



Efeito do alelo -786C do gene eNOS sob a disfunção cardíaca em 276 pacientes críticos

Carla Carvalho de Aguiar¹, Lucas Rosa Fraga¹, Fernando Suparregui Dias² Francis Jackson de Oliveira Paludo¹, Clarice Sampaio Alho¹ (orientador)

¹Laboratório de Genética Humana e Molecular – FaBio - PUCRS , ²Unidade de Terapia Intensiva Geral – Hospital São Lucas - PUCRS

Resumo

Introdução

Os pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) são caracterizados por apresentarem um quadro patológico crítico e complexo, decorrente de fragilidades fisiológicas graves, as quais são responsáveis pela elevada taxa de mortalidade (Vincent et al., 2002).

Para avaliação do estado crítico dos pacientes internados em UTIs são utilizados alguns instrumentos de medida, entre eles, o escore SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) que avalia a condição diária de seis sistemas orgânicos (respiratório, renal, hepático, hematopoiético, cardiovascular e neurológico), independentemente da terapia à qual o paciente está sendo submetido (Vincent et al., 1998).

O entendimento da regulação fisiológica, bem como dos fatores envolvidos no controle do tônus vascular, tanto genéticos quanto bioquímicos faz-se importante para a compreensão da fisiologia dos pacientes críticos. Para um funcionamento orgânico adequado, entre outras ações, é necessária uma boa irrigação dos tecidos. O controle do fluxo sanguíneo é feito pela interação de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras (Berthold et al., 1999). O óxido nítrico (NO) é um poderoso agente vasodilatador sintetizado a partir da oxidação da L-arginina pela ação da enzima sintase do óxido nítrico (NOS) (Afrasyap et al., 2004).

Durante a evolução do quadro crítico do paciente é crucial o monitoramento dos níveis de oxigênio, sendo o aporte desse gás, nos níveis da macro e da micro circulação, essencial para que não haja morte tecidual por necrose (Morisaki et al., 2004).

Muitas mutações já foram descritas para o gene da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), localizada no cromossomo 7, e determinados alelos foram associados a uma série de doenças como fatores de risco. Entre eles está o polimorfismo SNP T-768C que ocorre na

região promotora do gene eNOS, o qual está descrito como causador de uma redução da expressão da atividade promotora no gene em até 50% (Castro L, et al., 1994). Indivíduos com a mutação T-768C possuem um fator de regulação negativo que se liga a essa sequência diminuindo a atividade promotora. Assim, o alelo poderia ser responsável por uma diminuição nos níveis séricos de NO, comprometendo a vasodilatação dos indivíduos com essa mutação e propiciando disfunções conseqüentes dessa deficiência, como disfunção orgânica.

O presente trabalho analisa a relação existente entre o quadro de pacientes críticos com a mutação T-768C na região promotora do gene eNOS e a disfunção no sistema cardiovascular -analisadas pelo SOFA cardíaco- devido a alteração na produção de óxido nítrico.

Metodologia

Foram genotipados quanto ao polimorfismo T-768C na região promotora do gene eNOS 276 indivíduos adultos de ambos os sexos internados na unidade de tratamento intensivo (UTI) do Hospital São Lucas (Porto Alegre/RS). A genotipagem foi feita por PCR-RFLP com primers flanqueantes da região promotora do gene e a visualização foi feita em gel agarose/TBE. Para o acompanhamento da evolução clínica diária, para o sistema cardíaco, dos pacientes incluídos no estudo foi utilizado o instrumento de medida de disfunção orgânica SOFA (o acompanhamento foi realizado até o décimo quinto dia de internação).

Resultados e Discussão

Homozigotos -786CC [média (desvio padrão) 1,25(1,7)] tiveram significativamente um maior grau de disfunção cardíaca quando comparados aos outros genótipos -786TC e -786TT [média (desvio padrão) 1,07(1,6); 0,79(1,5); respectivamente, $p = 0,000$]. Bem como quando separamos em duas categorias segundo o genótipo: TT+TC ($n = 241$) e CC ($n = 35$) [média (desvio padrão) 0,94(1,6); 1,25(1,7); respectivamente, $p = 0,001$].

São descritas para a mutação T-786C na região promotora do gene eNOS, uma série de disfunções cardíacas (como doença coronária, aterosclerose e infarto do miocárdio), decorrentes da pouca dilatação dos vasos, conseqüente da carência dos níveis de NO (Bilsborough, 2003).

Um bom funcionamento da óxido nítrico sintase é essencial para uma boa irrigação dos tecidos e funcionalidade orgânica adequada. O NO, dilatando os vasos, reduz a pressão sanguínea, além de inibir a adesão plaquetária e leucocitária, evitando os trombos (Furchgott, 1980). A ausência desse gás suscetibiliza a formação de trombos, hipóxia nos tecidos e posterior necrose dos mesmos causando uma série de disfunções cuja gravidade dependerá do tecido envolvido, agravando o quadro do paciente.

No presente trabalho foi visto que indivíduos com a mutação -786C na região promotora do gene eNOS foram os que apresentaram os maiores escores de SOFA cardíaco.

Conclusão

Com esses resultados, sugerimos que o polimorfismo -786T>C do gene eNOS influencia a disfunção no sistema cardiovascular.

Referências

AFRASYAP, L., et al., NO level and Endothelial NO Synthase Gene Polymorphism with Coronary Artery Disease from the Turkish Population. **Acta Biochimica et Biophysica Sinica**. (2004); 36:(10)661-666.

BERTHOLD, H., et al., Interactions Between Nitric Oxide and Endogenous Vasoconstrictors in Control of Renal Blood Flow. **Hypertension**. (1999); 34:1254-1258.

BILSBOROUGH, W., et al., Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism, homocysteine, cholesterol and vascular endothelial function. **Atherosclerosis**.(2003); 169:131-138.

CASTRO, L., et al., Aconitase is readily inactivated by peroxynitrite, but not by its precursor, nitric oxide. **J Biol Chem**. (1994); 269:29409-29415

FURCHGOTT, RF., et al., The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**. (1980); 288:373- 6.

MORISAKI, H., et al., Tissue oxygen delivery and the microcirculation. **Crit Care Clin**. (2004); 20(2):213-223.

VINCENT, JL., et al., Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. **Crit Care Med**. (1998); 26:1793-1800.

VINCENT JL., et al., Sepsis: The magnitude of the problem In *The Sepsis Text 2002*. Kluwer Academy Publisher.