

e risco cardiovascular

cardiolípides

Revista de Divulgação do Departamento de Aterosclerose da SBC

Volume 8 - nº 3

ISSN 2238-1341

Atualização

Hipercolesterolemia familiar

Em debate

A evolução da placa aterosclerótica com
os tratamentos hipolipemiantes atuais

Destaque

Experiência Atacama

Até onde seus olhos alcançam?



Realização:



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:





NEBLOCK[®]

cloridrato de nebivolol

O BETABLOQUEADOR QUE OFERECE VÁRIOS BENEFÍCIOS AOS PACIENTES.^{1,2}



- Apresenta **Perfil Metabólico Favorável** em Pacientes Hipertensos.⁴⁻⁵
- **Guideline ESC 2016:** indicado para o tratamento da Insuficiência Cardíaca.³

ADEQUADO PARA FRACIONAMENTO DE DOSE^{2,6}



Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula. **Interação medicamentosa:** antiarrítmicos de Classe I.

NEBLOCK[®] (cloridrato de nebivolol). Reg. MS nº 1.0525.0056. **USO ORAL. USO ADULTO. MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.** Composições, formas farmacêuticas e apresentações: **NEBLOCK[®] 5 mg;** cada comprimido contém 5,45 mg de cloridrato de nebivolol; embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos, sulcados em cruz em um dos lados e liso do outro lado. Os comprimidos podem ser partidos em quatro partes iguais. **Indicações:** hipertensão arterial e Insuficiência cardíaca (IC); tratamento da IC deve ser feito em associação com as terapêuticas padronizadas em pacientes adultos e idosos com idade ≥ 70 anos. **Contraindicações:** hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogênico ou episódios de descompensação de insuficiência cardíaca a requerer terapêutica inotrópica por via i.v., doença do nódulo sinusal, incluindo o bloqueio sino-auricular; bloqueio cardíaco de 2º e 3º grau (sem marcapasso), história de broncoespasmo e asma brônquica; feocromocitoma **não tratado**; **acidose metabólica**; **bradicardia (FC < 60 bpm)**, hipotensão arterial, distúrbios circulatórios periféricos graves. **Contraindicado** para crianças e adolescentes. **Precauções e advertências:** precauções no uso de certos anestésicos que causem depressão do miocárdio. Não deve ser administrado a pacientes com ICC não tratada. Nos pacientes com doença cardíaca isquêmica, o tratamento deve ser interrompido gradualmente. Se a frequência cardíaca diminuir para menos de 50-55 bpm em repouso e/ou o paciente apresentar sintomas sugestivos de bradicardia, a posologia deve ser reduzida. Perturbações circulatórias periféricas, bloqueio cardíaco de 1º grau, angina de Prinzmetal. A associação de nebivolol com antagonistas dos canais de cálcio do tipo verapamil e diltiazem, com medicamentos antiarrítmicos de classe I e com medicamentos anti-hipertensores de ação central não é geralmente recomendada. Em pacientes com DPOC. **Gravidez:** não deve ser utilizado sem orientação médica. **Lactação:** a amamentação não é recomendada. Não se recomenda em crianças e adolescentes. Pode ser necessário o ajuste da dose em idosos e em pacientes com insuficiência renal. **Interações medicamentosas:** antiarrítmicos de classe I, antagonistas dos canais de cálcio tipo verapamil/diltiazem e anti-hipertensivos de ação central. Sildenafil também deve ser evitado. Antiarrítmicos de classe III, anestésicos-halogenados voláteis, fentanil, insulina e anti-diabéticos orais. Glicosídeos digitais antagonistas de cálcio do tipo diidropiridina, antipsicóticos, antidepressivos e AINEs. Paroxetina, fluoxetina, tioridazina, quinidina, cimetidina e nicardipino. **Reações adversas:** na maioria são de intensidade leve a moderada e as mais frequentes são: cefaleia, tontura, parestesia, dispneia, obstipação, náusea, diarreia, fadiga, edema, bradicardia, hipotensão, tonturas e hipotensão postural. **Posologia:** os comprimidos podem ser tomados junto com as refeições. Podem ser partidos em 4 partes iguais. **Hipertensão:** adultos – recomenda-se 5 mg/dia. **Insuficiência renal:** a dose inicial recomendada é 2,5 mg/dia, podendo ser aumentada até 5 mg/dia. **Insuficiência hepática:** nestes doentes está contraindicado. **Idosos:** com mais de 65 anos, a dose inicial recomendada é de 2,5 mg/dia, podendo ser aumentada para 5 mg/dia; com idade superior a 75 anos, deve-se proceder uma monitorização rigorosa destes pacientes. **Crianças e adolescentes:** não se recomenda o seu uso. **Insuficiência cardíaca (IC):** o tratamento tem que ser iniciado com um ajuste posológico gradual até que a dose ótima individual de manutenção seja alcançada. Os pacientes devem ter insuficiência cardíaca estabelecida sem manifestação de insuficiência cardíaca aguda nas últimas 6 semanas. Para os pacientes já medicados com terapêutica cardiovascular, a dose destes fármacos deve ser estabilizada duas semanas antes de se iniciar o tratamento. **O ajuste posológico inicial deve ser estabelecido por fases, de acordo com a tolerabilidade do paciente:** 1,25 mg, 1 vez/dia, aumentando para 2,5 mg, 1 vez/dia, depois para 5 mg, 1 vez/dia e posteriormente para 10 mg, 1 vez/dia. A dose máxima recomendada é de 10 mg, 1 vez/dia. Não é recomendável suspender abruptamente o tratamento, pois pode originar agravamento da IC. No caso de ser aconselhável a descontinuação do tratamento, a dose deve ser gradualmente diminuída para metade, semana a semana. **Insuficiência renal: não é necessário ajuste posológico com insuficiência renal leve a moderada. Não se recomenda com insuficiência renal grave. Insuficiência hepática:** nestes pacientes está contraindicado. **Idosos: não é necessário ajuste posológico. Crianças e adolescentes:** não se recomenda o uso. **(Out 15) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Referências bibliográficas: 1. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of Nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. Blood Press Suppl. 2004; 1: 17-32. 2. Moen MD, et al. Nebivolol: a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. Drugs 2006; 66 (10): 1389-409. 3. Pereira Barretto AC. Nebivolol na Insuficiência Cardíaca de Pacientes Não Idosos. RBM Mar 12 V 69 N 3. 4. Rosei EA, Rizzoni D. Metabolic Profile of Nebivolol, a -Adrenoceptor Antagonist with Unique Characteristics. Drugs 2007; 67 (8): 1097-1107. 5. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, et al. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - 7º Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2016; 107(3). 6. Bula Neblock.



Atualização

4



Dra. Ana Paula Martes Chacra
Hipercolesterolemia familiar

Em debate

9



Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar
A evolução da placa aterosclerótica com os tratamentos hipolipemiantes atuais

Cultura e lazer

13



Ana Carolina de Assis
Experiência Atacama
Até onde seus olhos alcançam?

EDITORIAL

Um dos objetivos da **Revista Cardiolípides**, Órgão Oficial do Departamento de Aterosclerose da *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, é contribuir com informações científicas atualizadas, além de levar assuntos úteis do cotidiano aos nossos leitores.

Agradecemos o apoio do Laboratório Torrent para a realização desta edição. Esperamos abrir um novo canal de comunicação com nossos colegas, proporcionando agradáveis momentos de leitura. A revista está aberta a todos que quiserem enviar artigos e sugestões.

Boa leitura!

Diretoria do Departamento de Aterosclerose
da Sociedade Brasileira de Cardiologia

DIRETORIA

Diretoria do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente – **Dr. André Arpad Faludi**

Vice-presidente - **Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar**

Diretor Científico – **Dr. José Francisco Kerr Saraiva**

Diretor Financeiro - **Dr. Henrique Tria Bianco**

Diretora Administrativa - **Dra. Ana Paula Marte Chacra**

Coordenação editorial, criação e diagramação  Atha Comunicação e Editora - 1atha@uol.com.br



O conteúdo dos artigos dessa publicação é de responsabilidade de seu(s) autor(es). Produzido por Atha Comunicação e Editora, com apoio da Torrent. MATERIAL DISTRIBUIDO EXCLUSIVAMENTE À CLASSE MÉDICA.

Hipercolesterolemia familiar



Dra. Ana Paula Martes Chacra

Unidade Clínica de Dislipidemia do Instituto do Coração do HC-FMUSP.
Diretora do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Introdução

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença hereditária autossômica dominante, caracterizada por concentrações de LDL-C plasmático aumentadas e risco considerável de doença arterial coronária (DAC) precoce¹. É causalmente associada a mutações no gene do receptor de LDL (LDLR), da apolipoproteína B (Apo B) – um gene que codifica a apolipoproteína constituinte da LDL, e no PCSK9 – um gene que codifica uma protease que degrada os receptores de LDL além de mutações com efeitos poligênicos. Essas alterações podem resultar em transtornos na remoção do LDL-C da circulação, elevando seus níveis plasmáticos. É categorizada em forma heterozigótica (HeHF) ou homozigótica (HoFH), referentes à herança de um ou ambos alelos patogênicos, que condicionam valores elevados de LDL-C e risco cardiovascular.

Histórico

A HF foi descrita pela primeira vez em 1878 por Fagge, que a identificou como uma doença de pele². Em meados de 1920, essa doença “de pele” foi associada à morte prematura e a alterações cutâneas (xantomas) identificadas como conglomerados de células espumosas³. Na década seguinte, a HF foi caracterizada como doença hereditária, com hipercolesterolemia, xantomatose e risco cardiovascular elevado⁴.

Prevalência

Inicialmente pensada como uma doença rara, a HF é considerada atualmente a doença genética hereditária mais prevalente no mundo⁵, com prevalência estimada da forma heterozigótica entre 1/200 a 1/500, até 1/70 em países com efeito do gene fundador como a África do Sul. Na Dinamarca, a prevalência é de 1/200, maior do que em outros países da Europa.

Pela alta prevalência, a HF é um problema de saúde mundial reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS)⁵. Estima-se que existam mais de 10 milhões de indivíduos portadores de HF no mundo. O risco de doença arterial coronária (DAC) precoce é 20 vezes maior nos pacientes de HF não tratados^{6,7}. Nos pacientes jovens sem tratamento, esse risco chega a ser 100 vezes maior. Nas mulheres, o risco é menor que nos homens e a doença cardiovascular se desenvolve 10 anos mais tarde. Na ausência de tratamento

hipolipemiante, aproximadamente 50% dos homens e pelo menos 30% das mulheres sofrerão algum evento cardiovascular fatal ou não-fatal antes dos 50 e 60 anos, respectivamente⁵.

Nos pacientes homozigóticos, a prevalência de HF é muito menor, cerca de 1 em 1 milhão, com valores de LDL-C acima de 500mg/dL, associada tipicamente ao desenvolvimento de doença aterosclerótica na segunda década de vida. Nas formas mais graves, os pacientes podem falecer já na primeira infância⁸. Contudo, estudo recentemente publicado em população holandesa sugere que essa forma seja três vezes mais frequente⁹.

História natural

A HF é altamente heterogênea, sendo a relação genótipo/fenótipo não tão linear e definitiva pela variabilidade de fatores genéticos, ambientais e a interação destes¹⁰ com a aterosclerose precoce^{7,11}. É importante considerar essa heterogeneidade para a compreensão do risco cardiovascular e tratamento, sem deixar de ressaltar a importância do rastreamento e histórico familiar nesses casos¹².

Associações entre LDL-C elevado e desenvolvimento de aterosclerose têm sido um paradigma importante na compreensão da doença cardiovascular presente na HF⁵, pois a HF tem como alvo terapêutico a redução do LDL-C, o que direcionou os pesquisadores para discussões em torno desse tema, que hoje é um dos mais relevantes na cardiologia¹².

Aspectos genéticos e segregação na hipercolesterolemia familiar

A maior frequência de mutações se situa no gene que codifica o receptor da LDL e a menor frequência, nos genes que codificam a APOB e a pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)¹³.

As mutações no gene LDLR resultam em receptores de LDL com reduções funcionais (parcial a completa) em sua capacidade de remover o LDL-C da circulação. Existem mais de 1.800 mutações do gene LDLR documentadas como causadoras de HF até o momento¹⁴, que representam 85-90% dos casos de HF. Dependendo do impacto da mutação, os pacientes podem ser receptores-negativos, os quais expressam pouco ou nenhum receptor de LDL ou receptores-defeituosos, que expressam densidade e afinidade dos receptores LDLR pelas partículas de LDL-C na superfície dos hepatócitos¹⁵.

Em pacientes heterozigotos, um alelo mutado para o receptor de LDL é herdado de um dos pais e um alelo normal do outro, podendo causar aumento nos níveis de LDL-C em mais de duas vezes o normal já na infância¹⁶.

Os pacientes homozigotos herdam dois alelos mutados, condicionando a perda importante da expressão dos receptores de LDL na superfície hepática, o que resulta em hipercolesterolemia grave (LDL-C variando de 650 a 1.000 mg/dL)¹⁶.

A hipercolesterolemia pode resultar em mutação no gene que codifica a Apo B 100, resultando em um fenótipo clínico semelhante à HF produzido por mutações no receptor da LDL, denominada de defeito familiar da Apo B (do inglês *Familial Defective Apo B* ou FDB)¹⁷. Na ausência de teste genético, indivíduos com FDB são clinicamente semelhantes aos pacientes com HF.

Outra mutação que condiciona um fenótipo semelhante à HF é a presença de mutações que aumentam a atividade de PCSK9, pois mutações com ganho de função levam à maior degradação do receptor de LDL¹⁸. Essa é a causa menos comum, representando 1-3% dos casos de HF clinicamente diagnosticados¹⁹.

Outra causa possível de HF é a hipercolesterolemia autossômica recessiva (*Autosomal Recessive Hypercholesterolemia* ou ARH), caracterizada por expressão reduzida da proteína adaptadora do receptor de LDL tipo 1 (LDLRAP1), que facilita a associação de receptores de LDL nas depressões revestidas com clatrina (*clathrin coated pits*) na superfície celular²⁰. Apenas pacientes com mutações no gene LDLRAP1 em homozigose ou heterozigose composta são afetados pela ARH; indivíduos heterozigotos simples são considerados apenas portadores, pois geralmente não apresentam hipercolesterolemia. Entretanto, existem casos descritos na literatura de portadores que possuem níveis de LDL-C mais alto que outros membros da família e sem alteração²¹.

Além desses genes apresentados, outros genes candidatos a causadores de HF são: *APOE*, *IDOL* (MYLIP), *HCHOLA4* e *STAP1*²². Outras formas raras de ARH incluem sitosterolemia ou fitosterolemia, em razão de mutações em dois genes adjacentes e com orientações opostas (*ABCG5* e *ABCG8*), que codificam proteínas transportadoras da família ABC (*ATP binding cassette*), denominadas esterolina-1 e esterolina-2²³, envolvidas na eliminação de esteróis de plantas, que não podem ser utilizados pelas células humanas. A deficiência de colesterol 7-alfa hidroxilase (CYP7A1), enzima da primeira etapa na síntese de ácidos biliares, resulta em colesterol intra-hepático aumentado e na expressão reduzida de receptores de LDL na superfície do hepatócito. A deficiência de CYP7A1 é a menos comum das condições autossômicas recessivas que podem causar hipercolesterolemias graves²⁴.

O colesterol elevado hereditário pode incluir outras formas de hipercolesterolemia, tais como a disbetalipoproteinemia (tipo III de Friedrickson), hiperlipidemia familiar combinada, hipercolesterolemia por polimorfismos no gene *APOE*, bem como hipercolesterolemia poligênica, além de outras variantes em genes ainda não identificados, que podem mimetizar a HF²⁵.

Rastreamento em cascata

O rastreamento em cascata geralmente não é necessário para o diagnóstico ou tratamento clínico da HF, mas pode ser útil quando o diagnóstico é incerto e para o diagnóstico de familiares de um indivíduo afetado. A identificação de uma mutação causal pode fornecer uma motivação adicional para alguns pacientes iniciarem o tratamento adequado, e o teste genético é padrão de referência para o diagnóstico de certeza de HF.

Realizar o rastreamento em cascata pode ser particularmente

útil nos casos de familiares com diagnóstico clínico equivocado ou apenas com nível de LDL-C sugestivo de HF²⁶. Os testes genéticos, no entanto, têm limitações. Entre os pacientes hipercolesterolêmicos com diagnóstico de HF possível, a taxa de identificação de uma mutação causal por meio do teste genético é de 50% ou menos, enquanto em pacientes com HF definitiva, a taxa de identificação da mutação pode ser tão alta quanto 86%²⁷.

É importante ressaltar que um teste genético negativo não exclui a HF. Além disso, indivíduos com LDL-C elevado permanecem em alto risco e devem ser tratados de acordo com diretrizes aceitas, independentemente dos resultados dos testes genéticos.

A estratégia mais custo-efetiva para diagnóstico de HF é o rastreamento de mutações em parentes de primeiro grau de indivíduos onde uma mutação causal para HF tenha sido identificada²⁸. Os indivíduos diagnosticados como portadores de HF por meio de teste genético passam a ser os casos-índice e, a partir destes, são rastreados os parentes de primeiro grau e subsequentemente os demais parentes (segundo e terceiro graus), numa abordagem genética combinada à análise do perfil lipídico dos familiares suspeitos, anamnese dirigida e exame físico, pesquisando-se os achados clínicos típicos da HF (arco corneal precoce, xantomas tendíneos, xantelasmas). Tal procedimento é referido como rastreamento genético em cascata²⁹. Pode-se, no entanto, como primeira abordagem, realizar o teste genético, no qual se busca a mesma alteração a partir do caso-índice, com 50% de probabilidade de detecção em parentes de primeiro grau; 25% de probabilidade em parentes de segundo grau e 12,5% de probabilidade em parentes de terceiro grau³⁰.

Em qualquer população, estima-se que aproximadamente 20% dos pacientes com HF são diagnosticados e menos de 10% destes recebem tratamento adequado³⁰. A realização do rastreamento em cascata aumenta o número de diagnósticos e diminui a idade com que o indivíduo é diagnosticado, proporcionando maior chance de tratamento precoce e diminuição do risco cardiovascular global.

O rastreamento em cascata é custo-efetivo e pode ser realizado em todos os pacientes e nos familiares de primeiro grau dos pacientes com diagnóstico de HF. O rastreamento em cascata mais custo-efetivo é o que utiliza informação genética de indivíduos afetados, nos quais uma mutação causadora da doença tenha sido identificada. O rastreamento clínico bioquímico deve ser realizado mesmo quando a realização de teste genético não é possível^{12,30}.

Hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeHF)

As formas heterozigóticas da HF possuem valores de LDL-C considerados para o diagnóstico acima de 190mg/dL para adultos e acima de 160mg/dL para crianças e adolescentes (<20 anos). Na infância e adolescência, os pacientes são assintomáticos. As manifestações clínicas não são muito prevalentes nessa fase, apenas o LDL elevado.

A aterosclerose subclínica, detectada pelo aumento do espessamento médio intimal das carótidas, já é visível entre 8 e 10 anos de idade, quando comparada a não-portadores. A calcificação coronária é descrita em 25% de jovens com HeHF³¹.

O diagnóstico de HeHF é baseado nos valores de LDL-C e no histórico familiar de DAC precoce (< 55 anos para homens e < 65 anos para mulheres)³².

Alguns critérios diagnósticos têm sido propostos para uniformizar e formalizar o diagnóstico da HF, mas utilizamos apenas o Dutch MEDPED, conforme descrito na Tabela 1.

As figuras 1, 2 e 3 mostram os xantomas e arco corneano.

Tabela 1. Critérios diagnósticos de HF (baseado nos critérios da *Dutch Lipid Clinic Network [Dutch Medped]*).

Parâmetro	Pontos
História familiar	
Parente de 1º grau portador de doença vascular/coronária prematura (homens < 55, mulheres < 60 anos) ou Parente adulto com colesterol total >290 mg/dL*	1
Parente de 1º grau portador de xantoma tendíneo e/ou arco corneano ou Parente de 1º grau < 16 anos com colesterol > 260 mg/dL*	2
História clínica	
Paciente portador de doença coronária prematura (homens < 55, mulheres < 60 anos)	2
Paciente portador de doença cerebral ou periférica prematura (homens < 55, mulheres < 60 anos)	1
Exame físico	
Xantoma tendíneo	6
Arco corneano < 45 anos	4
Nível de LDL-C (mg/dL)	
>330 mg/dL	8
250-329 mg/dL	5
190-249 mg/dL	3
155-189 mg/dL	1
Análise do DNA	
Presença de mutação funcional do gene do receptor de LDL, Apo B100 ou PCSK9*	8
Diagnóstico de HF:	
Certeza se:	>8 pontos
Provável se:	6-8 pontos
Possível se:	3-5 pontos

*modificado de *Dutch Lipid Clinic Network* segundo o critério do Simon Broome Register Group.



Figura 1. Xantomas em tornozelos. Figuras com xantomas de pacientes com HFHo da unidade Clínica de Lipídes InCor-HCFMUSP.



Figura 2. Xantomas em face dorsal das mãos. Figuras com xantomas de pacientes com HFHo da unidade Clínica de Lipídes InCor-HCFMUSP.



Figura 3. Arco corneano. Figuras com xantomas de pacientes com HFHo da unidade Clínica de Lipídes InCor-HCFMUSP.

Rastreamento

Rastreamento dos níveis lipídicos

Como os valores elevados de colesterol são um achado diagnóstico, o rastreamento da população por meio da determinação do colesterol total e do LDL-C pelo rastreamento universal e pelo rastreamento em cascata é de fundamental importância para aumentar o índice de diagnóstico dos casos de HF.

Rastreamento universal

Deve ser feito em:

- Indivíduos acima dos 10 anos de idade devem ter a análise do perfil lipídico.
- A partir dos 2 anos de idade, nas seguintes situações:
 - Histórico familiar de colesterol elevado e/ou de DAC prematura (homens < 55 anos ou mulheres < 65 anos);
 - Se a criança apresentar xantomas, arco corneano, fatores de risco (hipertensão arterial, diabetes melito, fumo, obesidade) ou doença aterosclerótica.

Rastreamento em cascata

O rastreamento em cascata envolve a determinação do perfil lipídico em todos os parentes de primeiro grau (pai, mãe e irmãos) dos pacientes diagnosticados como portadores de HF. As chances de identificação de outros portadores de HF a partir de um caso-índice são: 50% nos familiares de primeiro grau, 25% nos de segundo grau e 12,5% nos de terceiro grau.

À medida que novos casos vão sendo identificados, outros parentes vão sendo recomendados para o rastreamento. A atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose – 2017 faz a seguinte recomendação:

Recomendação:

- Perfil lipídico em todos os indivíduos acima dos 10 anos de idade (grau de recomendação I, nível de evidência D).
- Perfil lipídico a partir dos 2 anos quando: sinais clínicos de HF ou doença aterosclerótica, histórico familiar de história DAC precoce e /ou dislipidemia (grau de recomendação I, nível de evidência D).
- O perfil lipídico deve ser obtido em todos os parentes de primeiro grau dos indivíduos diagnosticados como portadores de HF (grau de recomendação I, nível de evidência D).

Rastreamento genético em cascata

Indicação: O rastreamento genético é custo-efetivo e pode ser realizado em todos os pacientes e familiares de primeiro grau de pacientes com diagnóstico de HF. O rastreamento em cascata mais custo-efetivo é o que utiliza informação genética de indivíduos afetados, no qual uma mutação causadora da doença tenha sido identificada¹².

Prognóstico e estratificação de risco

Não se utilizam os escores clínicos de risco tradicionais (Framingham dentre outros) na estratificação de risco desta população. O critério utilizado encontra-se na tabela 2. Os fatores de risco da HF estão na tabela 3³⁴.

Apesar de os pacientes com HF serem considerados de alto risco, a chance de ocorrência de eventos cardiovasculares é variável. Deve-se considerar a pesquisa de aterosclerose nos pacientes assintomáticos por meio de teste ergométrico, ecocardiograma (para avaliação da valva aórtica), escore de cálcio coronário, Doppler de carótidas e angiotomografia de coronárias³⁴.

Tabela 2. Estratificação de risco na hipercolesterolemia familiar (modificado do Dutch Lipid Clinic Network [Dutch Medped] segundo um critério presente na proposta do Simon Broome Register Group³³).

Doença coronariana ou cardiovascular estabelecida	História prévia de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica, revascularização miocárdica, angina estável ou instável, ataque isquêmico transitório, estenose
Tabagistas	
Diabete melito	
História familiar de doença coronária prematura	Parentes de primeiro ou segundo grau com início da doença antes dos 45 anos no sexo masculino e antes dos 65 anos no sexo feminino
Dois ou mais fatores de risco	Tabela 3

Tabela 3. Fatores de risco em indivíduos com HF³³.

Fatores de risco	Se mais de 2 fatores de risco estiverem presentes, recomenda-se intensificar o tratamento.
Idade	Homem com mais de 30 anos Mulher com mais de 40 anos
LDL-C basal	>250 mg/dL
Sexo	Sexo masculino
Tabagismo	Tabagismo atual
História familiar de doença coronária prematura	Parentes de primeiro grau: Homem < 55 anos Mulher < 65 anos
Síndrome metabólica	Considerar os critérios da International Diabetes Federation (IDF).
HDL-C baixo	HDL-c < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres
Hipertensão arterial sistêmica	PA _≥ 140 x 90mmHg ou tratamento medicamentoso de HAS
Aumento da lipoproteína (a)	Níveis ≥ 60 mg/dL
Exame físico	Xantoma de tendão

Tratamento

Recomendação: Pacientes portadores de HF devem ter reduções de pelo menos 50% no LDL-C (grau de recomendação I, Nível de evidência A). Reduções maiores podem ser necessárias dependendo dos valores de LDL-C e do risco de eventos cardiovasculares (grau de recomendação I, Nível de evidência B).

Tratamento farmacológico³⁵

Estatinas

As estatinas de alta potência, como a atorvastatina (10-80 mg) e a rosuvastatina (10-40 mg), são a opção de escolha para se obter redução de LDL-C ≥ a 50% a partir dos níveis basais, sendo difícil alcançar tal meta com o uso isolado da sinvastatina. Estatinas de menor potência, como fluvastatina, pravastatina e lovastatina, são geralmente inapropriadas para os portadores de HF

Em pacientes intolerantes a doses elevadas de estatinas, deve-se considerar reduzir a dose da estatina utilizada ou tentar outra estatina em combinação com outros hipolipemiantes, como ezetimiba, niacina ou colestiramina.

Para pacientes que não podem usar estatina, está indicada a terapia combinada de niacina, ezetimiba e/ou colestiramina. Fibratos estão indicados para os pacientes com hipertrigliceridemia associada.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoHF)

Historicamente, a HoHF é muito rara, com prevalência estimada em 1/1.000.000 na população ao redor do mundo. Atualmente, são registradas prevalências maiores do que as inferidas em uma população geral, que variam de 1 em 160.000-300.000⁹.

Diagnóstico

Os critérios diagnósticos de HFHo são apresentados no Quadro 1:

Quadro 1. Critérios diagnósticos na HFHo.

1. Confirmação genética de dois alelos mutantes nos genes <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PSCK9</i> ou no locus do gene <i>LDLRAP1</i>
OU
2. LDL-C sem tratamento > 500 mg/dL ou LDL-C tratado > 300 mg/dL mais algum dos seguintes critérios: Xantomatos cutâneos ou tendinosos antes dos 10 anos
OU
3. Valores de LDL-C elevados, consistentes com HF heterozigótica em ambos os pais*

* exceto no caso de ARH

Obs.: Os valores de LDL-C acima são apenas indicativos de HFHo, deve-se considerar valores menores para o diagnóstico de homozigóticos na presença de outros critérios.

História Natural

A HFHo é caracterizada por níveis muito elevados de LDL-C e aterosclerose presente na primeira infância, que envolve arco aórtico, região supra-aórtica, válvula aórtica e óstio de coronárias. Isso resulta em pacientes com angina *pectoris*, infarto do miocárdio e morte súbita antes dos 30 anos de idade³⁶.

Avaliação clínica

Além do perfil lipídico, deve ser realizada a determinação das concentrações de Lp(a) que, quando elevada, pode indicar maior risco cardiovascular³⁷.

Os testes de imagem devem incluir a visualização do arco aórtico e da região supra-avalvar e valvar aórtica, além da avaliação anatômica e funcional do coração. O exame inicial deve ser o ecocardiograma transtorácico, que deve ser repetido anualmente para o monitoramento das lesões calcificadas valvares e das alterações de motilidade da parede do ventrículo esquerdo³⁸. A angiotomografia de coronárias pode ser realizada a cada 5 anos ou de acordo com a demanda do paciente, em scanners preferencialmente com 320 detectores, o que evita exposição a um excesso de radiação³⁹. A aorta torácica pode ser avaliada por ressonância nuclear magnética ou ecocardiograma transesofágico, no caso da aorta proximal. A aorta abdominal pode ser avaliada no seu diâmetro pelo ultrassom abdominal ou ressonância nuclear magnética. A avaliação funcional de insuficiência coronária é feita por teste ergométrico, medicina nuclear ou ecocardiografia de estresse de acordo com a idade do paciente³⁸.

Tratamento

A terapia farmacológica é a base para o tratamento da HFHo. As estatinas são os medicamentos de primeira escolha, que reduzem de 10 a 25%, em média, os valores de LDL-C, com redução de eventos cardiovasculares e aumento de sobrevivência dessa população¹⁰. A associação com ezetimiba pode elevar a redução dos valores de LDL-C em até 40%. Outros hipolipemiantes podem ser associados para reduções adicionais nos valores do LDL-C, como resinas de troca e ácido nicotínico. Nos EUA, o mipomersen e lomitapide foram aprovados para a HFHo como terapia adjuvante aos medicamentos clássicos³⁷. A aférese de lipoproteínas tem indicação para os casos refratários. Em 2015, os medicamentos evolocumab e alirocumab, anticorpos monoclonais contra a PCSK9, foram aprovados nos EUA e Europa para o tratamento da HF e podem ser usados no Brasil desde

2016 em homocigotos, desde que não seja um defeito causado por “receptor negativo”.

A terapêutica cirúrgica será estabelecida conforme o acometimento cardíaco. A cirurgia de revascularização miocárdica está indicada na presença de DAC grave, bem como a correção de estenose aórtica com troca valvar por prótese biológica ou metálica. O arco aórtico pode apresentar placas ateroscleróticas difusas, calcificadas e a presença de estenose supra-aórtica, e cirurgias como as de reconstrução do arco aórtico e troca valvar podem ser necessárias⁴¹. Após a cirurgia, a otimização terapêutica incluindo hipolipemiantes, antiplaquetários e a prevenção de endocardite, no caso de prótese valvares, deve ser priorizada. A avaliação cardiovascular é sempre necessária, mesmo após as cirurgias de correção previamente citadas, pois outras intervenções ou reintervenções não são descartadas no futuro.

Referências

- Creider JC, Hegele RA. Clinical evaluation for genetic and secondary causes of dyslipidemia. In: Ballantyne CM. Clinical lipidology: a companion to Braunwald's Heart Disease. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. p. 128-34.
- Fagge CH. Xanthomatous diseases of the skin. Trans Pathol Soc Lond. 1873;242-50.
- Muller C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. Arch Intern Med. 1939; 64:675-700.
- Yuan G, Wang J, Hegele RA. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease. CMAJ. 2006; 174(8):1124-9.
- Futema M, Shah S, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Mahtab, et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. Clin Chem. 2015; 61(1):231-8.
- Graham CA, McIlhatton BP, Kirk CW, Beattie ED, Lyttle K, Hart P, et al. Genetic screening protocol for familial hypercholesterolemia which includes splicing defects gives an improved mutation detection rate. Atherosclerosis. 2005; 182(2):331-40.
- Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Dehghan A, Hólm H, Erdman J, et al. Identifying genetic risk variants for coronary heart disease in familial hypercholesterolemia: an extreme genetics approach. Eur J Hum Genet. 2015; 23(3):381-7.
- Alicezah MK, Razali R, Rahman T, Hoh BP, Suhana NH, Muid S, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia. Malays J Pathol. 2014; 36(2):131-7.
- Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. Eur Heart J. 2015; 36(9):560-5.
- Descamps OS, De Backer G, Anemans L, Mulis E, Scheen AJ; Belgian Atherosclerosis Society; Belgian Lipid Club. [New European guidelines for the management of dyslipidaemia in cardiovascular prevention]. Rev Med Liege. 2012; 67(3):118-27.
- Nordstgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013; 34(45):3478-90.
- O'Brien EC, Roe MT, Fraulo ES, Peterson ED, Ballantyne CM, Genest J, et al. Rationale and design of the familial hypercholesterolemia foundation CAscade SCreening for Awareness and DEtection of Familial Hypercholesterolemia registry. Am Heart J. 2014; 167(3):342-9.e17.
- Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003; 34(2):154-6.
- Human Gene Mutation Database. [Access in 2017 Feb 16]. Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=LDLR>.
- Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. Annu Rev Genet. 1990; 24:133-70.
- Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (editors). The metabolic bases of inherited diseases. New York: McGraw-Hill; 1989. p. 1215-50.
- Inmerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. J Lipid Res. 1990; 31(8):1337-49.
- Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. Trends Biochem Sci. 2007; 32(2):71-7.
- Varret M, Abifadel M, Rabès JP, Boileau C. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. Clin Genet. 2008; 73(1):1-13.
- Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. Science. 2001; 292(5520):1394-8.
- Pisciotta L, Priore Oliva C, Pes G, Di Scala L, Bellocchio A, Fresa R, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. Atherosclerosis. 2006; 188(2):398-405.
- Brautbar A, Leary E, Rasmussen K, Wilson DP, Steiner RD, Virani S. Genetics of familial hypercholesterolemia. Curr Atheroscler Rep. 2015; 17(4):491.
- Wang J, Joy T, Mymin D, Frohlich J, Hegele RA. Phenotypic heterogeneity of sitosterolemia. J Lipid Res. 2004; 45(12):2361-7.
- Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007; 4(4):214-25.
- Graham CA, McIlhatton BP, Kirk CW, Beattie ED, Lyttle K, Hart P, et al. Genetic screening protocol for familial hypercholesterolemia which includes splicing defects gives an improved mutation detection rate. Atherosclerosis. 2005; 182(2):331-40.
- Ose L. An update on familial hypercholesterolemia. Ann Med. 1999; 31 Suppl 1:13-8.
- Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Screening for hypercholesterolemia versus case finding for familial hypercholesterolemia: a systematic review and cost effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2000; 4(29):1-123.
- Watts GF, van Bockmeer FM, Bates T, Burnett JR, Juniper A, O'Leary P. A new model of care for familial hypercholesterolemia from Western Australia: closing a major gap in preventive cardiology. Heart Lung Circ. 2010; 19(7):419-22.
- Leren TP, Manshaus T, Skovholt U, Skodje T, Nossen IE, Teie C, et al. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program. Semin Vasc Med. 2004; 4(1):75-85.
- Wonderling D, Umans-Eckenhausen MA, Marks D, Defesche JC, Kastelein JJ, Thorogood M. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in The Netherlands. Semin Vasc Med. 2004; 4(1):97-104.
- Neeffes LA, Ten Kate GJ, Alexia R, Nieman K, Galema-Boers AJ, Langendonk JG, et al. Accelerated subclinical coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2011; 219(2):721-7.
- Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2015; 132(22):2167-92.
- Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena FY, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). Arq Bras Cardiol. 2012; 99(2 supl. 2):1-28.
- Allard MD, Saeedi R, Yousefi M, Frohlich J. Risk stratification of patients with familial hypercholesterolemia in a multi-ethnic cohort. Lipids Health Dis. 2014; 13:65.
- Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, et al; International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4(10):850-61.
- Khachadurian AK, Uthman SM. Experiences with the homozygous cases of familial hypercholesterolemia. A report of 52 patients. Nutr Metab. 1973; 15(1):132-40.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg H, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2014; 35(32):2146-57.
- Haitas B, Meyer TE, Joffe BI, Seftel HC. Natural history and cardiac manifestations of homozygous familial hypercholesterolemia. Q J Med. 1990; 76:731.
- Santos RD, Miname MH, Martinez LR, Rochitte CE, Chacra AP, Nakandakere ER, et al. Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography. Atherosclerosis. 2008; 197(2):910-5.
- Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. Circulation. 2011; 124(20):2202-7.
- Hendry WG, Seed M. Homozygous familial hypercholesterolemia with supravalvular aortic stenosis treated by surgery. J Royal Soc Med. 1985; 78(4):334-5.

A evolução da placa aterosclerótica com os tratamentos hipolipemiantes atuais



Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar

Professora Livre-docente da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo.

Introdução

A partir de dados de estudos que datam dos anos 1920 até o presente, a regressão e a estabilização da aterosclerose em humanos passou de uma mera possibilidade à realidade. Tentativas de regressão foram feitas buscando-se medidas agressivas para melhorar o perfil das lipoproteínas plasmáticas. Exemplos dessas medidas incluem a redução das lipoproteínas contendo apolipoproteína B (ApoB) e o aumento do transporte reverso de colesterol da placa para o fígado.

A redução do componente inflamatório da placa também desponta como perspectiva para a redução dos eventos cardiovasculares. Os mecanismos aventados para a regressão da placa incluem menor retenção de lipoproteínas contendo ApoB na parede arterial, efluxo de colesterol e outros lípidos tóxicos das placas, migração de células espumosas para fora da parede arterial e influxo de fagócitos protetores que removem os debrís necróticos, bem como outros componentes presentes na placa.

Estudos clínicos para testar essas hipóteses são necessários e irão guiar a ciência do futuro com abordagens que visem não apenas a estabilização e regressão da placa aterosclerótica, mas também a sua tradução na redução de desfechos clínicos.

O processo aterosclerótico

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica que ocorre na parede arterial, sendo uma das causas subjacentes das complicações cardiovasculares, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica. Tal processo ocorre durante vários anos e se inicia com o acúmulo no subendotélio de lipoproteínas contendo ApoB, partículas que sofrem modificações, incluindo oxidação e hidrólise, levando à ativação de células endoteliais. Estas células secretam substâncias quimiotáticas, chamadas quimiocinas, que interagem com receptores específicos

expressos por monócitos, os quais agem recrutando células para o sítio da lesão. Os monócitos “rolam” ao longo das células endoteliais e interagem com as selectinas (P-selectinas), sendo tais ligações mediadas por integrinas monocíticas, como VLA-4 (*very late antigen-4*) e LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen 1*), associadas aos respectivos ligantes endoteliais VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) e ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*). Uma vez ligados, ocorre um processo de diapedese, pelo qual os monócitos entram no espaço subendotelial, onde se diferenciam em macrófagos, um processo mediado por interações com a matriz extracelular (ECM), e citocinas, incluindo MCSF (*macrophage colony-stimulating factor*) e membros da família do fator de necrose tumoral (TNF).

A captação da LDL oxidada pelos macrófagos ocorre via receptores “de varredura” (*scavenger receptor*, SR), principalmente os do tipo A (SRA) e o CD36, um membro da família dos SR tipo B. Os ésteres de colesterol das partículas contendo ApoB são hidrolisados em colesterol livre nos endossomos, sendo então levados ao retículo endoplasmático, onde ocorre a reesterificação pela ACAT (*acyl-CoA: cholesterol ester transferase*), processo que leva os macrófagos a terem a aparência de células espumosas.

Os macrófagos contribuem para a formação do core necrótico e do adelgaçamento da capa fibrosa, o que caracteriza a placa vulnerável. As metaloproteinases de matriz (MMPs) são uma família de proteínas capazes de degradar vários tipos de matriz extracelular, favorecendo a ruptura da placa. Uma vez ativadas, algumas MMPs podem ativar outras numa cascata. Existe correlação temporal e espacial entre a presença de macrófagos nos chamados ombros, regiões vulneráveis da placa, adelgaçamento da capa fibrosa e acúmulo local de MMPs ativadas.

Outro mecanismo para explicar o adelgaçamento da capa fibrosa e sua maior vulnerabilidade é a capacidade de promover

apoptose de células musculares lisas (SMC). As placas vulneráveis exibem evidência de apoptose de SMC e menor número de SMC. Após a ruptura da placa, os macrófagos continuam secretando o fator tecidual, substância pró-trombótica que acelera a formação do trombo¹⁻⁸.

O conceito de que a regressão da placa seria impossível em outras décadas deveu-se à presença de componentes considerados permanentes, como material necrótico, calcificação e fibrose (Figura 1). Evidências demonstrando que modificações no ambiente da placa podem estabilizar e até regredir lesões avançadas serão apresentadas de acordo com dados extraídos de ensaios clínicos.

Ensaios clínicos que avaliaram a evolução da aterosclerose

O primeiro ensaio clínico prospectivo que avaliou a regressão da placa aterosclerótica foi feito na década de 1960, com o uso de niacina, no qual cerca de 10% dos pacientes tratados apresentaram melhora dos angiogramas em região femoral¹⁰.

Estudos clínicos maiores com hipolipemiantes realizados desde então mostraram evidências angiográficas de regressão, no entanto, embora significativos, os efeitos eram pequenos, enquanto a redução de eventos era de maior magnitude^{1,3,11}.

Esse aparente paradoxo angiográfico se explica com a evidência de que as placas vulneráveis, ricas em lipídeos, possuem papel central nas síndromes coronárias agudas. Mesmo pequenas, causando menos de 50% de obstrução, ricas em lipídes intra e extracelulares, macrófagos e fator tecidual, com poucas células musculares lisas e uma fina capa fibrosa, essas placas, ao se

romperem, provocam a formação de trombo, oclusão vascular e infarto¹². A redução lipídica que promoveu a regressão de placas angiograficamente proeminentes, mas estáveis, teve possivelmente maior impacto na redução de risco pelo remodelamento e estabilização de pequenas placas, vulneráveis à ruptura^{11,12}. Tais dados são apoiados em modelos animais, os quais mostram que a regressão se traduz por menor conteúdo lipídico e de macrófagos.

Estudos em humanos aperfeiçoaram as formas de avaliar a evolução da placa, da coronariografia quantitativa à imagem do cálcio da placa, do escore de cálcio até o ultrassom intravascular, que permite a visualização do volume do ateroma. Nos estudos *The Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering* (REVERSAL)¹³ e *A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden* (ASTEROID)¹⁴, o tratamento com altas doses de estatinas em pacientes com doença coronária estável foi acompanhado por ultrassom intracoronário (IVUS). No REVERSAL, altas doses de atorvastatina foram comparadas com um tratamento menos intenso durante 18 meses. Houve progressão do volume do ateroma naqueles que receberam estatina convencional (+2,7%) e que alcançaram LDL-C médio de 110 mg/dL, enquanto nos que receberam estatina em altas doses e alcançaram LDL-C de 79 mg/dL, não se observou progressão significativa e a redução de LDL-C maior que 50% se associou com a redução do volume do ateroma. No ASTEROID, todos os pacientes receberam tratamento ativo com estatina de alta intensidade (rosuvastatina 80 mg) e foram acompanhados por IVUS por 24 meses. Durante o

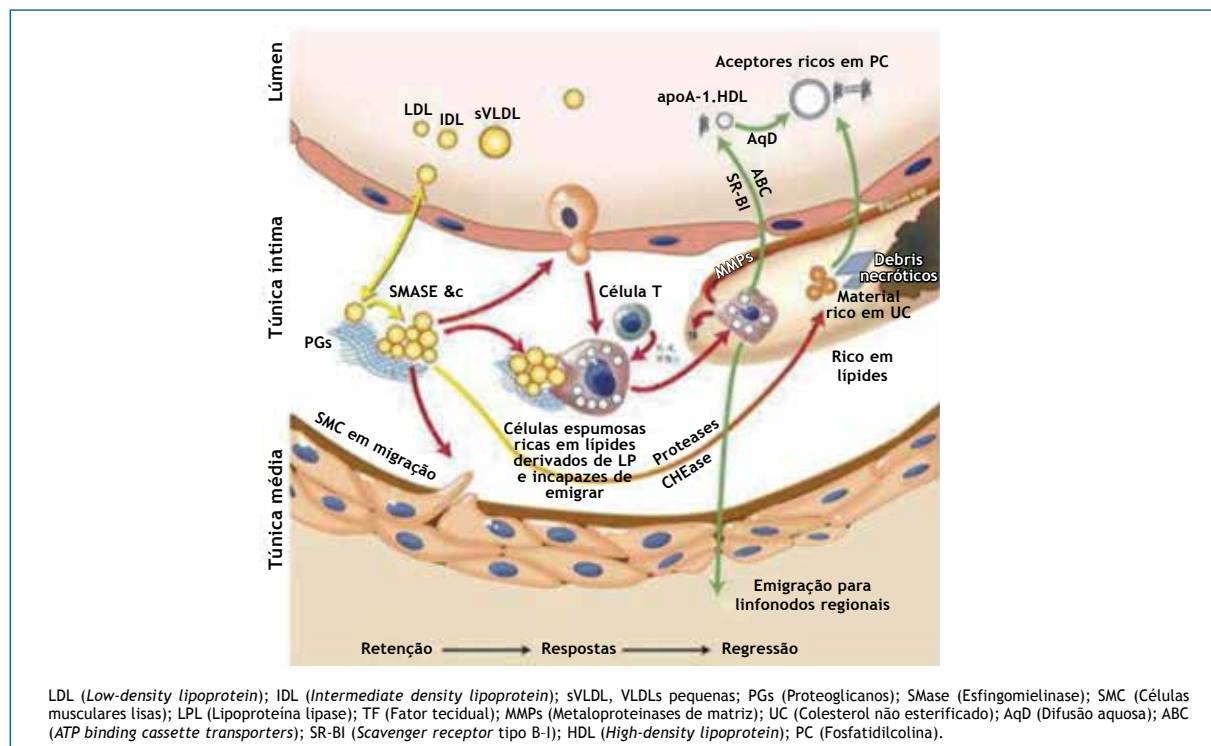


Figura 1. Mecanismos de retenção de LDL, progressão e regressão da placa aterosclerótica. Adaptado de Feig. As setas indicam os mecanismos cruciais da retenção de lipoproteínas aterogênicas contendo apolipoproteína B (ApoB) na parede arterial, processo chave na iniciação da aterosclerose (setas amarelas); as respostas locais às lipoproteínas modificadas e retidas que levam ao crescimento e evolução da placa (setas em vermelho); e o processo de regressão de todos os componentes da placa após reduções robustas do perfil de lipoproteínas plasmáticas, tais como o aumento nas concentrações de mediadores naturais e artificiais do transporte reverso do colesterol (setas em verde)⁹.

tratamento, os níveis de LDL-C foram reduzidos para 60,8 mg/dL, e o volume do ateroma foi reduzido em 6,8%. Ambos os estudos demonstraram que a redução significativa de LDL-C promoveu a redução do volume do ateroma em placas estáveis. A maior eficácia vista no estudo ASTEROID se explica pelos menores valores de LDL-C alcançados e também pelo período mais longo de tratamento. Metanálises de estudos com estatinas demonstraram ainda que, quanto menor o LDL-C e maior o HDL-C alcançados, maior a tendência à regressão da placa¹⁵.

Para modificações no HDL-C com relação à evolução da placa, a infusão de Apo AI Milano comparada com salina em pacientes com síndrome coronária aguda, uma vez por semana durante cinco semanas, demonstrou, no IVUS, redução de 4,2% no volume do ateroma nos pacientes que receberam dose alta ou dose baixa combinados. Porém, não foram observadas diferenças quando comparados o tratamento ativo ao placebo¹⁶. Resultados semelhantes foram obtidos com a HDL reconstituída¹⁷. Houve redução de 3,4% no volume do ateroma comparado com o basal, mas sem diferenças com o placebo. Já no estudo ARBITER, com estatina associada ou não à niacina, aqueles que receberam a niacina apresentaram aumento do HDL-C (18,4%) e melhora da espessura média de carótidas (cIMT)^{18,19}. Por outro lado, o término precoce do estudo AIM-HIGH, também com a niacina, que não demonstrou benefícios quando em associação às estatinas, reduziu o entusiasmo com esse fármaco^{20,21}.

Outra classe de fármacos que aumenta os níveis de HDL-C, os inibidores de CETP (*Cholesteryl ester transfer protein*), foi estudada e, até o momento, não demonstrou benefícios clínicos ou na evolução da aterosclerose. O torcetrapibe, o primeiro inibidor da CETP estudado no ensaio clínico ILLUMINATE, aumentou a mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares, levando à sua descontinuação prematura²². Efeitos ditos *off-target*, como o aumento da pressão arterial e a diminuição de potássio sérico, atribuídos à estimulação da produção de aldosterona, foram postulados. Uma análise *post-hoc* do ILLUMINATE mostrou que os indivíduos que tiveram maiores aumentos de HDL-C ou de ApoAI apresentaram menores taxas de eventos cardiovasculares maiores no grupo torcetrapibe²³. Apesar da falta de resultados com o torcetrapibe, uma análise *post-hoc* do ILLUSTRATE (*Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation*) demonstrou regressão de placa entre os pacientes que alcançaram HDL-C mais alto com o tratamento com torcetrapibe²⁴.

Outros inibidores da CETP, o dalcetrapibe e o evacetrapibe, aumentaram o HDL-C de 30–138%, sem demonstrar efeitos *off-target*²⁵, mas não demonstraram benefício na redução de eventos cardiovasculares. Já o anacetrapibe, inibidor de CETP testado no estudo REVEAL em pacientes com doença vascular prévia, tratados com atorvastatina de alta intensidade, com valores basais de LDL-c de 61 mg/dL, não-HDL-c de 92 mg/dL e HDL-c de 40 mg/dL, reduziu o risco relativo do desfecho primário em 9,1% (IC 95% 0,85-0,97; P=0,004). Os níveis de HDL-c foram 43 mg/dL mais altos do que no placebo, com uma diferença relativa de 104%. A média do não-HDL-c foi 17 mg/dL mais baixa no grupo recebendo anacetrapibe, uma diferença de -18% entre os grupos. No entanto, a redução de eventos observada parece alinhada à metanálise do CTT para valores de não-HDL-c, sugerindo que todo o benefício tenha-se devido à redução do não-HDL-c e não do aumento do HDL-c²⁶.

Inibidores de PCSK9 e regressão da placa

A proproteína convertase subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) reduz a reciclagem do receptor de LDL à superfície hepática,

limitando a remoção de partículas de LDL da circulação²⁶⁻²⁸. Anticorpos monoclonais anti-PCSK9 reduzem as concentrações de LDL-C quando administrados de maneira isolada ou associados às estatinas^{29,30}. Estudos iniciais demonstraram reduções de LDL-C com esses fármacos em combinação às estatinas muito maiores do que as observadas previamente^{29,30}. O estudo GLAGOV (*Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound*) avaliou se a inibição da PCSK9 reduz a progressão da aterosclerose medida pelo IVUS³¹.

O estudo GLAGOV, um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, incluiu 968 pacientes para angiografia coronária. Desses, 480 receberam evolocumabe 420 mg por via subcutânea a cada 4 semanas e os outros 480 receberam placebo. O desfecho primário avaliado foi a variação percentual no volume do ateroma (PAV) medido pelo IVUS entre a semana 78 e o período basal, e o secundário, foi a variação do volume total do ateroma normalizado (TAV), além do percentual de pacientes que apresentaram regressão. Comparado ao placebo, o grupo que recebeu evolocumabe alcançou LDL-C mais baixo (93,0 vs 36,6 mg/dL; diferença de -56,5 mg/dL [IC 95%, -59,7 a -53,4]; P<0,001). Houve aumento do PAV em 0,05% com o placebo e redução de 0,95% com o evolocumabe (diferença de -1,0% [IC 95%, -1,8% a -0,64%]; P<0,001). O TAV normalizado diminuiu 0,9 mm³ com o placebo e 5,8 mm³ com o evolocumabe (diferença de -4,9 mm³ [IC 95%, -7,3 a -2,5]; P<0,001). O evolocumabe induziu a regressão de placa em maior porcentagem de pacientes do que o placebo (64,3% vs 47,3%; diferença de 17,0% [IC 95%, 10,4% a 23,6%]; P<0,001 para o PAV e 61,5% vs 48,9%; diferença de 12,5% [IC 95%, 5,9% a 19,2%]; P<0,001 para TAV).

O estudo concluiu que, em pacientes com doença coronária angiográfica, tratados com estatinas, a adição de evolocumabe comparada ao placebo resultou em maior redução do PAV em 76 semanas de tratamento. Os dados desse estudo se alinharam aos dados de outros estudos que avaliaram a progressão da doença aterosclerótica (Figura 2)³² e foram validados por estudos de desfechos clínicos no FOURIER³³.

Conclusão

A aterosclerose pode ser modificada por tratamentos que reduzam o LDL-C e, aparentemente, quanto menor o valor de LDL-C alcançado, maior o benefício na modificação da placa.

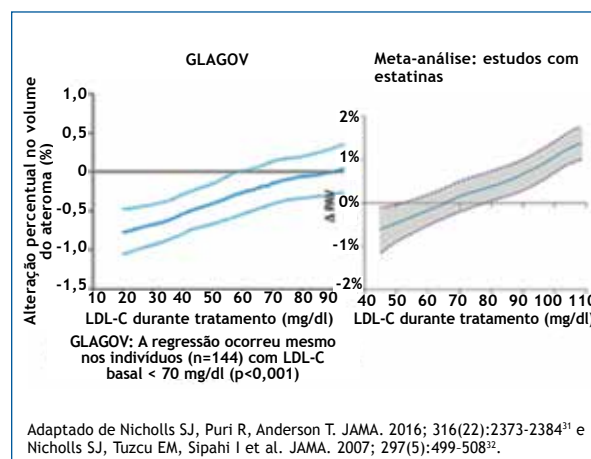


Figura 2. Análise exploratória do LDL-C atingido e alteração no PAV em estudos com estatinas e no GLAGOV com inibidor de PCSK9.

Referências

- Blankenhorn DH, Hodis HN. George Lyman Duff Memorial Lecture. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14:177–92.
- Schell WD, Myers JN. Regression of atherosclerosis: a review. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997; 39:483–96.
- Stein Y, Stein O. Does therapeutic intervention achieve slowing of progression or bona fide regression of atherosclerotic lesions? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:183–8.
- Williams KJ, Werth VP, Wolff JA. Intravenously administered lecithin liposomes: a synthetic antiatherogenic lipid particle. *Perspect Biol Med*. 1984; 27:417–31.
- Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol*. 1977; 86:675–84.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993; 362:801–9.
- Stocker R, Keane JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004; 84:1381–478.
- Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973; 70:1753–6.
- Feig JE. Regression of Atherosclerosis: Insights from Animal and Clinical Studies. *Ann Glob Health*. 2014; 80(1):13–23.
- Ost CR, Stenson S. Regression of peripheral atherosclerosis during therapy with high doses of nicotinic acid. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1967; 99:241–5.
- Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation*. 1993; 87:1781–91.
- Farmer JA, Gotto AM Jr. Dyslipidemia and the vulnerable plaque. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002; 44:415–28. [PubMed: 12077715]
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291:1071–80.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006; 295:1556–65.
- Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. The beneficial effects of raising high-density lipoprotein cholesterol depends upon achieved levels of low-density lipoprotein cholesterol during statin therapy: Implications for coronary atheroma progression and cardiovascular events. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23(5):474-85.
- Nissen SE, Tsumoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(17):2292–300.
- Tardif JC, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297(15):1675–82. [PubMed: 17387133]
- Taylor AJ, Grégoire J, L'Allier PL, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 2002; 106(16):2055–60.
- Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(11): 2243–50.
- Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365(24):2255–67.
- Nicholls SJ. Is niacin ineffective? Or did AIM-HIGH miss its target? *Cleve Clin J Med*. 2012; 79(1):38–43.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007; 357(21):2109–22.
- Barter P. Lessons learned from the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial. *Am J Cardiol*. 2009; 104(10 Suppl): 10E–5E.
- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, Tardif JC, Nissen SE. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis: insights from ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation). *Circulation*. 2008; 118(24):2506–14.
- Barter PJ, Nicholls SJ, Kastelein JJ, Rye KA. Is Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition an Effective Strategy to Reduce Cardiovascular Risk? CETP Inhibition as a Strategy to Reduce Cardiovascular Risk: The Pro Case. *Circulation*. 2015; 132(5):423–32.
- Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003; 34(2):154–156.
- Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of PCSK9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(18):7100–7105.
- Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(3):928–933.
- Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311(18):1870–1882.
- Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014; 370(19):1809–1819.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 316(22):2373–2384.
- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007; 297(5):499–508.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18):1713–1722.

Experiência Atacama

Até onde seus olhos alcançam?

Ana Carolina de Assis
Jornalista

Até onde sua vista é capaz de captar informações visuais? O que você vê agora? Uma parede bem decorada, alguns prédios ao fundo delineando um pedaço de céu? O seu quintal? Pessoas apressadas na rua? Árvores, palmeiras e sabiás camuflados? Inspire profundamente, esteja presente por um segundo e responda: Qual o respiro até o objeto mais distante? Quanto a sua vista pode expandir neste momento e com ela sua respiração e seus pensamentos? Identifique esse limite e dê um palpite: 7m, 500m, 6km? Não importa a distância, apenas observe. Quanto a cidade reserva de céu para ser contemplado? Às vezes temos oportunidade de olhar tudo de cima, assim o céu estará exposto para nossa observação, certo? Seria, se não restasse ainda o excesso de luzes ou a atmosfera densa da poluição. Vamos saltar para um cenário mais favorável. Percorra alguns dias ou anos atrás e responda: Qual o céu mais estrelado que já contemplou na vida? Ou a linha de horizonte mais ampla? Encontre esse cenário. Provavelmente foi em uma área montanhosa distante das movimentações dos grandes centros, ou em uma praia inóspita.

Temos tão pouco ou nenhum contato com o céu que esses momentos de ligação se tornam marcantes a ponto de irem para a caixinha de memórias especiais. Não minimizando a suntuosidade da natureza, brilhando diante da escuridão. Mas, para os nossos antepassados, tal fato era um meio de interpretar a vida na terra, dos grandes feitos da natureza até os afazeres cotidianos, ou mesmo de se transportar pelo mundo.

Perdemos o nosso elo com o céu. Hoje apenas astrônomos, navegantes ou aficionados mantêm uma relação com o universo lá fora. O horizonte, que traz uma sensação tremenda de expansão, nos é revelado em situações quase raras.

O deserto do Atacama, no Chile, traz novos horizontes, literalmente. Difícil conhecer esse lugar e não ser tocado, transformado por ele.

Na imensidão, as perspectivas mudam, os referenciais são questionados. Quanta terra há no mundo, quanta estrela no universo, quanto espaço, quanto oxigênio.

O contraste do lugar desvenda um grande deleite da natureza. Nada de mata abundante. É seco, desértico, ocre. Quilômetros e quilômetros são percorridos, as grandes montanhas parecem próximas, mas os olhos enganam, demoram mais do que a perspectiva para ser alcançada. No Atacama o sol brilha mais. Se espia-

pe pelo retrovisor, verá a imensidão desértica e a poeira levantada pelos pneus. O movimento do carro nos embala, alcançamos uma montanha e então notamos que adentramos a primeira camada. Visto de longe, parece um quadro. E, quando nos aproximamos, surge o relevo, e há outras sobreposições de montanhas e vulcões à frente em pura nuance ocre. Passam alguns jardins de cactos e a estrada segue. O céu é límpido, azul imenso, sem interferências, sem nuvens passageiras ou densas, brancas ou cinza, é só azul do começo ao infinito. O pulmão se expande, a altitude torna-se notável, a respiração presente. Em algum momento, sem se dar conta da grandiosidade do lugar, se questiona fugazmente: será apenas isso? Terra, ocre, cactos, poeira, azul, céu, ar, sede... O pensamento se esvai quando surge uma família de lhamas exibindo o pescoço curioso e orelhas empinadas nas margens da estrada. Você percorre. O pensamento amplia. A claridade chega a inebriar. O tempo não é mais medido. Em algum momento, difícil dizer qual, quando não se espera mais, a abundância acontece. Naquele ponto em que a sincronia se apresenta e cada coisa parece estar exatamente onde deveria, no seu ritmo, a abundância acontece. No contraste, a natureza oculta se revela. Uma laguna na seca imensidão, envolta em relva rasteira dourada, como brilha! Cercada de pequenas montanhas, protegida do resto do mundo, do homem, de todas as coisas, é turquesa forte, gélida e cintilante, com elegantes flamingos de penugem cor de rosa. Cada detalhe carrega uma nitidez que faz cravar na memória, como uma pintura. Os olhos contornam e redesenham a paisagem. Tamanho é a nitidez compassada que, por uma fração de segundo, entendemos como a obra foi construída.

O sol se põe, as luzes se transformam, as cores mudam, e você com elas.

Quando não há lua, as baixas temperaturas noturnas perdem para o encantamento das estrelas. Conhecemos a imagem de Saturno, vimos seus famosos anéis por imagens inúmeras vezes, mas nada substitui a experiência da observação visual. O universo se abre diante dos nossos olhos. É espetacular, a contemplação a olho nu. E observações com telescópios aproximam o homem dos fascinantes cantos do universo, como satélites naturais, planetas, aglomerados de estrelas e galáxias. Lembra-se daquele céu do passado? O mais bonito que já contemplou na vida? Vai continuar especial na memória, mas com certeza em segundo lugar. E o horizonte terá nova dimensão.

DESTAQUE



O Deserto do Atacama, no Chile, é um dos melhores pontos de visualização de corpos celestes na Terra. Um dos desertos mais secos e um dos mais altos do mundo são condições climáticas e geográficas que proporcionam uma atmosfera límpida durante praticamente todo o ano. Raramente chove na região, pois as correntes marítimas do Oceano Pacífico não conseguem passar para o deserto por causa de sua altitude. Assim, as nuvens úmidas evaporam antes de chegar ao deserto. O cenário perfeito abriga um dos maiores projetos astronômicos do mundo, o observatório ALMA - *Atacama Large Millimeter Array**, construído a mais de 5.000 metros de altitude. Para os viajantes que querem uma experiência excepcional, há um pequeno observatório que oferece *tour* astronômico. São guiados em inglês, francês e espanhol, com direito a chocolate quente e telescópios modernos, já que foi idealizado por um astrônomo francês que se apaixonou pelo local.

O pequeno vilarejo de San Pedro de Atacama é a base para conhecer o deserto. A região é vasta e os pontos de visitas são muitos. A sugestão é ficar cerca de 6 dias. Entre os dias de chegada e partida, serão 4 jornadas inteiras para explorar o lugar. Há incríveis hotéis de luxo exóticos. Nesse caso, já oferecem todos os passeios e refeições, basta desfrutar. Uma ótima alternativa é se hospedar no centro e ir até uma agência de turismo local, reservar os passeios escolhidos e aproveitar a noite para passear no centrinho e conhecer o Adobe, restaurante excelente. Com uma bela fogueira no centro e pratos bem elaborados com ingredientes

locais, fica na via principal do vilarejo, que se chama Caracoles. O passeio é agradável e o acesso é reservado para pedestres.

Entre os diversos passeios estão: *Valle de La Luna* e *Valle de La Muerte*; *Salar de Atacama* e *Salar de Tara*; *Geysers del Tatio*; *Lagunas Altiplánicas*; *Termas de Puritama*. Os passeios saem do centro, não é recomendado alugar um carro e se arriscar sem um guia local. Os pontos são distantes, muitas vezes é preciso sair da estrada e adentrar o deserto para chegar nas paisagens, sem falar que os carros são *off-road*.

Para aproveitar melhor esse destino de aventura, vale se preparar fisicamente, com caminhadas diárias durante os três meses que antecedem a viagem. A idade não importa, o Atacama é um destino para todos, de fotógrafos, historiadores a apaixonados por esportes radicais. Mas, se optar por investir no preparo, poderá se aventurar por montanhas mais altas, *trekkings*, cavalgadas e passeios de bicicleta. Outra vantagem de estar com boa disposição e saúde é apresentar mais resistência aos efeitos da altitude. A dica é perguntar para o guia a altitude de cada passeio e fazer primeiro aqueles de menor altitude. E ir subindo gradativamente para o corpo se acostumar. *Valle de La Luna*, *Valle de La Muerte* e *Salar de Atacama* estão em altitudes próximas de 2500m sobre o nível do mar e são bons passeios para o começo da viagem.

Lembre-se, vá devagar nas caminhadas para não passar mal por conta da altitude. O efeito do álcool se potencializa, então, "*despacito en el vino*", beba água e não coma nada muito pesado.

San Pedro funciona em dólares, faça a conversão no Brasil e vá preparado. Pesquise um pouco antes de organizar a mala, as temperaturas podem oscilar na mesma época com sol intenso durante o dia e temperaturas quase extremas ao anoitecer. Tudo é muito rústico e há a poeira seca do deserto, por isso, liberte-se do supérfluo, pense na praticidade; mochila, tênis apropriado, boné, meias, blusa térmica, roupas de banho e óculos de sol. Colírio e protetor labial também são indicados.

Último item, mas não menos importante: máquina fotográfica ou celular bem carregado. Com tamanha beleza, até os mais avessos à imagem ficarão maravilhados e entusiasmados para sair na foto. Estonteante, fabuloso, inesquecível! Deserto do Atacama no Chile é um universo à parte.

*O ALMA é formado por 66 antenas, 54 com doze metros de diâmetro e outras doze com sete metros, que podem operar em conjunto e funcionar como um único e imenso radiotelescópio. A aliança entre Europa, Estados Unidos, Taiwan, Japão e Chile arrecadou cerca de US\$1,4 bilhão para viabilizar o projeto. O foco do observatório é a astronomia submilimétrica, linha que observa ondas que ficam entre o infravermelho e as micro-ondas no espectro eletromagnético. Nessa faixa, os astrônomos conseguem observar berçários de estrelas e o núcleo de nuvens escuras, com o objetivo de entender o processo de formação dos astros. Além disso, as observações também tentam determinar os mecanismos de formação e evolução das galáxias.

Serviço:

Agência de passeios - Maxim Experience

Tel: +56 55 2424724/ +569 92134560 / +569 99403187

e-mail: maximexperience@hotmail.com

Tour astronômico - Space Observatory Tel: +56 (55) 2566278/

+56 (9) 98178354 e-mail: infoSPAMFILTER@spaceobs.com

Indapen SR

indapamida

O controle efetivo em qualquer estágio da HA.¹

A INDAPAMIDA É MAIS POTENTE QUE A HCTZ EM DOSES HABITUAIS (REDUZ A PAS ATÉ 54% MAIS DO QUE A HCTZ)²



TECNOLOGIA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA²⁻⁴



INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: antiarrítmicos de Classe I. **CONTRAINDICAÇÃO:** hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

INDAPEN® SR (indapamida). Registro MS n.º 1.0525.0017. Medicamento Similar Equivalente ao Medicamento de Referência. **USO ORAL. USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE.** **Composição, forma farmacêutica e apresentação:** cada comprimido contém 1,5 mg de indapamida. Embalagem com 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada. **Indicações:** hipertensão arterial essencial. **Contraindicações:** hipersensibilidade às sulfonamidas ou a qualquer componente da fórmula; insuficiência hepática ou renal grave; encefalopatia hepática; hipocalcemia. É contraindicado para crianças. **Precauções e advertências:** contém lactose. Em caso de insuficiência hepática, o diurético deve ser suspenso imediatamente. O risco de hipocalcemia deve ser previsto em idosos e/ou desnutridos e/ou polimedicados, cirróticos portadores de edemas e de ascite, coronarianos, portadores de insuficiência cardíaca e portadores de QT prolongado. Os diuréticos tiazídicos podem causar hipercalcemia transitória e hiponatremia. Nos pacientes hiperuricêmicos, a tendência de ocorrer crises de gota pode aumentar. Se reações de fotossensibilidade ocorrerem, é recomendável suspender o tratamento. Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas pode estar diminuída se houver queda da pressão arterial. Pode dar reação positiva em exame antidoping. **Gravidez e lactação:** a administração de diuréticos deve ser evitada durante a gravidez e nunca ser utilizado para o tratamento de edemas fisiológicos da gravidez. O aleitamento é desaconselhado. **Interações medicamentosas:** lítio e medicamentos antiarrítmicos e causadores de "torsades de pointes" (astemizol, bepridil, eritromicina IV, halofantrina, pentamidina, sultoprida, terfenadina, vincamina), alguns antipsicóticos, inibidores da ECA, AINEs e salicilatos, diuréticos hipercalcemiantes, metformina, contraste iodado, antidepressivos tricíclicos, sais de cálcio, ciclosporina e tacrolimus, anfotericina B (via IV), glicocorticóides, tetracosactídeo, laxativos. **Reações adversas:** as mais comuns são: afecções cutâneas de hipersensibilidade, alterações gastrointestinais, hipocalcemia, hiponatremia, hiperuricemia, hiperglicemia e hipotensão ortostática; muito raramente pode ocorrer trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, aplasia de medula e anemia hemolítica. Alterações cardíacas e encefalopatia hepática podem ocorrer. **Posologia:** 1 comprimido ao dia, preferencialmente de manhã. O aumento da dose não aumenta seu efeito anti-hipertensivo, mas aumenta a ação diurética. É eficaz apenas quando a função renal é normal ou minimamente aumentada. Em idosos monitorar função renal e eletrólitos, ajustar a dose se necessário. **(Mai 15). VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** **Referências:** 1. 7ª DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 107, Nº 3, Supl. 3, Setembro 2016 2. Roush GC, et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone. Antihypertensive and Metabolic Effects. Hypertension. 2015;65:1041-1046. 3. Bula Clorana. 4. Bula do Produto.

5 INDICAÇÕES QUE MERECEM SUA PRESCRIÇÃO¹⁻⁶

rosucor[®] rosuvastatina cálcica



A **rosuvastatina do coração**, com eficácia comprovada na redução de LDL-c.⁷⁻⁹



Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Interação medicamentosa: antagonista da vitamina K.

Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula. **Interação Medicamentosa:** antagonista da vitamina K. **ROSUCOR[®]** (rosuvastatina cálcica). **Registro MS nº 1.0525.0043. Medicamento Similar Equivalente ao Medicamento de Referência.**
USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS. Composições, Forma farmacêutica e Apresentações: Rosucor[®] 10 mg: cada comprimido contém 10 mg de rosuvastatina; embalagem com 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos e sulcados. Rosucor[®] 20 mg: cada comprimido contém 20 mg de rosuvastatina; embalagem com 30 ou 60 comprimidos revestidos. **Indicações:** como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios for inadequada. **Em pacientes adultos:** com hipercolesterolemia é indicado para: redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumento do HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia combinada (mista) (Fredrickson tipos Ila e IIb). ROSUCOR[®] também diminui ApoB, não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, e as razões LDL-C/HDL-C, Ctotal/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nestas populações. Tratamento da hipertriglicidemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV). Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como um adjuvante à dieta e a outros tratamentos de redução de lipídios (por ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes. Retardar ou reduzir a progressão da aterosclerose. **Em crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade:** é indicado para redução do colesterol total, LDL-C e ApoB em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH). **Contraindicações:** para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula; com doença hepática ativa; durante a gravidez, na lactação e a mulheres com potencial de engravidar, que não estão usando métodos contraceptivos apropriados. **Gravidez:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. **Precauções e advertências:** cautela em pacientes que consomem grandes quantidades de álcool, com história de doença hepática, com miopatia, miopatia ou rabdomiólise, que estejam recebendo ciclosporina, genfibrozila, ácido nicotínico, antifúngicos (do grupo azóis) e macrolídeos, em pacientes com insuficiência renal, com hipotireoidismo e em idosos. Assim como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foi observado aumento dos níveis de HbA1c e da glicose sérica e em alguns casos, estes aumentos podem exceder o limiar para o diagnóstico do diabetes, principalmente em pacientes com alto risco de desenvolvimento do diabetes mellitus. Deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância à lactose. **Interações medicamentosas:** varfarina/antagonistas da vitamina K, inibidores da protease, ciclosporina, fenofibratos e genfibrozila, antiácidos. **Reações Adversas:** geralmente é bem tolerado e as reações geralmente são leves e transitórias. As mais comuns são: cefaleia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náuseas e dor abdominal. Foram observados, em pequeno número, casos de aumento de transaminases hepáticas, CK, HbA1c e proteinúria. **Posologia:** pode ser ingerido a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação. Comprimidos de 10 mg podem ser partidos, os de 20 mg não devem ser partidos. A faixa de dose recomendada é de 10 mg a 40 mg, administrados por via oral, em dose única diária, a qualquer hora do dia, com ou sem alimento. A dose máxima diária é de 40 mg. A dose deve ser individualizada de acordo com a meta da terapia e a resposta do paciente. A maioria dos pacientes é controlada na dose inicial. Entretanto, se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 2 a 4 semanas. **Adultos:** hipercolesterolemia primária (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), dislipidemia mista, hipertriglicidemia isolada e tratamento da aterosclerose; a dose inicial habitual é de 10 mg uma vez ao dia. Para pacientes com hipercolesterolemia grave (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), ou aqueles que necessitem meta agressiva de redução de LDL-c, pode-se considerar uma dose inicial de 20 mg. **Hipercolesterolemia familiar homozigótica:** recomenda-se uma dose inicial de 20 mg uma vez ao dia. **Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos:** para hipercolesterolemia familiar heterozigótica, dose de 5 a 20 mg ao dia, e a dose deve ser apropriadamente titulada. Para hipercolesterolemia familiar homozigótica a experiência é limitada a um pequeno número de pacientes (idade igual ou maior que 8 anos). **Populações Especiais:** - **Idosos:** a faixa de doses habitual - **Pacientes com insuficiência renal:** a faixa de doses habitual se aplica a pacientes com insuficiência renal de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave, a dose não deve exceder 10 mg uma vez ao dia. - **Pacientes com insuficiência hepática:** a faixa habitual de doses se aplica a pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Foi observado aumento da exposição sistêmica à rosuvastatina em pacientes com insuficiência hepática grave; portanto, o uso de doses superiores a 10 mg deve ser cuidadosamente considerado. **Raça:** tem sido observada uma concentração plasmática aumentada de rosuvastatina em asiáticos, devendo ser considerada uma dose inicial de 5 mg. O aumento da exposição sistêmica deve ser levado em consideração no tratamento de pacientes asiáticos cuja hipercolesterolemia não é adequadamente controlada com doses diárias de até 20 mg. **Terapia concomitante:** O risco de miopatia é maior quando rosuvastatina é administrada concomitantemente com medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática da rosuvastatina, por exemplo, a ciclosporina e alguns inibidores da protease. Em situações que a coadministração é inevitável, o benefício, o risco e o ajuste de posologia devem ser cuidadosamente considerados. **(Ago 15) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Referências bibliográficas: 1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. "Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol 2013; 101 (4 Supl.):31-22. 2. Jones PH, et al: STELLAR Study Group. "Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses" (STELLAR Trial). Am J Cardiol. 2003;93(2):152-160. 3. Stone NJ, et al. "2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." J Am Coll Cardiol 2013. 4. Close-up, Marco 2017. 5. Anand S K. An Open Label, Randomised, 2-Period, 2-Treatment, 2-Sequence, Crossover, Single-Dose Bioequivalence Study of Rosuvastatin Calcium 20 mg tablet (Test formulation; Torrent Pharmaceuticals Ltda., India) versus Crestor 20 mg tablet (Reference formulation; AstraZeneca do Brasil Ltda) in Healthy Human Volunteers under Fasting Conditions. Study Code: PK-08-061. Bio Evaluation Center, Torrent Pharmaceuticals Limited. 6. Revista ABC Farma. Abril 2017. 7. Strandberg TE, Feely J, Sigurdsson EL. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label, comparison of the effects of rosuvastatin 10mg/d and atorvastatin 10mg/d in high-risk adults: A DISCOVERY Study. Clinical Therapeutics. 2004; 26(11):1821-34. 8. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol. 2003; 93(2):152-160. 9. Fonseca FH. Farmacocinética das Estatinas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2005; 85(Supl):V9-14.

f /torrentbrasil
@torrentbrasil
www.torrent.com.br
www.torrentonline.com.br

 **torrent**
PHARMA

 **SAT** www.torrent.com.br
0800-770-8818
Serviço de Atendimento Torrent