

DANIEL BRANCO DE ARAÚJO

**Efeitos pleiotrópicos com reduções equivalentes do LDL-colesterol:
estudo comparativo entre sinvastatina e associação
sinvastatina/ezetimiba**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Chiara Bertolami

São Paulo

2007

Dedicatória

A meus pais Emídio e Edna, por toda dedicação na criação, formação de caráter e personalidade de seus filhos, exemplo que impulsiona a minha vida.

**À Tatiana, esposa e amiga, pelo amor, paciência,
incentivo e compreensão nas horas difíceis.**

**Às minhas filhas Mariana e Carolina, razão de
lutar e vencer as dificuldades de cada dia.**

**Ao Dr. Marcelo Chiara Bertolami, orientador, professor,
colega e amigo, pela paciência, competência e estímulo sem
os quais esse trabalho não seria possível.**

Agradecimientos

À farmacêutica Yara Nakamura, sem a qual este estudo não poderia ter sido realizado.

Ao Dr. Waldinai Ferreira, que de forma solícita e competente realizou os exames de função endotelial.

Ao Dr. André Arpad Faludi pelas críticas, conselhos e motivação durante a realização desta tese.

À secretária Vera Lúcia da Silva, pela colaboração e eficiência para um melhor andamento do estudo.

Às nutricionistas Liliana Bricharello e Gislaine A. N. Mendes, pelo acompanhamento nutricional dos pacientes durante o estudo.

À Tanize Faulin pela realização das dosagens de LDL- e anticorpos anti LDL-.

À Profa. Dulcinèia Saes Parra Abdalla, pela contribuição a este trabalho ao permitir o uso do laboratório de sua responsabilidade para as dosagens de LDL- e anticorpo anti –LDL-.

A Nívea Aparecida de Campos Salvarani, Maria de Lourdes Kono, Fernanda C. Fernandes e Carlos Eduardo dos Santos Ferreira, pela grande ajuda nas dosagens realizadas no laboratório Clínico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

A Ricardo Manoel da Silveira, professor e amigo pela ajuda na correção e elaboração das traduções para o inglês deste estudo.

A todos os pacientes que concordaram em participar do estudo.

Ao laboratório Merck Sharp & Dohme pela doação de amostras e pelo financiamento de parte das dosagens realizadas no laboratório de Farmácia da USP.

As medicações utilizadas neste estudo foram doadas pelo Laboratório Merck Sharp & Dohme, assim como, recursos financeiros para realização das dosagens de LDL- e anticorpo anti-LDL- feitas no Laboratório de Farmácia da Universidade de São Paulo.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	01
1.1. Racional do estudo.....	04
1.2. Inflamação.....	05
1.3. Avaliação da função endotelial.....	07
1.4. Oxidação de lipoproteínas.....	10
1.5. Hipótese.....	13
2. Objetivos.....	14
3. Casuística e métodos	15
3.1. Casuística.....	15
3.1.1. Critérios de inclusão.....	18
3.1.2. Critérios de exclusão.....	18
3.2. Métodos.....	20
3.3. Análise estatística.....	25
4. Resultados.....	29
5. Discussão.....	47
6. Conclusão.....	56
7. Referências bibliográficas.....	57
8. Anexos.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	alanina amino transferase
Apo	apolipoproteína
AST	aspartato amino transferase
CT	colesterol total
DAC	doença arterial coronária
DFM	dilatação fluxo mediada
HDL	lipoproteína de alta densidade
Ig	imunoglobulina
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-	Lipoproteína de baixa densidade eletronegativa
NO	Óxido nítrico
Ox-LDL	Lipoproteína de baixa densidade oxidada
PCR-us	Proteína C reativa ultrasensível

Resumo

Efeitos pleiotrópicos com reduções equivalentes do LDL-colesterol: estudo comparativo entre sinvastatina e associação sinvastatina/ezetimiba

Introdução: A associação de uma estatina com ezetimiba é tão eficaz quanto altas doses da mesma estatina na redução do LDL-colesterol. Os efeitos que não dependem dessa redução são chamados de pleiotrópicos, entre os quais podemos citar: melhora da função endotelial, efeitos anti-oxidantes, efeitos anti- inflamatórios, entre outros. **Objetivo:** comparar a ação de dois esquemas de tratamento que obtêm reduções equivalentes de LDL-colesterol (sinvastatina 80 mg ao dia e associação sinvastatina 10mg/ezetimiba 10 mg ao dia), sobre os efeitos pleiotrópicos: inflamação, função endotelial e oxidação da LDL. **Métodos:** estudamos 23 pacientes randomizados e na forma de *cross-over* 2x2. A inflamação foi mensurada através da PCR-us, a função endotelial por meio de ultra-sonografia e a oxidação de LDL pelas dosagens de LDL eletronegativa (LDL-) e do anticorpo anti-LDL-. **Resultados:** A redução do LDL-colesterol foi similar nos dois grupos (45,27% no grupo sinvastatina/ezetimiba ($p < 0,001$) e 49,05% no grupo sinvastatina ($p < 0,001$), sem diferença entre os tratamentos ($p = 0,968$)). Os dois grupos apresentaram melhora da função endotelial (3,61% no grupo sinvastatina/ezetimiba ($p = 0,003$) e 5,08% no grupo sinvastatina ($p < 0,001$), não houve diferença entre os tratamentos ($p = 0,291$)). Houve melhora nos

níveis da PCR-us (redução de -22,8% no grupo sinvastatina/ezetimiba ($p=0,004$) e de 29,69% no grupo sinvastatina ($p=0,01$), sem diferenças entre os tratamentos ($p=0,380$)). Não houve redução significativa da LDL-. Ocorreu aumento na concentração do anticorpo anti-LDL eletronegativa apenas no grupo sinvastatina ($p=0,045$). **Conclusões:** as duas formas de tratamento são eficazes na melhora da função endotelial e dos níveis de PCR-us. Somente com o uso da sinvastatina em alta dose houve aumento nos níveis de anticorpos anti-LDL-.

Summary

Pleiotropic effects with equivalent LDL-cholesterol reduction: comparative study between simvastatin and simvastatin/ezetimibe co- administration

Introduction: The co-administration of a statin with ezetimibe is as effective as high doses of the same statin in the reduction of the LDL-cholesterol. The effects which don't depend of this reduction are called pleiotropic effects, some among them can be cited: endothelial function improvement, anti-oxidative and anti-inflammatory effects. **Objective:** compare the effectiveness of these two different treatments that obtain equivalent reductions of LDL-cholesterol (simvastatin 80 mg once a day and co-administration of simvastatin 10 mg once a day and ezetimibe 10 mg once a day), about pleiotropic effects: inflammation, endothelial function and LDL oxidation. **Methods:** we have studied 23 randomized patients in a 2x2 cross-over study. Inflammation was measured by high-sensitive C reactive protein, endothelial function by echocardiography and LDL oxidation by electronegative LDL and electronegative anti-LDL antibodies levels. **Results:** the LDL-cholesterol was similar between the two groups (45,27% reduction in the simvastatin/ezetimibe group ($p < 0,001$) and 49,05% reduction in the simvastatin group ($p < 0,001$); no difference between treatments was found ($p = 0,968$). The two groups had improvement in endothelial function (3,61% in the simvastatin/ezetimibe group ($p = 0,003$) and 5,08% in the simvastatin group

($p < 0,001$)), no differences was found between the two groups ($p = 0,291$). High-sensitive C reactive protein had a 22,8% reduction in the simvastatin/ezetimiba group ($p = 0,004$) and 29,69% reduction in the simvastatin group ($p = 0,01$), with no significative difference in any of the two treatments ($p = 0,380$). There was no significative difference in LDL- levels. The anti-LDL- antibodies concentration was increased only in the simvastatin group ($p = 0,045$). **Conclusion:** the two forms of treatments presented some similar pleiotropic effects - improvement in endothelial function and decreased hs-CRP levels. Only with a high simvastatin dose the anti-LDL- antibodies concentration was increased.

1. Introdução:

As doenças cardiovasculares são as principais responsáveis pelas maiores parcelas de morbidade e mortalidade nos países ocidentais. Em nosso país, a maior causa de morte ainda é o acidente vascular encefálico. Entretanto, existem diferenças regionais, uma vez que em certos estados e municípios a doença arterial coronária (DAC), incluindo o infarto agudo do miocárdio, já se tornou a principal causa de mortalidade, de modo semelhante ao que ocorre nos países mais desenvolvidos.¹

Os fatores de risco que predispõem ao aparecimento da DAC têm sido intensamente estudados, particularmente com vistas às atitudes preventivas que podem ser adotadas pela atuação sobre eles.

Entre os fatores de risco, as dislipidemias destacam-se como dos mais importantes, tanto pelo seu papel na gênese da DAC, como pela sua freqüência populacional e possibilidade de atuação sobre elas².

A dislipidemia mais claramente associada com aumento no risco da DAC é a hipercolesterolemia, particularmente níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol).

Estudos epidemiológicos, de intervenção e observacionais estabelecem a associação entre níveis de colesterol e DAC, assim como a diminuição do risco com a redução desses níveis tanto em prevenção primária quanto secundária^{3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13}. Portanto, a terapia de redução de lípidos em pacientes com hipercolesterolemia tem-se mostrado capaz de prevenir o desenvolvimento da DAC e de aumentar a expectativa de vida daqueles que já a possuem.

Dentre as medicações mais utilizadas e que demonstraram melhores resultados tanto na diminuição do colesterol quanto na mortalidade e morbidade cardiovasculares, estão os inibidores da 3-Hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMGCoA redutase) as chamadas vastatinas, também conhecidas como estatinas.

Diversos estudos utilizaram esses medicamentos em doses fixas ou variadas, mostrando diferentes níveis de redução do colesterol e benefícios tanto em pacientes com grandes reduções quanto naqueles que obtiveram menor redução¹³. Isto sugere outros tipos de atividade que essas medicações possam apresentar.

Vem daí a dúvida se os benefícios trazidos por esses medicamentos são dependentes apenas da redução do colesterol ou também de outros efeitos paralelos à redução da colesterolemia, chamados efeitos pleiotrópicos. Além disso, tem sido objeto de intensa discussão se os efeitos pleiotrópicos observados com o uso das estatinas dependem de efeito intrínseco do medicamento ou da redução da colesterolemia (total ou parcialmente)^{14,15}.

Apesar de não serem ainda totalmente compreendidos, os efeitos pleiotrópicos podem estar associados à melhora da função endotelial¹⁶, diminuição da inflamação da placa aterosclerótica¹⁷, diminuição da oxidação da LDL¹⁸, melhora da celularidade das placas ateroscleróticas e equilíbrio na coagulação sanguínea^{2,19,20}.

Recentemente, a terapêutica das dislipidemias recebeu mais um aliado, a ezetimiba. Trata-se de um inibidor seletivo da absorção do colesterol, que age na borda em escova intestinal, possivelmente inibindo a

proteína transportadora de colesterol (proteína 1 Niemann-Pick C1-like)²¹ com capacidade limitada de reduzir o LDL-colesterol quando empregado isoladamente mas, com boa ação quando associado a uma estatina, uma vez que os mecanismos de ação se complementam.

O uso combinado de uma estatina com a ezetimiba apresenta grande vantagem, incrementando a redução lipídica por meio da complementação nos mecanismos de ação.

Estudos indicam que doses baixas de uma estatina, como por exemplo 10 mg de sinvastatina, associados a 10 mg de ezetimiba trazem reduções equivalentes à dose máxima dessa estatina (80 mg), entretanto, com menos efeitos colaterais^{22,23,24,25}. No entanto, apesar da mesma porcentagem de redução da colesterolemia produzida pelas duas formas de tratamento, não é de conhecimento se os efeitos pleiotrópicos e, conseqüentemente, a possibilidade de trazerem benefícios clínicos, são equivalentes.

1.1. Racional do estudo

A ezetimiba é uma medicação recém lançada e ainda pouco estudada, mas que pode ter grande aplicação clínica devido a seus poucos efeitos colaterais e sua grande redução do colesterol quando associada a uma das estatinas.

Estudos têm mostrado que a associação de ezetimiba a qualquer estatina em dose baixa produz o mesmo efeito de redução do LDL-colesterol que a mesma estatina em dose máxima.

Resta saber se o emprego da associação da ezetimiba com uma estatina nas doses 10/10 mg ao dia produz os mesmos efeitos pleiotrópicos e na mesma intensidade que a estatina empregada na dose máxima de 80 mg ao dia.

Para isso, foram selecionados como representantes dos efeitos pleiotrópicos descritos para estatinas: a proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) como marcador de inflamação, a vasodilatação dependente do endotélio avaliada por ultrassonografia como marcadora de função endotelial e as dosagens de LDL eletronegativa (LDL-) e dos anticorpos anti LDL- como marcadores de oxidação.

1.2. Inflamação

1.2.1. Proteína C Reativa Ultrasensível (PCR-us)

A adesão de leucócitos ao endotélio intacto é mediada pela indução, no endotélio, da molécula de adesão 1 das células vasculares (VCAM-1), que é uma citocina que pode ser regulada pela molécula de adesão de leucócitos mononucleares²⁶.

Esses monócitos migram através do endotélio, passando para a íntima. A migração parece ser dirigida pela proteína quimiotrópica para monócitos 1 (MCP-1), que é uma quimiocina produzida pelas células dos músculos lisos endoteliais e vasculares em resposta a vários estímulos, dentre os quais a LDL minimamente oxidada (LDL⁻) e a força de cisalhamento^{27,28}.

Na íntima, os monócitos se diferenciam em macrófagos sob influência do fator estimulador de colônias de macrófagos, enquanto o interferon induz a ativação das células T. Essa ativação dos linfócitos T gera amplificação significativa da resposta imunológica, de modo que numerosas citocinas são produzidas.

Essas citocinas podem ter efeito pró-inflamatório, como no caso da interleucina 1 (IL-1) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF α) que servem para induzir maior adesão dos monócitos e linfócitos T ao endotélio. Podem funcionar ainda como mensageiros, caso da interleucina 6 (IL-6), capaz de induzir a expressão de genes hepáticos que codificam elementos de fase aguda que podem ser detectados no sangue, entre estes, a proteína C reativa (PCR), considerada marcador de inflamação na parede arterial^{29,30}.

A PCR, assim denominada porque reage com o polissacarídeo C da *Streptococcus pneumoniae*³¹, tem várias características que a tornam um marcador útil de inflamação.

Nos últimos anos, o acúmulo de dados clínico-epidemiológicos tem chamado a atenção para a PCR-us na predição do risco em pessoas com e sem doença cardiovascular³².

O risco cardiovascular é considerado baixo quando a PCR-us é < 1 mg/l, médio de 1 a 3 mg/l e alto > 3 mg/l^{33,34}.

Os níveis plasmáticos de PCR-us não podem substituir a dosagem de LDL-colesterol como parte da avaliação de risco cardiovascular global, seu uso, quando necessário, deve ser conjunto com a dosagem lipídica^{35, 36,37,38, 39,40, 41,42}.

1.2.2. Estatinas X Inflamação

Além do efeito na redução do colesterol plasmático, as estatinas podem apresentar melhora no estado inflamatório da parede do vaso, diminuindo os valores da PCR-us⁴³.

As estatinas também inibem a ativação das células T induzida pelo interferon gama por moléculas de complexo principal de histocompatibilidade de classe II⁴⁴.

Com o bloqueio da célula T, a maior síntese de colágeno pelas células do músculo liso e a diminuição da produção de collagenases pelos macrófagos da íntima fortalecem o revestimento fibroso das placas, estabilizando-as⁴⁵.

1.3. Avaliação da função endotelial

1.3.1. Disfunção Endotelial Dislipidêmica

A disfunção endotelial é um estado de ativação de diferentes sistemas pelas células endoteliais, que promovem a produção de moléculas de adesão plaquetária e de monócitos, causando descontrole na homeostase entre a produção de substâncias vasodilatadoras, vasoconstritoras e produtoras de fatores de crescimento⁴⁶.

Existem dois mecanismos pelos quais a disfunção endotelial dislipidêmica predispõe às síndromes coronárias agudas: dilatação insuficiente e constrição paradoxal dos vasos de resistência e epicárdicos. O grau de insuficiência correlaciona-se com a concentração sérica de colesterol²⁹.

Esta disfunção é atribuída ao estresse oxidativo que aumenta a oxidação de LDL, o que causa diversos efeitos como diminuição da atividade da óxido nítrico (NO) e prostaciclina sintases, levando à piora da dilatação fluxo-mediada^{47,48}.

Isto ocorre por meio de um ou mais dos seguintes mecanismos: 1) a transcrição e a estabilidade do RNAm que codifica a NO sintase são reduzidas, 2) desenvolvimento de antagonistas competitivos da L-arginina, que é o substrato da NO sintase, 3) redução da disponibilidade de co-fatores da NO sintase, como a tetrahydrobiopterina e 4) geração de radicais superóxido⁴⁹.

Observou-se que a disfunção endotelial avaliada na circulação periférica (antebraço) é preditora de eventos cardiovasculares em pacientes

coronarianos, em pacientes com suspeita de DAC e também em hipertensos⁵⁰.

1.3.2. Redução do Colesterol e Função Vascular

Estudos *in vitro* das células endoteliais de veias safenas humanas pré-tratadas com LDL oxidada (Ox-LDL) demonstraram que as estatinas aumentam a estabilidade do RNA mensageiro (RNAm) da óxido nítrico sintase (NO sintase) endotelial e evitam totalmente a modulação negativa pela Ox-LDL dentro de 48 horas da exposição⁵¹.

Em pacientes com hiperlipidemia, Stroes et al.⁵² relataram melhora do fluxo sanguíneo do antebraço como medida da função endotelial apenas duas semanas após início do tratamento com estatinas.

Tamai et al.⁵³ verificaram melhora da função endotelial com a redução de colesterol após LDL aferese de 2 horas. Esse estudo demonstrou que partículas de LDL e, provavelmente, Ox-LDL, são diretamente responsáveis pela disfunção endotelial e que sua rápida redução pode reverter a disfunção dentro de algumas horas.

O'Driscoll et al.⁵⁴ examinaram os primeiros efeitos da terapia para redução do colesterol com sinvastatina em relação à vasodilatação dependente e independente do endotélio, bem como a resposta ao inibidor da síntese de NO em pacientes com concentração sérica de colesterol moderadamente elevada. Após 4 semanas de tratamento com sinvastatina (20 mg/dia), houve melhora da resposta vasodilatadora dependente do endotélio à acetilcolina no antebraço, indicando que a função do endotélio estimulada tenha sido fortalecida. Nesse estudo pode-se notar que o grau de

melhora da função endotelial com a sinvastatina não se correlacionou com a diminuição na concentração de colesterol.

Isso levanta a questão de se a restauração da disponibilidade de NO é consequência unicamente da redução de partículas de LDL ou se é um efeito independente das estatinas.

Gould et al.⁵⁵ pesquisaram pacientes em uso de colestiramina e lovastatina comparados com grupos recebendo suplementação enteral sem gordura e dieta parenteral total por três meses e concluíram que a terapia de redução da concentração de lipídeos aumenta a capacidade de perfusão do miocárdio mas é reversível após a suspensão do tratamento.

Com base nas evidências disponíveis verifica-se que a rápida melhora na função endotelial pode ser um dos mecanismos pelos quais as estatinas podem reduzir a recorrência de eventos isquêmicos.

Esse efeito pode estar relacionado à redução no número de partículas nativas ou Ox-LDL ou ao efeito direto das estatinas sobre a produção endotelial de NO, ou ainda, à combinação dos dois²⁹.

1.4. Oxidação de lipoproteínas

1.4.1. LDL Eletronegativa (LDL⁻)

As LDL têm sido descritas como um grupo heterogêneo de partículas que diferem entre si em tamanho, carga elétrica e composição química. Contudo, atribui-se ação mais aterogênica à Ox-LDL que à LDL nativa, tornando-as elementos centrais na patogênese da aterosclerose e, por isso, têm emergido como fator de risco importante para a doença aterosclerótica^{56,57,58}.

Existem controvérsias sobre a existência e a origem de uma forma de LDL “totalmente” oxidada na circulação sangüínea⁵⁹. O fato de normalmente não se encontrar LDL circulante com alterações de oxidação é atribuído à presença protetora de antioxidantes hidrossolúveis do plasma e também à própria estrutura e antigenicidade da Ox-LDL, que promoveriam a sua rápida remoção do plasma via receptores *scavenger* de macrófagos do sistema retículoendotelial, principalmente no fígado (células de Kupfer) e baço, e pela ação de anticorpos que poderiam formar imunocomplexos com a Ox-LDL facilitando a sua depuração^{59,60,61}.

É possível que partículas de LDL minimamente modificadas possam estar presentes na circulação sangüínea, existindo discussão se poderiam ou não ser reconhecidas pelos receptores *scavenger* de macrófagos^{59,61,62}.

Alterações na Apo B das LDL minimamente modificadas também podem ser suficientes para diminuir seu reconhecimento por receptores de LDL. Vários estudos identificaram um tipo de LDL com modificações mínimas circulantes no plasma humano e de animais e têm sido consensuais quanto

às suas características de carga eletronegativa aumentada, maior mobilidade eletroforética, capacidade citotóxica e atividade pró-inflamatória^{18,63,64,65,66,67}.

Devido à sua eletronegatividade, esta subfração tem sido denominada LDL eletronegativa (LDL⁻).

Diversos estudos, apesar de conflitantes, detectaram a correlação dos níveis plasmáticos de LDL-colesterol com os níveis de LDL⁻^{67,68,69}. Existem relatos que a LDL⁻ pode se elevar em situações onde ocorre aumento dos níveis de LDL-colesterol. A hipercolesterolemia parece potencializar as propriedades pró-inflamatórias da LDL⁻¹⁸.

A LDL plasmática é constituída por um grupo heterogêneo de partículas com densidade variando entre 1,019 a 1,063 g/ml e a LDL⁻ tem sido associada às subfrações mais densas da LDL, sendo encontrada principalmente junto às subfrações > 1,045 g/ml e chegando a aproximadamente 20% naquelas com densidade > 1,050 g/ml⁶⁷.

As LDL⁻ têm demonstrado características químicas similares àquelas atribuídas às subfrações densas da LDL⁷⁰. Tal potencial aterogênico aumentado tem sido relacionado às particularidades estruturais e químicas que parecem conferir maior susceptibilidade oxidativa à LDL pequena e densa⁶⁷.

1.4.2. Anticorpos anti-LDL

As Ox-LDL são moléculas biologicamente ativas e potentes agentes pró-inflamatórios na parede das artérias, bem como imunogênicas na presença de anticorpos anti Ox-LDL encontrados na circulação e nas placas ateroscleróticas^{71,72}.

Quando a LDL se torna mais extensamente oxidada, seus epítopos induzem a produção de auto-anticorpos anti LDL oxidada^{73,74}.

Estudos têm mostrado relação positiva entre títulos de anticorpos anti LDL oxidada com as síndromes coronárias agudas e a doença arterial coronária pós-transplante cardíaco^{75,76}, assim como associação com a instabilidade de placas ateroscleróticas⁷⁷.

Por outro lado, em indivíduos saudáveis existe correlação inversa entre os títulos de anticorpos anti Ox-LDL e a concentração de LDL oxidada, o que tem sido interpretado como uma ação protetora desses auto-anticorpos^{58,71,72,74}.

Portanto, o caráter pró ou anti-aterogênico destes anticorpos ainda não está totalmente estabelecido^{78,79}.

1.5 Hipótese

Este estudo se baseia na hipótese de que dois esquemas diferentes de tratamento da hipercolesterolemia (estatina isolada em dose alta e estatina em dose baixa associada à ezetimiba), por produzirem diminuições semelhantes do LDL-colesterol, terão ação semelhante e de mesma intensidade sobre alguns efeitos pleiotrópicos já descritos para as estatinas isoladamente.

2. Objetivos

Comparar, em pacientes hipercolesterolêmicos, ação de dois esquemas de tratamento que obtêm reduções equivalentes de LDL-colesterol (sinvastatina 80 mg ao dia e associação sinvastatina 10mg/ezetimiba 10 mg ao dia), sobre os efeitos pleiotrópicos: inflamação, função endotelial e oxidação da LDL, avaliados por meio da determinação sérica da PCR-us, da vasodilatação fluxo mediada e da dosagem sérica da LDL- e dos anticorpos anti LDL-.

3. Casuística e Métodos

3.1. Casuística

O estudo foi submetido e aprovado nos comitês de Ética em Pesquisa do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Os participantes assinaram o consentimento pós-informado.

Foram avaliados e triados no ambulatório da Seção Médica de Dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia 49 portadores de hipercolesterolemia primária dos quais 23 completaram o estudo.

Os pacientes foram avaliados clinicamente no ambulatório da Seção Médica de Dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia onde foram selecionados para participação no protocolo.

Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, foram coletadas amostras de sangue dos participantes que passaram por um período de dieta/*washout* de quatro semanas orientada por nutricionista com base nas III Diretrizes sobre Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁸⁰ e realizadas medidas antropométricas como peso, altura e cintura abdominal.

Transcorrido esse período, os pacientes que mantiveram os critérios de inclusão tiveram amostras de sangue coletadas, foram realizadas prova de função endotelial, avaliação clínica, nutricional e antropométrica.

Os pacientes foram então divididos em dois grupos randomizados: **grupo 1** fez uso de sinvastatina 10 mg associada a ezetimiba 10 mg/dia e o **grupo 2** utilizou sinvastatina 80 mg/dia, ambos por período de quatro

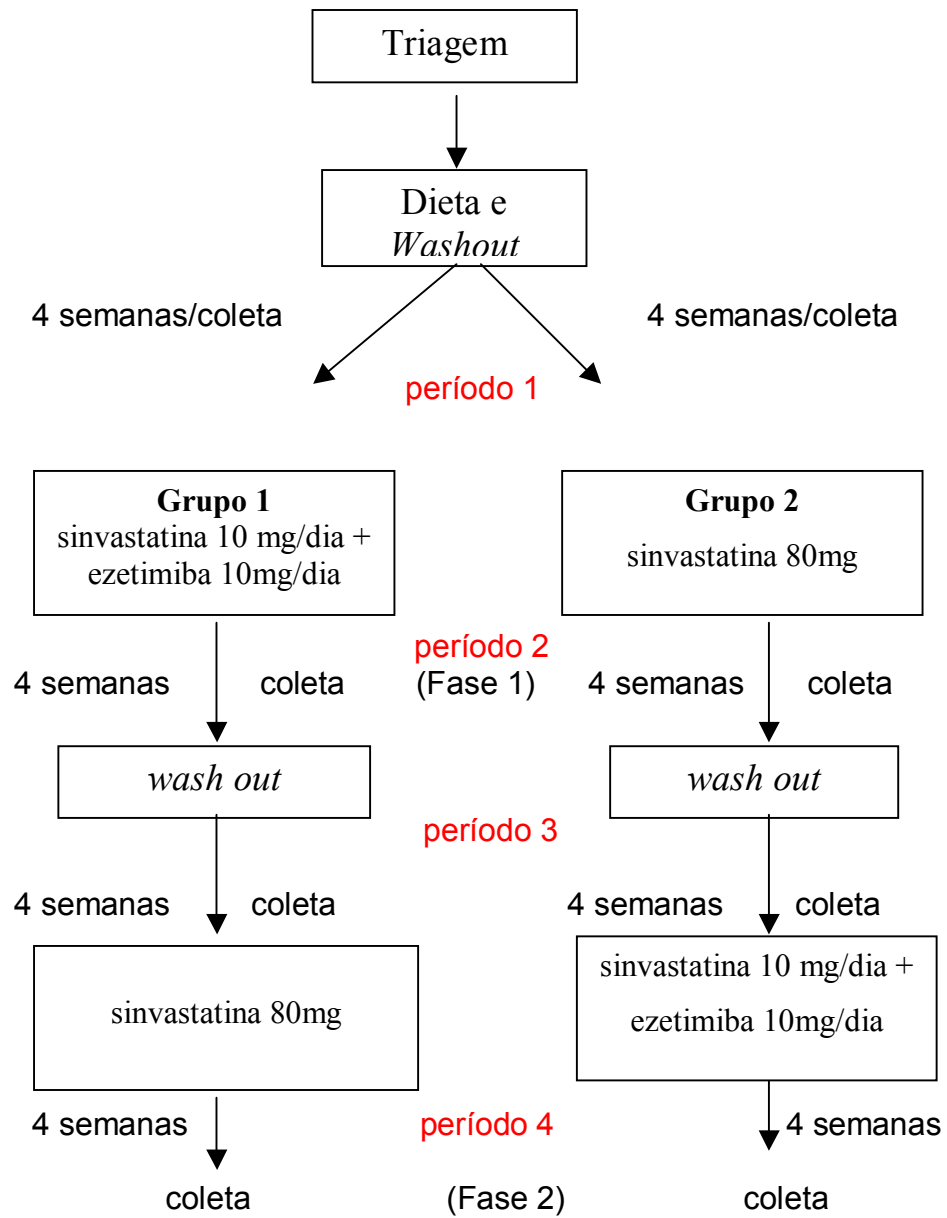
semanas, após o qual realizaram nova coleta de sangue, avaliação clínica, nutricional, antropométrica e prova de função endotelial.

Passaram por novo período de *washout* de quatro semanas, após o qual foram realizadas nova coleta sangüínea, avaliação clínica, nutricional, antropométrica e prova de função endotelial.

Os grupos, então, fizeram *Crossover* com o **grupo 1** recebendo sinvastatina 80 mg e o **grupo 2** sinvastatina 10 mg/dia + ezetimiba 10mg/dia.

Ao final de quatro semanas foram novamente submetidos à coleta sangüínea, avaliação clínica, nutricional, antropométrica e prova de função endotelial.

Organograma do Estudo



- coleta = exames laboratoriais + função endotelial

3.1.1. Critérios de inclusão

Pacientes com idade entre 18 e 75 anos de ambos os sexos, sem distinção de raça, portadores de hipercolesterolemia primária com LDL-colesterol maior que 160 mg/dl e em prevenção cardiovascular primária.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com:

- Hipersensibilidade conhecida a inibidores da HMG CoA redutase e à ezetimiba.
- Aumento nos níveis de enzimas hepáticas (TGP) maior que 1,5 vezes o limite superior da normalidade.
- Aumento nos níveis de creatinofosfoquinase (CPK) maior que três vezes o limite superior da normalidade.
- Mulheres grávidas ou em fase de amamentação.
- Pacientes em estudos que utilizassem estatinas ou ezetimiba.
- Insuficiência cardíaca grau III ou IV.
- Arritmias cardíacas não controladas.
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada (pressão arterial sistólica > 140 mmHg, pressão arterial diastólica > 90 mmHg).
- Creatinina sérica >1,5mg/dl na 1ª visita, síndrome nefrótica ou outra doença renal clinicamente significativa.
- Doença hepática ativa.
- *Diabetes mellitus*
- HIV positivo

- Desordens hematológicas, digestivas ou do sistema nervoso central incluindo doença cerebrovascular e doença degenerativa.
- Doença psiquiátrica.
- Causas secundárias de dislipidemias.
- Determinação de triglicérides > 400 mg/dl.
- Treinamento físico intensivo.
- Intervenções cirúrgicas prévias no sistema arterial braquial.
- Terapia de reposição hormonal.

3.1.3. Critérios de interrupção do estudo

- Não desejar mais participar.
- Elevações de ALT e/ou AST acima de três vezes e CPK acima de dez vezes o limite superior da normalidade, respectivamente.
- Manifestar efeitos adversos graves: risco de morte ou necessidade de hospitalização

3.2. Métodos

3.2.1. Medidas Bioquímicas

As medidas bioquímicas foram realizadas após jejum de 12 a 14 horas, orientando-se os pacientes a evitar a ingestão de bebidas alcoólicas na véspera e a prática de exercícios físicos antes da coleta.

Os pacientes permaneceram sentados por cinco minutos antes da coleta de sangue.

Tomou-se o cuidado de evitar estase venosa prolongada durante a coleta (mantendo-se o torniquete por menos de dois minutos).

As medidas de colesterol total, HDL-colesterol, glicemia, testes de função renal e hepática foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico automatizado em aparelho Dimension[®] RXL, do fabricante Dade Behring. A dosagem de triglicérides foi realizada por hidrólise enzimática e determinação do glicerol (colorimétrica), automatizado, em aparelho Hitachi[®] 912, da fabricante Roche Diagnostics. Os níveis de LDL-colesterol foram calculados pela fórmula de Friedewald⁸¹.

As dosagens de apolipoproteína A-I e apolipoproteína B foram realizadas por método imunoturbidimétrico em aparelho Dimension[®] RXL, do fabricante Dade Behring.

A dosagem de TSH e T4 livre e PCR-us foram realizadas pelo método de quimioluminescência em aparelho Immulite[®] da DPC.

3.2.2. Determinação da LDL-

Todas as determinações de LDL- e de anticorpos anti-LDL- foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

As amostras foram obtidas, centrifugadas, adicionadas de conservante composto de hidroxitolueno butilado (BHT) aprotinina, benzamidina e p-metilsulfonilfluoreto (PMSF) e congeladas a -70°C no Laboratório de Análises Clínicas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

As concentrações de LDL- foram determinadas no plasma pelo método ELISA, utilizando-se dois anticorpos monoclonais contra epitopos distintos da LDL-, obtidos no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP por imunização de camundongos.

A placa de ELISA foi sensibilizada com $50\ \mu\text{L/poço}$ de anticorpo monoclonal anti-LDL- diluído em tampão PBS (Phosphate Buffer Saline) $\text{pH}7,4$ na concentração final de $10\ \mu\text{g/mL/poço}$, e incubada *overnight*, a 4°C .

Após esse período, o conteúdo da placa foi descartado e bloqueou-se com tampão PBS + 5% de leite desnatado ($200\ \mu\text{L/poço}$), permanecendo por uma hora e meia em estufa 37°C .

Em seguida, lavou-se três vezes com PBS-Tween 0,05% ($200\ \mu\text{L/poço}$) e adicionou-se o plasma diluído 1:10 em PBS + 5% de leite desnatado ($50\ \mu\text{L/poço}$), por 2 horas em estufa 37°C .

Então, lavou-se a placa conforme descrito anteriormente e um outro anticorpo monoclonal anti-LDL- marcado com biotina foi adicionado na placa ($50\ \mu\text{L/poço}$) na concentração final de $10\ \mu\text{g/mL/poço}$. Após a incubação a

37°C por uma hora, lavou-se novamente a placa e adicionou-se Streptavidina ligada a peroxidase (50 µL/poço) para mais uma hora de incubação a 37°C.

Após essa etapa, a placa foi lavada três vezes com PBS-Tween 0,05% (200 µL/poço) e foram adicionados 50µL/poço de solução de isoluminol. A leitura foi realizada imediatamente por quimiluminescência utilizando-se uma leitora de placas de ELISA (LumiCount, Packard, Meriden, USA).

O resultado foi expresso em µg de proteína/ml de acordo com a curva de calibração.

3.2.3. Determinação do Anticorpo anti LDL-

As amostras foram obtidas, centrifugadas, adicionadas de conservante composto de hidroxitolueno butilado (BHT) aprotinina, benzamidina e p-metilsulfonilfluoreto (PMSF) e congeladas a -80°C no laboratório do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Placa de ELISA de 96 poços (EIA/RIA, Costar, Cambridge, MA, USA) foi sensibilizada com 50µL/poço de LDL- diluída em tampão carbonato-bicarbonato (0,1 M, pH 9,4) na concentração final de 1µg/poço, *overnight* a 4°C.

Em seguida, o sobrenadante foi descartado e os sítios livres bloqueados com PBS pH 7,4 a 2% de leite desnatado, cujas proteases foram previamente inativadas pelo calor. A placa foi incubada em estufa 37°C por uma hora e meia, e em seguida, lavada três vezes com PBS-Tween 0,05%.

Após essa etapa, as amostras de plasma foram diluídas em leite 1%-PBS (1:100). Adicionou-se 50µL de cada amostra/poço e incubou-se a placa por duas horas em estufa 37°C.

Em seguida, a placa foi lavada, conforme descrito acima. Posteriormente, adicionou-se 50 µL/poço do anticorpo anti-IgG humana marcado com peroxidase diluído 1:5000 em leite 1%-PBS, incubando-se a placa por 1 hora em estufa 37°C.

Após este período, a placa foi lavada, foram adicionados 50 µL/poço do cromógeno OPD (Ortho-Phenylenediamine) e incubou-se por trinta minutos à temperatura ambiente. Foram utilizados 50 µL/poço de H₂SO₄ 2M como reagente de parada.

A placa foi lida por espectrofotometria utilizando-se uma leitora de placas de ELISA (SpectraCount, Packard, Meriden, USA) num comprimento de onda de 492 nm.

Os resultados foram expressos em unidades de absorbância.

3.2.4. Medida da reatividade vascular da artéria braquial

O estudo ultra-sonográfico da artéria braquial foi realizado na Seção de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

O diâmetro da artéria braquial foi obtido por imagens geradas por ultrassom com o uso de transdutor de 7,5 MHz em um ecocardiógrafo Philips ATL, modelo HDI 3500 (Bothell, WA, USA).

As imagens foram obtidas com o paciente em repouso por no mínimo dez minutos e após jejum por período de doze horas. A temperatura da sala

foi mantida em 22 °C. O ritmo cardíaco foi monitorado por eletrocardiograma acoplado ao aparelho.

As primeiras imagens da artéria braquial foram obtidas em modo bidimensional no eixo longitudinal, aproximadamente três centímetros acima da fossa antecubital.

Os ajustes de parâmetros necessários para a melhoria da definição da imagem foram realizados antes da gravação e mantidos sem mudanças durante o exame.

A velocidade de fluxo foi obtida por Doppler pulsado, posicionado no centro da luz da artéria braquial, a partir da imagem bidimensional, corrigindo-se o ângulo entre o fluxo e o feixe do ultra-som.

O aumento do fluxo foi induzido pela insuflação de torniquete pneumático colocado no antebraço esquerdo com uma pressão de 250 mmHg por cinco minutos.

Após liberação da compressão, mediu-se o fluxo nos quinze primeiros segundos e o diâmetro arterial nos dois minutos subseqüentes.

Todos os exames foram gravados usando-se o sistema VHS e avaliados por um único observador de forma cega.

O diâmetro luminal da artéria braquial foi medido no pico da onda "R" utilizando-se o próprio sistema do aparelho, tendo sido realizado três vezes na fase basal e de hiperemia reativa.

A média de cada medida foi calculada e a dilatação fluxo mediada foi obtida pela fórmula: (média do diâmetro luminal na fase de hiperemia reativa – média do diâmetro luminal basal / média do diâmetro luminal basal) X 100.

As medidas do fluxo e do diâmetro da artéria braquial foram novamente realizadas dez minutos após o repouso do paciente e cinco minutos após o uso de dinitrato de isossorbida (isordil[®]) 5 mg sub-lingual.

3.3 Análise Estatística

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão para variáveis com distribuição normal, enquanto medianas (intervalo interquartil) foram usadas para sumarizar variáveis com distribuição assimétrica.

Para a comparação entre períodos pré e pós-tratamento o teste t de Student para amostras pareadas ou o teste não paramétrico de Wilcoxon foram usados.

As diferenças intergrupo ou entre variáveis independentes foram testadas pelo uso do teste t para variáveis com distribuição normal ou próxima da normal, enquanto o teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para variáveis com distribuição assimétrica.

Além disso, análise de variância (ANOVA) para estudos 2x2 crossover foi aplicada quando homogeneidade de variâncias e normalidade foram observadas. Este modelo de ANOVA inclui termos para a detecção do efeito *carry-over* bem como de efeitos de tratamento e de períodos.

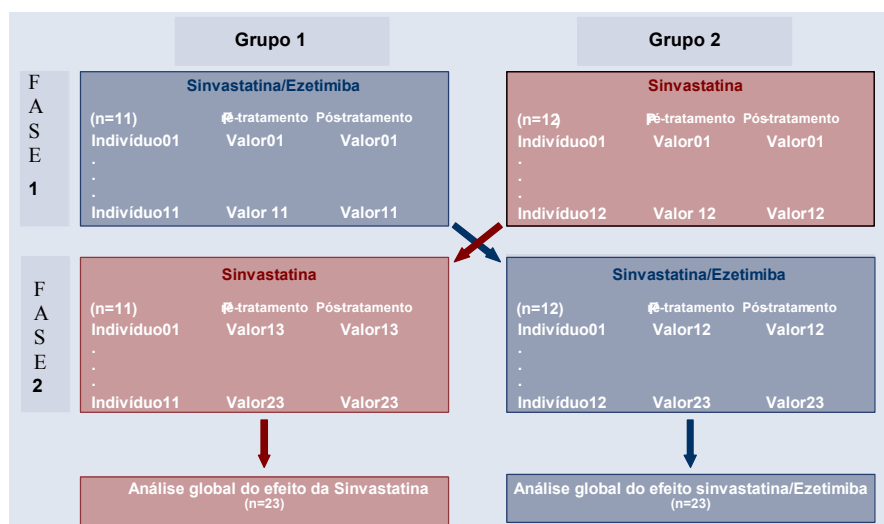
Todos os testes foram bicaudais e foram considerados significantes com base em valores de P inferiores a 5%, exceto para os testes avaliando a presença de efeito *carry-over* (possibilidade do efeito de uma medicação influenciar os resultados em outro período em que não foi utilizada) onde um valor mais conservativo de 10% foi considerado significativo devido ao baixo poder deste teste.

Todas as análises foram executadas com o programa estatístico Stata (version 8.0; College Station, Texas).

Uma vez que as observações de pré- e pós-tratamento foram independentes entre os grupos, quando o efeito de cada tratamento foi analisado separadamente, para a descrição dos resultados deste estudo, foram combinadas as observações de pré- e pós-tratamento entre os períodos. Isto é, as observações de pré- e pós-tratamento do Período um para o Grupo um e do Período dois para o Grupo dois foram combinadas para a análise do efeito global do tratamento com Sinvastatina/Ezetimiba, enquanto as observações de pré- e pós-tratamento do Período dois para o Grupo um e do Período um para o Grupo dois foram combinadas para a verificação do efeito global do tratamento com Sinvastatina sozinha.

A figura 1 esquematiza e resume esse procedimento.

Figura 1. Modelo de análise estatística do estudo.



No geral, essa análise, que combina os tamanhos amostrais de cada grupo, não só permite uma análise global de efeito de tratamento isolado como também gera maior poder estatístico.

Neste sentido, explorou-se a diferença da magnitude da variação da resposta (Δ), aqui definido como diferença absoluta entre o valor de Pós-tratamento e o valor de pré-tratamento, comparando-se o efeito global da combinação Sinvastatina/Ezetimiba com o efeito global da Sinvastatina^{82,83}.

4. Resultados

4.1. Grupos de tratamento

A tabela 1 mostra a constituição dos grupos de estudo após randomização.

Tabela 1- Número e percentual de pacientes em cada grupo de tratamento.

GRUPO	SIGLA	N	(%)
Sinvastatina 10 mg + Ezetimiba 10 mg (1)	1	11	47,8%
Sinvastatina 80 mg (2)	2	12	52,2%

Observa-se homogeneidade entre os grupos para a maioria das variáveis, exceto nas variáveis HDL-colesterol, PCR-us e índice de massa corpórea (IMC) (tabela 2).

Tabela 2. Médias \pm desvio padrão e valor de P, da idade, sexo, índice de massa corpórea, cintura abdominal, hipertensão arterial, tabagismo, menopausa, perfil lipídico, relação apoB/apo A, PCR-us nos diferentes grupos de tratamento.

	GRUPO 1	GRUPO 2	Valor de P
Idade	59,4 \pm 8,8	55,8 \pm 10,1	0,383
Sexo M/F	2/9	2/10	0,927
IMC	27,3 \pm 2,83	31,32 \pm 4,89	0,037
Cintura abdominal	88,3 \pm 8,01	97,6 \pm 12,65	0,129
Hipertensão arterial sistêmica	7/11	9/12	0,574
Tabagismo	1/11	3/12	0,951
Menopausa	9/9	8/10	0,409
Colesterol Total	278,9 \pm 31,02	280,8 \pm 49,6	0,414
Triglicérides	163,5 \pm 84,4	184,4 \pm 64,5	0,692
LDL-c	198,2 \pm 26,3	201 \pm 51,7	0,336
HDL-c	48,1 \pm 8,6	40,2 \pm 5,6	0,023
Apo B/Apo A	0,95 \pm 0,21	1,12 \pm 0,36	0,441
PCR-us	2,76 \pm 1,93	8,07 \pm 8,2	0,011

4.2. Efeitos dos tratamentos sobre o perfil lipídico

As duas formas de tratamento foram efetivas na diminuição do colesterol total com reduções de 35,4% no grupo sinvastatina/ezetimiba e 39,8% no grupo sinvastatina ($p < 0,001$, teste t de Student). Ambos os tratamentos apresentaram reduções semelhantes dos níveis de colesterol total ($p = 0,06$ teste t de Student). Figura 2 e tabela 3.

Figura 2. Concentração de colesterol total (mg/dl) em relação ao tratamento.

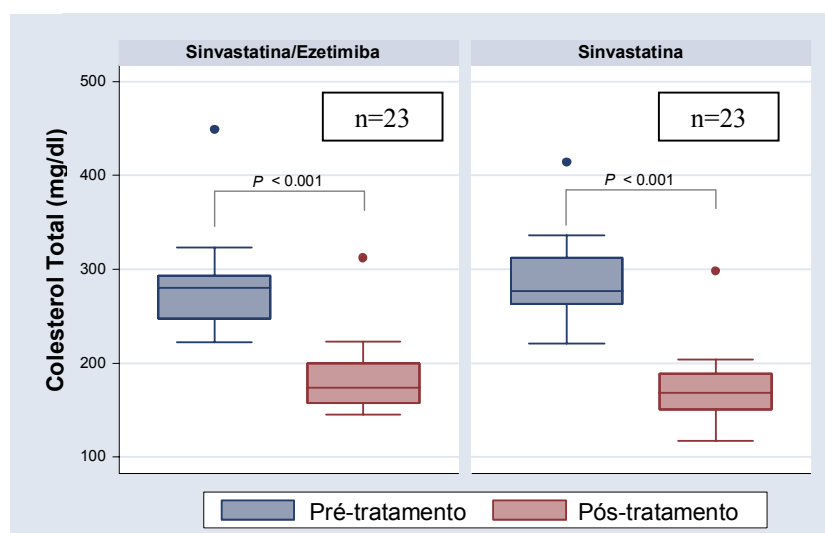


Tabela 3. Efeitos dos tratamentos utilizados no estudo nos níveis de colesterol total (mg/dl) (média \pm desvio padrão), variação porcentual e valores de P.

Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Varição	Varição %	p
Sinvastatina/ezetimiba	280,82 \pm 46,34	181,39 \pm 37,06	-99,43 \pm 25,58	35,4	<0,001
Sinvastatina	288,04 \pm 42,23	173,26 \pm 35,46	-114,78 \pm 28,22	39,8	<0,001

Houve redução de 24,59% nos níveis de triglicérides no grupo sinvastatina/ezetimiba e de 27,81% no grupo sinvastatina. Notamos também não haver diferença estatística entre os tratamentos ($p=0,297$, Mann-Whitney). Figura 3 e tabela 4.

Figura 3. Concentração de triglicérides (mg/dl) em relação ao tratamento.

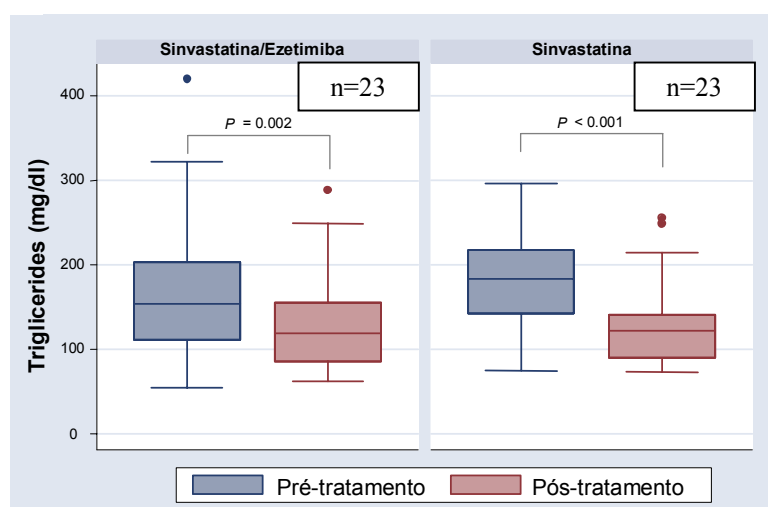


Tabela 4. Efeitos dos tratamentos utilizados no estudo nos níveis de triglicérides (mg/dl) (média \pm desvio padrão), variação porcentual e valores de P.

Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	variação	Variação %	P
Sinvastatina/ezetimiba	176,82 \pm 88,18	133,35 \pm 60,31	43,48 \pm 57,98	24,59	0,002
Sinvastatina	180,69 \pm 53,65	130,43 \pm 50,82	50,26 \pm 41,39	27,81	<0,001

Quanto ao perfil de HDL-colesterol, ambos os tratamentos não obtiveram aumento efetivo, sendo que o tratamento com sinvastatina demonstrou discreta, porém significativa, redução nos níveis de colesterol desta lipoproteína ($p=0,034$, teste não paramétrico de Mann-Whitney) o que não ocorreu no grupo sinvastatina/ezetimiba. Figuras 4, tabelas 5.

Figura 4. Comparação dos níveis de HDL colesterol (mg/dl) em relação às duas formas de tratamento utilizadas no estudo.

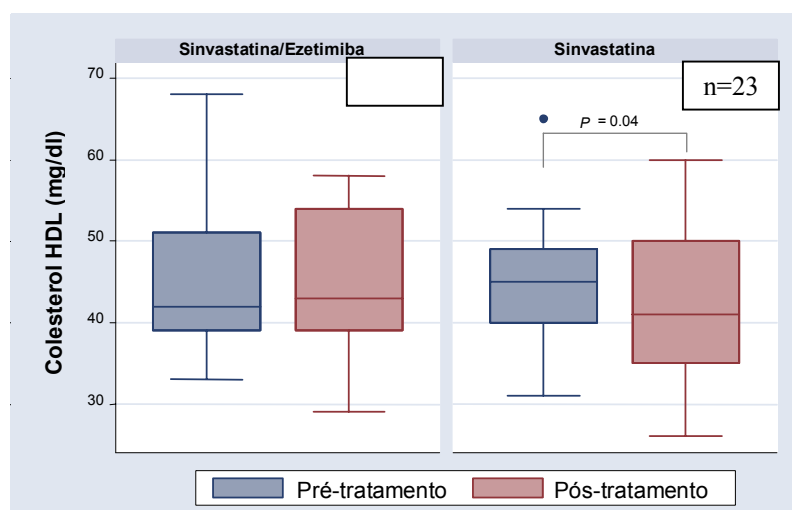


Tabela 5. Efeitos dos tratamentos utilizados no estudo nos níveis de HDL-colesterol (mg/dl) (média \pm desvio padrão), variação porcentual e valores de P.

Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Varição	Varição %	p
Sinvastatina/ezetimiba	45,08 \pm 7,92	45,13 \pm 8,44	+0,04 \pm 6,90	0,08	0,976
Sinvastatina	44,65 \pm 7,66	42,39 \pm 8,29	-2,26 \pm 4,86	-5,06	0,037

Com relação aos níveis de apolipoproteína A-1, o tratamento com a combinação sinvastatina/ezetimiba mostrou aumento significativo de 4,61% ($p=0,037$, teste t de Student), enquanto que o tratamento no grupo sinvastatina não apresentou alteração significativa ($p=0,772$, teste t de Student). Quando comparados os dois tratamentos, a combinação mostrou-se mais efetiva. ($p=0,029$, Mann-Whitney). Figuras 5, tabelas 6.

Figura 5. Comparação dos níveis de apo A-1 (mg/dl) entre os grupos e tratamento durante o estudo.

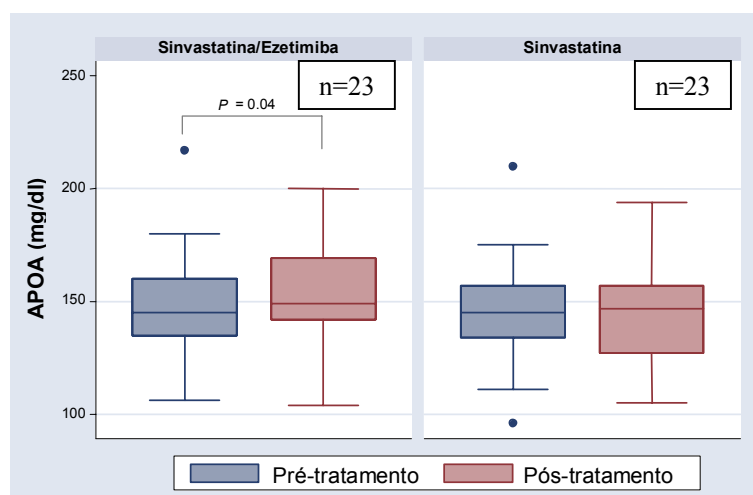


Tabela 6. Efeitos dos tratamentos utilizados no estudo nos níveis de apolipoproteína A-1 (mg/dl) (média \pm desvio padrão), variação porcentual e valores de P.

Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Varição	Varição %	P
Sinvastatina/ezetimiba	147,26 \pm 23,22	154,04 \pm 21,91	+6,78 \pm 14,62	4,6	0,037
Sinvastatina	145,65 \pm 22,64	144,69 \pm 22,73	-0,95 \pm 15,69	-0,65	0,773

Podemos observar nas figuras 6 e tabelas 7, que ambos os tratamentos têm efeito muito significativo na redução dos níveis de LDL-colesterol nas duas fases de tratamento medicamentoso ($p < 0,001$, teste t de student). Não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os dois tipos de tratamento ($p = 0,191$, Mann-Whitney). Não houve evidência de maior magnitude entre os tratamentos ($p = 0,968$, ANOVA) ou efeito de período ($p = 0,162$, ANOVA). Verificamos que a redução de LDL-colesterol foi de 45,27% no grupo sinvastatina/ezetimibe e de 49,05% no grupo sinvastatina.

Figura 6. Concentração de LDL-colesterol (mg/dl) em relação ao tratamento utilizado no estudo.

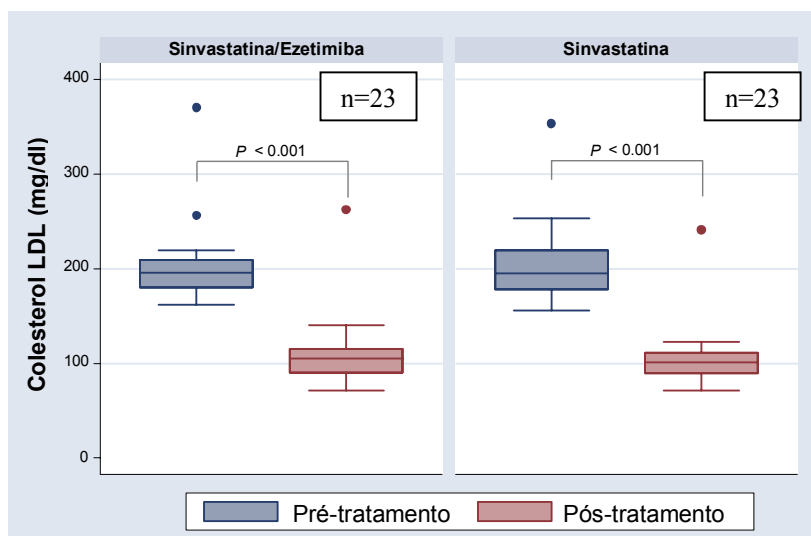


Tabela 7. Efeitos dos tratamentos utilizados no estudo nos níveis de LDL-colesterol (mg/dl) (média \pm desvio padrão), variação porcentual e valores de P.

GRUPO	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Varição	Varição %	P
Sinvastatina/ezetimiba	200,69 \pm 42,83	109,83 \pm 37,33	90,86 \pm 23,16	45,27	<0,001
Sinvastatina	205,78 \pm 41,96	104,83 \pm 33,01	100,95 \pm 28,07	49,05	<0,001

Os níveis de Apo B foram reduzidos de forma significativa ($p < 0,001$, teste t de student), 40,24% e 43,30% para o grupo sinvastatina/ezetimiba e sinvastatina isolada, respectivamente. Não houve diferença estatística entre os dois tratamentos ($p = 0,057$, teste t de student). Figuras 7, tabelas 8.

Figura 7. Concentração de apo B (mg/dl) em relação ao tratamento e sua significância estatística.

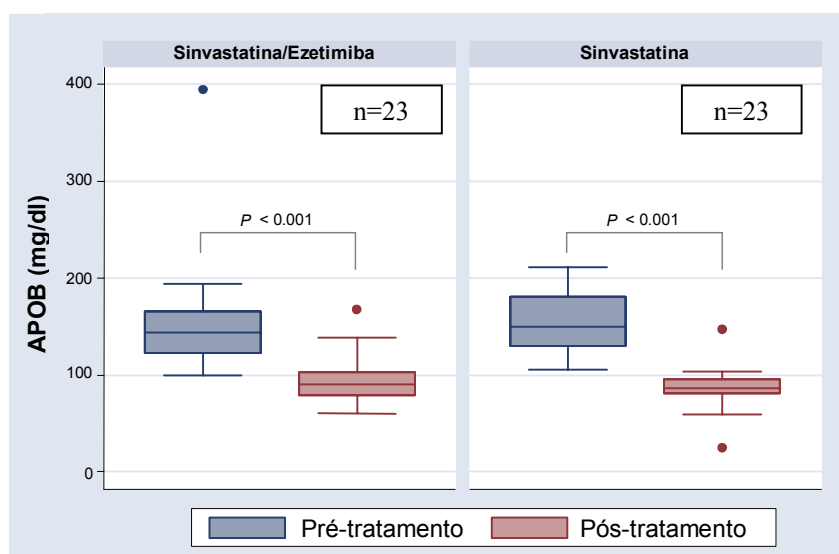


Tabela 8. Efeitos dos tratamentos utilizados nos níveis de apoproteína B (mg/dl) (média \pm desvio padrão), variação porcentual e valores de P.

Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Varição absoluta	Varição %	P
sinvastatina/ezetimiba	156,74 \pm 57,79	93,65 \pm 19,41	63,09 \pm 58,20	40,24	<0,001
sinvastatina	153,43 \pm 29,77	87,00 \pm 18,13	66,43 \pm 24,34	43,30	<0,001

4.3. Efeitos na relação Apo B/ApoA

A redução da relação apo B/apo A-1 foi significativa tanto na primeira quanto na segunda fase de tratamento do estudo em ambos os grupos ($p=0,0017$, teste t de student) (figura 7, 8 e tabela 7), não havendo superioridade de nenhum dos dois tratamentos ($p=0,631$, ANOVA). Redução de 40,24% no grupo sinvastatina/ezetimiba e de 43,30% no grupo sinvastatina ($p<0,001$, teste t para amostras pareadas) foi evidenciada. Figura 8, tabela 9.

Figura 8. Razão apo B/apo A-1 em relação aos tratamentos e sua significância estatística.

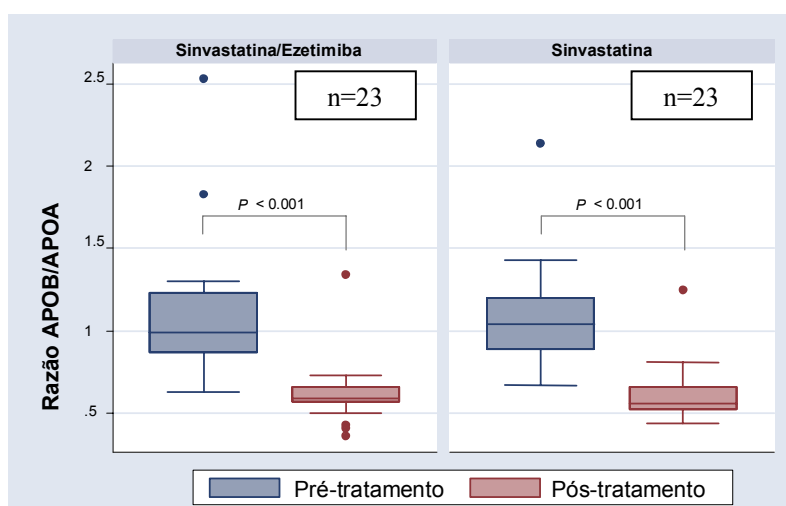


Tabela 9. Efeitos dos tratamentos utilizados na razão apo B/apo A-1 (média \pm desvio padrão), variação porcentual e valores de P.

Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Varição	Varição %	P
sinvastatina/ezetimiba	0,99(0,36)	0,59(0,09)	0,40	40,4	<0,001
sinvastatina	1,04(0,31)	0,56(0,14)	0,48	46,15	<0,001

4.4. Efeitos do tratamento na função vasomotora

Dos vinte e três pacientes participantes do estudo, vinte (86,95%) realizaram função endotelial, sendo oito no grupo um e doze no grupo dois.

Na figura 9, tabela 10 observamos que não foi verificada diferença estatística na magnitude entre os tratamentos medicamentosos em relação à dilatação fluxo mediada ($p=0,396$, teste não paramétrico de Mann-Whitney).

Houve aumento absoluto de 3,61% na dilatação fluxo mediada do grupo sinvastatina/ezetimiba e de 5,08% no grupo sinvastatina isolada. Não houve evidência de diferença entre os tratamentos ($p=0,291$, Mann-Whitney).

Figura 9. Dilatação fluxo mediada em relação aos tratamentos e sua significância estatística.

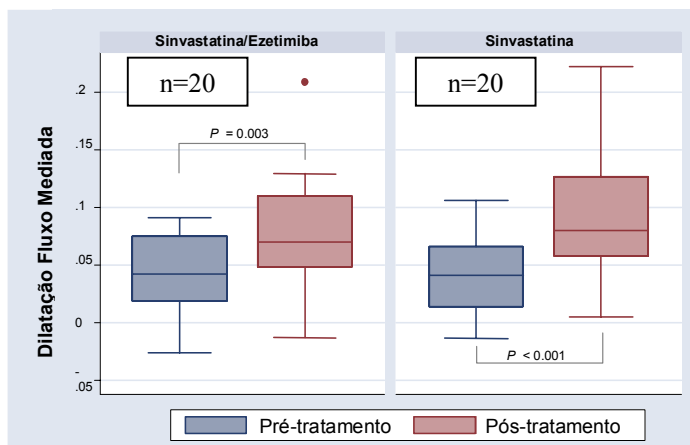


Tabela 10. Efeitos dos tratamentos utilizados na dilatação fluxo mediada (media±desvio padrão), variação porcentual e valores de P.

Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	variação	Varição	P
	%	%	absoluta %	%	
Sinvastatina/ezetimiba	4,19±3,22	7,80±4,78	3,61	86,16	0,003
sinvastatina	4,06±3,31	9,14±5,12	5,08	125,12	<0,001

Verificamos que a resposta da dilatação independente do endotélio após a administração de nitrato sublingual não se alterou significativamente com nenhum dos tratamentos. Figura 10 e tabela 11.

Figura 10: Resposta da dilatação independente do endotélio (%) após a administração de nitrato.

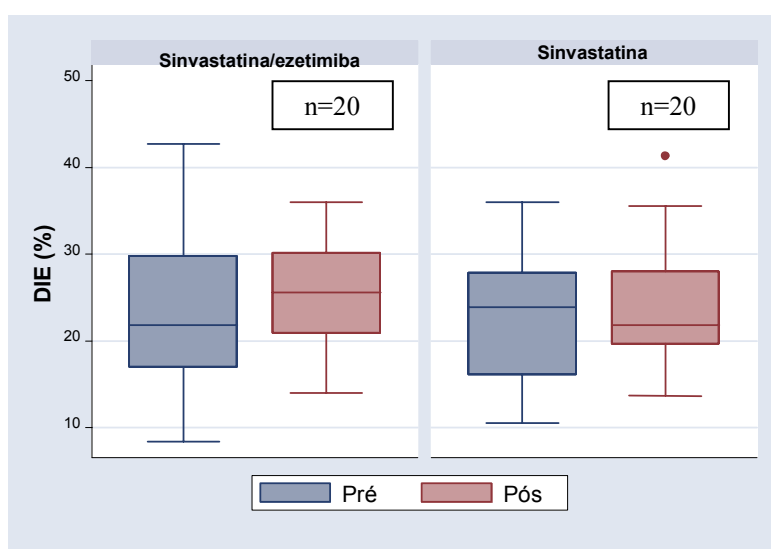


Tabela 11: Dilatação independente do endotélio (média±desvio padrão), variação absoluta e valor de P.

Grupo	Pré-tratamento (%)	Pós-tratamento (%)	variação absoluta (%)	P
Sinvastatina/ezetimiba	23,89±8,90	24,86±5,95	0,97	0,567
sinvastatina	22,68±7,60	24,01±7,01	1,33	0,496

4.5. Efeitos dos tratamentos na concentração de LDL- e anticorpo anti-LDL-

A figura 11 e tabela 12 ilustram que apesar de existir redução nos níveis de LDL- tanto no grupo sinvastatina/ezetimiba quanto no grupo sinvastatina, esta não foi significativa estatisticamente ($p=0,274$ e $p=0,153$, respectivamente). Não houve diferença estatística entre os tratamentos nas variáveis LDL- entre os dois tratamentos ($p=0,956$, teste não paramétrico de Mann-Whitney)

Figura 11. Concentração de LDL- ($\mu\text{g/ml}$) em relação ao tratamento realizado.

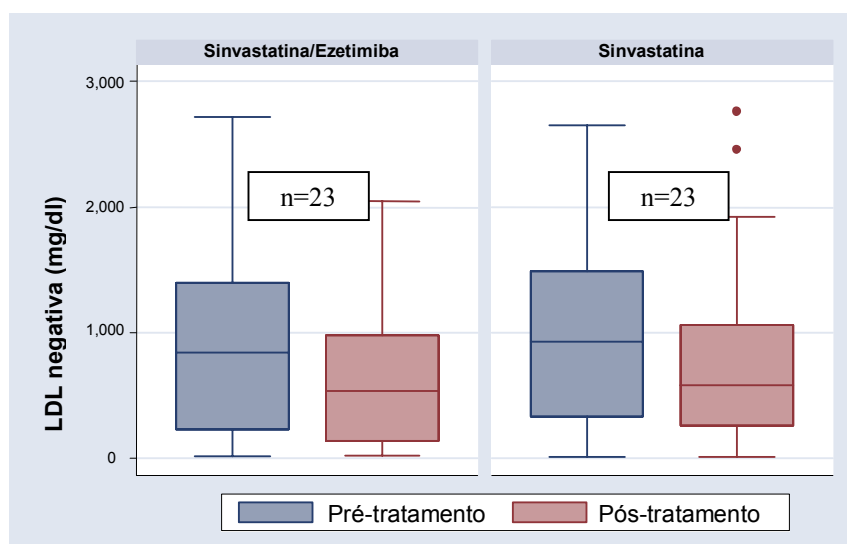


Tabela 12 : Concentração de LDL- ($\mu\text{g/ml}$) (mediana (intervalo interquartil), variação porcentual e valores de P.

Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	variação absoluta ($\mu\text{g/ml}$)	Varição %	P
Sinvastatina/ezetimiba	843,6(1170,2)	536,9(846,1)	-306,7	-36,35	0,274
sinvastatina	931,8(1158,6)	931,8(1158,6)	-350,4	-37,6	0,153

A figura 12 e a tabela 13 demonstram que houve aumento do anticorpo anti- LDL- nos dois grupos, porém, somente no grupo sinvastatina houve significância estatística ($p=0,04$, teste não paramétrico de Wilcoxon).

Figura 12. Concentração de anticorpo anti-LDL- (unidades de absorbância) em relação ao tratamento e sua significância estatística.

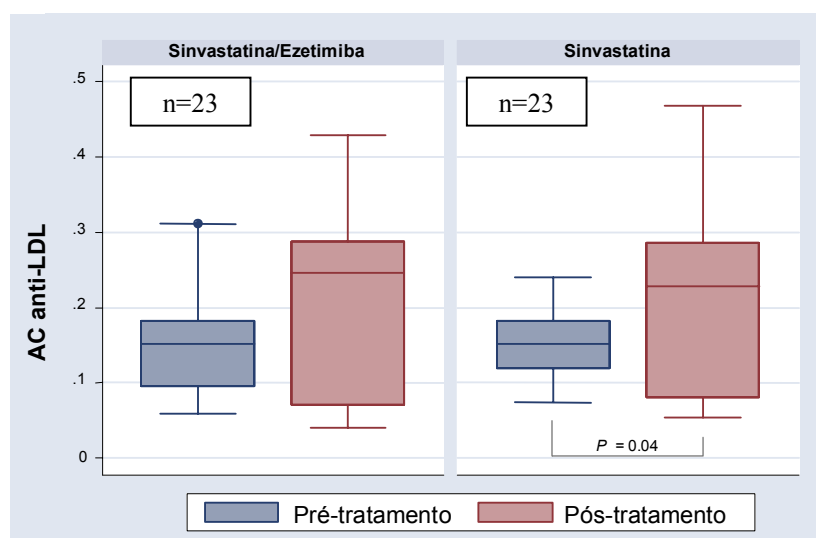


Tabela 13: Concentração de anticorpos anti LDL- ($\mu\text{g/ml}$) (média \pm desvio padrão), variação absoluta, percentual e valores de P.

Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	variação absoluta	Varição %	P
Sinvastatina/ezetimiba	0,142 \pm 0,062	0,196 \pm 0,131	+0,054	38,02	0,083
sinvastatina	0,150 \pm 0,481	0,198 \pm 0,123	+0,048	32,00	0,045

4.6. Efeito do tratamento na PCR-us

Com relação à PCR-us, conclui-se que ambos os tratamentos têm efeito significativo na sua redução, tanto no grupo sinvastatina/ezetimiba quanto no grupo sinvastatina isolada (-22,8%, $p=0,004$ e -29,69%, $p=0,001$ respectivamente, teste não paramétrico de Wilcoxon). Não achamos evidências de diferença na magnitude dos tratamentos ($P=0,380$, ANOVA) ou efeito de período ($P=0,838$, ANOVA). Figura 13, tabela 14.

Figura 13. Concentração de PCR-us (mg/l) em relação ao tratamento e sua significância estatística.

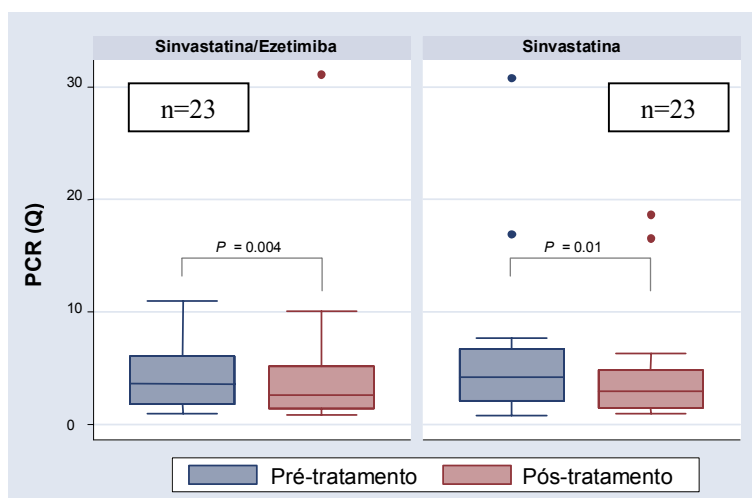


Tabela 14. Efeitos dos tratamentos utilizados no estudo nos níveis de PCR-US (mg/l) (mediana) (intervalo interquartil), variação porcentual e valores de P.

Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	variação absoluta	Varição %	P
Sinvastatina/ezetimiba	3,64(4,24)	2,81(3,77)	0,83	22,8	0,004
sinvastatina	4,21(4,68)	2,96(3,31)	1,25	29,69	0,01

4.7. Segurança

Os fármacos utilizados no estudo foram bem tolerados. Apesar de infreqüentes, os efeitos adversos mais comuns foram mialgia e depressão, sendo os efeitos verificados apenas no grupo sinvastatina 80 mg e que não foram motivo de exclusão do estudo (tabela 24).

Tabela 15. Efeitos adversos não causadores de interrupção em pacientes que completaram o estudo.

Efeito adverso	% de pacientes do estudo / No. de pacientes
	n=23
Mialgia	4,3% / 1
Depressão	4,3% / 1
Total	8,6% / 2

A falta de aderência e a desistência dos pacientes após o exame para verificação da função vasomotora (devido a hipotensão arterial e cefaléia após o uso de nitrato sub-lingual) foram motivos principais de perda de pacientes durante o estudo nos dois grupos.

A exclusão de pacientes devido à diminuição do LDL-colesterol abaixo de 160 mg/dl após a fase de dieta e *wash out* também foi causa freqüente da perda de pacientes após o primeiro período do estudo (Tabela 16).

Tabela 16. Causas de exclusão do estudo no grupo triado.

Causa	% / No. de pacientes excluídos (n total=49)
Hipotireoidismo	6,12% / 03
LDL-colesterol na meta após fase dieta/washout	12,24% / 06
Desistência (não ocasionada por efeitos colaterais)	10,2% / 05
Falta de aderência	14,28% / 07
Desistência por cefaléia/hipotensão arterial (função endotelial)	14,28% / 07
Hipertrigliceridemia (triglicérides >400 mg/dl)	2,04% / 01
TOTAL	59,18% / 29

Quanto ao perfil de segurança, nenhum paciente apresentou elevação de ALT e/ou AST acima de três vezes e da CPK acima de dez vezes o limite superior da normalidade.

Durante o estudo houve um caso de hipotensão arterial sistêmica grave após a realização do exame para verificação da função vasomotora, em que ocorreu evolução do paciente para parada cárdio-respiratória após aproximadamente 15 minutos da administração do nitrato sub-lingual.

O paciente foi prontamente atendido e o quadro revertido sem seqüelas.

O caso em questão foi relatado à Comissão de Ética em Pesquisa e não relacionado a efeito adverso das medicações usadas como tratamento hipolipemiante no estudo.

5. Discussão

O uso das estatinas em associação com ezetimiba atualmente passou a ser uma interessante opção no tratamento das dislipidemias, especialmente por sua eficácia e tolerância. Quando a combinação de baixas doses de qualquer estatina com ezetimiba é comparada a altas doses da mesma estatina isolada, observa-se que as duas formas de tratamento são igualmente eficazes, proporcionando reduções equivalentes do LDL-colesterol, com a vantagem de a associação causar menos efeitos colaterais.

Contudo, o efeito da associação sinvastatina/ezetimiba nos efeitos pleiotrópicos não está bem definida.

A literatura evidencia a existência de efeitos pleiotrópicos com o uso das estatinas, porém, o quanto esses efeitos são devidos a essas medicações ou à redução do colesterol que as mesmas proporcionam, não está bem clara^{84,85,86}.

Efeitos no perfil lipídico:

A hipótese do estudo de obtermos as mesmas reduções de LDL-colesterol com as duas terapêuticas para, posteriormente, compararmos os efeitos pleiotrópicos foi baseada em literatura.

Segundo Goldberg et al, Ballantyne et al e Davidson et al as reduções do LDL-colesterol com a associação sinvastatina/ezetimiba na dose de 10 mg equivalem às reduções alcançadas com 80 mg da sinvastatina de forma isolada, sendo aguardada diminuição de aproximadamente 46%^{87,88,89}. Como esperado, em nosso estudo obtivemos redução de 45,27% e 49,05% para o

grupo sinvastatina/ezetimiba e para o grupo sinvastatina, respectivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. Com isto, a hipótese de mesma redução de colesterol foi confirmada, mantendo a idéia central do estudo de verificar a ação pleiotrópica destas duas medicações com mesmas reduções de LDL-colesterol.

Assim como nas dosagens de LDL-colesterol, não foram verificadas diferenças no colesterol total e triglicérides, confirmando dados verificados em grandes estudos realizados com estatinas e com a associação sinvastatina/ezetimiba^{88,90,92}.

Segundo Goldberg et al⁸⁷, Davidson et al⁸⁹, Ballantyne et al⁹¹ e Lipka et al⁸⁸, o uso de uma estatina isolada ou associada a ezetimiba traz benefícios nos níveis de HDL-colesterol podendo elevá-los em aproximadamente 7 a 8%. Por outro lado, Kosoglou et al⁹² demonstrou haver efeito negativo da associação sinvastatina 10mg/ezetimiba 10mg ou de sinvastatina 10 mg isolada nos níveis de HDL-colesterol, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre as duas medicações.

Nosso estudo verificou aumento discreto, porém, não estatisticamente significativo, nos níveis de HDL-colesterol, com o uso da associação, enquanto a sinvastatina em altas doses levou a redução significativa de 5,06% no colesterol desta fração do perfil lipídico.

Segundo Kosoglou et al⁹² a justificativa para essa diminuição seria a mudança de dieta destes pacientes que, a princípio, trocaram dietas ricas em gordura saturada por dietas ricas em carboidratos, contudo, a análise nutricional dos pacientes, feita através de inquérito alimentar de 24 h não evidenciou esta mudança em nosso estudo.

As apoproteínas A-1 e B, bem como a relação entre as mesmas, são comprovadamente preditores de risco coronário. Estudos como AMORIS⁹³, INTERHEART⁹⁴, AFCAPS/TEXCAPS⁹⁵ e LIPID⁹⁶ comprovaram esta importância.

As vastatinas apresentam efeito principalmente na redução dos níveis de apo B, apresentando pequeno ou nenhum efeito nas taxas de apo A-1.

Em nosso trabalho, a relação apo B/apo A-1 sofreu reduções importantes e semelhantes, não tendo sido verificada diferença entre os tratamentos.

Esta redução confirma o que Goldberg et al⁸⁷ verificaram em seus estudos, descrevendo que as duas formas de tratamento são efetivas na redução da relação apo B/apo A-1. Este talvez seja um dos efeitos potencialmente protetores cardiovascular das duas formas de prescrição das medicações estudadas.

Efeitos no pleiotropismo:

Função endotelial:

A escolha do ultra-som para avaliar a reatividade vascular deveu-se às seguintes vantagens: método não invasivo, boa tolerabilidade, fornece avaliação qualitativa da resistência vascular e seu resultado é imediato.

Dos vinte e três pacientes participantes do estudo, vinte (86,95%) realizaram função endotelial, sendo oito no grupo um e doze no grupo dois. A perda de pacientes durante o estudo devido a efeitos colaterais (cefaléia e hipotensão, os mais comuns) durante as quatro medidas que deveriam ter-se submetido, justifica o menor número de pacientes nesta variável do estudo.

Wassman et al⁹⁷, verificaram efeitos positivos das estatinas na função endotelial vinte e quatro horas após a administração do medicamento quando ainda não havia redução do colesterol. Leung et al⁹⁸, concluíram que não há relação entre nível de LDL-colesterol e resposta na função endotelial em pacientes dislipidêmicos não tratados.

A melhora da função endotelial também foi verificada por Dupuis et al⁹⁹ em pacientes que receberam estatinas por seis semanas após episódio de síndrome coronária aguda.

Uma série de outros estudos comprova os efeitos das estatinas na função endotelial¹⁰⁰.

Nosso estudo verificou melhora na função vasomotora no tratamento com sinvastatina 80 mg o que era esperado pela literatura. A dúvida ainda existente é se ao associarmos a ezetimiba com a estatina em baixas doses esses benefícios se manteriam.

Segundo Landmesser et al¹⁰¹ que em seu trabalho verificou a mesma redução do LDL-colesterol de seus pacientes com uso de sinvastatina 10 mg de forma isolada com ezetimiba 10 mg de forma isolada, observou que apenas o uso de sinvastatina melhorou a função endotelial, admitindo um efeito das estatinas independente da redução do colesterol (pleiotrópico). Isto demonstra que, talvez, o uso isolado da ezetimiba não produza esses efeitos.

Não encontramos estudos que avaliassem a função endotelial de pacientes que utilizaram a combinação sinvastatina/ezetimiba e que tenham obtido as mesmas reduções de LDL-colesterol.

Nosso estudo demonstrou que obtendo a mesma redução de LDL-colesterol, a eficácia da associação em baixas doses na melhora da função

vasomotora, foi semelhante a do uso da sinvastatina em altas doses, não existindo diferença significativa entre os tratamentos.

Esta afirmativa pode levar-nos a concluir que a redução do colesterol seja a responsável pela melhora da função endotelial, ou ainda, que a ezetimiba também possa apresentar efeitos pleiotrópicos por ser uma medicação absorvida no intestino e que utiliza a circulação êntero-hepática. Contudo, pequenos estudos realizados com esta medicação de forma isolada, não demonstraram estes efeitos.

Talvez, possamos supor que a ezetimiba amplifique os efeitos pleiotrópicos quando adicionada às estatinas, ou ainda, que estes efeitos não dependam da dose da estatina utilizada.

PCR-us

O uso da PCR-us como marcador de risco e prognóstico de eventos cardiovasculares¹⁰² é freqüente no dia a dia dos cardiologistas.

A PCR-us se mostrou prognóstica em homens e mulheres, não dependente dos níveis de colesterol e da avaliação da tabela de risco de Framingham; não demonstrando relação com nenhum componente da tabela, indicando ser um fator de risco independente⁴².

O efeito das vastatinas na melhora dos níveis da PCR-us é bem estabelecido, porém, seu efeito dependente da diminuição do colesterol ainda é discutível¹⁰³.

Sager et al¹⁰⁴ e Ballatyne et al⁸⁸ verificaram que a associação sinvastatina/ezetimiba mostrou-se mais eficiente que a sinvastatina em uso isolado na redução dos níveis de PCR-us nas várias doses comercializadas,

porém, comparações com mesmo nível de LDL-colesterol não foram realizadas.

O mesmo autor em trabalho posterior avaliou o efeito das diversas doses de sinvastatina isolada e em associação com ezetimiba e comparou reduções semelhantes do LDL-colesterol, demonstrando, como em nosso estudo, mesmas reduções da PCR-us nos grupos sinvastatina 80 mg comparado a sinvastatina 10 mg/ezetimiba 10mg¹⁰⁵.

Estudos com doses variadas de estatina em associação com ezetimiba demonstram incremento na redução da PCR-us quando aumentadas as doses da estatina em associação com a ezetimiba^{88,105}, fato este que contribui para a idéia que a ezetimiba amplifique a redução da PCR-us quando associada a uma estatina, e não que a responsável pela diminuição destes níveis tenha ocorrido apenas pela baixa dose da estatina associada.

Ballantyne, no recém publicado estudo EXPLORER, que utilizou rosuvastatina na dose de 40 mg adicionada de ezetimiba 10 mg comparada à dose de rosuvastatina 40 mg ao dia isoladamente, encontrou em seus resultados a diminuição adicional e significativa da PCR-us no grupo que utilizou ezetimiba, demonstrando que, como em nosso estudo, a medicação adiciona efeitos anti-inflamatórios ao ser combinada a uma estatina^{106, 107}.

Recente trabalho publicado por Piorkowski et al¹⁰⁸, comparou mesmas reduções de colesterol com o uso de atorvastatina 40 mg e atorvastatina 10 mg/ezetimiba 10 mg ao dia, concluindo, que citocinas pró-inflamatórias são mais reduzidas pela dose alta de atorvastatina que com a associação de baixas doses com ezetimiba, e que em pacientes de alto risco a ezetimiba deveria ser associada a altas doses de estatinas. Este estudo não utilizou a

PCR-us como marcador de inflamação, dificultando a comparação com nosso trabalho.

As evidências acima apresentadas nos levam a crer que o efeito do inibidor da absorção do colesterol é de trazer benefício na diminuição da resposta inflamatória, e que estes, são superiores àqueles verificados com as estatinas de forma isolada.

LDL- e anticorpos anti-LDL-

Existe grande discussão na literatura com relação ao caráter pró ou anti-aterogênico dos anticorpos contra LDL oxidada, outrossim, acredita-se que os níveis séricos de LDL- sejam fator de risco para a doença coronária.

Associação de níveis elevados de LDL- com a presença de LDL pequenas e densas também indicam aumento de risco¹⁰⁹.

Estudos demonstram que as vastatinas podem diminuir os níveis de LDL- diminuindo o stress oxidativo destas lipoproteínas¹¹⁰.

Ao compararmos os dois tipos de tratamento utilizados em nosso estudo, verificamos que apesar de ter havido redução de aproximadamente 36% a 37% nos níveis de LDL- em ambos os grupos, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Entretanto, houve aumento nos níveis de anticorpo anti-LDL- nos dois grupos, não considerada significativa no grupo sinvastatina/ezetimiba.

Ao analisarmos os deltas destas reduções verificamos não haver diferença entre os tratamentos.

Estes achados podem ser justificados por uma grande variabilidade das dosagens tanto dos anticorpos anti-LDL- quanto das LDL-, o que dificulta

a análise estatística. Fato este que pode ter ocorrido por diferença no tempo de armazenamento das amostras durante o estudo, já que as dosagens foram realizadas em duas etapas.

Por fim, acreditamos que o uso dos dois tipos de tratamento utilizados no estudo corrobora a idéia de que os efeitos pleiotrópicos possam ser dependentes da redução do LDL-colesterol, ou ainda, que a ezetimiba em associação com uma estatina em dose baixa possa ampliar esses efeitos.

5.1. Limitações do estudo:

O ezetimiba pode não ser o melhor medicamento para testar a hipótese do estudo, sendo utilizado em associação com a vastatina, uma vez que, embora tenha sua maior ação no intestino, é absorvido, sofre glucoronidação e retorna ao mesmo, portanto pode ter efeitos pleiotrópicos.

Entretanto, o estudo mostra que para a mesma redução do LDL-c obtida pelas possibilidades existentes, são observados os mesmos efeitos pleiotrópicos.

O ideal seria usar a colestiramina, que tem ação intestinal e não é absorvida, mas pela muito baixa tolerabilidade, mesmo em baixas doses, optamos pela ezetimiba.

Outra limitação é o baixo poder estatístico, pois, para não detectarmos diferenças entre as variáveis precisaríamos de milhares de pacientes, o que tornaria o estudo inviável.

6. Conclusões:

- As duas formas de tratamento utilizadas no estudo (associação sinvastatina 10 mg/ezetimiba 10 mg e sinvastatina 80 mg ao dia) são eficazes na melhora da função endotelial e na diminuição dos níveis de PCR-us.

- A sinvastatina aumentou os níveis de anticorpos anti-LDL-.

- Nenhuma das medicações apresentou modificação significativa da LDL-.

Referências Bibliográficas

- ¹ Lotufo PA. Premature mortality from heart diseases in Brazil. A comparison with other countries. *Arq. Bras. Cardiol.* v. 70; p. 321-25. 1998.
- ² Braunwald E. *Tratado de Medicina Cardiovascular*. 5ª. Edição – São Paulo : Ed. Rocca. p.1180-1201. 1999.
- ³ Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MTFIT Research Group: Is a relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. v.256, p. 2823. 1986.
- ⁴ Keys A. (ed.): *Coronary Heart Disease in Seven Countries*. American Heart Association Monograph 29. *Circulation*, v. 41(suppl. 1), p.1. 1970.
- ⁵ Kagan A, Harris BR, Winkelstein W Jr, et al.: Epidemiologic Studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and Califórnia: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chronic Dis.* v. 27, p. 345. 1974.
- ⁶ Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. *JAMA*. v. 251, p. 351-365. 1984.

⁷ Huttunen JK, Manninen V, Manttari M, et al.: The Helsinki Heart Study: Central findings and clinical implications. *Ann Méd.* v. 23, p.155. 1991.

⁸ Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al for the AFCAPS/ TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results os AFCAPS/ TexCAPS. *JAMA.* v. 279, p. 1615. 1998.

⁹ Shepherd J, Cobbe SM, Ford I. et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* v. 333, p. 1301. 1995.

¹⁰ Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* v. 344, p. 1383. 1994.

¹¹ Sacks FM, Pefefffer MA, Moye LA, et al. The efect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med.* v. 335, p. 1001. 1996.

¹² Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* v. 339, p. 1349. 1998.

¹³ Kearney PM, Baigent C. Statins: are any questions unanswered? *Curr Opin Lipidol*, v.17, p. 418-425. 2006.

¹⁴ Liao JK. Implicações clínicas do pleiotropismo das estatinas. *Curr Opin Lipidol*, v. 16, p. 624-629. 2005.

¹⁵ Chagas ACP, Carnieto Junior A, Da Luz PL. Efeito pleiotrópico das vastatinas: uma realidade. *Ver Soc Cardiol Estado de São Paulo*; v. 10, p. 849-856.2000.

¹⁶ Consolim-Colombo FM, Moreno H. Função endotelial: Novas perspectivas. Ed. EPM – Editora de Projetos Médicos Ltda. São Paulo. 2003.

¹⁷ Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, et al. Infection, inflammation and the risk of coronary heart disease. *Circulation*, v. 101, p. 252-7. 2000.

¹⁸ Sanches-Quesada JJ, Camacho M, Antón R, et al. Electronegative LDL of FH subjects: Chemical characterization and induction of chemokine release from human endothelial cells. *Atherosclerosis*, v. 166, p. 261-270. 2002.

¹⁹ Undas A, Brummel KE, Musial J, et al. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation*. v. 103, p. 2248. 2001.

²⁰ Davignon J. Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation*, v. 109 supl.III. p.III-39-III-43. 2004.

²¹ Davies JP, Loannou YA. O papel da proteína 1 Niemann-Pick C1-like no transporte subcelular de múltiplos lipídios e sua homeostase. *Curr Opin Lipidol*, v.17, p. 221-226. 2006.

²² Gagné C, Bays HE, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, v.90, p. 1084-1091. 2002.

²³ Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A. Efeito do ezetimibe co-administrada com atorvastatina em 628 pacientes com hipercolesterolemia primária. *Circulation em português*. v. 4, p. 68-74. 2003.

²⁴ Dujovne CA, Ettinger MP, Mark P, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, v. 90, p. 1092-97. 2002.

²⁵ Ishwarlau J, Tissa K. Therapy and clinical trials: ezetimibe. *Curr Opin Lipidol.* v. 14 (6), p. 643-646. 2003

²⁶ Li H, Cybulski MI, Gimbrone MA Jr, et al.: An atherogenic diet rapidly induces VCAM1, a cytokine regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit endothelium. *Arterioscler Thromb*, v. 13: 197-204. 1993.

²⁷ Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al.: Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density, lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell*, v.2:275-281. 1998.

²⁸ Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF: Decreased lesion formation in CCR2-1-mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature.* v.394:849-897. 1998.

²⁹ Plana JC, Jones PH. Uso de estatinas em síndromes coronarianas agudas: mecanismos responsáveis pelos resultados finais. *Curr Atheros Reports Brasil.* n. 3, v.1: 270-280. 2001.

³⁰ Pepys MB, Baltz ML. Acute Phase Proteins With Special Reference to C-Reactive Protein and Related Proteins (Pentaxins) and Serum Amyloid. *A Protein Review. Adv. Immunol.*, v.34, p.141-212, 1983.

³¹ Tillett WS, Francis T Jr. Sorological Reactions in Pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J. Exp. Med.*, v. 52, p. 561-585, 1930.

³² Santos WB, Mesquita ET, Vieira RMR, et al. Proteína C Reativa e Doença Cardiovascular. *As Bases da Evidência Científica. Arq Bras Cardiol*, v. 80 (no. 4), 452-6, 2003.

³³ Ridker PM. High-Sensitive C-Reactive Protein. Potencial Adjunct for Global Risk Assessment in the Primary Prevention Of Cardiovascular Disease. *Circulation*. V. 103(13), p. 1813-1818. 2001.

³⁴ Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, v. 107, p. 499-511. 2003.

³⁵ Torres J, Ridker PM. Clinical Use of High Sensitive C-Reactive Protein for The prediction of Adverse Cardiovascular Events. *Curr Opin Cardiol*, v. 18(6), p. 471-8. 2003.

³⁶ Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease in the MRFIT. Nested case control study. *Am J Epidemiol*, v. 144, p. 537-47. 1996.

³⁷ Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, Aspirin and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med*, v. 336, p. 973-9. 1997.

³⁸ Koenig W, Sund M, Fröelich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*, v. 99, p. 237-42. 1999.

³⁹ Ridker PM, Buring JE, Shih j, et al. Prospective Study of C-Reactive Protein and the Risk of Future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*, v. 98, p. 731-33, 1998.

⁴⁰ Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. V. 342, p. 836-43. 2000.

⁴¹ Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relation of C-Reactive Protein to Risk of Cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 17, p. 1121-7. 1997.

⁴² Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentrations of C-Reactive Protein and the Calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation*, v. 108, p. 161-165. 2003.

⁴³ Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. v. 103, p. 1933-1935. 2001.

⁴⁴ Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a Newly Recognized Type of Immunomodulator. *Nat Med*, v.6, p. 1399-1402. 2000.

⁴⁵ Libby P, Aikawa M. New Insights Into Plaque Stabilization by Lipid Lowering. *Drugs*. V. 56 (suppl 1), p. 9-13. 1998.

⁴⁶ Da luz PL, Favarato D, Laurindo FRM. Oxidative theory of atherosclerosis. Why did large trials not show benefits. *Int J Atherocler*, v. 1(2), p.124-136. 2006.

⁴⁷ Da Luz PL, Uint L. O endotélio na aterosclerose: interações celulares e vasomotricidade. In: Da Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP, editores. Endotélio & Doenças Cardiovasculares, São Paulo: Atheneu; 2003.

⁴⁸ Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. *Nature*. v. 344(6262);160-2. 1990.

⁴⁹ Ganz P, Ganz W. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: *Heart Disease*, ed. 6, Philadelphia: WB Saunders. 2001.

⁵⁰ Consolim-Colombo FM, Moreno H. Função endotelial: Novas perspectivas. Ed. EPM – Editora de Projetos Médicos Ltda. São Paulo. 2003.

⁵¹ Laufs U, La Fata V, Plutsky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*, v. 97, p. 1129-1135. 1998.

⁵² Stroes ES, Koomans HA, deBruin TW, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet*, v. 346, p. 467-471. 1995.

⁵³ Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *Circulation*, v. 103, p.1933-1935. 2001.

⁵⁴ O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*, v. 95, p. 1126-1131. 1997.

⁵⁵ Gould KL, Martucci JP, Golberg DI, et al. Short term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by position emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. *Circulation*, v. 89, p. 1530-1538. 1994.

⁵⁶ Kita T, Kume N, Minami M, Hayashida K, Murayama T, Sano H, Moriwaki H et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Annals New York Acad of Scienc*, p. 199-206. 2002.

⁵⁷ Steimberg D, Witztum JL. Lipoproteins and Atherogenesis: Current concepts. *JAMA*, v. 264, p. 3047-52. 1990.

⁵⁸ Gottlieb MG. Hipótese da Modificação Oxidativa na Aterosclerose em Humanos. *Rev Bras Clin Terap*, v.32(3), p.120-126. 2006.

⁵⁹ Tsimikas S, Witztum JL. Measuring circulating oxidized low-density lipoprotein to evaluate coronary risk. *Circulation*, v. 103, p. 1930-32. 2001.

⁶⁰ Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, v. 137 (suppl.), p. S33-S38. 1998.

⁶¹ Parthasarathy S, Santanan N, Augé N. Oxidized low-density lipoprotein, a two-faced janus in coronary artery disease. *Biochemical Pharmacology*, v. 56, p. 279-284. 1998.

⁶² Steinberg D. A critical look at the evidence for the oxidation of LDL in atherogenesis. *Atherosclerosis*, S.31, p. S5-S7. 1997.

⁶³ Hodis HN, Kramsh DM, Avogardo P, et al. Biochemical and cytotoxic characteristics of an in vivo circulating oxidized low density lipoprotein (LDL^o). *Journal of Lipid Research*, v. 35, p. 669-677. 1994.

⁶⁴ Avogaro P, Bittolo-Bon G, Cazzolato G. Presence of a modified low density lipoprotein in humans. *Atherosclerosis*, v.8, p. 79-87. 1988.

⁶⁵ Chang YH, Abdalla DSP, Sevanian A. Characterization of cholesterol oxidation products formed by oxidative modification of low density lipoprotein. *Free Radical Biology & Medicine*, v.23, n. 2, p. 202-214. 1997.

⁶⁶ Sevanian A, Bittolo-Bon G, Hwang J, et al. LDL⁻ is a lipid hydroperoxide-enriched circulating lipoprotein. *Journal of Lipid Research*, v. 38, p. 419-428. 1997.

⁶⁷ Sevanian A, Hwang J, Hodis H, Cazzolato G, Avogadro P, Bittolo-Bom G. Contribution of an in vivo oxidized LDL to LDL oxidation and its association with dense LDL subpopulations. *Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology*, v. 16, n. 6, p. 784-793. 1996.

⁶⁸ Cazzolato G, Avogaro P, Bittolo-Bon G. Characterization of a more electronegatively charged LDL subfraction by exchange HPLC. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 11, p. 247-253. 1991.

⁶⁹ Ursini F, Davies KJA, Maiorino M, et al. Atherosclerosis : another protein misfolding disease ?. *Trends in Molecular Medicine*, v. 8, n. 8, p. 370-374. 2002.

⁷⁰ Sevanian A, Asatryan L, Ziouzenkova O. Low density lipoprotein (LDL) modification: Basis concepts and relationship to atherosclerosis. *Blood Purification*, v.17, p. 66-78. 1999.

⁷¹ Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, Patel R, Pattison J et al. Temporal Increases in Plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J AM Coll Cardiol*, v.42(3), p. 360-370.2003.

⁷² Tornvall P, Waeg G, Nilsson J, et al. Auto antibodies against modified low-density lipoprotein in coronary artery disease. *Atherosclerosis*, v.167, p. 347-53. 2003.

⁷³ Palinski W. Antisera and monoclonal antibodies specific for epitopes generated during oxidative modification of low density lipoprotein. *Arteriosclerosis*, v. 10, p. 325-335, 1990.

⁷⁴ Shoenfeld Y, Shere Y, George J, Harats D. Autoantibodies associated with atherosclerosis. *Annals of Medicine*, v. 32, S.1, p. 27-40, 2000.

⁷⁵ Bui MN, Sack MN, Moutsatsos G, Lu DY, et al. Autoantibody titers to oxidized low density lipoprotein in patients with coronary atherosclerosis. *American Heart Journal*, v. 131, p. 663-667. 1996.

⁷⁶ Holvoet P. Oxidative modification of low density lipoproteins in atherothrombosis. *Acta Cardiology*, v. 53, n.5, p.253-260. 1998.

⁷⁷ Inoue T, Uchida T, Kamishirado H, et al. Clinical significance of antibody against oxidized low density lipoprotein in patients with atherosclerotic coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 22, p. 1162-1167. 2002.

⁷⁸ Nilsson J, Kovanen PT. Will autoantibodies help to determine severity and progression of atherosclerosis?. *Current Opin Lipidol*, v.15, p.499-503. 2004.

⁷⁹ Lopes-Virella MF, Thorpe, SR, Derrick, MB, et al. The Immunogenicity of Modified Lipoproteins. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1043, p.367-378. 2005.

⁸⁰ III diretrizes brasileiras sobre dislipidemias. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. v.77, Supl. III. 2001.

⁸¹ Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*; v.18, p. 499-502. 1972.

⁸² Zar, Jerrold H. *Biostatistical Analysis*. 4th Edition. Prentice-Hall, Inc., Upper Saddle River, New Jersey. . 1999.

⁸³ Jones B, Kenward MG. *Design and analysis of cross-over trials*. London: Chapman and Hall, 1989.

⁸⁴ Sposito A, Chapman MJ. Statin Therapy in Acute Coronary Syndromes. Mechanistic Insight Into Clinical Benefit. *Arteriosclerosis, Thrombosis , and Vascular Biology*; v.22(10), p. 1524-1534. 2002.

⁸⁵ Danesh FR, Anel RL, Zeng L et al. Immunomodulatory effects of HMG COA reductase Inhibitors. *Arch Immunol Ther Exp.*; v. 51(3), p.139-48. 2003.

⁸⁶ Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: Lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Annals of Internal Medicine*. V. 145(7), p.520-530. 2006.

⁸⁷ Goldberg AC, Sapre A, Liu J et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*, v.79, p. 620-629. 2004.

⁸⁸ Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J.*; v. 149(3), p. 464-73. 2005.

⁸⁹ Davidson MH, Mc Garry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*; v.40(12), p. 2125-2134. 2002.

⁹⁰ Lipka L, Sager P, Strony J, Yang Bo et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and statins in elderly patients with primary hypercholesterolemia. *Drugs Aging*. V.21(15), p. 1025-1032. 2004.

⁹¹ Ballantyne CM, Andrews TC, Hsia JA, Kramer JH, Shear C. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: effect of 3-hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol*; v.88, p. 265-9. 2001.

⁹² Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol*, v. 54, p. 309-319. 2002.

⁹³ Walldius G, Jungner I, AASTveit AH et al. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med.*; v.42(12), p.1355-63. 2004.

⁹⁴ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*, v. 364(9438), p. 937-52. 2004.

⁹⁵ Gotto AM, Whitney E, Stein EA, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation*; v. 101, p.477-84. 2000.

⁹⁶ Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, et al. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in the Ischemic Disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation*; v. 105, p. 1162-9. 2002.

⁹⁷ Wassman S, Faul A, Hennen B et al. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circulation research*. V. 93, p. 98-103. 2003.

⁹⁸ Leung, Wing-Hung, Chu-Pak et al. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelial dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *The Lancet*. V. 341, p. 1496-1500. 1993.

⁹⁹ Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation*. V. 99, p. 3227-3233. 1999.

¹⁰⁰ Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. V.109 (suppl. III), p. III-27-III-32). 2004.

¹⁰¹ Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M. Simvastatin versus ezetimibe pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation*. V.111, p. 2356-2363. 2005.

¹⁰² Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of c-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. V. 347(20), p. 2557-2565. 2004.

¹⁰³ Paoletti R, Gotto AM, Hajjar D. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*. V. 109 (suppl III), p. III-20-III-26). 2004.

¹⁰⁴ Sager PT, Lipka ML, Strony J et al. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high sensitivity C reactive protein. *Am J Cardiol*. V. 92, p. 1414-1418. 2003.

¹⁰⁵ Sager PT, Capece R, Lipka L et al. Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. Atherosclerosis. v.179(2), p. 361-7. 2005.

¹⁰⁶ Ballantyne CM, Sosef F, Duffield E, et al. Rosuvastatin plus ezetimibe for achievement of low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein goals: results from the EXPLORER study. World Congress of Cardiology 2006; September 6, 2006; Barcelona, Spain. Poster 5390.
<http://www.escardio.org/knowledge/congresses/abol/presentation?id=42271>

¹⁰⁷ Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol*. V. 99(5), p. 673-680. 2007.

¹⁰⁸ Piokowski M, Fischer S, Stellbaum C et al. Treatment with ezetimibe plus low-dose atorvastatin compared with higher-dose atorvastatin alone: is sufficient cholesterol-lowering enough to inhibit platelets? *J Am Coll Cardiol*. V.49(10), p. 1035-1042. 2007.

¹⁰⁹ Sigurdardottir V, Fagerberg B, Hulthe J. Circulating Oxidized low-density lipoprotein is associated with risk factors of the metabolic syndrome and LDL size in clinical healthy 58-year old man (AIR study). *J Int Med.* V. 252, p. 440-447. 2002.

¹¹⁰ Danesh Fr, Anel RL, Zeng L et al. Immunomodulatory effects of HMG-coA reductase inhibithors. *Arch Immunol Ther Exp.* V. 51(3), p. 139-148. 2003.

Anexos

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA**

1. NOME DO

PACIENTE:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE No.:..... SEXO: M F

DATA DE NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:.....

No.:.....

APTO:.....BAIRRO:.....

CIDADE:.....

CEP:..... TELEFONE:

(.....).....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “ESTUDO COMPARATIVO ENTRE SINVASTATINA E ASSOCIAÇÃO SINVASTATINA/EZETIMIBE NA FUNÇÃO ENDOTELIAL, PROTEÍNA C REATIVA, LIPOPROTEÍNA DE BAIXA DENSIDADE ELETRONEGATIVA (LDL⁻) E ANTICORPOS ANTI-LDL⁻”
2. PESQUISADOR: MARCELO CHIARA BERTOLAMI
3. CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO
4. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: CRM/SP 26.427
5. UNIDADE DO HCFMUSP: INSTITUTO DO CORAÇÃO (INCOR) E INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
6. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ■

(Probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

7. DURAÇÃO DA PESQUISA: 168 dias

REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE SOBRE A PESQUISA

A aterosclerose é caracterizada pelo acúmulo de gordura (colesterol e triglicérides) na parede das artérias do nosso organismo, sendo considerada a principal causa de ataque cardíaco (infarto do miocárdio). Há mais de 40 anos o aumento de colesterol é tratado por meio de dieta e medicações específicas, estando comprovado que a diminuição de suas quantidades no sangue previne o entupimento dos vasos (artérias coronárias) do coração.

A sinvastatina e o ezetimibe são medicamentos utilizados para reduzir as taxas de colesterol sangüíneos. A sinvastatina é um medicamento amplamente estudado demonstrando ser um remédio eficaz tanto na redução do colesterol quanto na prevenção de algumas doenças do coração. Quando a sinvastatina é associada ao ezetimibe traz grandes reduções nos níveis de colesterol, porém, seu efeito na prevenção dessas doenças ainda não está estabelecido.

Este estudo tem o objetivo de avaliar os efeitos benéficos que a associação da sinvastatina com o ezetimibe possam apresentar.

As informações abaixo descrevem o protocolo do qual você irá participar como paciente, se concordar, assinando o termo de consentimento informado e esclarecido. Leia com atenção e faça qualquer pergunta que desejar. Uma via desse documento ficará em sua posse.

Este protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa das instituições envolvidas.

O estudo terá a duração de 168 dias, período no qual serão realizadas quatro consultas médicas, coleta de sangue para exames e realização de

ultrassonografia da artéria do braço esquerdo, marcadas com antecedência mínima de quinze dias. Durante o período do estudo, você não deverá usar quaisquer medicações ou fazer dietas sem comunicação com a equipe médica para não influir nos resultados dos exames. Você poderá contatar qualquer médico do estudo por telefone ou pessoalmente nos endereços fornecidos abaixo.

A fase inicial constará de consulta médica e dieta com orientação de nutricionista. Após 6 semanas será realizada nova consulta médica, coleta de sangue e ultrassonografia. As consultas e a coleta de sangue será realizada na Seção Médica de Dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pelo pessoal do laboratório, a ultrassonografia será realizada no Setor de Ecocardiografia. Os exames serão realizados no Laboratório do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Após a fase inicial, aqueles pacientes incluídos no protocolo passarão a tomar sinvastatina 10 mg associado a ezetimibe 10 mg ou sinvastatina 80 mg, remédios utilizados para reduzir os níveis de colesterol, que serão fornecidos gratuitamente durante o período do estudo sem qualquer ônus ao participante. Mais três coletas de sangue e ultrassonografias serão necessárias com intervalo de 6 semanas entre elas. Após cada coleta, os pacientes passarão por consulta médica. Após as primeiras 6 semanas com a medicação, esta será suspensa por 6 semanas e aqueles que tomaram sinvastatina 80 mg passarão a tomar sinvastatina 10 mg associada ao ezetimibe 10 mg e vice-versa.

Os participantes do protocolo sofrerão o desconforto da picada da agulha e os riscos inerentes a uma coleta de sangue normal, sendo mais comum o

sangramento local. A realização do exame para avaliação da função endotelial (ultrassom) também poderá causar desconforto, pois, o paciente poderá sentir formigamento no braço no qual será insuflado o manguito, e apresentar tontura e queda de pressão quando sob efeito de medicação do grupo nitrato. Aqueles que participarem da fase de medicação poderão ter reações adversas provenientes da mesma, sendo as mais comuns: dor muscular, elevação das enzimas hepáticas, dor abdominal, constipação e flatulência e reações menos comuns como irritação do estômago e intestino, reações alérgicas, câibras, tontura, cálculos na vesícula biliar, perda de cabelos, ausência de impulso sexual. Contudo, a possibilidade destas reações ocorrerem é mínima, sendo todas reversíveis com a interrupção do medicamento.

Antes de tomar seus comprimidos, comunique o médico caso uma destas situações se aplique a você.

- Sofre de doença do rim, fígado ou vesícula biliar.
- Tem apresentado alergia ou não tenha se sentido bem com o uso de sinvastatina ou ezetimibe.
- Está grávida, amamentando ou não utiliza método contraceptivo eficaz.
- Está em uso de alguma medicação para tratamento de colesterol e triglicérides.

Se houver necessidade de acompanhamento posterior ao estudo devido a colesterol ou triglicérides aumentados, será realizado na seção médica de dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

A qualquer momento, informações mais detalhadas sobre o protocolo de estudo, a coleta de sangue ou riscos advindos do procedimento, assim como quaisquer dúvidas que venham a surgir, podem ser conseguidas

pessoalmente na Seção Médica de Dislipidemias, ou por contato telefônico com os médicos vinculados ao estudo.

Este termo de consentimento de participação no estudo deve ser lido atentamente e assinado. Caso haja desejo de sair do estudo, a qualquer momento, o consentimento perderá validade a partir da comunicação oficial da decisão ao médico responsável sem prejuízo na continuidade ao tratamento.

Todos os dados pessoais ou médicos e resultados de exames serão confidenciais à equipe do estudo e ao paciente. O resultado do estudo será publicado sem identificação de nomes dos pacientes ou de casos pessoais que possam a vir identificá-los diretamente.

Os participantes do estudo, caso ainda não sejam matriculados no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, terão essa matrícula realizada e poderão realizar qualquer tipo de acompanhamento e exames disponíveis à indicação médica, a qualquer tempo de sua vida. Não haverá nenhuma cobrança financeira sobre nenhum procedimento vinculado ao estudo por parte da equipe aos participantes. Todos os exames ocorrerão sem ônus para os pacientes.

Caso você tenha alguma dúvida sobre os aspectos éticos da pesquisa ou seus direitos como indivíduo participante da pesquisa, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Presidente do CEP (Comitê de Ética e Pesquisa):

Dr. Pedro Sílvio Farsky

Av. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera

CEP: 04012-180 São Paulo – SP

Caixa Postal 215 Telefone: (0xx11) 5085-4040

**IV - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES
DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA
PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE
INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS**

NOME DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Marcelo Chiara Bertolami

CRM/SP: 26.427

NOME DO PESQUISADOR EXECUTANTE: Daniel Branco de Araújo

CRM/SP: 90.923

INSTITUIÇÃO: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Seção Médica de Dislipidemias

ENDEREÇO: Avenida Dante Pazzanese, 500 – 1º andar

BAIRRO: Ibirapuera **CIDADE:** São Paulo **UF:** SP

CEP: 04012-180 **TELEFONE:** (0xx11) 5085-4047 / 5549-4205

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

Minha participação é totalmente voluntária. Posso deixar o estudo a qualquer momento sem conseqüências negativas ou desvantagens imediatas ou futuras. Enquanto participar, seguirei as instruções do médico responsável pelo estudo.

Concordo que meus dados médicos sejam examinados por membros do Comitê de Ética Médica, órgãos normativos e médicos vinculados ao protocolo de estudo.

Foi-me fornecida uma cópia das informações ao paciente, a qual eu li e compreendi por completo.

VII – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo: “Estudo Comparativo Entre Sinvastatina e Associação Sinvastatina/Ezetimibe na Função Endotelial, Proteína C Reativa Ultrasensível, Lipoproteína de Baixa Densidade Eletronegativa (LDL⁻) e Anticorpos Anti-LDL”.

Minha participação é voluntária. Posso deixar o estudo a qualquer momento sem conseqüências negativas ou desvantagens imediatas ou futuras. Enquanto participar, seguirei as instruções do médico responsável pelo estudo.

Concordo que meus dados médicos sejam examinados por membros do Comitê de Ética Médica, órgãos normativos e médicos vinculados ao protocolo de estudo.

Foi-me fornecida uma cópia das informações ao paciente, a qual eu li e compreendi por completo.

São Paulo, de de 200

Nome por extenso do paciente

_____ / ____ / _____

Assinatura do paciente

Data

_____ / ____ / _____

Assinatura do Médico Responsável e carimbo

Data

 Anexo II – TABELAS COM VALORES UTILIZADOS PARA ANÁLISES

Grupo 1

Número	Idade	sexo	DLB1	DLB2	DLB3	DLB	DLB(cm)	VTI	FC
1	71	1	5,10	5,20	5,10	5,13	0,513	38,70	61
2	50	1	4,60	4,60	4,60	4,60	0,460	43,50	59
3	67	1	6,60	6,50	6,60	6,57	0,657	24,60	64
4	47	2	7,20	7,30	7,40	7,30	0,730	24,30	48
5	65	1	7,80	7,90	7,80	7,83	0,783	25,80	66
6	56	1	4,90	4,90	4,80	4,87	0,487	25,70	70
7	49	2	6,90	6,90	6,70	6,83	0,683	20,40	62
8	73	1	7,00	7,20	7,40	7,20	0,720	23,00	62
9	59	1							
10	60	1							
11	56	1							

Grupo 2

12	50	1	4,70	4,80	4,70	4,73	0,473	50,30	67
13	64	1	6,50	6,50	6,60	6,53	0,653	43,30	71
14	51	1	5,80	5,60	5,80	5,73	0,573	24,00	49
15	49	1	6,80	6,80	6,50	6,70	0,670	25,60	54
16	58	1	5,40	5,50	5,50	5,47	0,547	34,80	71
17	53	1	6,80	6,70	6,70	6,73	0,673	26,70	62
18	32	1	6,90	7,00	7,10	7,00	0,700	20,90	75
19	57	1	6,40	6,50	6,50	6,47	0,647	25,50	60
20	59	2	7,50	7,40	7,50	7,47	0,747	23,40	59
21	63	1	6,90	7,20	7,10	7,07	0,707	25,60	74
22	72	2	7,70	7,60	7,80	7,70	0,770	22,50	66
23	62	1	6,90	6,90	6,90	6,90	0,690	27,00	52

fluxobasal	DLHR1	DLHR2	DLHR3	DLHR	DLHR(cm)	Tratamento	
						0	DFM 0
488,33	4,90	5,10	5,00	5,00	0,500	0	-2,60%
426,31	5,00	5,00	4,90	4,97	0,497	0	7,97%
532,94	6,80	6,90	7,00	6,90	0,690	0	5,08%
487,94	7,40	7,50	7,40	7,43	0,743	0	1,83%
820,21	7,70	7,70	7,90	7,77	0,777	0	-0,85%
334,48	5,30	5,20	5,20	5,23	0,523	0	7,53%
463,61	7,20	7,30	7,10	7,20	0,720	0	5,37%
580,30	7,10	7,20	7,50	7,27	0,727	0	0,93%
592,72	5,30	5,20	5,20	5,23	0,523	0	10,56%
1030,11	6,80	6,70	6,90	6,80	0,680	0	4,08%
303,45	5,80	5,70	5,80	5,77	0,577	0	0,58%
487,14	6,80	6,70	6,70	6,73	0,673	0	0,50%
579,63	6,10	6,00	5,90	6,00	0,600	0	9,76%
589,16	6,80	6,90	7,00	6,90	0,690	0	2,48%
602,94	7,50	7,50	7,60	7,53	0,753	0	7,62%
502,25	6,80	6,70	6,80	6,77	0,677	0	4,64%
604,21	7,40	7,70	7,60	7,57	0,757	0	1,34%
742,63	7,20	7,10	7,20	7,17	0,717	0	1,42%
691,16	7,90	8,10	7,60	7,87	0,787	0	2,16%
524,73	7,00	7,10	7,20	7,10	0,710	0	2,90%

VTI	FC	fluxoHR	deltafluxo 0	DLRB1	DLRB2	DLRB3	DLRB	DLRB(cm)
170,00	69	2302,01	371,41%	5,20	5,20	5,00	5,13	0,513
164,00	60	1905,44	346,96%	4,60	4,60	4,50	4,57	0,457
80,40	66	1983,21	272,13%	6,60	6,80	6,70	6,70	0,670
89,00	50	1930,18	295,58%	7,10	7,20	7,00	7,10	0,710
81,80	66	2556,44	211,68%	7,80	7,70	7,70	7,73	0,773
90,00	60	1160,97	247,10%	5,10	4,80	4,80	4,90	0,490
78,00	63	1999,72	331,33%	6,80	6,90	6,70	6,80	0,680
87,50	57	2067,39	256,26%	7,00	7,30	7,20	7,17	0,717
183,00	70	2754,07	364,65%	4,80	4,70	4,70	4,73	0,473
172,00	70	4370,33	324,26%	6,60	6,30	6,30	6,40	0,640
85,00	53	1176,02	287,55%	5,70	5,70	5,60	5,67	0,567
87,00	56	1733,95	255,95%	6,40	6,50	6,70	6,53	0,653
122,00	70	2413,40	316,37%	5,50	5,50	5,40	5,47	0,547
86,00	61	1960,63	232,78%	6,40	6,50	6,40	6,43	0,643
46,00	79	1618,93	168,51%	6,90	7,00	7,20	7,03	0,703
79,80	61	1749,65	248,36%	6,60	6,50	6,40	6,50	0,650
93,00	61	2549,72	321,99%	7,50	7,30	7,50	7,43	0,743
80,00	77	2483,62	234,44%	6,90	7,00	7,00	6,97	0,697
104,00	66	3334,48	382,45%	7,70	7,60	7,70	7,67	0,767
85,80	52	1765,54	236,47%	6,80	6,80	6,90	6,83	0,683

VTI	FC	fluxoRB	DLN1	DLN2	DLN3	DLN	DLN(cm)	DIE(%) 0
35,00	51	369,24	5,90	6,00	6,00	5,97	0,597	16,23%
40,20	55	361,96	6,20	6,10	6,00	6,10	0,610	33,58%
25,50	62	557,12	8,80	9,00	9,10	8,97	0,897	33,83%
25,20	51	508,58	7,60	7,60	7,90	7,70	0,770	8,45%
25,00	67	786,35	8,90	9,00	9,10	9,00	0,900	16,38%
23,20	60	262,36	6,00	6,20	6,00	6,07	0,607	23,81%
13,80	58	290,53	8,00	8,20	8,10	8,10	0,810	19,12%
25,50	53	545,41	7,90	8,20	8,30	8,13	0,813	13,39%

25,50	67	300,48	5,70	5,50	5,70	5,63	0,563	19,01%
23,90	69	530,25	7,60	7,70	7,60	7,63	0,763	19,27%
23,50	49	290,26	6,30	6,20	6,30	6,27	0,627	10,59%
23,40	57	446,92	7,40	7,50	7,30	7,40	0,740	13,27%
29,70	70	487,72	7,40	7,40	7,50	7,43	0,743	35,98%
27,80	54	487,73	8,60	8,50	8,20	8,43	0,843	31,09%
20,90	78	633,04	8,90	8,90	9,20	9,00	0,900	27,96%
24,50	61	495,67	8,40	8,20	8,30	8,30	0,830	27,69%
25,20	63	688,62	8,60	8,40	8,70	8,57	0,857	15,25%
24,50	77	718,75	7,90	7,90	8,20	8,00	0,800	14,83%
23,60	66	718,69	8,60	8,70	8,50	8,60	0,860	12,17%
25,00	57	522,34	8,10	7,90	8,00	8,00	0,800	17,07%

DLB1	DLB2	DLB3	DLB	DLB(cm)	VTI	FC	fluxobasal	DLHR1
5,00	5,10	5,00	5,03	0,503	43,40	66	569,66	5,30
4,50	4,70	4,70	4,63	0,463	26,30	52	230,47	5,60
6,50	6,60	6,70	6,60	0,660	23,20	63	499,79	7,20
7,20	7,20	7,20	7,20	0,720	26,60	52	562,88	7,70
7,80	7,50	7,60	7,63	0,763	21,00	79	758,83	7,50
5,00	4,80	5,00	4,93	0,493	26,00	62	307,98	5,30
6,70	6,60	6,60	6,63	0,663	23,10	54	430,86	6,80
7,60	7,60	7,70	7,63	0,763	26,40	65	784,22	8,50

5,10	5,00	5,00	5,03	0,503	36,80	65	475,71	5,50
6,50	6,60	6,50	6,53	0,653	25,00	74	619,88	7,50
5,00	5,00	5,10	5,03	0,503	26,20	52	270,95	5,30
7,40	7,20	7,50	7,37	0,737	24,20	55	567,01	7,80
5,30	5,50	5,40	5,40	0,540	23,00	77	405,39	6,40
7,10	7,30	7,30	7,23	0,723	27,00	61	676,46	7,60
7,20	7,10	7,40	7,23	0,723	21,80	68	608,85	7,80
6,00	6,00	6,10	6,03	0,603	26,70	60	457,77	6,50
7,00	7,00	7,10	7,03	0,703	21,80	66	558,72	8,10
6,90	7,10	6,90	6,97	0,697	23,60	53	476,55	8,00
7,90	7,70	7,80	7,80	0,780	18,90	69	622,83	8,50
6,80	6,90	6,90	6,87	0,687	28,50	54	569,64	7,10

DLHR2	DLHR3	DLHR	DLHR(cm)	Tratamento	DFM 1	VTI	FC	fluxoHR
5,30	5,30	5,30	0,530	3	5,30%	165,00	57	2073,86
5,60	5,60	5,60	0,560	3	20,86%	86,00	51	1079,73
7,30	7,30	7,27	0,727	3	10,10%	71,30	63	1861,96
7,50	7,70	7,63	0,763	3	6,02%	74,60	53	1808,48
7,60	7,50	7,53	0,753	3	-1,31%	102,00	79	3589,81
5,30	4,90	5,17	0,517	3	4,73%	75,00	55	864,40
7,00	6,90	6,90	0,690	3	4,02%	84,00	55	1726,67
8,30	8,40	8,40	0,840	3	10,04%	77,90	59	2545,76

5,50	5,60	5,53	0,553	1	9,93%	182,30	63	2760,39
7,60	7,70	7,60	0,760	1	16,33%	78,50	74	2633,89
5,30	5,40	5,33	0,533	1	5,96%	77,00	52	894,05
7,70	7,90	7,80	0,780	1	5,88%	59,10	55	1552,42
6,50	6,90	6,60	0,660	1	22,22%	59,00	72	1452,59
7,50	7,50	7,53	0,753	1	4,15%	79,30	55	1943,03
7,70	7,70	7,73	0,773	1	6,91%	57,00	75	2006,96
6,50	6,60	6,53	0,653	1	8,29%	79,20	58	1539,19
7,70	7,90	7,90	0,790	1	12,32%	88,00	67	2888,56
8,10	8,10	8,07	0,807	1	15,79%	62,00	80	2533,61
8,60	8,50	8,53	0,853	1	9,40%	72,00	71	2922,12
7,20	7,10	7,13	0,713	1	3,88%	90,20	52	1873,55

deltafluxo 1	DLRB1	DLRB2	DLRB3	DLRB	DLRB(cm)	VTI	FC	fluxoRB
264,05%	4,90	5,00	5,10	5,00	0,500	20,80	63	257,17
368,49%	4,80	4,70	4,80	4,77	0,477	22,40	50	199,76
272,55%	6,40	6,60	6,50	6,50	0,650	20,10	63	419,98
221,29%	7,00	7,20	7,20	7,13	0,713	28,50	53	603,36
373,07%	7,70	7,80	7,60	7,70	0,770	23,90	76	845,40
180,67%	4,90	5,00	4,80	4,90	0,490	25,80	58	282,04
300,75%	6,90	6,70	6,50	6,70	0,670	12,50	54	237,86
224,62%	7,80	7,80	7,90	7,83	0,783	29,60	57	812,01
480,27%	4,60	4,50	4,40	4,50	0,450	45,90	67	488,86
324,90%	6,50	6,60	6,70	6,60	0,660		73	0,00
229,97%	4,80	5,00	5,00	4,93	0,493	32,30	50	308,55
173,79%	7,10	7,40	7,30	7,27	0,727	28,70	55	654,31
258,32%	5,30	5,30	5,60	5,40	0,540	20,70	71	336,42
187,24%	7,10	7,10	7,30	7,17	0,717	28,00	53	598,33
229,63%	7,10	7,30	7,20	7,20	0,720	13,80	72	404,34
236,24%	5,80	6,00	6,10	5,97	0,597	25,30	56	395,95
417,00%	7,00	7,10	7,10	7,07	0,707	23,10	53	479,94
431,66%	7,20	7,10	7,20	7,17	0,717	26,00	78	817,66
369,17%	7,70	7,80	7,80	7,77	0,777	21,80	71	732,92
228,90%	6,90	6,70	6,80	6,80	0,680	27,80	55	555,00

DLN1	DLN2	DLN3	DLN	DLN(cm)	DIE(%) 1	DLB1	DLB2	DLB3
5,70	6,00	6,00	5,90	0,590	18,00%	5,10	5,20	5,00
6,00	6,10	6,00	6,03	0,603	26,57%	4,40	4,30	4,40
8,10	8,30	8,10	8,17	0,817	25,64%	6,40	6,50	6,40
9,20	9,50	9,20	9,30	0,930	30,37%	6,90	6,90	6,70
8,70	8,80	9,10	8,87	0,887	15,15%	7,30	7,20	7,30
6,20	6,00	6,20	6,13	0,613	25,17%	4,40	4,70	4,90
8,20	8,30	8,20	8,23	0,823	22,89%	6,90	7,00	6,90
8,80	8,80	9,20	8,93	0,893	14,05%	7,60	7,50	7,20
6,20	6,10	6,00	6,10	0,610	35,56%	4,40	4,40	4,40
7,60	7,60	7,80	7,67	0,767	16,16%	6,70	6,70	6,80
6,30	6,40	6,50	6,40	0,640	29,73%	5,40	5,20	5,20
8,70	8,90	8,90	8,83	0,883	21,56%	6,80	6,90	7,10
7,20	7,10	7,00	7,10	0,710	31,48%	5,60	5,70	5,60
8,70	8,70	8,80	8,73	0,873	21,86%	6,90	7,00	6,90
9,10	9,20	9,00	9,10	0,910	26,39%	6,20	6,20	6,30
8,40	8,40	8,50	8,43	0,843	41,34%	6,30	6,30	6,40
8,70	8,50	8,50	8,57	0,857	21,23%	7,10	6,90	7,20
8,60	8,40	8,50	8,50	0,850	18,60%	7,50	7,50	7,40
9,50	9,20	9,70	9,47	0,947	21,89%	7,70	7,90	8,00
7,70	7,80	7,70	7,73	0,773	13,73%	6,80	6,60	6,80

DLB	DLB(cm)	VTI	FC	fluxobasal	DLHR1	DLHR2	DLHR3	DLHR
5,10	0,510	37,90	67	518,47	5,30	5,50	5,30	5,37
4,37	0,437	24,20	55	199,23	4,60	4,70	4,70	4,67
6,43	0,643	22,50	65	475,16	6,80	6,70	6,60	6,70
6,83	0,683	28,20	50	516,84	7,30	7,20	7,30	7,27
7,27	0,727	22,50	78	727,47	7,20	7,20	7,10	7,17
4,67	0,467	24,90	58	246,89	4,60	5,00	5,00	4,87
6,93	0,693	21,90	63	520,64	7,50	7,40	7,50	7,47
7,43	0,743	25,50	59	651,99	7,50	7,60	7,20	7,43
4,40	0,440	44,30	63	424,15	4,90	4,70	4,80	4,80
6,73	0,673	19,70	73	511,82	6,90	7,00	7,10	7,00
5,27	0,527	28,00	53	323,13	5,40	5,60	5,50	5,50
6,93	0,693	24,80	56	524,08	7,10	7,20	7,20	7,17
5,63	0,563	19,40	69	333,47	6,10	6,00	6,10	6,07
6,93	0,693	24,80	53	496,00	7,00	7,00	7,10	7,03
6,23	0,623	23,30	70	497,47	6,70	6,70	6,70	6,70
6,33	0,633	20,90	62	408,01	6,90	6,80	6,90	6,87
7,07	0,707	22,00	65	560,58	7,20	7,20	7,20	7,20
7,47	0,747	28,90	84	1062,43	7,80	7,80	7,90	7,83
7,87	0,787	19,40	76	716,25	8,10	8,00	8,20	8,10
6,73	0,673	26,30	65	608,41	6,90	7,00	6,90	6,93

DLHR(cm)	Tratamento	DFM 2	VTI	FC	fluxoHR	deltafluxo 2	DLRB1	DLRB2
0,537	2	5,23%	98,70	65	1450,47	179,76%	5,10	5,20
0,467	2	6,87%	97,80	56	936,29	369,96%	4,40	4,40
0,670	2	4,15%	77,00	64	1736,56	265,47%	6,10	5,90
0,727	2	6,34%	97,00	50	2010,40	288,98%	6,90	7,00
0,717	2	-1,38%	78,90	80	2544,90	249,83%	7,20	7,20
0,487	2	4,29%	80,60	59	884,14	258,10%	4,50	4,70
0,747	2	7,69%	95,00	64	2660,89	411,08%	6,60	6,50
0,743	2	0,00%	96,50	57	2383,69	265,60%	7,40	7,20

0,480	2	9,09%	123,00	67	1490,50	251,41%	4,40	4,30
0,700	2	3,96%	77,90	73	2187,39	327,37%	6,50	6,50
0,550	2	4,43%	88,00	53	1107,53	242,75%	5,10	4,90
0,717	2	3,37%	73,50	56	1659,51	216,65%	6,60	6,70
0,607	2	7,69%	55,70	69	1110,39	232,98%	5,50	5,30
0,703	2	1,44%	101,60	68	2682,84	440,90%	6,80	7,10
0,670	2	7,49%	71,70	68	1718,10	245,37%	6,20	6,30
0,687	2	8,42%	66,00	67	1636,74	301,15%	6,00	6,10
0,720	2	1,89%	86,50	58	2041,64	264,20%	7,00	7,10
0,783	2	4,91%	89,90	82	3550,88	234,22%	7,30	7,40
0,810	2	2,97%	85,00	77	3370,93	370,63%	7,80	7,80
0,693	2	2,97%	97,00	65	2379,24	291,06%	6,70	6,90

DLRB3	DLRB	DLRB(cm)	VTI	FC	fluxoRB	DLN1	DLN2	DLN3
5,10	5,13	0,513	34,80	65	467,91	6,50	6,40	6,30
4,40	4,40	0,440	26,70	54	219,12	5,80	5,70	5,80
6,00	6,00	0,600	22,60	64	408,75	7,60	7,70	7,70
7,20	7,03	0,703	24,50	48	456,67	8,80	8,90	8,80
7,40	7,27	0,727	24,50	74	751,52	8,90	9,00	8,80
4,80	4,67	0,467	21,80	51	190,07	6,10	6,10	6,00
6,60	6,57	0,657	14,00	64	303,30	8,00	8,20	8,30
7,50	7,37	0,737	27,80	58	687,51	9,10	9,00	9,20
4,40	4,37	0,437	26,20	63	247,07	5,60	5,70	5,70
6,50	6,50	0,650	25,50	71	600,47	7,50	7,70	7,80
5,10	5,03	0,503	30,00	47	280,41	5,80	5,90	5,80
6,80	6,70	0,670	26,70	56	526,89	8,00	7,90	8,00
5,60	5,47	0,547	23,20	70	380,98	7,40	7,60	7,50
7,20	7,03	0,703	38,60	51	764,45	9,30	9,00	9,10
6,20	6,23	0,623	21,00	59	377,90	8,10	8,00	7,90
5,70	5,93	0,593	20,10	63	349,95	8,50	8,40	8,50
6,90	7,00	0,700	20,40	54	423,73	8,90	9,20	8,90
7,50	7,40	0,740	22,90	81	797,36	9,40	9,20	9,40
7,90	7,83	0,783	24,00	77	890,15	9,40	9,30	9,50
6,80	6,80	0,680	22,00	76	606,91	8,10	8,00	7,90

DLN	DLN(cm)	DIE(%) 2	DLB1	DLB2	DLB3	DLB	DLB(cm)	VTI
6,40	0,640	24,68%	5,30	5,30	5,40	5,33	0,533	20,40
5,77	0,577	31,06%	4,90	4,90	4,80	4,87	0,487	27,00
7,67	0,767	27,78%	6,10	6,00	6,10	6,07	0,607	24,40
8,83	0,883	25,59%	7,40	7,30	7,40	7,37	0,737	27,30
8,90	0,890	22,48%	7,70	7,50	7,60	7,60	0,760	27,00
6,07	0,607	30,00%	5,60	5,40	5,40	5,47	0,547	24,70
8,17	0,817	24,37%	7,10	6,80	6,90	6,93	0,693	25,40
9,10	0,910	23,47%	7,30	7,50	7,40	7,40	0,740	27,10
5,67	0,567	29,77%	4,50	4,50	4,50	4,50	0,450	24,00
7,67	0,767	17,95%	6,50	6,60	6,40	6,50	0,650	18,60
5,83	0,583	15,89%	5,10	5,20	5,20	5,17	0,517	27,00
7,97	0,797	18,91%	7,40	7,50	7,60	7,50	0,750	30,00
7,50	0,750	37,20%	5,70	5,80	5,90	5,80	0,580	19,80
9,13	0,913	29,86%	6,90	7,10	6,90	6,97	0,697	27,90
8,00	0,800	28,34%	6,70	6,50	6,70	6,63	0,663	12,20
8,47	0,847	42,70%	6,70	6,70	6,90	6,77	0,677	21,90
9,00	0,900	28,57%	6,80	6,80	7,00	6,87	0,687	25,40
9,33	0,933	26,13%	7,30	7,30	7,30	7,30	0,730	24,00
9,40	0,940	20,00%	7,70	7,50	7,60	7,60	0,760	21,00
8,00	0,800	17,65%	6,70	6,70	6,80	6,73	0,673	27,80

FC	fluxobasal	DLHR1	DLHR2	DLHR2	DLHR	DLHR(cm)	Tratamento	DFM 3
67	305,19	5,60	5,80	5,70	5,70	0,570	1	6,87%
55	276,10	5,50	5,40	5,60	5,50	0,550	1	13,01%
61	430,02	6,50	6,50	6,60	6,53	0,653	1	7,69%
48	558,23	7,80	8,10	8,20	8,03	0,803	1	9,05%
64	783,50	8,00	8,10	8,00	8,03	0,803	1	5,70%
56	324,49	5,80	5,70	5,80	5,77	0,577	1	5,49%
60	575,09	7,80	7,80	8,00	7,87	0,787	1	13,46%
58	675,66	7,40	7,60	7,30	7,43	0,743	1	0,45%
64	244,17	5,00	5,00	5,00	5,00	0,500	3	11,11%
68	419,49	6,70	6,50	6,70	6,63	0,663	3	2,05%
53	299,87	5,30	5,40	5,40	5,37	0,537	3	3,87%
55	728,58	7,90	7,80	7,90	7,87	0,787	3	4,89%
72	376,46	6,30	6,50	6,50	6,43	0,643	3	10,92%
54	574,01	7,60	7,80	7,90	7,77	0,777	3	11,48%
77	324,48	7,00	7,10	7,20	7,10	0,710	3	7,04%
67	527,40	7,40	7,20	7,10	7,23	0,723	3	6,90%
63	592,29	7,30	7,20	7,20	7,23	0,723	3	5,34%
68	682,71	8,10	8,20	8,10	8,13	0,813	3	11,42%
73	695,09	8,20	8,20	8,30	8,23	0,823	3	8,33%
68	672,80	7,50	7,60	7,70	7,60	0,760	3	12,87%

VTI	FC	fluxoHR	deltafluxo 3	DLRB1	DLRB2	DLRB3	DLRB	DLRB(cm)
47,00	68	815,13	167,09%	5,10	5,30	5,30	5,23	0,523
98,50	53	1239,67	349,00%	4,70	4,50	4,50	4,57	0,457
66,80	62	1387,74	222,71%	5,50	5,50	5,70	5,57	0,557
65,00	51	1679,36	200,84%	7,30	7,40	7,30	7,33	0,733
79,60	68	2742,10	249,98%	7,50	7,50	7,60	7,53	0,753
75,40	57	1121,93	245,75%	5,40	5,40	5,30	5,37	0,537
89,00	61	2637,37	358,60%	7,10	7,30	7,50	7,30	0,730
84,00	59	2147,72	217,87%	7,20	7,50	7,20	7,30	0,730

67,90	68	906,13	271,11%	4,50	4,60	4,50	4,53	0,453
98,00	65	2200,25	424,51%	6,30	6,40	6,30	6,33	0,633
85,00	49	941,66	214,02%	5,00	5,10	5,10	5,07	0,507
99,00	55	2645,14	263,06%	7,50	7,40	7,50	7,47	0,747
66,60	68	1471,38	290,84%	5,90	5,70	5,70	5,77	0,577
81,80	64	2478,98	331,87%	7,20	7,20	7,10	7,17	0,717
64,70	62	1587,39	389,21%	6,70	6,60	6,70	6,67	0,667
60,00	67	1651,10	213,07%	6,70	6,80	6,90	6,80	0,680
79,90	63	2067,44	249,06%	6,70	6,60	6,70	6,67	0,667
81,70	71	3012,22	341,22%	7,30	7,40	7,40	7,37	0,737
88,40	78	3669,17	427,87%	7,70	7,60	7,70	7,67	0,767
92,90	69	2906,44	331,99%	6,70	6,80	6,80	6,77	0,677

VTI	FC	fluxoRB	DLN1	DLN2	DLN3	DLN	DLN(cm)	DIE%3
19,50	64	268,31	6,50	6,20	6,20	6,30	0,630	20,38%
25,50	55	229,60	5,70	5,70	5,60	5,67	0,567	24,09%
27,40	63	419,91	7,50	7,30	7,40	7,40	0,740	32,93%
26,70	56	631,21	9,30	9,00	9,20	9,17	0,917	25,00%
23,90	63	670,78	9,20	9,20	9,20	9,20	0,920	22,12%
24,30	56	307,66	6,50	6,30	6,40	6,40	0,640	19,25%
15,00	69	432,97	8,40	8,90	9,00	8,77	0,877	20,09%
28,70	61	732,36	8,60	8,40	8,60	8,53	0,853	16,89%
22,30	60	215,85	6,20	6,20	6,10	6,17	0,617	36,03%
24,60	68	526,72	8,20	8,10	7,70	8,00	0,800	26,32%
26,40	52	276,64	6,30	6,40	6,40	6,37	0,637	25,66%
29,50	55	710,08	8,50	9,00	8,70	8,73	0,873	16,96%
24,90	71	461,51	7,50	7,50	7,60	7,53	0,753	30,64%
29,10	57	668,76	9,00	9,00	9,00	9,00	0,900	25,58%
14,00	68	332,14	8,70	8,60	8,70	8,67	0,867	30,00%
20,40	63	466,51	9,00	9,10	8,60	8,90	0,890	30,88%
19,30	55	370,35	8,90	8,80	8,70	8,80	0,880	32,00%
27,80	62	734,26	9,20	8,80	9,10	9,03	0,903	22,62%
20,00	78	719,79	9,60	9,00	8,80	9,13	0,913	19,13%
19,60	77	542,46	8,30	8,50	8,30	8,37	0,837	23,65%

COLT 2	Trigl 2	HDL 2	LDL 2	APOA 2	APOB 2
284	166	39	212	128	161
322	127	41	256	135	166
323	322	42	217	136	151
310	316	51	196	154	160
276	169	44	198	147	143
289	138	52	209	163	144
246	133	39	180	124	123
230	94	49	162	160	113
255	55	55	189	165	114
253	106	68	164	217	136
280	172	49	197	147	146
295	154	50	214	175	183
277	226	37	195	140	150
263	134	46	157	157	138
240	118	45	171	149	113
221	75	44	162	146	130
259	193	31	189	111	115
414	142	33	353	96	205
249	173	36	178	134	127
263	240	41	174	134	146
270	197	37	194	133	160
307	265	40	214	136	193
312	296	42	211	130	120

rel apoB/apoA	PCR T 2	PCR Q 2	COLT 3	Trigl 3	HDL 3	LDL 3
1,26	3,70	5,56	153	109	41	90
1,23	5,40	7,21	175	129	39	110
1,11	0,40	2,67	205	223	39	121
1,04	0,80	2,44	223	149	58	135
0,97	0,00	1,75	217	115	54	140
0,88	1,60	3,01	180	121	47	109
0,99	1,10	2,04	173	158	42	99
0,71	0,50	1,80	157	64	49	95
0,69	1,10	1,59	173	78	57	100
0,63	0,00	0,97	148	93	58	71
0,99	0,3	1,27	184	86	57	110
1,05	3,00	5,20	175	126	48	102
1,07	13,50	16,90	166	177	39	92
0,88	1,30	2,75	175	81	48	111
0,76	0,50	1,35	136	90	34	84
0,89	5,10	7,63	138	86	42	79
1,04	6,50	7,66	117	99	26	71
2,14	24,40	30,80	298	111	35	241
0,95	4,50	5,95	132	102	34	78
1,09	4,00	6,75	146	163	34	79
1,20	4,40	6,34	150	141	33	89
1,42	1,60	3,48	168	132	41	101
0,92	0,40	2,07	196	249	50	96

APOA 3	APOB 3	Rel	PCR T 3	PCR Q 3	COLT 4	Trigl 4
		ApoB/ApoA				
143	81	0,57	1,60	3,15	320	190
141	89	0,63	3,30	5,19	330	183
143	102	0,71	0,00	1,42	309	251
169	116	0,69	1,00	2,56	336	183
177	111	0,63	0,60	2,61	319	206
150	87	0,58	1,20	2,80	270	139
144	91	0,63	0,70	1,11	309	217
157	85	0,54	0,50	1,44	285	151
179	74	0,41	0,30	1,20	225	96
188	68	0,36	0,20	0,85	276	163
153	103	0,67	20,00	31,10	276	164
180	96	0,53	1,40	2,96	286	179
147	82	0,56	4,40	6,34	282	288
157	81	0,52	1,80	4,04	247	111
127	59	0,46	0,00	1,03	222	91
142	66	0,46	1,70	2,44	237	107
109	55	0,50	16,50	4,77	272	148
118	147	1,25	13,70	16,50	449	203
127	67	0,53	4,70	5,66	266	142
116	77	0,66	15,00	18,60	241	169
126	88	0,70	3,80	5,25	290	154
152	94	0,62	1,20	2,28	293	257
174	97	0,56	0,80	3,47	306	385

HDL 4	LDL 4	APOA 4	APOB 4	Rel		
				ApoB/ApoA	PCR T 4	PCR Q 4
48	234	153	180	1,18	3,20	4,95
40	253	128	181	1,41	4,60	4,95
42	217	137	163	1,19	2,00	7,40
54	245	139	181	1,30	0,90	2,51
49	229	166	156	0,94	0,40	2,48
48	194	145	135	0,93	1,70	3,52
47	219	148	211	1,43	0,00	1,39
48	207	167	153	0,92	2,40	4,21
50	156	159	106	0,67	0,00	1,79
65	178	210	147	0,70	0,00	0,81
54	189	157	136	0,87	0,00	1,71
53	197	180	166	0,92	3,10	6,04
40	184	152	144	0,95	6,50	8,89
45	180	145	120	0,83	2,10	3,90
36	168	125	100	0,80	0,30	1,35
41	175	141	123	0,87	2,40	3,64
33	209	117	122	1,04	4,60	6,78
38	370	106	194	1,83	8,40	11,00
53	185	156	394	2,53	2,90	3,72
41	166	138	135	0,98	7,10	9,57
40	219	143	178	1,24	2,10	4,23
39	203	138	180	1,30	1,30	3,04
49	180	170	192	1,13	3,80	5,66

COLT 5	Trigl 5	HDL 5	LDL 5	APOA 5	APOB 5
167	137	38	102	138	88
167	114	37	107	105	85
203	214	40	120	150	97
204	255	50	103	150	104
170	134	43	100	154	82
184	124	39	120	137	97
166	122	48	94	152	85
168	73	55	98	173	84
188	87	51	120	157	90
179	88	60	101	194	86
192	95	50	123	143	94
200	155	54	115	189	109
194	249	45	99	168	97
181	88	48	123	150	89
158	62	40	106	134	79
145	85	42	86	147	73
150	143	36	85	139	60
312	86	33	262	104	139
147	222	29	74	131	76
158	137	43	88	149	93
166	108	37	107	142	103
159	119	39	96	146	97
214	288	51	105	200	132

Rel ApoB/ApoA	PCR T 5	PCR Q 5	LDL-2 mcg/ml	LDL- 3	LDL-4	LDL- 5
0,64	2,90	4,78	940,0	536,9	569,9	330,8
0,81	2,10	4,78	228,2	97,2	146,6	106,1
0,65	0,80	1,89	774,2	810,2	999,2	1061,2
0,69	0,50	2,41	864,3	1026,8	426,3	509,4
0,53	0,00	1,61	304,5	359,2	311,4	395,1
0,71	2,20	3,39	1471,2	497,3	1231,8	581,4
0,56	0,00	1,07	861,3	2045,7	2533,2	2460,9
0,49	0,80	1,47	219,6	111,7	332,1	235,7
0,57	0,00	1,16	977,9	1441,4	1207,6	1057,2
0,44	0,00	0,93	61,1	21,5	22,3	48,8
0,66	0,40	1,36	389,3	981,9	931,8	913,3
0,58	0,90	2,93	446,4	256,4	229,4	594,6
0,58	6,80	10,10	10,4	10,2	16,9	20,9
0,59	1,30	3,03	324,5	348,0	83,0	47,3
0,59	0,60	1,21	1490,7	922,6	1051,2	730,2
0,50	1,20	1,85	1395,7	1854,1	1745,2	1638,7
0,43	3,20	5,85	2650,5	862,3	2719,8	1856,6
1,34	5,10	7,01	1504,6	2764,9	1398,4	832,3
0,58	10,00	1,35	1975,0	808,6	1756,3	402,4
0,62		8,03	1906,9	1922,1	843,6	885,7
0,73	1,20	2,13	876,1	559,8	603,2	272,7
0,66	3,10	2,05	1435,0	1649,7	1966,2	484,6
0,66	2,30	3,83	386,2	94,6	85,3	135,8

anti-LDL 2	LDLNAT 2	Anti-LDL3	LDLNAT 3	Anti-LDL4	LDLNAT4	Anti-LDL5	LDLNAT5
0,096	0,271	0,099	0,228	0,123	0,263	0,102	0,310
0,109	0,377	0,123	0,261	0,135	0,326	0,114	0,362
0,125	0,246	0,162	0,256	0,099	0,254	0,086	0,208
0,159	0,287	0,146	0,293	0,115	0,289	0,114	0,269
0,152	0,386	0,152	0,399	0,091	0,279	0,084	0,242
0,110	0,077	0,120	0,076	0,118	0,073	0,082	0,069
0,147	0,102	0,167	0,097	0,137	0,099	0,135	0,090
0,154	0,073	0,154	0,098	0,165	0,066	0,156	0,055
0,311	0,429	0,235	0,468	0,246	0,429	0,299	0,531
0,188	0,084	0,195	0,081	0,170	0,068	0,165	0,074
0,059	0,049	0,123	0,099	0,123	0,074	0,119	0,071
0,222	0,326	0,176	0,360	0,276	0,416	0,213	0,378
0,205	0,344	0,245	0,288	0,220	0,301	0,172	0,357
0,171	0,286	0,157	0,257	0,130	0,231	0,153	0,259
0,080	0,238	0,065	0,254	0,230	0,337	0,212	0,384
0,092	0,277	0,060	0,329	0,082	0,259	0,118	0,332
0,183	0,100	0,184	0,094	0,136	0,093	0,162	0,085
0,098	0,059	0,078	0,058	0,086	0,047	0,103	0,058
0,074	0,060	0,060	0,040	0,085	0,037	0,079	0,048
0,121	0,073	0,108	0,063	0,150	0,059	0,106	0,098
0,166	0,247	0,182	0,247	0,159	0,212	0,143	0,195
0,129	0,054	0,153	0,070	0,135	0,078	0,127	0,060
0,240	0,144	0,189	0,070	0,237	0,087	0,221	0,134

CINTURA V1	CINTURAV2	CINTURAV3	CINTURAV4	CINTURAV5	IMCV1	IMCV2	IMCV3
111	106	105	104	104	32,7	30,8	30,9
91	89	90	91	91	30,2	30,1	29,9
96	88	83	88	89	27,3	27,15	27,8
83	78	80	82	81,5	23,58	23,91	24,19
95,5	95	94	92	92	32,8	32,7	32,4
91	88	89	87	89	25,6	25,5	25,5
94	88	85	89	88	26,8	26,25	26,3
94	94	93	94	94	28,9	28,7	28,6
85	82	83	79,5	76	25,1	24,9	25,1
86	84	83	80	82	25,8	25,9	25,3
78	79	78	74	77	25	25	24
101	100	102	100	99	28,5	28,4	25,5
116	116	116,5	116	115	38,8	38,41	38,08
102,5	102	103	103	102	30,7	30,7	31,5
90,5	87	90	89	87	27,1	26,9	27
124	121	105	111	109	40,74	40,62	40,23
98,5	94,5	87	86	87	34,27	33,33	32,58
88	88	86	84	86	29,2	28,6	28,7
113,5	112,5	113	112	115	37,26	37	37,1
87	89	89	90	90	26,8	27,5	27
88	86	85	84	88	30,3	30,1	29,6
91	88	90	88	93	25,9	25,8	26,5
88	87	87	86	89	28,6	28,5	28,8

IMCV4	IMCV5
30,8	30,8
29,5	29,7
27,25	27,6
24,15	24,8
33,2	33,2
25,4	25,7
26,8	26,4
28,8	29,1
25,7	25,3
25,5	25,7
24	25
28,8	28,6
38,8	38,53
31,5	31,62
26,9	26,9
40,39	40,11
32,58	32,7
29,2	28,9
36,3	37,5
28,3	28,7
28,9	29,2
25,9	26,4
28,2	28,8