



Atero News N° 13

Mensagem do Presidente

Prezados Colegas,

Recebam mais uma edição do nosso já tradicional Atero News, sempre trazendo atualizações, opiniões de destacados pesquisadores e, acima de tudo, integrando aqueles que se dedicam ao estudo e ao tratamento das principais doenças de origem aterosclerótica. Aproveito para também convidá-los a assistir o Curso de Doenças Raras – Módulo 1, já disponível em nosso site. São 4 aulas gravadas e, no próximo dia 24/09 às 20hs, haverá um evento online ao vivo com todos os professores, para discussão de casos, esclarecimento de dúvidas e possibilidade de perguntas.

Lembro também de nossas reuniões com os grupos de científicos. Ainda neste mês transmitiremos reuniões no dia 16/09 às 12hs, com o grupo do Prof. Bruno Caramelli do INCOR e dia 21/09 às 11hs, com o grupo do Prof. Antônio Carlos Sobral Sousa da Universidade Federal de Sergipe.

Participem de nossas atividades e até nossa próxima edição.

Prof. Antonio Carlos Palandri Chagas

Destaque do Departamento:

Resumo do artigo: Lipoprotein(a) and Family History Predict Cardiovascular Disease Risk. (J Am Coll Cardiol 2020;76:781–93)

Revisores:

Armando Furtado - Residente de Cardiologia do InCor-HCFMUSP

Marcio Hiroshi Miname - Médico Assistente da Unidade Clínica de Lipídeos do HC-FMUSP

A Lipoproteína(a) (Lp[a]) é uma lipoproteína com uma estrutura muito semelhante a LDL porém com uma apolipoproteína(a) [apo(a)] ligada por uma ponte de dissulfeto a apolipoproteína B (1). Estima-se que na população mundial mais de 1.4 bilhões de pessoas apresentam Lp(a) > 50 mg/dL(2). Estudos prévios de meta-análise, GWAS (genome wide association study) e randomização mendeliana mostram associação de doença cardiovascular com níveis mais elevados de Lp(a)(1). Esse aumento no risco é explicado por propriedades pro-aterogênicas, pro-inflamatórias e pro-trombóticas da Lp(a)(1). O surgimento do oligonucleotídeo antisense para apo(a) que pode promover redução de Lp(a) acima de 80% tornam essa lipoproteína um potencial novo alvo terapêutico para redução do risco residual (3).

A dosagem de Lp(a) é recomendada em pacientes com forte história familiar de eventos vasculares e indivíduos com doença arterial coronária (DAC) prematura,

além de portadores de hipercolestolemia familiar(4). A associação da Lp(a) e História Familiar (HF) de DAC com risco cardiovascular é bem estabelecida em literatura, porém a associação desses fatores, isolados ou somados, com risco a longo prazo é desconhecida. O estudo Mehta et al tem objetivo de analisar essas questões com os dados de acompanhamento de duas coortes multiétnicas de pacientes norte-americanos assintomáticos: ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) e DHS (Dallas Heart Study) (5). Importante ressaltar que nesta análise foram incluídos apenas pacientes de prevenção primária. Lp(a) elevada foi definida como o maior quintil específico por raça. A associação entre os fatores estudados e o risco cardiovascular foi determinada usando modelos de regressão de Cox ajustados para fatores de risco cardiovascular. Os desfechos estudados foram eventos cardiovasculares (que incluiu AVC fatal e não fatal) e eventos coronarianos.

Na análise do estudo ARIC (n=12.149, 21 anos de seguimento), HF e Lp(a) elevada foram independentemente associados com eventos cardiovasculares: HR: 1.17 (IC95% 1.09-1.26) e HR: 1.25 (IC95% 1.12-1.40), respectivamente. Não houve interação entre HF e Lp(a). Os indivíduos com maior risco foram aqueles com a presença dos dois fatores (HR: 1.43, IC 95% 1.27-1.62). De forma similar foi notado aumento no risco de eventos coronários de 31% e 27% respectivamente para HF positiva e Lp(a) elevada. Achado em direção semelhante foi encontrado no DHS.

Ao adicionar Lp(a) elevada ou HF positiva aos modelos tradicionais de risco, houve aumento na reclassificação (NRI) e no índice de discriminação integrado (IDI) para eventos cardiovasculares e coronarianos. Isso ficou mais evidente quando ambos os fatores estavam presentes. Essa vantagem não foi tão evidente quando se levou em conta História Familiar de DAC prematura.

Dessa forma, os autores concluem que a Lp(a) elevada e HF apresentam associações independentes e aditivas com risco cardiovascular e poderiam ser úteis na decisão terapêutica da prevenção primária.

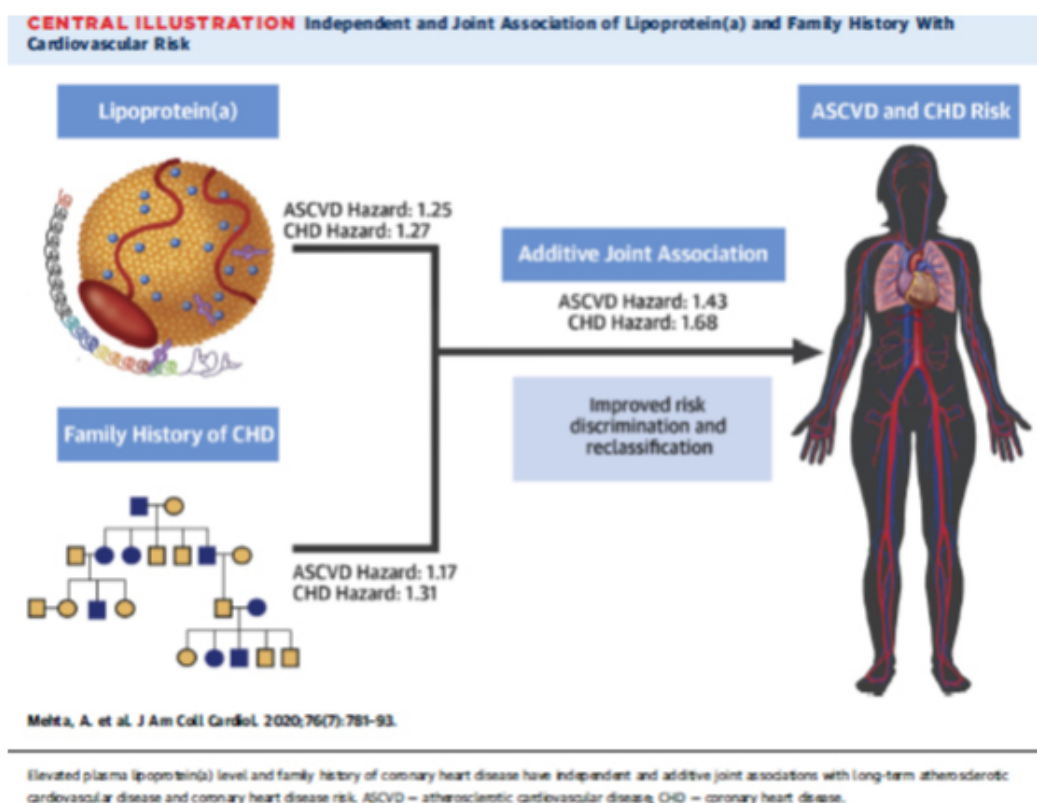


Ilustração central do estudo de Mehta et al (5).
Referências bibliográficas:

1. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(6):692-711.
2. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(2):177-92.
3. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet*. 2016;388(10057):2239-53.
4. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *Journal of clinical lipidology*. 2019;13(3):374-92.
5. Mehta A, Virani SS, Ayers CR, Sun W, Hoogeveen RC, Rohatgi A, et al. Lipoprotein(a) and Family History Predict Cardiovascular Disease Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(7):781-93.

Destaque do Departamento 2:

Hipoglicemia e doença cardiovascular

Dr. Daniel Branco de Araújo

Diretor do Departamento de Aterosclerose da SBC
Médico da Seção de Dislipidemias e Diabetes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Coordenador do Centro de Treinamento Avançado do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Doutor em Cardiologia pelo INCOR/FMUSP

A causa maior das internações hospitalares de pacientes com diabetes é em razão da doença cardiovascular. A elevada taxa de morbidade e mortalidade nesses pacientes é, sem dúvida, também consequência de manifestações de doença cardiovascular. O infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral são as principais causas de morte dos pacientes com diabetes ([i]).

Dados do estudo UKPDS demonstraram que o tratamento intensivo da glicemia reduziu o risco de doenças micro e macrovasculares. No entanto, o tratamento denominado intensivo pode aumentar o risco de episódios hipoglicêmicos graves. Fisiologicamente durante a hipoglicemia grave, normalmente ocorre à liberação de catecolaminas que promovem a vasoconstrição, a agregação plaquetária e consequentemente em coronariopatas, fenômenos isquêmicos. Além disso, a hipoglicemia associada à hipocalemia pode evoluir com alterações de repolarização cardíaca, prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares graves.

A Hipoglicemia moderada aumenta os níveis circulantes de PAI-1, VEGF, moléculas de adesão vascular (VCAM, ICAM, E-selectina), IL-6, e marcadores da ativação plaquetária (P-selectina). A hipoglicemia aguda também pode resultar em efeitos vasculares complexos, incluindo a ativação de mecanismos pró-trombótico, pró-inflamatórios e pró-aterogênicos ([ii]).

Estudos recentes como VADT e ACCORD trouxeram para primeiro plano a questão do papel da hipoglicemia no aumento do risco para eventos cardiovasculares. Os primeiros estudos sobre o assunto datam de 1932 ([iii]), porém, estudos subsequentes não confirmaram estes achados.

Estudo mais recente com seguimento de 8 anos demonstrou que a hipoglicemia (< 70 mg / dl) foi um preditor de aumento da mortalidade por todas as causas, mas não de aumento de mortalidade por doença arterial coronariana ([iv]). No estudo Veterans Affairs Cooperative em diabetes tipo II mostrou que mais eventos

cardíacos foram documentados em doentes após a instituição do controle glicêmico intensivo contra o padrão (32 vs 20%), porém, sem significância estatística ([v]).

Em contraste, no estudo BARI 2D, eventos cardiovasculares maiores não foram significativos no grupo controle intensivo ([vi]).

Estudos recentes sobre hipoglicemia e doença cardiovascular

O estudo ACCORD obteve a participação de 10.251 indivíduos e foi interrompido devido a um aumento significativo na mortalidade por todas as causas de (22%) e mortalidade cardiovascular (35%) no grupo de tratamento intensivo. Em ambos braços de tratamento, os participantes com hipoglicemia grave tiveram uma maior taxa de mortalidade do que aqueles sem hipoglicemia grave ([vii]).

No estudo VADT foram randomizados 1.791 pacientes com diabetes tipo 2 para tratamento intensivo e tratamento convencional ([viii]). No final do estudo, houve um aumento na incidência de hipoglicemia grave no grupo intensivo de tratamento.

Outro importante estudo foi o ADVANCE que randomizou 11.140 participantes para controle intensivo da glicemia ou tratamento padrão. Embora tenha havido um aumento do risco de hipoglicemia no braço intensivo, não houve associação entre hipoglicemia e mortalidade cardiovascular. Uma explicação para a discrepância é o número extremamente reduzido de doentes (<3%) que apresentaram hipoglicemia grave no braço de tratamento intensivo. Outro fato importante é que o estudo ADVANCE tinha uma proporção muito menor de doentes tratados com insulina do que ACCORD ou VADT ([ix]).

O controle glicêmico rigoroso, provavelmente, não confere benefício cardiovascular. Esses resultados parecem se aplicar a maioria dos pacientes, pois, os investigadores não encontraram uma significativa heterogeneidade entre os estudos, as características dos participantes e diferentes níveis de hemoglobina A1c basal. Os benefícios cardiovasculares associados com o controle glicêmico são muito menores do que aqueles associados com a redução da pressão arterial e lipídios. Assim, se for necessário escolher, controle da hipertensão arterial e dislipidemia irão fornecer maior benefício ao paciente. O clínico deve equilibrar os benefícios esperados com a disposição e a capacidade do paciente para atingir o objetivo do tratamento.

i CHACRA, Antonio Roberto and ALVARENGA, Marcelo Alves. Hiperglicemia e doença cardiovascular podem coexistir. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008, vol.52, n.3, pp. 427-428.

ii Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, Tate DB, Ertl AC, Davis SN..*Diabetes Care* July 2010 vol. 33 no. 7 1529-1535.

iii Strouse SSS, Katz LN, Rubinfeld SH. Treatment of older diabetic patients with cardiovascular disease. *JAMA* 1932;98:1703–1706.

iv Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, Leor J, Boyko V, Mandelzweig L, Sherer Y, Adler Y, Behar S. Is hypoglycaemia a marker for increased long-term mortality risk in patients with coronary artery disease?

An 8-year follow-up. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:135–143.

v Abaira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Pacold I, Lee HS. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. *Veterans*

Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997;157:181–188.

vi BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503–2515.

vii Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.

viii Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129–139.
ix ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560–2572.

Eventos Sugeridos:

Reunião DA + InCor

16/09 às 12h – Tema: Manejo de dislipidemias em pacientes com HIV: Resultados de um estudo preliminar (BEIJERINCK)

Coordenação: Dr. Bruno Caramelli

Link Zoom: <https://sbc.zoom.us/j/6273274456>

Reunião DA + Universidade Federal de Sergipe

21/09 às 11h – Tema: Trombectomia Mecânica no AVC Isquêmico

Coordenação: Dr. Antônio Carlos Sobral Sousa

Link Zoom: <https://sbc.zoom.us/j/6273274456>

Curso Doenças Raras – Módulo 1

24/09 às 20h – Aula Ao Vivo

Moderadores: Dr. Miguel Moretti e Dr. Marcio Miname

Palestrantes: Dra. Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez, Dr. Josivan Gomes de Lima,

Dr. Cyrillo Cavalheiro Filho e Dr. Otavio Rizzi Coelho Filho

Link Zoom: <https://sbc.zoom.us/j/6273274456>

88º Congresso da EAS - Virtual

De 04 a 07 de outubro de 2020

Link para inscrição: <https://eas2020.com/registration/register/>

Mantenha seu cadastro atualizado para receber nossos informes e envie suas dúvidas e sugestões para

sbc-da@cardiol.br

SBC/DA - Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia



Se você não deseja mais receber nossos e-mails, [cancele a sua inscrição aqui.](#)