

Editorial

Infarto do miocárdio em adultos jovens: tema de interesse científico

O informativo **cárdiolípides** traz mais um assunto de interesse para a comunidade médica. Trata-se da genética aplicada à cardiologia, especialidade do entrevistado desta edição, Dr. Marcelo Ferraz Sampaio que relata além das informações do estudo sobre a ocorrência de infarto do miocárdio em adultos com menos de 40 anos, importantes inovações na tecnologia para realização de exames cardiológicos e as relações perigosas entre lípidos e genética.

Na seção de notícias, leia algumas dicas de como melhorar a alimentação das crianças – o hábito de comer adequadamente deve começar desde cedo.

Na seção de Educação Médica Continuada o

destaque é o tema sobre Reposição Hormonal e Doença Cardiovascular.

Saiba tudo sobre o estudo ASTEROID, que traz relevantes informações sobre o uso de estatina de alta potência na regressão da aterosclerose coronária.

Boa leitura e até a próxima edição!

José Paulo Novazzi

Diretor de Comunicação do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Marcelo Chiara Bertolami

Presidente do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Diretoria do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente – **Dr. Marcelo Chiara Bertolami**

Vice-presidente – **Dr. Wilson Salgado**

Diretor Científico – **Dr. Andrei Sposito**

Diretor Administrativo – **Dr. José Rocha Faria Neto**


Diretor Financeiro – **Dr. Dikran Armaganijan**

Educação Continuada – **Dr. Carlos Roberto Martins Rodrigues Filho**

Comunicação – **Dr. José Paulo Novazzi**

Relações Internacionais – **Dr. Emílio Noriguchi**

Relações com a América Latina – **Dr. Hermes Toros Xavier**

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



Estudo da genética ajuda a tratar as doenças cardiovasculares



O entrevistado desta edição de **cárdiolípides** é o cardiologista Marcelo Ferraz Sampaio, doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e médico do Laboratório de Biologia Molecular do Instituto Dante Pazzanese. Nesta entrevista, Dr. Sampaio fala do trabalho sobre a incidência de infarto do miocárdio na faixa jovem da população, envolvendo estudos genéticos e outros assuntos atuais, revelando importantes informações a respeito de pesquisas de última geração, que envolvem a área de genética aplicada à cardiologia.

cárdiolípides - Como começaram os estudos que se destacaram no Congresso Mundial de Patologia Molecular?

Dr. Sampaio - Tudo começou em 1998, quando, de forma pioneira no Instituto Dante Pazzanese, iniciamos o estudo da genética associada às doenças cardiovasculares. Naquela época havia dificuldade em encontrar equipamentos para que pudéssemos ter um estudo efetivo. Mas

com o estímulo e o apoio de professores da Universidade de São Paulo, principalmente da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, por intermédio do professor Mário Hirata, conseguimos seguir adiante. Começamos a publicar os primeiros estudos e a apresentá-los em congressos, sob a forma de tema livre. Já vinhamos acompanhando pacientes

com infarto com idade abaixo dos 40 anos, e, depois de uma pesquisa ampla, resolvemos acoplar nossa experiência com a parte genética. Isso resultou no estudo que ganhou um prêmio internacional em junho de 2005, no Congresso Mundial de Patologia Molecular, com a pesquisa sobre infarto em adultos jovens relacionado com a genética.

cárdiolípides - Qual a importância dos trabalhos desenvolvidos na área de lípidos e genética?

Dr. Sampaio - Obviamente a genética tem amplitude universal. Exceto alguns traumas, todas as doenças podem ser explicadas por ela, incluindo as dislipidemias. Nessa área houve vários estudos publicados, envolvendo as mutações dos receptores do LDL e na lipase lipoprotéica, análises de ApoA1 e ApoA2 e de polimorfismos da lipoproteína A. Foram estudos pioneiros, feitos no início da nossa trajetória no campo genético. Analisamos polimorfismos isolados, com resultados apresentando reduzido significado em relação à população estudada. Mas, naquela época, ainda estávamos descobrindo a genética. À medida

que avançamos, observamos que deveríamos ter feito as pesquisas com associações maiores entre outros genes e polimorfismos mais amplificados para que pudéssemos obter resultados mais significantes. Um exemplo disto é um estudo que obteve grande aceitação e que será publicado na *Molecular Genetics and Metabolism*, que associa a obesidade com a mutação do gene da leptina, o primeiro desse gênero feito em brasileiros. Nesse trabalho, foram estudadas as mutações associadas ao gene que poderiam induzir a obesidade e aumentar o risco cardiovascular. Também estamos iniciando um estudo sobre diabetes, com grande importância para as dislipidemias. Nesse trabalho avaliaremos numerosos polimorfismos a partir de uma coleta de sangue, e realizaremos biópsias de tecido subcutâneo dos pacientes para cultura de células onde serão analisadas as expressões destes genes. Esse é o estudo mais recente na área de lípides.

cárdiolípides-Qual é a relação entre o endotélio e os lípides?

Dr. Sampaio - O endotélio é diretamente associado aos lípides. Existe uma ligação da lesão endotelial com o processo de aterosclerose, principalmente

quando observamos que o endotélio participa diretamente do processo de oxidação das LDL, que, oxidadas, podem induzir as células vasculares a produzir citocinas, promovendo assim o recrutamento de monócitos e sua migração através da parede arterial. Além disso, as LDL oxidadas ligam-se a receptores específicos, designados receptores removedores, na superfície dos macrófagos, onde elas são “ingeridas” e contribuem para a formação das células espumosas. Uma vez formadas, as LDL oxidadas exercem uma série de efeitos pró-ateroscleróticos, como a indução do acúmulo de colesterol nos macrófagos e o estímulo à produção endotelial de moléculas de adesão de leucócitos, citocinas e fatores de crescimento, que podem afetar a função endotelial, regular a proliferação de células musculares lisas, além de participar da degradação do colágeno e da trombose. Outra influência prejudicial das LDL oxidadas na função endotelial é sua capacidade de reduzir a vasodilatação endotélio dependente, por inibição da atividade de óxido nítrico sintase e conseqüente redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, além de aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO).

cárdiolípides- Quais os resultados do estudo sobre o infarto em pessoas com menos de 40 anos de idade?

Dr. Sampaio - O que nos intrigava era saber o porquê do infarto em pessoas mais jovens. Algumas peculiaridades aumentavam esse questionamento: o Brasil tem uma das maiores estatísticas de infarto em pessoas abaixo dos 40 anos, de forma inexplicável. Tais estatísticas vêm aumentando com o passar dos anos. Ou seja, estar diante de alguém jovem e com infarto passa a ser algo razoavelmente frequente. Desenvolvemos um estudo no qual houve análise da função endotelial através do ultra-som de artéria braquial, e correlacionamos cada passo dessa função com a produção do óxido nítrico. Analisando a parte genética e correlacionando também com as características bioquímicas, a surpresa foi encontrar, inicialmente, um alto índice de pacientes com HDL-C e ApoA1 baixos e níveis elevados ou maiores que o normal de colesterol total, ApoB, LDL-C, triglicérides, glicemia, ácido úrico e fibrinogênio. Ou seja, todos esses pacientes apresentavam características associadas as dislipidemias que poderiam sugerir algum desequilíbrio metabólico. Nós tentamos avaliar se esse desequilíbrio ocorreria por alteração da função endotelial estudando a vasodilatação da artéria braquial.



Principais resultados do estudo sobre infarto em pessoas jovens

	Grupo Controle	Grupo IAM	p
Colesterol (mg/dL)	185,8 +- 42,9	210,7 +- 51,3	< 0,0001
HDL (mg/dL)	55,2 +- 14,6	45,1 +- 13,0	< 0,0001
ApoA1 (mg/dL)	145,5 +- 25,3	125,2 +- 25,9	< 0,0001
LDL-C (mg/dL)	111,1 +- 37,0	130,4 +- 41,7	< 0,0001
Apo-B (mg/dL)	85,9 +- 22,6	106,3 +- 26,6	< 0,0001
Triglicérides (mg/dL)	95,5 +- 45,4	179,8 +- 104,4	< 0,0001
Glicemia (mg/dL)	91,3 +- 9,7	110,4 +- 51,6	< 0,0001
Ácido úrico (mg/dL)	5,2 +- 1,3	6,2 +- 1,8	< 0,0001
Leucócitos (n/mm ³)	6270 +- 1,720	7.320 +- 2.120	< 0,0001
PAI-1 (U/mL)	7,7 +- 6,7	18,5 +- 11,1	< 0,0001
Fibrinogênio (mg/dL)	270,2 +- 70,8	317,6 +- 87,3	< 0,0001
PCRus (mg/dL)	0,47 +- 1,65	0,37 +- 0,58	= 0,397

Tabela 1 – Dados bioquímicos e hematológicos dos grupos controle e IAM

Variável	Sexo		p
	Masculino	Feminino	
Triglicérides	148,8 +- 97,1	119,2 +- 25,6	< 0,0256
HDL-C (mg/dL)	48,3 +- 14,2	53,6 +- 15,2	< 0,066
Apo A1 (mg/dL)	132,4 +- 25,7	141,00 +- 30,6	< 0,0280
Fibrinogênio (mg/dL)	284,9 +- 75,4	317,9 +- 95,00	< 0,0101

Tabela 2 – Variáveis que apresentam diferença significativa entre homens e mulheres

cárdiolípides - Há alguma novidade nos aparelhos usados no diagnóstico da disfunção endotelial?

Dr. Sampaio - À medida que realizamos exatamente 250 estudos de artéria braquial para essa tese observamos que, apesar de o exame ser feito com um protocolo muito

rigoroso e ser hoje um recurso propedêutico para pesquisa, a realização técnica é muito difícil e com um tempo bastante prolongado. Hoje existe um aparelho de rápida observação da função endotelial através da leitura digital. Esse equipamento será testado em um grupo de pacientes portadores

de disfunção endotelial, e o trabalho, comparado com o ultrassom de artéria braquial. Com um aparelho de fácil execução, onde a função endotelial fica pronta em 15 ou 20 minutos, poderemos difundir o exame e usá-lo para beneficiar pacientes, principalmente no campo da medicina preventiva.

Pacientes fumantes apresentam concentrações de fibrinogênio maiores que os não-fumantes (321,4 +- 88,7 mg/dL vs. 272,6 +- 71,5 mg/dL, respectivamente; p < 0,0001). A mesma análise em relação à presença do tabagismo foi realizada para a média dos valores do PAI-1, que não diferiram entre fumantes e não-fumantes (18,8 +- 10,9 U/mL vs. 16,6 +- 12,1 U/mL, respectivamente; p = 0,06).

Entrevistado:

Dr. Marcelo Ferraz Sampaio Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Chefe do Laboratório de Biologia Molecular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Tema:

Terapia de Reposição Hormonal e Doença Cardiovascular

Questões:

- 1. A terapia de Reposição Hormonal pode ser introduzida em pacientes com doença aterosclerótica coronariana?**
- 2. Em relação a pacientes sem coronariopatias o que dizem os estudos sobre Terapia de Reposição Hormonal?**
- 3. Qual o impacto das estatinas na prevenção de doença coronária na mulher?**

Respostas do Dr. André Arpad Faludi na próxima edição.

Alerta para as dietas pobres em Carboidratos

O baixo consumo de carboidratos e gorduras é, certamente, expediente necessário aos que desejam emagrecer. No entanto, a dieta que limita os carboidratos pode, de acordo com um artigo publicado na revista da Associação Médica Americana, provocar

aumento do colesterol total e, especificamente, do LDL-C. Os pesquisadores afirmam que esse tipo de alimentação leva a maior consumo de proteína e gordura, causando efeitos preocupantes no nível de colesterol e no sistema cardiovascular.

Condicionamento físico: mais benefícios à saúde

Andar de bicicleta, puxar peso, fazer abdominais... Tudo isso pode significar saúde. A atividade física é imprescindível a quem deseja melhorar o estado geral de organismo, tanto do corpo quanto da mente. Quanto mais a idade avança, mais nos tornamos sedentários e isso só contribui para a ocorrência de doenças e para que os indivíduos mais propensos desenvolvam um quadro de depressão.

Por essa razão, está se tornando cada vez mais comum a presença dos atletas da terceira idade nas academias de ginástica. Nunca é tarde para desenvolver técnicas que preservem a saúde e tragam mais qualidade de vida à rotina diária. E, do ponto de vista mental, exercícios físicos podem proporcionar maior integração social e fazer com que as pessoas gostem mais de si próprias.

Em qualquer idade, um bom condicionamento físico mantém os indivíduos longe do estresse,

além de melhorar a capacidade cardiovascular e trazer novo ânimo. Uma boa avaliação médica pode auxiliar na definição do exercício mais adequado, mas a indicação vale para todas as idades: mexa-se!



Alimentação saudável começa na infância

Cores, formatos, sabores... Vale tudo para conquistar o paladar infantil. Só não vale o excesso de doces e guloseimas.

Na hora das refeições, não adianta lutar nem chantagear. É preciso ser firme e escolher alimentos que contribuam para a saúde e para o crescimento das crianças. No entanto, nem sempre é simples alterar o hábito de se alimentar com salgadinhos, refrigerantes e doces. Por isso, o ideal é não radicalizar e procurar negociar a melhor maneira para a ingestão de legumes, frutas e verduras, também.

Cabem aqui algumas dicas:

- Pratos coloridos chamam a atenção. Abuse dos legumes e vegetais diariamente.
- Salada de frutas é um bom substituto de sobremesas ricas em calorias.
- Inclua fibras e derivados de leite no cardápio matinal.
- Procure não oferecer guloseimas em substituição de uma refeição principal. Deixe para alimentar a criança no momento em que ela demonstrar estar com fome.

EFEITO DA TERAPIA COM ESTATINA DE ALTA POTÊNCIA NA REGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE CORONARIANA – O ESTUDO ASTEROID

Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM et al., em nome dos investigadores do ASTEROID

Treze de março de 2006 passou a ser uma data marcante na história do conhecimento da doença aterosclerótica: o Dr. Nissen apresentou, na 55^a Sessão Científica Anual do American College of Cardiology, um estudo com importantes implicações na compreensão da fisiopatologia e do tratamento da doença arterial coronariana – o estudo ASTEROID.

Temos acompanhado, nos últimos 20 anos, estudos com terapias hipolipemiantes que buscaram reduzir a mortalidade e a morbidade da doença coronariana através da redução da progressão da aterosclerose subjacente. Em sua maioria, esses estudos, envolvendo basicamente a classe das estatinas, demonstraram que se poderia reduzir a progressão dessa patologia.

Estudos de imagem também procuraram analisar os efeitos das terapias redutoras de lípidos na evolução da aterosclerose, a princípio por angiografia coronariana quantitativa ou ultra-som das artérias carótidas. Mais recentemente, a ultra-sonografia intravascular (USIV) tem se mostrado uma abordagem relevante na avaliação da aterosclerose coronariana, à medida que proporciona uma metodologia precisa e reprodutível na determinação da extensão da aterosclerose.

De acordo com o Dr. Nissen et al., nenhum dos estudos prévios que utilizou avaliações rigorosas da USIV havia demonstrado, de forma convincente, regressão da extensão da doença aterosclerótica.

Assim, o estudo ASTEROID foi desenhado com o objetivo de analisar os efeitos da terapia de alta potência através das avaliações do USIV na progressão da doença coronariana, de forma prospectiva, aberta e com os desfechos cegos. Os objetivos primários eram a alteração no volume percentual do ateroma (VPA) e no volume nominal do ateroma no segmento de 10 mm mais afetado. A variável de eficácia secundária foi a alteração no volume total do ateroma (VTA) normalizado em toda a artéria.

Cinquenta e três centros nos Estados Unidos, Canadá, Europa e Austrália recrutaram pacientes com idade superior a 18 anos que tivessem indicação clínica

de realizar angiografia coronariana, com, no mínimo, uma obstrução com mais de 20% de estreitamento do diâmetro do lúmen em qualquer artéria coronariana. O vaso-alvo a ser estudado pela USIV não deveria ter sido submetido a angioplastia prévia nem ter mais de 50% de estreitamento em um segmento com, no mínimo, 40 mm de comprimento. Nenhum dos pacientes havia recebido estatina por mais de três meses no ano anterior e aqueles que receberam algum agente hipolipemiante nas quatro semanas prévias passaram por um período de washout de quatro semanas antes da inclusão. Foi permitido qualquer valor de LDL-C; porém, os pacientes com triglicérides ≥ 500 mg/dL ou diabetes mal controlada (hemoglobina glicada $\geq 10\%$) foram excluídos.

Durante o período de tratamento de 24 meses, 507 pacientes receberam rosuvastatina 40 mg/dia e foi considerado eticamente inaceitável pelos autores que esse grupo de alto risco fosse randomizado para receber tratamentos de baixa intensidade. A cada três meses, verificou-se o perfil lipídico, sendo realizadas as avaliações pelo USIV no início e no fim do estudo, entre 18 e 24 meses. O exame das imagens obtidas ocorreu no final, em pares, de forma cega e randomizada.

Um total de 349 pacientes realizaram as avaliações pelo USIV iniciais e no fim do tratamento. Dos 158 pacientes não incluídos na análise pelo USIV, 14 foram perdidos de acompanhamento; dois, retirados a critério dos investigadores; três por violações do protocolo; 32 pacientes retiraram o consentimento informado; 63 saíram devido a eventos adversos; e 11 por outras razões. Trinta e três pacientes não tiveram seu USIV analisado no fim do estudo, em que 13 não realizaram o USIV final e 20 tinham exames de USIV não-avaliáveis.

A Tabela 1 resume os valores laboratoriais dos pacientes que completaram o estudo. A média do LDL-C obtida com o tratamento foi de 60,8 mg/dL, o que representa uma redução de 53,2% em relação ao valor inicial. Importante ressaltar que 75% dos pacientes atingiram médias de LDL-C abaixo de 70 mg/dL. As de HDL-C tiveram elevação de 14,7% em relação às iniciais.

Alteração percentual, média dos mínimos quadrados (IC de 95%)*	
Colesterol total, mg/dL	-33,8%
LDL-C, mg/dL	-53,2 %
HDL-C, mg/dL	+14,7%
Triglicérides, mg/dL	-14,5%
Apolipoproteína B100, mg/dL	-41,5%
Apolipoproteína A-1, mg/dL	+8,9%
Razão apolipoproteínica B/A-1	-45,6%
Razão LDL-C/HDL-C	-58,5%
Colesterol não-HDL-C, mg/dL	-47,2%

Tabela 1. Resultados dos exames laboratoriais (N=346)

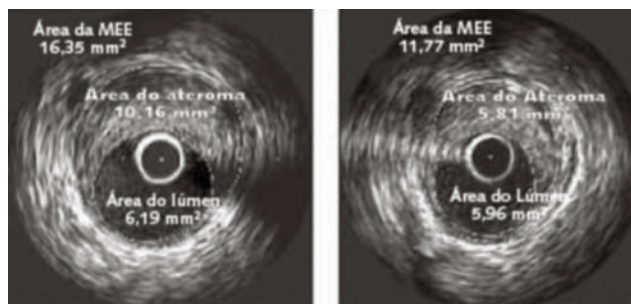
*IC: intervalo de confiança; p < 0,001 para todas as comparações entre o início e o final do estudo

Todos os três parâmetros de eficácia demonstraram uma regressão estatisticamente significativa (p < 0,001). A alteração mediana do VPA foi de 0,79% e a do segmento de 10 mm mais afetado foi de 5,6%, o que representa uma redução mediana de 9,1% no volume do ateroma no segmento com a maior gravidade da doença. Já o VTA normalizado apresentou uma redução mediana de 6,8% no volume do ateroma em toda a artéria. A resposta ao tratamento aos dois parâmetros primários de eficácia não apresentou diferença para subgrupos definidos por idade, sexo, índice de massa corporal, história de diabetes, va-

lores de LDL-C ou HDL-C. O regime de 40 mg/dia de rosuvastatina foi bem tolerado.

Até a divulgação desses resultados, as evidências disponíveis posicionavam a aterosclerose como uma doença progressiva, em que mesmo as terapias mais ativas retardavam sua progressão meramente. De acordo com os autores, o estudo ASTEROID demonstra que estratégias mais agressivas no controle lipídico reverteram o processo aterosclerótico.

Assim, o aumento do HDL-C e a simultânea redução do LDL-C nas magnitudes observadas no estudo podem diminuir substancialmente a extensão das lesões em pacientes com a doença arterial coronariana estabelecida.



O painel superior esquerdo mostra o aspecto de um corte transversal único na avaliação por ultra-sonografia intravascular na linha basal, enquanto que o painel superior direito mostra o mesmo corte transversal após 24 meses de tratamento. Os dois painéis inferiores mostram os mesmos cortes transversais, porém com medidas sobrepostas. A área do ateroma foi reduzida de 10,16 mm² para 5,81 mm². MEE: membrana elástica externa.

Figura 1. Nível Médio de Colesterol de Lipoproteína de Baixa densidade, mg/dL

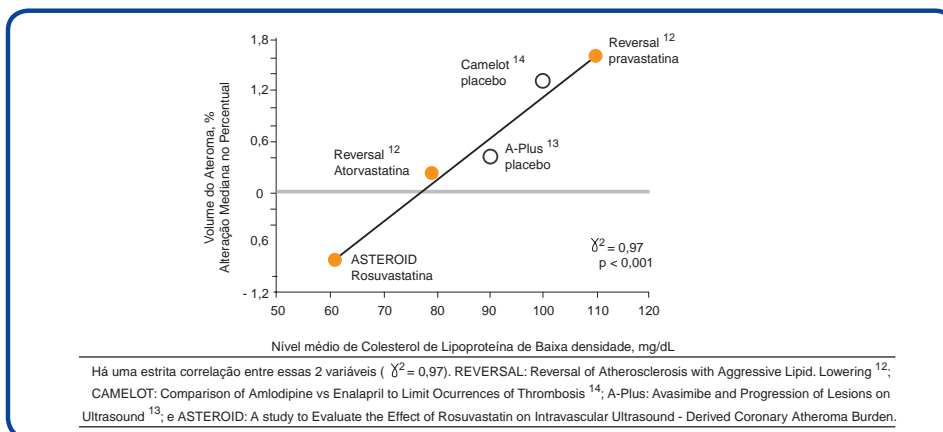


Figura 2. Relações entre os níveis médios de colesterol Lipoproteína de baixa densidade e a mediana de alteração no volume do percentual do ateroma para vários estudos de ultra-sonografia intravascular.