

AÇÃO DA NITRENDIPINE NA ATEROGÊNESE EXPERIMENTAL

CARLOS O. MILACH^{*}
DAOIZ MENDOZA AMARAL^{**}
RAUL A. MENDOZA^{***}
MARIA INES JULIANO^{***}
JOSÉ GOMES^{***}

RESUMO

Os autores estudaram os efeitos de um antagonista do canal de cálcio - nitrendipine - em coelhos submetidos a uma dieta hipercolesterolêmica. Os resultados mostraram uma redução significativa das lesões ateromatosas no grupo de animais tratados com nitrendipine. Esse resultado não foi devido às modificações do colesterol e HDL séricos.

PALAVRAS-CHAVE: Aterosclerose, antagonistas dos canais de cálcio, nitrendipine.

ABSTRACT

The authors studied the effects of the calcium antagonist nitrendipine, in rabbits fed with a rich cholesterol feed. The group that used the drug had a significant decrease of the atherosclerotic plaques. This was independent from the seric levels of cholesterol and HDL.

KEY WORDS: Atherosclerosis, calcium antagonists, nitrendipine.

1 - INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença arterial caracterizada por acúmulos localizados de colágeno, elastina, lipídios e cálcio em locais associados à infiltração macrófágica e ao metabolismo alterado da musculatura lisa (Ross, 1976).

* Professor do Dep. de Medicina Interna - FURG.

** Professor aposentado do Dep. de Patologia - FURG.

*** Bolsista CNPq

Estudos, principalmente em coelhos alimentados com colesterol, demonstraram que antagonistas dos canais de cálcio podem reduzir o acúmulo dos componentes da lesão aterogênica e diminuir a progressão das lesões, através de uma associação de redução do acúmulo de cálcio no interior das células da parede arterial e de uma alteração das atividades metabólicas independentes dos canais de cálcio. Por outro lado, há evidências de que os antagonistas dos canais de cálcio não agem sobre a composição ou concentração das lipoproteínas (Weintein, 1989; Weiner, 1988).

O presente trabalho usou a nitrendipine, um antagonista dos canais de cálcio, derivado da 1,4, diidropiridina, com a finalidade de observar se ocorre ou não a redução do acúmulo de placas de ateroma em coelhos submetidos a uma dieta hipercolesterolêmica.

2 - MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 12 coelhos, raça Nova Zelândia, 8 fêmeas e 4 machos, idade de 3 meses, com peso médio de 2441g e com variação entre 1925 e 2700g. Foram divididos de forma aleatória entre dois grupos de seis cada um. Foram submetidos a uma dieta com 150g de ração para coelhos por dia e animal, mais 350mg de colesterol, com média de 15mg/kg/animal (Mendoza et al. 1985).

O grupo experimental recebeu 20mg/dia de nitrendipine, sob a forma de dissolução em água e administrada por via oral através de seringa plástica, pela manhã. Os coelhos foram alimentados duas vezes por dia, sendo a dieta com colesterol administrada na primeira ração.

A experiência se desenvolveu durante um período de 10 semanas. Foram obtidas três amostras de sangue (antes da dieta, durante a dieta e antes do sacrifício), em intervalos de 35 dias para dosagem de colesterol e HDL sérico (método enzimático - Labtest), bem como determinação do peso nas três oportunidades.

No 36.º dia os coelhos foram sacrificados com solução de xilocaína e cloreto de potássio. Após, retirou-se coração e aorta em bloco. A aorta foi aberta longitudinalmente e o coração pelo ventrículo esquerdo. As peças foram fixadas em formol a 10% e posteriormente coradas com Sudan IV, para evidenciar as lesões ateroscleróticas. Fotografou-se a aorta torácica aberta longitudinalmente em toda a sua extensão. A área total da aorta, bem como a área ocupada por placas de ateroma, foram determinadas por planimetria, medindo-se assim as percentagens das áreas ocupadas por placas em relação à área da aorta torácica.

Com respeito ao tratamento estatístico, os resultados de peso, colesterol e HDL séricos foram estudados através das medidas de resumo e dispersão (média, desvio-padrão e variância), e as diferenças entre grupo experimental e controle testadas a um nível de significação de 0,05, mediante o teste de Student para amostras pareadas, nas amostragens da 1.^a, 2.^a e 3.^a amostra.

Os resultados das percentagens de área com placas de ateroma foram estudados pela prova de Mann-Whitney (teste não-paramétrico).

3 - RESULTADOS

A diferença entre ambos os grupos, controle e experimental, com respeito a peso, colesterol e HDL, não foi significativa para um alfa de 0,05, nas verificações da 1.^a, 2.^a e 3.^a amostra, conforme se mostra nas tabelas 1, 2 e 3.

A diferença entre as percentagens de áreas ateromatosas entre os dois grupos foi significativa para um alfa de 0,05 ($p = 0,024$) (Gráfico 1).

TABELA 1 - Peso (g). Grupos Controle e Experimental. Antes da dieta hipercolesterolêmica (1.^a amostra), durante a dieta (2.^a amostra) e antes do sacrifício (3.^a amostra).

	Peso 1. ^a amostra	Peso 2. ^a amostra	Peso 3. ^a amostra
Controle	Média 2516 D. P. 141,24	Média 3108 D. P. 204,12	Média 3106 D. P. 302,18
Experimental	Média 2358 D. P. 376,11	Média 2828 D. P. 235,39	Média 2858 D. P. 350,29
	$P > 0,2$ (n. s.)	$p > 0,1$ (n. s.)	$p > 0,3$ (n. s.)

Obs.: n. s. = não-significativo

TABELA 2 - Colesterol (mg%). Grupos Controle e Experimental. Antes da dieta hipercolesterolêmica (1.^a amostra), durante a dieta (2.^a amostra) e antes do sacrifício (3.^a amostra).

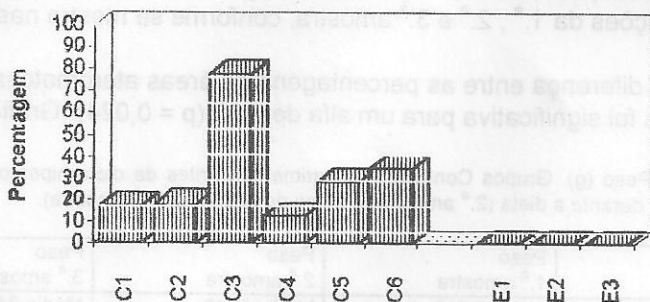
	Colesterol 1. ^a amostra	Colesterol 2. ^a amostra	Colesterol 3. ^a amostra
Controle	Média 50,00 D. P. 14,14	Média 974,66 D. P. 165,84	Média 955,83 D. P. 239,42
Experimental	Média 37,00 D. P. 16,52	Média 949,00 D. P. 35,65	Média 820,00 D. P. 247,21
	$P > 0,2$ (n. s.)	$p > 0,8$ (n. s.)	$p > 0,4$ (n. s.)

Obs.: n. s. = não-significativo

TABELA 3 - HDL plasmático (mg%). Grupos Controle e Experimental. Antes da dieta hipercolesterolêmica (1.^a amostra), durante a dieta (2.^a amostra) e antes do sacrifício (3.^a amostra).

	HDL 1. ^a amostra	HDL 2. ^a amostra	HDL 3. ^a amostra
Controle	Média 25,66 D. P. 4,99	Média 46,00 D. P. 10,65	Média 40,66 D. P. 20,43
Experimental	Média 22,33 D. P. 6,84	Média 35,33 D. P. 7,09	Média 43,66 D. P. 33,20
	P > 0,5 (n. s.)	p > 0,1 (n. s.)	p > 0,8 (n. s.)

Obs.: n. s. = não-significativo



Grupos
Média G. Controle = 31,38%
Média G. Experimental = 0,19%
p = 0,024

GRÁFICO 1 - Área de placas de Ateroma em %. Grupo Controle (C) e Experimental (E).

4 - DISCUSSÃO

Conforme sugerem outros trabalhos realizados com antagonistas de cálcio, como nifedipine, verapamil, nicardipina, isradipina e diltiazem, essas drogas reduzem a formação de placa de ateroma nos coelhos alimentados com dieta hipercolesterolêmica. Essa redução parece ser independente ou não-influenciável pelos níveis de colesterol sérico ou pressão arterial, e sim parecem obedecer a alguns mecanismos ainda não elucidados dos antagonistas dos canais de cálcio (Weintein, 1989; Blumleim, 1984; Parmey et al, 1985; Chobanian, 1987).

O presente trabalho utilizou a nitrendipine, droga ainda não usada com essa finalidade. O resultado da experiência demonstrou uma diminuição da formação da placa de ateroma nos animais que utilizaram essa droga, sem que existissem diferenças de peso, níveis de colesterol e HDL séricos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLUMLEIM, S. L. 1984. Mechanism of protection from atherosclerosis by verapamil in cholesterol fed rabbit. *A. J. Cardiology*, 54: 884-889.
2. CHOBANIAN, A. V. 1987. Effects of calcium channel antagonists and other antihypertensive drugs on atherogenesis. *J. Hypertension*, 5: 343-348. Supp. 4.
3. MENDOZA, D., BECH, J., LEVI, J. A aterosclerose experimental: efeito inibidor do iogurte na aterogênese em coelhos. *Vitalle*, 1: 39-48, 1985.
4. PARMEY et al. 1985. Modification of experimental atherosclerosis by calcium-channel blockers. *A. J. Cardiology*, 55, 165b-171b.
5. ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 19, 1976.
6. WEINER, D., A. 1988. Calcium channel blockers. *Med. Clin. North Am.*, 72: 83-115.
7. WEINTEIN, D., B. Antiatherogenic properties of calcium antagonists. *State of Art. A. J. Medicine*, 86, 1989. Supp. 1.