

Associação de Níveis Plasmáticos de PAI-1 e Polimorfismo 4G/5G em Pacientes com Doença Arterial Coronariana

PAI-1 4G/5G Polymorphism and Plasma Levels Association in Patients with Coronary Artery Disease

Luciana Moreira Lima^{1,2}, Maria das Graças Carvalho², Cirilo Pereira Fonseca Neto³, José Carlos Faria Garcia³, Marinez Oliveira Sousa²

Departamento de Medicina e Enfermagem - Universidade Federal de Viçosa¹, Viçosa, MG; Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas - Universidade Federal de Minas Gerais²; Departamento de Hemodinâmica - Hospital Socor³, Belo Horizonte, MG, Brasil

Resumo

Fundamento: O polimorfismo 4G/5G do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) pode influenciar na expressão dos níveis plasmáticos de PAI-1. Níveis elevados de PAI-1 estão associados à Doença Arterial Coronariana (DAC).

Objetivo: Neste estudo, foi investigada a influência do polimorfismo 4G/5G nos níveis plasmáticos do PAI-1 e sua associação com a extensão da DAC avaliada pela angiografia.

Métodos: Amostras de sangue de 35 indivíduos apresentando artérias coronárias angiograficamente normais, 31 apresentando aterosclerose leve/moderada, 57 apresentando aterosclerose grave e 38 indivíduos saudáveis (controles) foram avaliados. O polimorfismo 4G/5G do PAI-1 foi determinado utilizando-se a reação em cadeia da polimerase (PCR) alelo-específica. Os níveis plasmáticos de PAI-1 foram quantificados por ELISA (American Diagnostica).

Resultados: Não foi observada diferença significativa entre os grupos para sexo, idade e índice de massa corporal. Os níveis plasmáticos de PAI-1 e a frequência do genótipo 4G/4G foram significativamente maiores no grupo aterosclerose grave em comparação aos demais grupos ($p < 0,001$). Além disso, pacientes com o genótipo 4G/4G ($r = 0,28$; $p < 0,001$) apresentaram níveis plasmáticos de PAI-1 significativamente mais elevados do que aqueles com o genótipo 5G/5G ($r = 0,02$; $p = 0,4511$). Na regressão logística, apenas os níveis de PAI-1 foram associados de forma independente à estenose coronariana $> 70\%$ ($p < 0,001$).

Conclusão: O achado mais importante deste estudo foi a associação entre o genótipo 4G/4G, o aumento de níveis plasmáticos de PAI-1 e a estenose coronariana superior a 70%. Permanece a dúvida se os níveis elevados de PAI-1 constituem um fator decisivo para o agravamento da aterosclerose ou se pode ser considerado uma consequência da mesma. (Arq Bras Cardiol 2011;97(6):462-467)

Palavras-chave: Inibidor 1 de ativador de plasminogênio/genética, polimorfismo genético, doença das coronárias.

Abstract

Background: Type-1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 4G/5G polymorphism may influence the PAI-1 expression. High plasma levels of PAI-1 are associated with coronary artery disease (CAD).

Objective: This study investigated the influence of PAI-1 4G/5G polymorphism on plasma PAI-1 levels and its association with CAD assessed by coronary angiography.

Methods: Blood sample of 35 individuals with angiographically normal coronary arteries, 31 individuals presenting mild/moderate atherosclerosis, 57 individuals presenting severe atherosclerosis and 38 healthy individuals (controls) were evaluated. In patients and controls, the PAI-1 4G/5G polymorphism was determined by PCR amplification using allele-specific primers. Plasma PAI-1 levels were quantified by ELISA assay (American Diagnostica).

Results: No difference was found between groups regarding age, gender and body mass index. Plasma PAI-1 levels and 4G/4G genotype frequency were significantly higher in the severe atherosclerosis group compared to the other groups ($p < 0.001$). Furthermore, patients with 4G/4G genotype ($r = 0.28$, $p < 0.001$) had significantly higher plasma PAI-1 levels than those with 5G/5G genotype ($r = 0.02$, $p = 0.4511$). In addition, in a multiple logistic regression model, adjusted for all the other variables, PAI-1 was observed to be independently associated with CAD $> 70\%$ ($p < 0.001$).

Conclusion: The most important finding of this study was the association between 4G/4G genotype, high plasma PAI-1 levels and coronary stenosis higher than 70% in Brazilian individuals. Whether high plasma PAI-1 levels are a decisive factor for atherosclerosis worsening or it is a consequence remains to be established. (Arq Bras Cardiol 2011;97(6):462-467)

Keywords: Plasminogen activator inhibitor 1/genetics; polymorphism, genetic; coronary disease.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Luciana Moreira Lima •

Av. PH Rolfs, s/n, Centro - 36570-000 - Viçosa, MG, Brasil

E-mail: lucianamoreiralima@yahoo.com.br, luciana.lima@ufv.br

Artigo recebido em 01/02/11; revisado recebido em 09/05/11; aceito em 13/06/11.

Introdução

O principal inibidor da fibrinólise é o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), que é o inibidor primário do ativador fisiológico do plasminogênio (t-PA). Níveis plasmáticos elevados de PAI-1 foram relatados em pacientes sobreviventes de Infarto do Miocárdio (IM) em comparação com a população em geral, e esse aumento está correlacionado com a recorrência de IM^{1,2}. Disfunção fibrinolítica tem estado associada a Doença Arterial Coronariana (DAC) e IM.

A inserção ou exclusão de um nucleotídeo na região promotora do gene do PAI-1 (-675 4G/5G) foi identificada em 675 pares de bases antes do início da transcrição³. Indivíduos homozigotos para a deleção 4G/4G possuem elevados níveis plasmáticos de PAI-1, portadores de 5G/5G possuem níveis reduzidos, e indivíduos heterozigotos 4G/5G possuem níveis intermediários^{4,5}. A incapacidade de ligar uma proteína transcrional repressora esteve associado com o alelo 4G, resultando em maior expressão de mRNA de PAI-1 e maior nível plasmático do mesmo na circulação⁶. Níveis plasmáticos de PAI-1 podem ser influenciados por idade, sexo, obesidade, hipertensão, tabagismo, hipercolesterolemia e polimorfismos genéticos, incluindo polimorfismo -675 4G/5G^{6,7}. Níveis plasmáticos elevados de PAI-1 podem prejudicar o sistema fibrinolítico e promover a permanência do coágulo de fibrina. Portanto, a genotipagem desse polimorfismo pode ser relevante para avaliar o desempenho do sistema fibrinolítico em pacientes com diagnóstico estabelecido de DAC.

Existem dados limitados e controversos em relação ao impacto do polimorfismo 4G/5G do gene do PAI-1 na extensão da DAC. Esse polimorfismo está envolvido na CAD, com o maior risco em homozigotos 4G/4G em algumas populações⁸, mas não em outras⁹. O papel do polimorfismo PAI-1 em pacientes brasileiros que sofrem de DAC não foi estabelecido até o momento. A frequência de distribuição do gene PAI-1 foi estudada para testar a hipótese de que o genótipo 4G/4G favorece a gravidade da DAC em indivíduos submetidos à angiografia coronariana

Métodos

Indivíduos e desenho do estudo

A aprovação para o estudo foi concedida pelo Hospital Socor e o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes, e os detalhes clínicos relevantes para cada indivíduo foram registrados. Entre esses detalhes, destacam-se dados pessoais e demográficos, histórico familiar, fatores de risco e resultados de angiografia coronariana que foram inicialmente registrados por três cardiologistas independentes (tab. 1). Um total de 123 indivíduos do sexo masculino e feminino presentes na clínica de angiografia coronariana do Departamento de Hemodinâmica do Hospital Socor de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, com idade entre 42 a 69 anos, foram estudados. Com base nos resultados da angiografia coronariana, os participantes foram classificados em três grupos: artérias angiograficamente normais (n = 35), ateromatose leve/moderada (n = 31) e ateromatose grave (n = 57). O grupo com ateromatose grave também foi subdividido de acordo com o número de artérias afetadas em ateromatose

grave em um vaso (SA-1, n = 16), dois vasos (SA-2, n = 13) e três ou mais vasos sanguíneos afetados (SA-3, n = 28). Todos os pacientes tinham histórico de angina estável. No entanto, nenhum dos pacientes tinha tido infarto do miocárdio recente ou angina instável (pelo menos nos últimos três meses), insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios de coagulação, problemas renais, doença hepática ou autoimune ou câncer, ou estavam em tratamento com *warfarin* ou em terapia de modificação lipídica. No mesmo período, 38 indivíduos saudáveis foram selecionados a partir da comunidade em geral (grupo controle), com idade média e Índice de Massa Corpórea (IMC) semelhante à média dos três grupos de pacientes. No entanto, este estudo não tinha a intenção de desenvolver um estudo do tipo caso-controle.

Angiografia

A angiografia coronariana foi realizada pela via percutânea transfemorais. As imagens foram gravadas digitalmente e todas as angiografias foram analisadas por três cardiologistas experientes que não tinham conhecimento dos detalhes clínicos dos pacientes. Apenas os pacientes que tiveram três resultados idênticos foram selecionados. A extensão e a progressão da DAC angiograficamente documentada foram classificadas da seguinte forma:

1. **Artérias coronárias normais** (sem estenose angiográfica)
2. **Leve** (até 30% de estenose do diâmetro luminal em uma ou mais artérias coronárias)
3. **Moderada** (de 30% a 70% de estenose do diâmetro luminal em uma ou mais artérias coronárias)
4. **Grave** (estenose maior que 70% do diâmetro luminal em uma ou mais artérias coronárias)

Coleta de amostras e determinações laboratoriais

Amostras de sangue venoso periférico foram coletadas em jejum de cada participante antes da angiografia. Quatro mL e meio de sangue foram coletados em tubos vacutainer contendo 3,8% de citrato trissódico anticoagulante (Becton-Dickinson) utilizando uma agulha calibre 21. Além disso, 5 mL foram coletados em um tubo sem anticoagulante e 5 mL com EDTA. As amostras foram imediatamente centrifugadas por 15 minutos a 1.100 g. O plasma e o soro foram imediatamente isolados e as alíquotas foram armazenadas a -70 °C para a análise dos lotes. As amostras de sangue com EDTA foram submetidas à extração do DNA genômico utilizando o sistema de purificação de Wizard (Promega, Inc.). A dosagem do PAI-1 foi realizada utilizando alíquotas de plasma com o kit de diagnóstico IMUBIND® Plasma PAI-1 ELISA (American Diagnostica® Inc. – USA) de acordo com as instruções do fabricante.

O polimorfismo 4G/5G foi determinado utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR) alelo-específica, como já descrito². As reações de PCR foram realizadas em um termociclador PCR PT100 (MJ Research, Waltham, EUA) usando 1 pMol de cada primer (Invitrogen®, São Paulo, SP), 0,2 mM de dNTPs (GIBCO BRL®, São Paulo, SP), e 1 unidade de Taq polimerase (Phonetrutia®-Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil). As reações de PCR foram submetidas a 15 ciclos constituídos por 1 min a 95 °C para desnaturação, 1

minuto a 59 °C para o anelamento do primer e 1 min a 72 °C para a extensão do primer, precedida por uma etapa inicial de desnaturação a 95 °C por 5 minutos, seguidos de 20 ciclos com anelamento a 52 °C e terminando com um espaçamento de 72 °C por 5 minutos. DNAs de indivíduos previamente analisados foram incluídos em cada amostra a fim de controlar a atividade enzimática. As amostras foram então analisadas por eletroforese em gel de acrilamida em banho de prata.

Considerações estatísticas

Os dados foram analisados pelo software Sigma Stat versão 1.0 utilizando-se ANOVA ou Kruskal-Wallis em classificações seguidas pelo teste de Tukey. Variáveis categóricas (fatores de risco e polimorfismo 4G/5G) foram analisadas usando o teste do qui-quadrado. O teste de Spearman foi utilizado para a correlação entre o estado de polimorfismo (variável categórica) e PAI-1 plasmático (variável contínua) e entre DAC (variável categórica) e PAI-1 (variável contínua). Utilizou-se o teste *goodness-of-fit* χ^2 para confirmar se as frequências genotípicas observadas eram consistentes com as esperadas sob a hipótese de Hardy-Weinberg. Além disso, utilizou-se a regressão logística múltipla, pois as variáveis não podem ser consideradas independentes.

Nesse modelo, DAC > 70% foi considerada como variável dependente. O tamanho da amostra foi calculada considerando os valores médios obtidos e os desvios-padrão para PAI-1 com base em um estudo piloto que incluiu 50 amostras. O nível de erro alfa ou nível de confiança foi de 5% correspondente a um intervalo de confiança de 95%. O nível de erro beta ou poder estatístico [1 - beta] foi de 20%. A potência estatística calculada (erro tipo II ou beta), com nível de erro alfa de 5% foi de 97,3%. Assim, um tamanho mínimo de uma amostra satisfatória para avaliar níveis plasmáticos poderia ser de 15 indivíduos em cada grupo. Tendo em vista que o grupo com ateromatose grave foi

subdividido, o tamanho mínimo da amostra foi definido de acordo com o coeficiente de variação descrito anteriormente na literatura, considerando-se uma variação de dez por cento para um número médio e um número mínimo de onze indivíduos por grupo. Foram encontradas diferenças estatísticas com 5% de nível de significância. Para os genótipos do polimorfismo 4G/5G do PAI-1, considerando a variação observada do alelo e frequências genotípicas de diferentes estudos, o tamanho da amostra calculada foi de um mínimo de 29 indivíduos em cada grupo com um nível de erro alfa de 5%, intervalo de confiança de 95% e poder estatístico de 80% (1-beta).

Resultados

A caracterização dos grupos, incluindo sexo e idade, bem como os fatores de risco associados com a aterosclerose, número de indivíduos e percentual de cada variável são apresentados na tabela 1. Os quatro grupos estudados apresentaram homogeneidade em relação a idade, sexo e índice de massa corpórea. Observou-se uma diferença significativa o parâmetro tabagismo para o grupo com ateromatose grave em comparação com o grupo angiograficamente normal ($p = 0,02$). Com relação a um estilo de vida sedentário, os grupos com ateromatose leve/moderada e grave mostraram-se significativamente diferentes do grupo controle e angiograficamente normal ($p < 0,05$). Parâmetros do perfil lipídico convencional também são apresentados na tabela 1 como médias e desvios-padrão. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para colesterol total, HDL e LDL. Apenas os níveis de triglicérides foram significativamente menores no grupo controle em comparação com os outros.

Os resultados dos níveis plasmáticos do PAI-1 e polimorfismo 4G/5G são apresentados na tabela 2. Os níveis plasmáticos do PAI-1 mostraram-se significativamente maiores no grupo com ateromatose grave do que nos demais ($p < 0,001$). O grupo

Tabela 1 – Caracterização dos grupos estudados

| | Controles | Artérias angiograficamente normais | Ateromatose leve/moderada | Ateromatose grave | p |
|---------------------------|-----------|------------------------------------|---------------------------|-------------------|--------|
| n | 38 | 35 | 31 | 57 | --- |
| Homens | 18 (47%) | 16 (46%) | 17 (55%) | 31 (54%) | 0,341 |
| Idade (anos) | 59 ± 6 | 59 ± 7 | 59 ± 9 | 60 ± 8 | 0,299 |
| IMC (kg/m ²) | 26 ± 4 | 25 ± 4 | 26 ± 5 | 25 ± 3 | 0,204 |
| Fumante (%) | 0 | 6 (17%) | 8 (25%) | 23 (40%)* | 0,020 |
| Hipertensão | 0 | 31 (88%) | 25 (80%) | 48 (84%) | 0,543 |
| Estilo de vida sedentário | 20 (52%) | 33 (94%) | 23 (74%)* | 43 (75%)* | <0,01 |
| Histórico familiar | 9 (23%) | 14 (40%) | 18 (58%) | 29 (50%) | 0,124 |
| Diabete melito | 0 | 5 (14%) | 7 (22%) | 8 (14%) | 0,354 |
| Colesterol total (mg/dL) | 179 ± 40 | 206 ± 49 | 203 ± 56 | 201 ± 44 | 0,821 |
| HDL (mg/dL) | 47 ± 8 | 43 ± 9 | 43 ± 9 | 42 ± 9 | 0,734 |
| LDL (mg/dL) | 113 ± 36 | 129 ± 45 | 125 ± 46 | 127 ± 39 | 0,811 |
| Triglicérides (mg/dL) | 96 ± 43 | 167 ± 73* | 170 ± 82* | 159 ± 66* | <0,001 |

As diferenças significativas entre os grupos são indicadas pelo símbolo * vs controles (ANOVA, após transformação de log); IMC - Índice de Massa Corpórea.

com aterosclerose grave também parece ter maior frequência de genótipo 4G/4G e menor frequência de 4G/5G em comparação com os outros grupos. Nenhuma diferença significativa foi observada no genótipo 5G/5G entre os grupos. Nenhum desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg foi observado. Quando o grupo com aterosclerose grave foi subdividido, os participantes com um vaso sanguíneo afetado apresentou maiores níveis de PAI-1, em comparação com dois e três vasos sanguíneos afetados (fig. 1).

A regressão linear mostrou que o PAI-1 pode ser previsto a partir de uma combinação linear de DAC ($r = 0,47$, $p < 0,0001$). De fato, uma vez que esses resultados foram analisados usando um modelo de regressão logística binária, ajustado para todas as outras variáveis, o PAI-1 parece estar independentemente associado com DAC $> 70\%$ ($p < 0,001$). Essa observação foi confirmada pela razão de chances obtida para o PAI-1 (2,358, 95%, IC = 1,085-9,432, $p < 0,001$).

Tabela 2 – Níveis plasmáticos do PAI-1 de acordo com genótipos PAI-1

| | Controles | Artérias angiograficamente normais | Aterosclerose leve/moderada | Aterosclerose grave | p |
|---------------|--------------------|------------------------------------|-----------------------------|----------------------|--------|
| n | 38 | 35 | 31 | 57 | --- |
| PAI-1 (ng/mL) | 28,1 (22,9 – 38,7) | 34,9 (27,9 – 42,4) | 40,5 (34,2 – 51,8) | 66,6 (44,7 – 91,6)* | <0,001 |
| 4G/4G | 12 (31%) | 10 (28%) | 9 (29%) | 27 (43%)* | <0,001 |
| PAI-1 (ng/mL) | 27,9 (23,6 – 38,4) | 31,0 (25,4 – 36,2) | 33,8 (31,8 – 50,9) | 45,8 (28,4 – 74,6)* | 0,002 |
| 5G/5G | 14 (36%) | 12 (34%) | 11 (35%) | 20 (35%) | 0,434 |
| PAI-1 (ng/mL) | 32,0 (19,9 – 39,1) | 38,3 (23,4 – 52,6) | 49,9 (39,1 – 55,2) | 74,4 (47,7 – 95,6)* | 0,005 |
| 4G/5G | 12 (31%) | 13 (37%) | 11 (35%) | 10 (22%)* | <0,001 |
| PAI-1 (ng/mL) | 27,2 (23,8 – 37,6) | 34,9 (31,1 – 39,1) | 39,6 (36,9 – 46,9) | 84,1 (64,1 – 102,5)* | <0,001 |

Níveis de PAI-1 são expressos como mediana (intervalo interquartil) e porcentagem de presença do polimorfismo 4G/5G nos grupos estudados. (*) e (†) indicam diferença significativa vs todos os outros grupos, (*) Kruskal-Wallis, (†) teste do qui-quadrado.

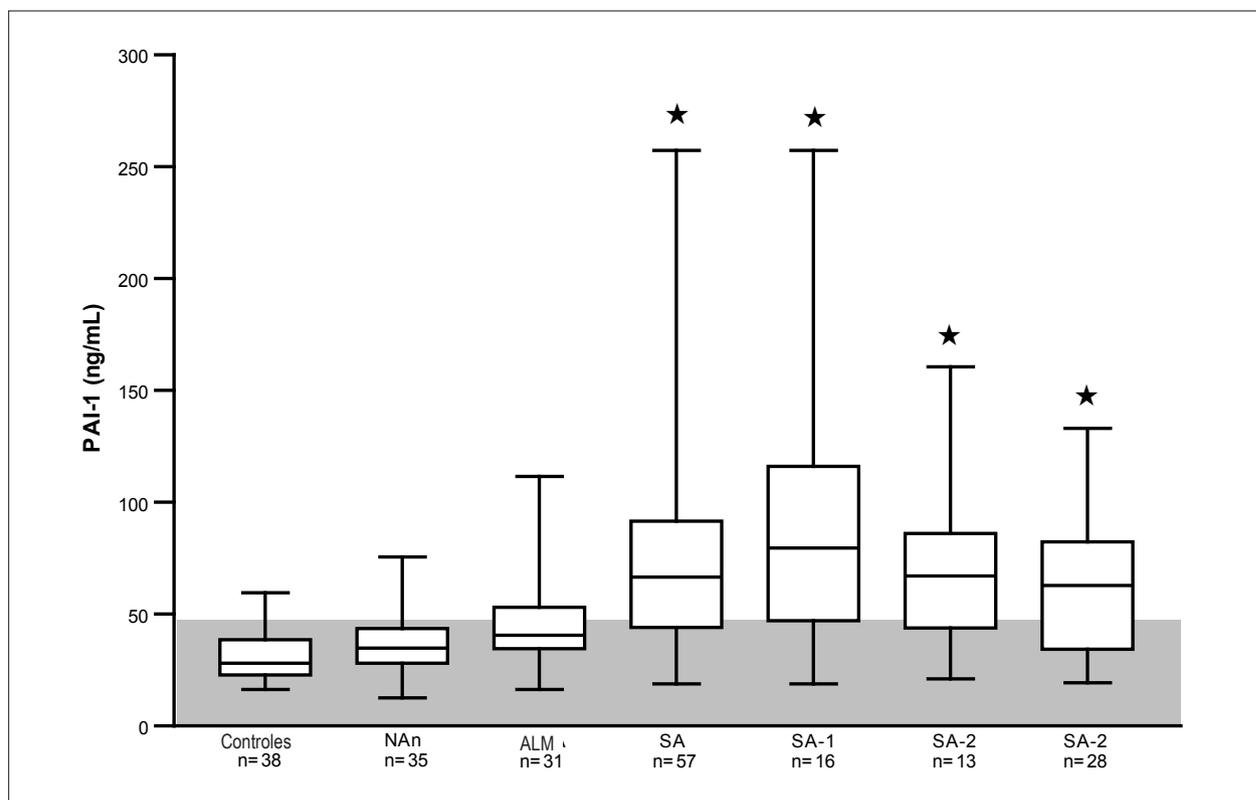


Fig. 1 – Distribuição dos níveis plasmáticos de PAI-1 entre grupos controles, artérias angiograficamente normais (NAn), aterosclerose leve/moderada (ALM) e aterosclerose grave (SA) grupos com um (SA-1), dois (SA-2) e três ou mais vasos afetados (SA-3). Cada caixa representa a mediana e o intervalo interquartil de valores, com as barras I (whiskers) estendidas para os valores mínimo e máximo. A área cinza representa os valores de referência (0 - 47ng/mL). (★) Indica diferenças significativas comparadas aos grupos controle, NAn e ALM ($p < 0,01$).

Além disso, os níveis plasmáticos de PAI-1 mostraram uma associação positiva e significativa com o genótipo 4G/4G ($r = 0,28$, $p < 0,001$).

Discussão

Vários autores têm demonstrado a associação de elevados níveis de PAI-1 com a presença de DAC. Esses resultados corroboram o conceito da contribuição de fibrina intravascular na aterotrombogênese¹⁰. A diminuição da atividade fibrinolítica, causada principalmente pelo aumento da concentração plasmática do PAI-1, tem estado associada com a DAC em diversos estudos¹¹. Neste estudo, os níveis plasmáticos de PAI-1 mostraram-se significativamente maiores no grupo com ateromatose grave em comparação com os outros grupos (tab. 2). As médias obtidas para os subgrupos SA-1, SA-2 e SA-3 também foram significativamente elevadas em relação ao grupo controle e o grupo angiograficamente normal (fig. 1). Esses dados mostram uma associação entre a concentração plasmática de PAI-1 e a gravidade da DAC, considerando uma estenose com porcentagem maior que 70%, independentemente do número de artérias afetadas. Após o ajuste para fatores de risco e outras variáveis, os resultados da análise multivariada podem ser inferidos sobre uma associação independente entre os níveis plasmáticos do PAI-1 e a presença de estenose da artéria coronariana superior a 70% ($p < 0,001$). O subgrupo SA-1 também mostrou diferença significativa em comparação com o grupo com ateromatose leve/moderada ($p = 0,004$, fig. 1).

Outro achado do presente estudo foi a associação entre o genótipo 4G/4G, aumento dos níveis plasmáticos de PAI-1 ($r = 0,28$, $p < 0,001$) e estenose da artéria coronária com obstrução superior a 70%, sugerindo que a presença do alelo 4G pode ter influenciado o aumento dos níveis plasmáticos de PAI-1, e que esse aumento pode ter afetado o sistema fibrinolítico, sendo assim um fator decisivo para a progressão da aterosclerose nos indivíduos avaliados. Estudos anteriores haviam demonstrado a associação entre o alelo 4G, alta concentração de PAI-1 e DAC¹²⁻¹⁶. Embora essa associação possa ser uma correlação promissora, não pode ser demonstrada em todas as populações¹⁷⁻¹⁹. Este é o primeiro estudo a demonstrar essa correlação na população brasileira. Os níveis plasmáticos de PAI-1 podem ser influenciados por diversos fatores²⁰, dentre os quais fatores genéticos. Hong e cols.²¹ mostraram que 42% das variações encontradas nos níveis plasmáticos de PAI-1 se deram por fatores genéticos, em um estudo envolvendo a população sueca. Naram e cols.¹¹, examinando a população sul-africana, observaram que níveis plasmáticos inferiores de PAI-1 foram obtidos entre a população negra em comparação com caucasianos. Os autores concluíram que a principal razão para a detecção de baixos níveis de PAI-1 em indivíduos negros foi a baixa prevalência do alelo 4G nesse grupo de indivíduos. Embora a etnia influencie

os níveis plasmáticos de PAI-1, este estudo não mostrou diferenças significativas nos níveis PAI-1 para os diferentes grupos étnicos. O desenho do estudo poderia justificar tal achado porque o grupo estudado neste trabalho ($n = 161$) foi composto de 30,9% de caucasianos, 26,8% de negros e 42,3% de mestiços, porém uniformemente distribuídos em três grupos, mostrando diferenças estatisticamente significativas entre eles para as diferentes etnias. A frequência de alelos 4G e 5G descritos para a população brasileira, que apresenta uma variedade de grupos étnicos, ainda não foi completamente estabelecida na literatura. Neste estudo, 51% dos participantes ($n = 161$) tinham alelo 4G, enquanto 49% tinham o alelo 5G.

Se o aumento nos níveis plasmáticos de PAI-1 é um fator decisivo para o agravamento da aterosclerose ou seus níveis mais elevados são uma consequência dessa lesão ainda está para ser esclarecido. O PAI-1 foi estudado em diferentes contextos com fisiopatologia trombótica. O PAI-1 também desempenha um papel importante na transdução de sinal, adesão celular e migração¹. Em casos de artérias comprometidas, há uma população heterogênea de células que podem estar sintetizando o PAI-1¹⁷. Essas observações sugerem que o PAI-1 pode estar envolvido na DAC como resultado da inicialização e progressão da ateromatose com maior acúmulo de fibrina, seja por efeito de fibrinólise diminuída ou por meio do aumento da resposta da síntese via realimentação.

Conclusão

O achado mais importante deste estudo foi a associação entre o genótipo 4G/4G, elevados níveis plasmáticos de PAI-1 e estenose coronariana superior a 70% em indivíduos brasileiros. A relação observada com ateromatose grave mostrou-se independente do tabagismo, hipertensão arterial, sedentarismo, histórico familiar e perfil lipídico. Esses dados apóiam a hipótese de que o PAI-1 desempenha um papel na patogênese da aterosclerose ou na sua principal manifestação clínica, a DAC. Ainda não foi estabelecido se elevados níveis plasmáticos de PAI-1 são um fator decisivo para o agravamento da aterosclerose ou se são uma consequência.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo CNPq, CAPES e FAPEMIG.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Luciana Moreira Lima pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Referências

1. Zorio E, Gilabert-Estellés J, España F, Ramón LA, Cosín R, Estellés A. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. *Curr Med Chem*. 2008;15(9):923-9.
2. Eriksson P, Kallin B, Hoofst FM, Bavenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(6):1851-5.
3. Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter polymorphism and coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes. *Thromb Haemost*. 1995;74(4):1032-4.
4. Nauck M, Wieland H, März W. Rapid, homogeneous genotyping of the 4G/5G polymorphism in the promoter region of the PAI1 gene by fluorescence resonance energy transfer and probe melting curves. *Clin Chem*. 1999;45(8 Pt 1):1141-7.
5. Rallidis LS, Gialeraki A, Merkouri E, Liakos G, Dagres N, Sionis D, et al. Reduced carriership of 4G allele of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in very young survivors of myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29(4):497-502.
6. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, Collins R, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet*. 2006;367(9511):651-8.
7. Visanji JM, Seargent J, Tahri D, Croft SA, Makris M, Preston FE, et al. Influence of the -675 4G/5G dimorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 promoter on thrombotic risk in patients with factor V Leiden. *Brit J Haematol*. 2000;110(1):135-8.
8. Anvari A, Schuster E, Gottsauner-Wolf M, Wojta J, Huber K. PAI-1 4G/5G polymorphism and sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Thromb Res*. 2001;103(2):103-7.
9. Koch W, Schrepf M, Erl A, Mueller JC, Hoppmann P, Schömig A, et al. 4G/5G polymorphism and haplotypes of SERPINE1 in atherosclerotic diseases of coronary arteries. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):1170-80.
10. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, Toutouzas P, Ambrose JA. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart*. 2003;89(9):993-7.
11. Naran HN, Chetty N, Crowther NJ. The influence of metabolic syndrome components on plasma PAI-1 concentrations is modified by the PAI-1 4G/5G genotype and ethnicity. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):155-63.
12. Gardemann A, Lohre J, Katz N, Tillmanns, Hehrlein FW, Haberbosch W. The 4G/4G genotype of the plasminogen activator inhibitor 4G/5G gene polymorphism is associated with coronary atherosclerosis in patients at high risk for this disease. *Thromb Haemost*. 1999;82(3):1121-6.
13. Stegnar M, Uhrin P, Peternel P, Mavri A, Salobir-Pajnic B, Stare J, et al. The 4G/5G sequence polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene: relationship to plasma PAI-1 level in venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1998;79(5):975-9.
14. Fu L, Jin H, Song K, Zhang C, Shen J, Huang Y. Relationship between gene polymorphism of the PAI-1 promoter and myocardial infarction. *Chin Med J*. 2001;114(3):266-9.
15. Zhan M, Zhou Y, Han Z. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphism in patients with myocardial or cerebrovascular infarction in Tianjin, China. *Chin Med J*. 2003;116(11):1707-10.
16. Mikkelsen J, Perola M, Wartiovaara U, Peltonen L, Palotie A, Penttilä A, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism, coronary thrombosis, and myocardial infarction in middle-aged Finnish men who died suddenly. *Thromb Haemost*. 2000;84(1):78-82.
17. Anderson JL, Muhlestein JB, Habashi J, Carlquist JF, Bair TL, Elmer SP, et al. Lack of association of a common polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene with coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(6):1778-83.
18. Mulligan-Kehoe MJ, Schwartz GN. The functions of plasminogen activator inhibitor-1: Do we have all the pieces of PAI? *Thromb Res*. 2006;117(5):483-6.
19. Sugano T, Tsuji H, Masuda H, Nakagawa K, Nishimura H, Kasahara T, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype is not a risk factor for myocardial infarction in a Japanese population. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998;9(2):201-4.
20. Pieters M, de Lange Z, Hoekstra T, Ellis SM, Kruger A. Triglyceride concentration and waist circumference influence alcohol-related plasminogen activator inhibitor-1 activity increase in black South Africans. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(8):736-43.
21. Hong Y, Pedersen NL, Egberg N, de Faire U. Moderate genetic influences on plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 and evidence of genetic and environmental influences shared by plasminogen activator inhibitor-1, triglycerides, and body mass index. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):2776-82.