update. **Current Opinion in Rheumatology**, v.18, n.6, p.647-653, 2006.

DOLLERY, C.M.; MCEVAN, J.R.; HENNEY, A.M. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. **Circulation Research**, v.77, p.863-868, 1995.

DOWNS, J.R.; CLEARFIELD, M.; WEIS, U.; WHITNEY, E.; SHAPIRO, D.R.; BEER, P.A.; LAN-ENDORFER, A.; STEIN, E.A.; RUYER, U.; GOTTO Jr., A.M. For the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. **JAMA. Journal of the American Medical Association**, v.279, p.1616-1622, 1998.

DUPUIS, J.; TARDIF, J.C.; CERNACEK, P.; THEROUX, P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. **Circulation**, v.99, p.3227-3233, 1999.

ENDO, A.; KURODA, M.; TSUJITA, Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. **Journal of Antibiotics**, v.29, p.1346–1348, 1976.

EVA, S. ISTVAN Structural mechanism for statin inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. **American Heart Journal**, v.144, suppl.6, p.S27-S32, 2002.

EVANS, W. Pharmacogenomics: marshalling the human genome to individualise drug therapy. **Gut**, v.52, suppl.2, p.ii10–ii18, 2003a.

EVANS, W.; McLEON, H.L. Pharmacogenomics, drug disposition, drug targets, and side effects. **New England Journal of Medicine**, v.348, suppl.6, p.538-549, 2003b.

EXECUTIVE summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA. Journal of the American Medical Association**, v.285, n.19, p.2486-2497, 2001.

FONSECA, F.A.H. Farmacocinetica das estatinas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.85, suppl., p.9-14, 2005.

FORTI, N.; SALAZAR, L.A.; DIAMENT, J.; GIANNINI, S.D.; HIRATA, M.H.; HIRATA, R.D.C. Alterações genéticas e colesterolemia: recentes estudos brasileiros. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.80, n.5, p.565-571, 2003.

FORTI, N.; DIAMENT, J. Vastatinas na Prevenção da Doença Aterosclerótica.Dados Atuais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.83, n.3, p.264-271, 2004.

FOSSATI, P.; PRENCIPE, L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. **Clinical Chemistry**, v.280, suppl.10, p.2077-2080, 1982.

FRIEDELWALT, 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. **Clinical Chemistry**, v.18, p.499-502, 1972.

FURBERG, C.D.; WRIGHT Jr., J.T.; DAVIS, B.R.; CUTLER, J.A.; ALDERMAN, M.; BLACK, H.; CUSHMAN, W.; GRIMM, R.; HAYWOOD, L.J.; LEENEN, F.; OPARIL, S.; PROBSTFIELD, J.; WHELTON, P.; NWACHUKU, C.; GORDON, D.; PROSCHAN, M.; EINHORN, P.; FORD, C.; PILFER, L.B.; DUNN, J.K.; GOFF, D.; PRESSEL, S.; BETTENCOURT, J.; DELEON, B.; SIMPSON, L.M.; BLANTON, J.; GERACI, T.; WALSH, S.M.; NELSON, C.; RAHMAN, M.; JURATOVAC, A.; POSPISIL, R.; CARROLL, L.; SULLIVAN, S.; RUSSO, J.; BARONE, G.; CHRISTIAN, R.; FELDMAN, S.; LUCENTE, T.; CALHOUN, D.; JENKINS, K.; MCDOWELL, P.; JOHNSON, J.; KINGRY, C.; ALZATE, J.; MARGOLIS, K.L.; HOLLAND-KLEMMME, L.A.; JAEGER, B.; WILLIAMSON, J.; LOUIS, G.; RAGUSA, P.; WILLIARD, A.; FERGUSON, R.L.S.; TANNER, J.; ECKFELDT, J.; CROW, R.; PELOSI, J. Major outcomes in moderately

hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin VS. usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT-LLT). **JAMA. Journal of the American Medical Association**, v.288, n.23, p.2998-3007, 2002.

GARCIA, P.J. Pleiotropic effects of statins: moving beyond cholesterol control. **Current Atherosclerosis Reports**, v.7, p.34-39, 2005.

GENEST, J.F.; FROHLICH, J.; FODOR, G.; McPHERSON, R. For the working group on hypercholesterolemia and other dislipidemias. Recommendations for the management of dislipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. **Canadian Medical Association Journal**, v.169, p.921-924, 2003.

GOTTO Jr., A.M. Review of primary and secondary prevention trials with lovastatin, pravastatin e simvastatin. **American Journal of Cardiology**, v.96, n.5A, p.34F-38F, 2005.

GRUNDY, S.M.; CLEEMAN, J.I.; MERZ, C.N.; BAIREY Jr., B.H.B.; CLARK, L.T.; HUNNINGHAKE, D.B.; PATERMARK, R.C.; SMITH Jr., S.C.; STONE, N.J. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v.44, n.3, p.720-732, 2004.

GUS, I.; FISCHMANN, A.; MEDINA, C. Prevalência dos fatores de risco da doença arterial coronariana no Estado do Rio Grande do Sul. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.78, n.5, p.478-483, 2002.

GUZMAN, E.C.; HIRATA, M.H.; QUINTAO, E.C.; HIRATA, R.D. Association of the apolipoprotein B gene polymorphism with cholesterol levels and response to fluvastatin in Brazilian individuals with high risk for coronary heart disease. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v.3, p.731-736, 2000.

HALL, T. Bioedit Sequence Alignment Editor. Versão 7.0.5. Disponível em: <http://www.mbio.ncsu.edu/BioEdit/bioedit.html> . Acesso em: 10 janeiro 2008.

HARPER, C.R.; JACOBSON, T.A. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. **Current Opinion in Lipidology**, v.18, suppl.4, p.401-408, 2007.

HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP. MRC/BFH Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. **Lancet**, v.360, n.9326, p.7-22, 2002.

HORDER, M.; ESLSER, R.C.; GERHARDT, M. Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 7. IFCC Methods for creatine kinase. **European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry**, v.29, p.435-456, 1991.

HUMPHRIES, S.E.; WHITTALL, R.A.; HUBBART, C.S.; MAPLEBECK, S.; COOPER, J.A.; SOUTAR, A.K.; NAOUMOVA, R.; THOMPSON, G.R.; SEED, M.; DURRINGTON, P.N.; MILLER, J.P.; BETTERIDGE, D.J.B.; NEIL, H.A.W. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. **Journal of Medical Genetics**, v.43, n.12, p.943-949, 2006.

JONES, P.H.; MCKENNEY, J.M.; KARALIS, D.G.; JACKSON, D. Statins as the cornerstone of drug therapy for dyslipidemia: monotherapy and combination therapy options. **American Heart Journal**, v.148, p.S9-S13, 2004.

JONES, P.H.; MCKENNEY, J.M.; KARALIS, D.G.; DOWNEY, J. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. **American Heart Journal**, v.149, n.1, p.111E1-111E8, 2005.

KAJINAMI, K.; AKAO, H.; POLISECKI, E.; SCHAEFER, E.J. Pharmacogenomics of statin responsiveness. **American Journal of Cardiology**, v.96, n.9A, p.65K-70K, 2005.

KAPUR, N.K. Rosuvastatin: a highly potent statin for the prevention and management of coronary artery disease. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v.5, n.2, p.161-175, 2007.

KOBASHIGAWA, J.A.; KATZNELSON, S.; LAKS, H.; JOHNSON, J.A.; YEATMAN, L.; WANG, X.M.; CHIA, D.; TERASAKI, P.I.; SABAD, A.; COGERG, G.A.; TROSIAN, K.; HAMILTON, M.A.; MORIGUCHI, J.D.; KAWATA, N.; HAGE, A.; DRINKWATER, D.C.; STEVENSON, L.W. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. **New England Journal of Medicine**, v.333, n.10, p.621-627, 1995.

KONIG, J.; CUI, Y.; NIES, A.T.; KEPPLER, D. A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane. **American Journal of Physiology**, p.278, n.1, pt.1, p.G156-G164, 2000.

KWAK, B.; MULHAUPT, F.; MYIT, S.; MACH, F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. **Nature Medicine**, v.6, p.1399-1402, 2000.

LAHOZ, C.; PEÑA, R.; MOSTAZA, J.M.; LAGUNA, F.; GARCIA-IGLESIAS, M.F.; TABOADA, M.; PINTO, X. Baseline levels of low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a) and the A₁ polymorphism of the low-density lipoprotein receptor gene influence the response of low-density lipoprotein cholesterol to pravastatin treatment. **Metabolism, Clinical and Experimental**, v.54, p.741-747, 2005.

LANDMESSER, U.; BAHLMANN, F.; MUELLER, M.; SPIEKERMANN, S.; KIRCHHOFF, N.; SCHULZ, S.; MANES, C.; FISCHER, D.; DE GROOT, K.; FLISER, D.; FAULER, G.; MAERZ, W.; DREXLER, H. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. **Circulation**, v.111, n.18, p.2356-2363, 2005.

LA ROSA, J.C.; HE, J.; VUPPUTURI, S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of the American Geriatrics Society**, v.50, suppl.2, p.391-393, 2002.

LAU, Y.Y.; OKOCHI, H.; HUANG, Y.; BENET, L.Z. Multiple transporters affect the disposition of atorvastatin and its two active hydroxy metabolites: application of *in vitro* and *ex situ* systems. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.316, n.2, p.762-771, 2006.

LAURENTI, R.; BUCHALLA, C.M.; CARATIN, V.S. Doença isquêmica do coração: internações, tempo de permanência e gastos: Brasil, 1993 a 1997. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.74, n.6, p.483-487, 2000.

LENNERNAS, H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. **Clinical Pharmacokinetics**, v.42, p.1141-1160, 2003.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v.420, p.868-874, 2002.

LINDAHL, B.; TOSS, H.; SIEGBAHN, A.; VENGE, P.; WALLENTIN, L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease: FRISC Study Group. Fragmin during instability in coronary artery disease. **New England Journal of Medicine**, v.343, n.16, p.1139-1147, 2000.

MANGRAVITE, L.M.; THORN, C.F.; KRAUSS, R.M. Clinical implications of pharmacogenomics of statin treatment. **Pharmacogenomics Journal**, v.6, p.360-374, 2006.

MCKENNEY, J.M. Pharmacologic options for aggressive low density lipoprotein cholesterol Lowering: benefits versus Risk. **American Journal of Cardiology**, v.96, suppl.4A, p.62E-66E, 2005.

MCKENNEY, J.M. An assessment of statin safety. **American Journal of Managed Care**, v.12, suppl.11, p.S310-S317, 2006.

MUKESH, K.J.; RIDKER, P.M. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. **Nature**, v.4, p.977-987, 2005.

NAUCK, M.; MARZ, W.; WIELAND, H. New immunoseparation-base homogeneous assay for HDL-cholesterol. **Clinical Chemistry**, v.44, suppl.7, p.1443-1451, 1998.

OVERMAN, V.P. American Heart Association. **International Journal of Dental Hygiene**, v.3, n.4, p.222, 2005.

PARRA, F.C.; AMADO, R.C.; LAMBERTUCCI, J.R.; ROCHA, J.; ANTUNES, C.M.; PENA, S.D. Color and genomic ancestry in Brazilians. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.100, n.1, p.177-182, 2003.

PISCIOTTA, L.; FASANO, T.; BELLOCCHIO, A.; BOCCHI, L.; SALLO, R.; FRESA, R.; COLANGELI, I.; CANTAFORA, A.; CALANDRA, S.; BERTOLINI, S.

Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype confirmed heterozygous FH patients. **Atherosclerosis**, v.194, n.2, p.E116-E122, 2007.

POLLEX, R.L.; HEGELE, R.A. Genomic copy number variation and its potential role in lipoprotein and metabolic phenotypes. **Current Opinion in Lipidology**, v.18, suppl.2, p.174-180, 2007.

PONGRAPEEPOR, K.U.; PIMSAWAT, T.; LIKIDLILID, A.; POLDEE, S.; YAMWONG, P.; AMORNATTANA, A.; ONG-AJYOOOTH S. Effect of Ava II and NcoI polymorphisms at the low density lipoprotein receptor gene on plasma lipid levels in a group of Thai subjects. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v.83, suppl.2, p.S74-S80, 2000.

PRUEKSARITANONT, T.; ZHAO, J.J.; MA, B.; ROADCAP, B.A.; TANG, C.; QIU, Y.; LIU, L.; LIN, J.H.; PEARSON, P.G.; BAILLIE, T.A. Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.301, n.3, p.1042-1051, 2002.

RIFAI, N.; KING, M.E. Immunoturbidimetric assays of apolipoproteina A, AI, AII and B in serum. **Clinical Chemistry**, v.32, p.957-961, 1986.

RODRIGUES, A.C.; REBECCHI, I.M.M.; BERTOLAMI, M.C.; FALUDI, A.A.; HIRATA, M.H.; HIRATA, R.D.C. High baseline serum total and LDL cholesterol levels are associated with MDR1 haplotypes in Brazilian hypercholesterolemic individual of European descent. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.38, p.1389-1397, 2005.

RODRIGUES, A.C.; HIRATA, M.H.; HIRATA, R.D. The genetic determinants of atorvastatin response. **Current Opinion in Molecular Therapeutics**, v.9, suppl.6, p.545-553, 2007.

SACKS, F.M.; PFEFFER, M.A.; MOVE, L.A.; ROULEAU, J.L.; RUTHERFORD, J.D.; COLE, T.G.; BROWN, L.; WARNICA, J.W.; MALCOLM, J.; Arnold, J.M.O.; WUN, C.C.; DAVIS, B.R.; BRAENWALD, E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. **New England Journal of Medicine**, v.335, n.14, p.1001-1009, 1996.

SALAZAR, L.A.; HIRATA, M.H.; CAVALLI, S.A.; MACHADO, M.O.; HIRATA, R.D.C. Optimized procedure for DNA isolation from fresh and cryopreserved clotted human blood useful in clinical molecular testing. **Clinical Chemistry**, v.44, n.8, pt.1, p.1748-1750, 1998.

SALAZAR, L.A. **Polimorfismos Avall e Hinc II do gene do receptor da LDL em indivíduos com perfil lipídico de alto risco para as doenças cardiovasculares**. São Paulo, 1998. 106p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

SALAZAR, L.A.; HIRATA, M.H.; GIANNINI, S.D.; FORTI, N.; DIAMENT, J.; ISSA, J.S.; HIRATA, R.D.C. Effects of Avall and Hinc II polymorphisms at the LDL receptor gene on serum lipid levels of Brazilian individuals with high risk for

coronary heart disease. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v.13, n.6, p.251-258, 1999.

SALAZAR, L.A.; HIRATA, M.H.; FORTI, N.; DIAMENT, J.; GIANNINI, S.D.; ISSA, J.S.; HIRATA, R.D.C. Pvu II intron 15 polymorphisms at the LDL receptor gene is associated with differences in serum lipid concentrations in subjects with low and high risk for coronary artery disease from Brazil. **Clinica Chimica Acta**, v.293, n.1/2, p.75-88, 2000a.

SALAZAR, L.A.; HIRATA, M.H.; GIANNINI, S.D.; FORTI, N.; DIAMENT, J.; LIMA, T.M.; HIRATA, R.D.C. Seven DNA polymorphisms at the candidate genes of atherosclerosis in Brazilian women with angiographically documented coronary artery disease. **Clinica Chimica Acta**, v.300, p.139-149, 2000b.

SALAZAR, L.A.; CAVALLI, S.A.; HIRATA, M.H.; DIAMENT, J.; FORTI, N.; GIANNINI, S.D.; NAKANDAKARE, E.R.; BERTOLAMI, M.C.; HIRATA, R.D.C. Polymorphisms of the low-density lipoprotein receptor gene in Brazilian individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.33, p.1301-1304, 2000c.

SALAZAR, L.A.; HIRATA, M.H.; QUINTÃO, E.C.D.; HIRATA, R.D.C. Lipid lowering response of the HMG-CoA reductase inhibitor fluvastatin is influenced by polymorphisms in the low-density lipoprotein receptor gene in Brazilian patients with primary hypercholesterolemia. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v.14, p.125-131, 2000d.

SALAZAR NAVARRETE, L.A. **Influencia de alterações genéticas do receptor LDL no perfil lipídico e na resposta terapêutica de indivíduos brasileiros hipercolesterolêmicos**. São Paulo, 2002. 160p. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

SALAZAR, L.A.; HIRATA, M.H.; CAVALLI, S.A.; NAKANDAKARE, E.R.; FORTI, N.; DIAMENT, J.; GIANNINI, S.D.; BERTOLAMI, M.C.; HIRATA, R.D. Molecular basis of hypercholesterolemia in Brazil: identification of seven novel LDLR gene mutations. **Human Mutation**, v.19, suppl.4, p.462-463, 2002.

SAMBROOK, J.; RUSSEL, D.W. **Molecular cloning**: a laboratory manual. 3.ed. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001.

SANTOS, R.D.; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Brazilian guidelines on dyslipidemias and guideline of atherosclerosis prevention from Atherosclerosis Department of Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.77, suppl.3, p.1-48, 2001.

SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **Lancet**, v.344, n.8934, p.1383- 1389, 1994.

SCHMITZ, G.; LANGMANN, T. Pharmacogenomics of cholesterol-lowering therapy. **Vascular Pharmacology**, v.4, p.75-89, 2006.

SCHUSTER, H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v.5, n.2, p.177-193, 2007.

SHEPHERD, J.; COBBE, S.M.; FORD, I.; ISLES, C.G.; LORIMER, A.R.; MACFARLANE, P.U.; MCPHILLOP, J.H.; PACKARD, C.J. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. **New England Journal of Medicine**, v.333, p.1301-1307, 1995.

SHEPHERD, J.; BLAUW, G.J.; MURPHY, M.B.; BOLLEN, E.L.E.M.; BUCKLEY, B.M.; COBBE, S.M.; FORD, I.; GAW, A.; HYLAND, M.; JUKEMA, J.W.; KAMPER, A.M.; MACFARLANE, P.W.; MEINDERS, A.E.; NORRIE, J.; PACKARD, C.J.; PERRY, I.J.; STOTT, D.J.; SWEENEY, B.J.; TWOMEY, C.; WESTENDORP, R.G.J.; PROSPER Study Group Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. **Lancet**, v.360, n.9346, p.1623-1630, 2002.

SIEDEL, J.; HAEGELE, E.O.; ZIEGENHORN, J.; WAHLEFELD, A.W. Reagent for enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. **Clinical Chemistry**, v.29, n.6, p.1075-1080, 1983..

SORKIN, S.C.; FORASTEIRO, F.J.; HIRATA, M.H.; GUZMAN, E.C.; CAVALLI, S.A.; BERTOLAMI, M.C.; SALAZAR, L.A.; HIRATA, R.D.C. ApoA1 polymorphisms are associated with variations in serum triglyceride concentrations in hypercholesterolemic individuals. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v.43, n.12, p.1339-1345, 2005.

SOUTAR, A.K.; NAOUMAVA, R.P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. **Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine**, v.4, suppl.4, p.214-225, 2007.

STAMLER, J.; WENTWORTH, D.; NEATON, J.D. Is relationship between cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). **JAMA. Journal of the American Medical Association**, v.256, suppl.20, p.2823-2828, 1986.

SUAREZ-KURTZ, G.; RGENS, D.D.; STRUCHINER, C.J.; BASTOS-RODRIGUES, L.; PENA, S.D. Self-reported skin color, genomic ancestry and the distribution of GST polymorphisms. **Pharmacogenetics and Genomics**, v.17, suppl.9, p.765-771, 2007.

TANAKA, A.; AI, M.; KOBAYASHI, T.; TAMURA, M.; SHIMOKADO, K.; NUMANO, F. Metabolism of tryglyceride-rich lipoproteins and their role in atherosclerosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.947, p.207-212, 2001.

TESFAMARIAM, B. The effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v.6, n.2, p.115-120, 2006.

THOMPSON, P.D.; CLARKSON, P.; KARAS, R.H. Statin-Associated Myopathy. **JAMA: journal of the American Medical Association**, v.289, suppl.13, p.1681-1690, 2003.

THOMPSON, J.F.; MAN, M.; JOHNSON, K.J.; WOOD, L.S.; LIRA, M.E.; LLOYD, D.B.; BANERJEE, P.; MILOS, P.M.; MYRAND, S.P.; PAULAUSKIS, J.; MILAD, M.A.; SASIELA, W.J. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response. **Pharmacogenomics Journal**, v.5, n.6, p.352-358, 2005.

TIWARI, A.; BANSAL, V.; CHUGH, A.; MOOKHTIAR, K. Statins and myotoxicity: a therapeutic limitation. **Expert Opinion on Drug Safety**, v.5, n.5, p.651-666, 2006.

VAN VENROOIL, F.V.; STOLK, R.P.; BANGA, J.D.; DIJIMONSMA, T.P.; VAN TOL, A.; ERKELENS, D.W.; DALLINGA-THIE, G.M. Common cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and the effect of atorvastatin therapy in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v.26, n.4, p.1216-1223, 2003.

VAUGHAN, J.M.; GOTTO, A.M.; DPHIL, M.D. Update on statins. **Circulation**, v.110, p.886-892, 2004.

VILLEGER, L.; ABIFADEL, M.; ALLARD, D.; RABES, J.-P.; THIART, R.; KOTZE, M.J.; BEROUD, C.; JUNIEN, C.; BOILEAU, C.; VARRET, M. The UMD-LDLR database: additions to the software and 490 new entries to the database. **Human Mutation**, v.20, n.2, p.81-87, 2002.

WALTER, D.H.; FICHTLSCHERER, S.; BRITTEN, M.B.; ROSIN, P.; AUCH-SCHWELK, W.; SCHACHINGER, V.; ZEHER, A.M. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. **Journal of the American College of Cardiology**, v.38, n.7, p.2006-2012, 2001.

WENKE, K.; MEISER, B.; THIERY, J.; NAGEL, D.; VON SCHEIDT, W.; STEINBECK, G.; SEIDEL, D.; REICHAERT, B. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. **Circulation**, v.96, n.5, p.1398-1402, 1997.

ZEMBRUZUSKI, V.M.; CALLEGARI-JACQUES, S.M.; HUTZ, M.H. Application of an African Ancestry Index as a genomic control approach in a Brazilian population. **Annals of Human Genetics**, v.70, n.6, p.822-828, 2006.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

NOME DO PACIENTE _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº _____ SEXO M () F()

DATA DE NASCIMENTO _____ / _____ / _____

ENDEREÇO _____ Nº _____ APTO _____

BAIRRO _____ CIDADE _____

CEP _____ TELEFONE: _____

DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA:

“ESTUDO DE GENES ENVOLVIDOS NO METABOLISMO LIPÍDICO E NA RESPOSTA TERAPÊUTICA DE INDIVÍDUOS HIPERCOLESTEROLÊMICOS TRATADOS COM VASTATINAS”

2. PESQUISADOR: Dra. Rosario Dominguez Crespo Hirata

CARGO/FUNÇÃO: docente (FCF-USP) INSCRIÇÃO CRF: Nº 8876

ÁREA DO HU: Projeto em colaboração com a Divisão de Clínica Médica

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA

☐ []	Sem risco	☒ [X]	Risco mínimo	☐ []	Risco médio
☐ []	Risco baixo	☐ []	Risco maior		

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 ANOS

Prezado Paciente,

Meu nome é Rosario D. C. Hirata, sou professora da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, e estou convidando-o a participar do projeto de pesquisa que estou desenvolvendo com a equipe de médicos da Divisão de Clínica Médica que estão fazendo seu atendimento no Hospital Universitário da USP.

Nesta pesquisa, vou medir o colesterol e outros lipídeos no seu sangue e também vou fazer vários testes genéticos para verificar se estão relacionados com o risco de doença do coração e com o resultado do tratamento com atorvastatina, medicamento que diminui o colesterol no sangue. Caso seu colesterol esteja normal você participará do estudo uma única vez. Caso seja muito alto, você terá que fazer uma dieta especial durante um mês e, se necessário, terá que tomar um medicamento para diminuir o colesterol. Caso precise de tratamento, o seu médico recomendará o uso de atorvastatina, de acordo com as suas necessidades, e você participará do estudo três vezes: antes da dieta, após um mês de dieta, e após um mês de tratamento com atorvastatina.

Para participar desta pesquisa precisarei do seu consentimento e de amostras de sangue que serão coletadas no Setor de Coleta do Laboratório Clínico do HU/USP. O risco à sua saúde será mínimo, por causa da coleta de sangue que pode formar uma mancha roxa (hematoma) no local da picada da agulha. Além de você, outros trezentos e noventa e nove pacientes também participarão do estudo. Precisarei, ainda, que você responda algumas perguntas sobre doenças existentes nas pessoas de sua família, hábitos alimentares e uso de medicamentos.

Inicialmente, serão coletadas cinco amostras de sangue (cerca de 30 mL) para a avaliação do colesterol e de outros exames laboratoriais. Se o seu colesterol for normal, sua participação no estudo se encerra após a análise dos resultados laboratoriais. Se você tiver colesterol alto, será encaminhado para o Setor de Nutrição do HU/USP que lhe indicará uma dieta especial para baixar o colesterol. Após um mês de dieta, serão coletadas três amostras de sangue (cerca de 20 mL) para medir o seu colesterol. Se o colesterol continuar alto, o seu médico receitará atorvastatina que você deverá tomar durante pelo menos um mês. Ao final desse período, serão coletadas três amostras de sangue (cerca de 20 mL) e sua participação neste estudo terminará. As amostras de sangue serão utilizadas para medir colesterol e outros lipídeos, glicemia, hormônios da tireóide e também para realizar os testes genéticos.

Você e seu médico terão acesso aos resultados dos exames de laboratório que ficarão disponíveis em seu prontuário. Caso seja de seu interesse, também disponibilizarei os resultados dos testes genéticos no final da pesquisa. Suas informações serão mantidas em sigilo e somente serão disponibilizadas com seu consentimento. Caso você desista de participar da pesquisa, não haverá nenhum prejuízo de seu atendimento no Hospital Universitário.

Caso você tenha alguma dúvida em relação à pesquisa, pode entrar em contato comigo (telefones: 3091-3660 e 3091-3634), com o Dr. Egidio Lima Dorea (telefones: 3039-9433 e 3039-9275), ou com o Comitê de Ética do HU/USP (3039-9457) a qualquer hora do dia.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar da presente Pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de 200 ____.

Assinatura do sujeito de pesquisa

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

Uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será fornecida para você pelo médico do estudo.

APÊNDICE B – Ficha para coleta de dados individuais do paciente

Nome: _____		Paciente n.º _____	
Data do convite: _____ / _____ / _____		Registro n.º _____	
Data de nascimento: _____ / _____ / _____			
Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino		Menopausa: ☐ Pré ☐ Pós	
Etnia: ☐ Branca ☐ Parda ☐ Negra ☐ Amarela			
Hábito de fumar: ☐ Nunca fumou ☐ Parou de fumar ☐ Há quanto tempo? _____ ☐ Fuma n.º de cigarros/dia _____			
Consome bebida alcoólica? ☐ Sim ☐ Não ☐ Até 7 doses/sem. ☐ Mais de 7 doses/sem.			
Possui algum tipo de doença? ☐ Sim ☐ Não Qual(is)? _____			
☐ Diabetes Mellitus			
Já teve infarto? ☐ Sim ☐ Não Há quanto tempo? _____			
É hipertenso? ☐ Sim ☐ Não Medida de Pressão arterial: _____ (mmHg)			
É obeso? ☐ Sim ☐ Não Peso (Kg) _____ Altura (cm) _____ IMC: _____			
Toma medicamentos? ☐ Sim ☐ Não Qual(is)? Em que dosagem? _____			
Profissão: _____ Há exigência de esforço físico? ☐ Sim ☐ Não			
Pratica exercício físico? ☐ Sim ☐ Não			
HISTÓRICO FAMILIAR			
Possui algum parente (pai, mãe ou irmão) com:			
☐ Diabetes Mellitus ☐ Obesidade ☐ Hipertensão			
☐ Doenças cardiovascular Quem? _____			
☐ Hipercolesterolemia Quem? _____			
☐ Não tem ☐ Não sabe			
DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS			
Triagem	Após dieta (4 semanas) BASAL		Após 10 mg atorvastatina (4 sem)
Data:	Data:		Data:
GLI	GLI	ALT	ALT AST
CT	CT	AST	CT CK
TG	TG	CK	TG
HDL-C	HDL-C	T4L	HDL-C
LDL-C	LDL-C	TSH	LDL-C
VLDL-C	VLDL-C	C U	VLDL-C

CT: colesterol total/ GLI: glicemia/ TG: triglicerídeos

ANEXOS

ANEXO A – Instruções para defesa FCF-USP

Senhor(a) Presidente da Banca

Antes do início da apresentação do(a) candidato(a) transmitir as seguintes instruções aos demais membros da Comissão Julgadora e ao candidato:

DEFESA DE MESTRADO/DOCTORADO

Instruções

1. O aluno disporá de 30 minutos para fazer sua apresentação do trabalho.

2. A arguição será realizada em sessão pública, que não deverá exceder o prazo de três horas, para o caso de mestrado, e de cinco horas, para o caso do doutorado.

2.1 Cada examinador disporá, no máximo, de trinta minutos para arguir o candidato, exclusivamente sobre o tema do trabalho apresentado, e o candidato disporá de trinta minutos para sua resposta. Com a devida anuência das partes (examinador e candidato), é facultada a arguição na forma de diálogo em até sessenta minutos por examinador.

3. O relatório deve ser assinado por todos os examinadores e o resultado deve ser preenchido como aprovado ou reprovado. Será considerado aprovado o aluno que obtiver aprovação por unanimidade ou pela maioria da banca.

3.1 Se algum membro optar pela reprovação, a Comissão Julgadora emitirá (obrigatoriamente) um parecer no campo indicado. Havendo necessidade, o verso do formulário também poderá ser utilizado.

4. O intervalo, quando necessário, deve se restringir a atividades não relativas à defesa. Deve ser breve e sua duração não será computada no tempo total da arguição.

5. Cabe ao presidente da sessão de defesa zelar para que a mesma ocorra dentro das normas legais e do decoro acadêmico.

6. Após a realização da defesa, as duas vias do relatório devem ser encaminhadas para a homologação pela Comissão de Pós-Graduação.

6.1 Não é permitida a cópia da ata antes da homologação pela CPG.

São Paulo, 21 de março de 2005.

Profª. Dra. Bernadette D. G. M. Franco
Presidente da CPG/FCF/USP

Lembrete: Segue em anexo os certificados de participação e duas vias da ata de defesa (relatório de defesa). Constatando alguma incorreção nos documentos, favor comunicar imediatamente a Secretaria de Pós-Graduação, para as devidas correções.

**ANEXO B – Cópia da aprovação pela Comissão Nacional de Ética em
Pesquisa (CONEP)**

**MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP**

PARECER Nº 1360/2004

Registro CONEP: 10008 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 358/03

Processo nº 25000.041535/2004-01

Projeto de Pesquisa: " *Estudo de genes envolvidos no metabolismo lipídico e na resposta terapêutica de indivíduos hipercolesterolêmicos tratados com vastinas.* "

Pesquisador Responsável: Dra. Rosário Dominguez Crespo Hirata

Instituição: HU - USP

Área Temática Especial: Genética Humana

Ao se proceder à análise das respostas ao Parecer CONEP nº 854/2004, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

- a- Foram atendidas as solicitações do referido parecer. O projeto preenche os requisitos fundamentais da Resolução CNS 196/96 sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.
- b- O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado

Brasília, 15 de julho de 2004.

**WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS**