



Atero News Nº 18

Mensagem do Presidente

Prezados Colegas,

Estamos chegando ao final de mais um ano, infelizmente conturbado pela pandemia. Mesmo assim o Departamento de Aterosclerose realizou várias atividades, com destaque para as reuniões conjuntas, os Atero News, nossas mídias sociais e cursos.

Mas ainda temos mais: o curso de “Aterosclerose, abordagem na Atenção Primária” entra no ar esta semana, junto com o novo site do DA. Ainda temos várias reuniões conjuntas e não se esqueçam das atividades do DA no Congresso Brasileiro de Cardiologia.

Boa semana a todos e continuem se cuidando.

Prof. Dr. Antonio Carlos Palandri Chagas
Presidente do Departamento de Aterosclerose

Destaque do Departamento

DNA methylation pattern changes following a short-term hypocaloric diet in women with obesity

Revisão: Eduardo Varejão Díaz Placencia e Marcel Liberman

Autores: C. F. Nicoletti^{1,2}, C. Cortes-Oliveira¹, N. Y. Noronha¹, M. A. S. Pinhel^{1,3}, W. S. Dantas², A. Jácome⁴, J. S. Marchini⁵, B. Gualano², A. B. Crujeiras^{6,7} & C. B. Nonino¹

1. Laboratory of Nutrigenomics Studies, Department of Health Science, Ribeirão Preto Medical School, University of Sao Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

2. Applied Physiology & Nutrition Research Group, School of Physical Education and Sport, Rheumatology Division, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil

3. Laboratory of Studies in Biochemistry and Molecular Biology, Department of Molecular Biology, São José do Rio Preto Medical School, Sao Paulo, Brazil

4. Department of Mathematics, MODES group, CITIC, Faculty of Science, Universidade da Coruña, A Coruña, Spain

5. Department of Internal Medicine, Ribeirão Preto Medical School, University of Sao Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

6. Epigenomics in Endocrinology and Nutrition, Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS), Santiago de Compostela University (USC), Santiago de Compostela, Spain

7. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn), Madrid, Spain

Neste estudo, recentemente publicado pelo *European Journal of Clinical Nutrition*, foi investigado o efeito da perda de peso induzida por uma dieta hipocalórica (ingestão de 1200 kcal/dia) de 6 semanas sobre o perfil da metilação do DNA em leucócitos de mulheres com obesidade mórbida. Para isso, amostras sanguíneas de 22 participantes (sendo 11 mulheres obesas e 11 com peso normal com idade pareada) foram coletadas antes e depois da intervenção de restrição calórica.

Após a intervenção, foi observada uma diminuição de 5% no peso inicial das mulheres obesas e uma consequente mudança no padrão de metilação de 16.064 sítios CpG. Essa mudança foi encontrada principalmente nos genes *SULF2*, *GAL* e *SNORD*, que sofreram uma redução de aproximadamente 16% nos níveis de hipermetilação. Isto é relevante, pois grande parte de genes hipermetilados estão relacionados às vias de sinalização do ciclo celular e do câncer. Quando comparado o perfil de metilação entre o grupo de mulheres com peso normal com amostras de pacientes obesas pós intervenção, foram encontradas diferenças em 78.596 sítios CpG (16.194 no grupo obeso e 62.402 no grupo com peso normal). Porém, mesmo após a dieta hipocalórica de 6 semanas, genes envolvidos nas vias de sinalização do câncer, como *MAPK*, *cAMP*, *PI3K-Akt*, permaneceram ainda mais intensamente hipermetilados no grupo obesidade. Além do mais, o estudo relatou que independentemente da intervenção hipocalórica, um grupo de 879 CpGs (relacionado a 649 genes) permaneceram alterados no grupo de mulheres obesas quando comparadas as mulheres com peso normal. Também foi identificado que esses genes estavam relacionados às vias de caderina e *Wnt*, sinalização da angiogênese, e vias de sinalização da *p53* relacionado a privação de glicose.

De fato, a perda de peso induzida por uma dieta hipocalórica de 6 semanas foi capaz de determinar alterações epigenéticas nos padrões de metilação do DNA. Interessantemente, a reversão dos padrões do metiloma do DNA foi parcial após a intervenção. Porém, estes achados são de relevante importância para a perseguição contínua de estratégias terapêuticas inovadoras quanto à etiologia epigenética no tratamento da obesidade.

Destaque do Departamento 2

Imagem da placa coronária para identificação do paciente vulnerável: onde estamos?

Revisão: Fernando Cesena, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo-SP

A edição de setembro de 2020 do *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* traz um documento sobre imagem da placa coronária e identificação do paciente vulnerável, elaborado pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e pela Associação Europeia de Imagem Cardiovascular (EACVI).¹ O texto proporciona algumas reflexões sobre o processo aterosclerótico, cujo conhecimento obteve substancial avanço nos últimos anos com a publicação de estudos envolvendo diferentes métodos de imagem para analisar o comportamento da placa aterosclerótica.

1. Placa adversa em vez de placa vulnerável ou placa de alto risco

Há muito tempo sabemos que algumas características histológicas se associam a maior risco de ruptura da placa e desencadeamento de síndrome coronária aguda. Os fatores mais comumente implicados são: inflamação, grande núcleo necrótico, capa fibrosa fina, microcalcificação, hemorragia da placa e remodelamento positivo. Na presença destas características, frequentemente constituindo o chamado fibroateroma de capa fina, convencionou-se usar termos como *placa vulnerável* ou *placa de alto risco*.

Estas denominações podem dar a falsa impressão de risco iminente de evento coronário. No entanto, embora se reconheça que as características mencionadas aumentem o risco de evento, é nítido que o valor preditivo positivo da presença de tais achados é baixo. Placas com pelo menos uma característica adversa são relativamente comuns, e de muitas placas adversas detectadas em exame de imagem, apenas uma minoria culmina em infarto do miocárdio em um seguimento de alguns anos.²⁻⁴

Além disso, nem toda ruptura de placa leva a síndrome coronária aguda. Evidências recentes sugerem ser comum o rompimento da placa com formação de trombo não-oclusivo, sem ocorrência de isquemia aguda ou sintomas. Neste caso, ocorre um processo de cicatrização com crescimento subclínico da placa.⁵ Através da tomografia de coerência óptica, por exemplo, é possível identificar camadas de diferentes densidades ópticas no interior da placa aterosclerótica, indicando instabilizações prévias seguidas por cicatrização.⁶

Diante destas observações, o documento da ESC/EACVI sugere que o termo placa adversa possa ser mais apropriado do que *placa vulnerável* ou *placa de alto risco*.¹

2. As placas ateroscleróticas são dinâmicas

Além da cicatrização da placa, os exames de imagem também revelaram que o fenótipo da placa pode mudar ao longo do tempo, seja espontaneamente, seja após o uso de medicamentos.¹ Em um estudo com ultrassom intravascular, 75% dos fibroateromas de capa fina “estabilizaram” após 12 meses, ou seja, tornaram-se placas fibróticas ou com capa fibrosa espessa.⁷ Estatina de alta potência em dose alta é capaz de reduzir significativamente o conteúdo lipídico da placa coronária obstrutiva em um período de tempo tão curto quanto 7 semanas.⁸ Mais recentemente, o etil icosapente (derivado de ácido graxo ômega-3) reduziu o volume de placa com baixa atenuação (marcador do núcleo necrótico) em 17%, enquanto que no grupo placebo observou-se aumento de 109%.⁹ Estes dados argumentam a favor do tratamento medicamentoso, em contraposição às terapêuticas intervencionistas, como forma de modificar favoravelmente o prognóstico na presença de placas adversas.

3. Conceito de *carga de placa adversa* (e não apenas *carga de placa*) como fator preditivo de evento coronário

De forma geral, os métodos de imagem de placa adversa não têm mostrado superioridade consistente, em relação à análise mais simples de carga de placa (exemplo: escore de cálcio coronário), quanto à capacidade de prever eventos cardiovasculares. Desta forma, no momento, não se justifica a avaliação rotineira do tipo de placa na prática clínica.¹

Por outro lado, com a crescente sofisticação dos exames de imagem, existe a possibilidade de que uma análise mais abrangente e pormenorizada das placas possa vir a trazer informação prognóstica incremental. Neste sentido, o documento da ESC/EACVI sugere que a consideração de diferentes características adversas das múltiplas placas coronárias em um indivíduo, ou seja, a *carga de placa adversa*, possa melhorar a capacidade de identificar o *paciente vulnerável*. A localização de placas adversas e a avaliação da atividade da doença aterosclerótica também podem ter papel na predição do risco.¹

4. Imagem da placa coronária e implicações para o tratamento

Se a caracterização fenotípica da placa se mostrar útil para refinar a estratificação de risco, ela eventualmente também poderá ser utilizada para guiar a conduta médica, seja orientando uma intensificação do tratamento (exemplo: uso de inibidores de PCSK9) em pacientes de risco mais elevado, seja direcionando para um tratamento mais brando em pacientes de risco mais baixo. Com base nesta premissa, o documento da ESC/EACVI conclui afirmando a necessidade de grandes estudos observacionais multicêntricos e ensaios controlados randomizados para estabelecer a utilidade clínica da avaliação da placa coronária por métodos de imagem.¹

Referências

1. Dweck MR, Maurovich-Horvat P, Leiner T, et al. Contemporary rationale for non-invasive imaging of adverse coronary plaque features to identify the vulnerable patient: a Position Paper from the European Society of Cardiology Working Group

on Atherosclerosis and Vascular Biology and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2020.

2. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, et al. Use of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Detection for Risk Stratification of Patients With Stable Chest Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol 2018;3(2):144-152.

3. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2011;364(3):226-35.

4. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, et al. Coronary Artery Plaque Characteristics Associated With Adverse Outcomes in the SCOT-HEART Study. J Am Coll Cardiol 2019;73(3):291-301.

5 Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers 2019;5(1):56.

6. Russo M, Fracassi F, Kurihara O, et al. Healed Plaques in Patients With Stable Angina Pectoris. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2020;40(6):1587-1597.

7. Kubo T, Maehara A, Mintz GS, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. J Am Coll Cardiol 2010;55(15):1590-7.

8. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). J Am Coll Cardiol 2013;62(1):21-9.

9. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. Eur Heart J 2020.

Eventos Sugeridos

Round DA + Albert Einstein

Data: 17/11, das 10h às 12h

Coordenação: Prof. Dr. Marcel Liberman

Convidado Internacional: Prof. Dr. Lars Maegdefessel, M.D., Ph.D.

Tema: Non-coding RNAs in vascular diseases

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

75º Congresso Brasileiro de Cardiologia – Virtual

De 20 a 22/11

Site: <https://www.sbc2020.com.br/>

Evento - Departamento de Aterosclerose da SOCERGS

Data: 28/11, das 08h25 às 12h30

Tema: O ano 2020 na Aterosclerose

Inscrições: <https://viv.tv.br/aovivo/ateros2020>

O ANO 2020 NA ATEROSCLEROSE

28 de novembro de 2020
das 8h25 às 12h30

ONLINE · AO VIVO

COMO PARTICIPAR?

Inscrições necessárias
e **sem custos** no link:

viv.tv.br/aovivo/ateros2020

REALIZAÇÃO

APOIO

APOIO FINANCEIRO

APOIO TECNOLÓGICO

SOCERGS
Sociedade de Cardiologia do
Estado de São Paulo



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

AstraZeneca



NOVARTIS



Upjohn
A Division of

PTC
THERAPEUTICS

same
same.com.br

**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.