



ARTIGO ORIGINAL

LDL-aférese no tratamento de hipercolesterolemia familiar: experiência do Hospital Santo António



Isabel Palma^{a,*}, Ana Rita Caldas^a, Isabel Mangas Palma^b,
José Alexandre Queirós^c, Anselmo Madureira^c, José Carlos Oliveira^d,
Paulo Palma^e, Carlos Correia^f, Maria Helena Ramos^a

^a Serviço de Endocrinologia, Hospital Santo António – Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

^b Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^c Serviço de Nefrologia, Hospital Santo António – Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

^d Serviço de Química Clínica, Hospital Santo António – Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

^e Serviço de Cardiologia, Hospital Santo António – Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

^f Serviço de Neurologia, Hospital Santo António – Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

Recebido a 29 de maio de 2013; aceite a 31 de julho de 2014

Disponível na Internet a 28 de fevereiro de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Adsorção direta de lipoproteínas-aférese;
Lipoproteínas de baixa densidade-aférese;
Doença cardiovascular;
Lipoproteína (a);
Hipercolesterolemia familiar

Resumo

Introdução: A hipercolesterolemia manifestada pelos níveis elevados de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade constitui um fator de risco *major* para o desenvolvimento e progressão da doença aterosclerótica prematura.

A adsorção direta de lipoproteínas é uma técnica de LDL-aférese na qual o LDL-c pode ser seletivamente removido do sangue total.

Objetivo: Este trabalho partilha a experiência da LDL-aférese pela técnica de adsorção direta de lipoproteínas no tratamento de doentes com hipercolesterolemia severa.

Métodos: Três doentes com hipercolesterolemia e doença aterosclerótica documentada foram tratados quinzenalmente com LDL-aférese pela técnica de adsorção direta de lipoproteínas, realizando no total 308 sessões entre dezembro de 2008 e janeiro de 2013. Todos os doentes estavam medicados com estatinas e outros fármacos hipolipemiantes na dose máxima tolerada. **Resultados:** As sessões decorreram na generalidade sem intercorrências. A incidência global de efeitos adversos reportados durante as sessões foi de 3,6%. Em relação aos parâmetros lipídicos obtivemos reduções agudas do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade da ordem dos 63,3% (mínimo de 57,3% e máximo de 69,6%).

Conclusão: Em resumo, a LDL-aférese pela técnica de adsorção direta de lipoproteínas demonstrou ser um procedimento simples, seguro e eficaz em doentes com hipercolesterolemia resistentes ao tratamento instituído.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: isabel.m.mangas@gmail.com (I. Palma).

KEYWORDS

Direct adsorption of lipoprotein apheresis;
Low-density lipoprotein apheresis;
Cardiovascular disease;
Serum lipoprotein(a);
Familial hypercholesterolemia

LDL apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia: Experience of Hospital Santo António, Porto

Abstract

Introduction: High plasma levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol are a risk factor for the development of premature atherosclerosis.

Direct adsorption of lipoproteins (DALI) is an apheresis technique by which LDL cholesterol is selectively removed from whole blood.

Objective: The present study describes our experience with DALI LDL apheresis in severely hypercholesterolemic patients.

Methods: Three hypercholesterolemic patients suffering from atherosclerotic complications were treated fortnightly by DALI apheresis, in a total of 308 sessions between December 2008 and January 2013. All patients were on the highest tolerated dose of statins and other lipid-lowering drugs.

Results: The sessions were essentially uneventful, adverse events being recorded in only 3.6% of them. A mean 63.3% acute reduction in LDL cholesterol was obtained.

Conclusion: DALI apheresis proved to be a simple, safe and efficient method of lipid apheresis in hypercholesterolemic patients refractory to conservative lipid-lowering therapy.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Lista de abreviaturas

ACD-A	Ácido cítrico em dextrose fórmula A
Apo A1	Apolipoproteína A1
Apo B	Apolipoproteína B 100
CT	Colesterol total
DALI	Adsorção direta de lipoproteínas
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
ECA	Enzima conversora da angiotensina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FRCV	Fator de risco cardiovascular
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HDL-c	Colesterol das lipoproteínas de alta densidade
HAF	Hipercolesterolemia autossômica recessiva
HF	Hipercolesterolemia familiar
HTA	Hipertensão arterial
IDL	Lipoproteínas de densidade intermédia
IECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
LDL-c	Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade
LDL-r	Recetor LDL
Ldl-rap1	Proteína adaptadora 1 do LDLR
Lp(a)	Lipoproteína (a)
nHDL-c	Colesterol não HDL
OMS	Organização Mundial de Saúde
Pcsk-9	Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9
PL	Parâmetro lipídico

TG	Triglicéridos
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade

Introdução

A hipercolesterolemia manifestada pelos níveis elevados de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) constitui um fator de risco *major* para o desenvolvimento e progressão da doença coronária¹.

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética do metabolismo das lipoproteínas de transmissão autossômica dominante em que os indivíduos afetados apresentam níveis muito elevados de LDL-c, xantomas tendinosos e doença coronária prematura².

A HF é devida principalmente a mutações com perda de função no gene que codifica o recetor das lipoproteínas de baixa densidade (LDLR), contudo, mutações com perda de função no gene da apolipoproteína B e mutações com ganho de função no gene da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) são também causas, ainda que mais raras, de HF³.

As mutações no gene LDLR levam à ausência ou diminuição da atividade da proteína consoante o tipo de mutação; as mutações no gene da apolipoproteína B codificam moléculas de ApoB 100 mutantes, que possuem menor afinidade pelo LDLr impedindo ou diminuindo a ligação da ApoB ao LDLr e as mutações no gene PCSK9 (mutações *missense*), aumentam a função do PCSK9 que codifica uma proteína que potencia o catabolismo do LDLR⁴⁻⁷.

A HF homozigótica é uma doença muito rara, com uma prevalência de 1 em 1 milhão de indivíduos. Na maioria dos casos, quando se refere doentes homozigotos pode tratar-se de indivíduos com duas mutações funcionais iguais em alelos diferentes (homozigóticos verdadeiros) ou indivíduos com duas mutações funcionais distintas em alelos diferentes (heterozigotos compostos).

Outra condição rara mas que apresenta o mesmo fenótipo da HF homozigótica é a hipercolesterolemia autossómica recessiva (HAR). Nesta patologia mutações no gene que codifica para a proteína adaptadora 1 do LDL-r (LDLRAP1) são a causa da doença e os progenitores não apresentam em regra dislipidemia⁸.

Há ainda casos raros de dupla heterozigotia que apresentam um fenótipo mais grave do que doentes com HF heterozigótica, mas menos grave do que doentes com HF homozigótica⁹⁻¹¹.

Contrariamente à HF homozigótica, a HF heterozigótica tem uma prevalência aproximada de um para 300 a um para 500 indivíduos, tornando-a numa das doenças genéticas graves mais frequentes, sendo por isso considerada um problema de saúde pública, reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS)^{12,13}.

Prevê-se que no mundo existam mais de 10 000 000 de indivíduos com HF, no entanto, menos de 10% estão diagnosticados e, destes, menos de 25% recebem tratamento hipolipemiante¹³.

O tratamento da dislipidemia, tanto em prevenção primária como secundária, tem-se centrado na redução do LDL-c. Numerosos ensaios clínicos demonstraram o benefício da diminuição do LDL-c com estatinas na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular, tornando o LDL-c o alvo principal a atingir de modo a diminuir o risco de eventos cardiovasculares^{1,14}.

Em doentes com hipercolesterolemia grave que são intolerantes ou resistentes à terapêutica instituída, entre outras opções de tratamento não farmacológico inclui-se a LDL-aférese. Há várias técnicas de LDL-aférese disponíveis. Todas elas mostram uma redução significativa e aguda dos níveis plasmáticos de LDL-c¹⁵. No Hospital Santo António – Centro Hospitalar do Porto (HSA – CHP) usamos a técnica de adsorção direta de lipoproteínas (DALI).

Objetivo

Apresentar a experiência da Consulta Multidisciplinar de Dislipidemias na avaliação de doentes com hipercolesterolemia grave resistente à terapêutica instituída, submetidos ao tratamento com LDL-aférese pela técnica DALI.

Material e métodos

O Serviço de Endocrinologia do HSA – CHP tem desde 1993 uma Consulta Multidisciplinar de Dislipidemias que engloba as especialidades de endocrinologia e nutrição e possui um protocolo de trabalho com as especialidades de cardiologia, neurologia, química clínica e nefrologia. Com uma periodicidade semanal, o principal objetivo desta consulta é o estudo

e tratamento de dislipidemias graves, dispondo desde 2008 de LDL-aférese pela técnica de DALI.

Adsorção direta de lipoproteínas

Nesta técnica, o sangue total (sem separação do plasma) passa através de uma coluna adsorvente contendo gel de poliácridamida, que é constituído por poli-aniões com grupos carboxilo carregados negativamente.

Os poli-aniões interatuam seletivamente com os grupos catiónicos da Apo B que se encontra nas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), nas lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e na lipoproteína (a) (Lp(a)). Cada uma destas lipoproteínas contém uma única molécula de Apo B, através da qual as lipoproteínas ficam imobilizadas na coluna adsorvente por interações eletroquímicas.

As lipoproteínas de alta densidade (HDL), devido ao seu revestimento em ApoA1, não interatuam com os poli-aniões da coluna adsorvente e portanto não são eliminadas pela técnica.

Após passar pela coluna adsorvente, o sangue depletado de ApoB, retorna ao doente, verificando-se uma redução do LDL-c superior a 60%^{16,17}.

As sessões de aférese são realizadas com o seguinte equipamento da Fresenius Medical Care, Alemanha: monitor 4008 ADS, colunas adsorventes DALI, solução *priming* e solução de ácido cítrico em dextrose fórmula A (ACD-A). De acordo com as *guidelines* alemãs de boa prática clínica, o objetivo da LDL-aférese é a obtenção de uma redução de LDL-c, por sessão, superior ou igual a 60%, para o que dispomos de duas configurações de colunas: DALI-750 e DALI-1.000¹⁸.

Nos doentes com indicação para utilização prolongada ou crónica deste tratamento sugere-se a realização de uma fístula arteriovenosa, com o objetivo de facilitar os acessos vasculares e, conseqüentemente, o procedimento.

O volume de sangue processado por sessão é individualizado dependendo do sexo e peso do doente e a velocidade de perfusão varia de 60 a 100 ml/min.

A proposta de um doente para a realização deste tratamento obedece a uma posição de consenso da equipa multidisciplinar. Como critérios de seleção para a realização de LDL-aférese usamos as recomendações da *Food and Drug Administration* (FDA) (Tabela 1)¹⁹.

Em doentes nos quais, após seis meses de terapêutica não farmacológica e farmacológica na dose máxima tolerada, não forem alcançados os alvos terapêuticos, recomenda-se a LDL-aférese de acordo com as indicações prévias.

Métodos laboratoriais

O estudo analítico é realizado no Serviço de Química Clínica do HSA – CHP pelo equipamento Cobas Integra 800 (Roche diagnostics GmbH, Germany. D-68298 Mannheim, Alemanha) com reagentes próprios.

As amostras de sangue são obtidas diretamente a partir do acesso aferente, imediatamente antes do início da sessão. As colheitas após a sessão são efetuadas no final do tratamento, antes da reinfusão do circuito extracorporeal por solução salina, através do mesmo acesso.

Tabela 1 Critérios de seleção para a realização de LDL-aférese, recomendações da *Food and Drug Administration*

- Doentes com HF homozigótica, LDL-c \geq 300 mg/dl ou nHDL-c \geq 330 mg/dl
- Doentes com HF heterozigótica, LDL-c \geq 300 mg/dl ou nHDL-c \geq 330 mg/dl e 0-1 fatores de risco
- Doentes com HF heterozigótica, LDL-c \geq 200 mg/dl ou nHDL-c \geq 230 mg/dl e risco elevado caracterizado por \geq 2 fatores de risco ou Lp (a) \geq 50 mg/dl
- Doentes com HF heterozigótica com LDL-c \geq 160 ou nHDL-c \geq 190 e risco cardiovascular muito elevado (doença coronária estabelecida ou outra DCV ou DM)

Cálculos

A redução aguda de cada parâmetro lipídico (PL), num único tratamento, é calculada a partir da concentração do mesmo de antes (PL pré) e após (PL pós) a sessão.

$$\% \text{ Redução aguda do PL} = 100 \times (\text{PL pré} - \text{PL pós}) / \text{PL pré}$$

A redução a longo prazo de cada PL é calculada a partir da sua concentração basal (PL basal), isto é, prévia à primeira sessão, e da média da concentração do PL (PL médio) depois da antepenúltima sessão (PL pós (n-2)), antes da penúltima sessão (PL pré (n-1)), depois da penúltima sessão (PL pós (n-1)) e antes da última sessão (PL pré (n))^{17,20}:

% redução a longo prazo do PL

$$= 100(\text{PL}_{\text{basal}} - \text{PL}_{\text{médio}}) / \text{PL}_{\text{basal}}$$

$$\text{PL}_{\text{médio}} = \frac{1}{4} \times [\text{PL}_{\text{pós}}(n-2) + \text{PL}_{\text{pré}}(n-1) + \text{PL}_{\text{pós}}(n-1) + \text{PL}_{\text{pré}}(n)]$$

Nota: (n-2), (n-1) e (n) refere-se às três últimas sessões, por ordem cronológica, da mais antiga para a mais recente, respetivamente.

As mesmas fórmulas foram utilizadas para todos os PL: LDL-c, triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de elevada densidade (HDL-c) e colesterol não HDL (nHDL-c).

O nHDL-c calcula-se através da diferença entre o CT e o HDL-c:

$$\text{nHDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c}$$

Resultados

Pacientes envolvidos

Todos os doentes foram submetidos a LDL-aférese pela técnica DALI, com periodicidade quinzenal, mantendo toda a terapêutica farmacológica previamente instituída. Cada sessão teve uma duração média de 90 minutos.

Doente 1

Sexo masculino, 55 anos, cardiopatia isquémica assintomática, diagnosticada aos 37 anos em prova de esforço, estenose crítica da artéria coronária direita, colocação de *stent* em 1995, reestenose da mesma em 2010 com colocação de mais dois *stents*.

Sem hábitos tabágicos, sem outros fatores de risco cardiovascular (FRCV) como diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial (HTA), história de doença cardíaca isquémica familiar precoce ou de dislipidemia familiar e sem excesso de peso ou obesidade, com índice de massa corporal (IMC) de 23,8 kg/m².

Perfil lipídico pré-tratamento: CT – 390 mg/dl, TG – 140 mg/dl, HDL-c – 50 mg/dl, LDL-c – 312 mg/dl, Apo A1 – 109 mg/dl e Apo B – 186 mg/dl. Restante estudo analítico sem alterações.

Por apresentar elevação sustentada das transaminases com rosuvastatina na dose de 40 mg/dia, intolerância às resinas manifestada por obstipação e exuberante *flushing* com o ácido nicotínico, o doente estava medicado com rosuvastatina 20 mg/dia (dose máxima tolerada) e ezetimibe 10 mg/dia. Adicionalmente, tomava diltiazem 120 mg, clopidogrel 75 mg e aspirina 100 mg.

Apresentava, portanto, dislipidemia refratária à terapêutica farmacológica tolerada.

O estudo genético mostrou a presença de uma mutação funcional em heterozigotia no gene PCSK9.

Iniciou LDL-aférese em dezembro de 2008 com filtro de 750, como terapêutica coadjuvante, isto é, mantendo a terapêutica hipolipemiante habitual.

Quatro anos após o início da LDL-aférese: ecoDoppler carotídeo revela doença aterosclerótica carotídea difusa com estenose ligeira (estenose do lúmen < 20%) das artérias carótidas internas direita e esquerda; estudo de perfusão do miocárdio sem evidência de isquemia, defeito fixo ligeiro ínfero-lateral e boa função sistólica global do ventrículo esquerdo.

Doente 2

Sexo masculino, 59 anos, dislipidemia grave diagnosticada aos 36 anos em análises de rotina; presença de xantomas tendinosos; doença aterosclerótica carotídea assintomática, estenose superior a 70% da artéria carótida interna direita e estenose de 50-70% da artéria carótida interna esquerda, submetido a endarterectomia programada da artéria carótida interna direita em março de 2007.

Ex-fumador, normoponderal (IMC = 22,8 kg/m²), antecedentes de dislipidemia familiar – mãe, irmãos e filha com hipercolesterolemia, sem outros FRCV.

Perfil lipídico pré-tratamento: CT – 378 mg/dl, TG – 75 mg/dl, HDL-c – 112 mg/dl, LDL-c – 251 mg/dl, Apo A1 – 223 mg/dl e Apo B – 176 mg/dl. Restante estudo analítico sem alterações.

Por apresentar mialgias com rosuvastatina na dose de 40 mg/dia, intolerância às resinas para as doses máximas

recomendadas e exacerbação da patologia gástrica (úlceras pépticas) com o ácido nicotínico, o doente estava medicado com colestiramina 8 g/dia, rosuvastatina 20 mg/dia e ezetimibe 10 mg/dia, para além de ácido acetilsalicílico 325 mg, valsartan 160 mg e esomeprazol 40 mg.

O estudo genético mostrou a presença de uma mutação funcional em heterozigotia no gene LDLR.

Iniciou LDL-aférese em março de 2009 com filtro de 750, mantendo a terapêutica hipolipemiante prévia.

Aproximadamente quatro anos depois do início da LDL-aférese: o ecoDoppler carotídeo revela doença aterosclerótica difusa com estenose ligeira da artéria carótida interna direita, que condiciona estenose do lúmen inferior a 20% e estenose moderada da artéria carótida interna esquerda, com placa de ateroma ecogénica parcialmente calcificada que condiciona estenose de 30-50% do lúmen, fluxo carotídeo com características normais; as alterações observadas no estudo de perfusão do miocárdio são compatíveis com isquemia discreta em território da artéria descendente anterior, boa função sistólica global do ventrículo esquerdo.

Doente 3

Sexo feminino, 62 anos, estenose aórtica severa, sintomática, submetida a substituição da válvula aórtica por prótese mecânica em julho de 2010. Doença arteriosclerótica carotídea assintomática, ateromas nas artérias carótidas comuns e início das artérias carótidas internas com estenose inferior a 30%.

Antecedentes de dislipidemia familiar – filha e neto com hipercolesterolemia, normoponderal (IMC = 22,7 kg/m²), sem outros FRCV, nomeadamente, não fumadora, sem HTA, sem DM, sem história de doença cardiovascular precoce.

Perfil lipídico pré-tratamento: CT – 379 mg/dl, TG – 71 mg/dl, HDL-c – 67 mg/dl, LDL-c – 298 mg/dl, Apo A1 – 120 mg/dl e Apo B – 184 mg/dl. Restante estudo analítico sem alterações.

Por não tolerar rosuvastatina na dose de 40 mg nem resinas, estava medicada com rosuvastatina 20 mg, ácido nicotínico 1 g (dose máxima tolerada pela doente), ezetimibe 10 mg, varfarina 5 mg, aspirina 100 mg e diazepam 5 mg.

O estudo genético mostrou a presença de uma mutação funcional em heterozigotia no gene LDLR e outra alteração com funcionalidade desconhecida no gene LDLR. Estudos funcionais estão a ser realizados para comprovar a patogenicidade desta alteração; no caso de esta ser verificada, a doente será classificada como heterozigota composta.

Iniciou LDL-aférese em março de 2009, mantendo a terapêutica hipolipemiante habitual. Começou com filtro de 750 e por ausência de resposta adequada passou para o filtro de 1000¹⁸.

Aproximadamente quatro anos depois do início da LDL-aférese: o ecoDoppler carotídeo revela ateroma regular na artéria carótida interna direita com estenose < 30% e na artéria carótida interna esquerda com estenose < 20%; estudo de perfusão do miocárdio dentro dos padrões da normalidade. Boa função sistólica global do ventrículo esquerdo.

Entre dezembro de 2008 e janeiro de 2013 foram efetuados 308 tratamentos (Tabelas 2–6). Durante todas estas

Tabela 2 Redução aguda e redução a longo prazo do LDL-c pela LDL-aférese pela técnica de DALI

Doente	LDL-C _b (mg/dl)	Sessão (n-2)			Sessão (n-1)			LDL-C _m (mg/dl)	↓ Lp (%)			
		Pré (mg/dl)	Pós (mg/dl)	↓ Ag (%)	Pré (mg/dl)	Pós (mg/dl)	↓ Ag (%)					
1	312	239	101	57,7	245	91	62,9	259	102	60,6	174	44,2
2	251	344	147	57,3	259	93	64,1	248	98	60,5	187	25,6
3	298	287	88	69,3	280	85	69,6	285	90	68,4	185	38,1
Média				61,5			65,5			63,2		36,0

Legenda: ↓ Ag: redução aguda do LDL-c; LDL-C_b: LDL-c basal; LDL-C_m: LDL-c médio; ↓ Lp: redução a longo prazo do LDL-c. (n-2), (n-1) e (n) refere-se às três últimas sessões, respetivamente; Pré e Pós designa os valores antes e após o tratamento.

Tabela 3 Redução aguda e redução a longo prazo de HDL-c pela LDL-aférese pela técnica de DALI

Doente	HDL-c _b (mg/dl)	Sessão (n-2)			Sessão (n-1)			Sessão (n)			HDL-c _m (mg/dl)	↓ Lp (%)
		Pré (mg/dl)	Pós (mg/dl)	↓ Ag (%)	Pré (mg/dl)	Pós (mg/dl)	↓ Ag (%)	Pré (mg/dl)	Pós (mg/dl)	↓ Ag (%)		
1	50	52	48	7,7	51	44	13,7	53	48	9,4	49	2,0
2	112	101	94	7,9	132	118	10,6	118	103	12,7	116	-3,1
3	67	59	64	-8,5	75	67	10,7	76	64	15,8	71	-5,2
Média				2,1			11,7			12,7		-2,1

Legenda: ↓ Ag: redução aguda do HDL-c; HDL-c_b: HDL-c basal; HDL-c_m: HDL-c médio; ↓ Lp: redução a longo prazo do HDL-c. (n-2), (n-1) e (n) refere-se às três últimas sessões, respetivamente; Pré e Pós designa os valores antes e após o tratamento.

Tabela 4 Redução aguda e redução a longo prazo dos TG pela LDL-aférese pela técnica de DALI

Doente	TG _b (mg/dl)	Sessão (n-2)			Sessão (n-1)			Sessão (n)			TG _m (mg/dl)	↓ Lp (%)
		Pré (mg/dl)	Pós (mg/dl)	↓ Ag (%)	Pré (mg/dl)	Pós (mg/dl)	↓ Ag (%)	Pré (mg/dl)	Pós (mg/dl)	↓ Ag (%)		
1	140	92	36	60,9	74	24	67,6	98	39	60,2	58	58,6
2	75	158	111	29,8	67	31	53,7	109	103	5,5	80	-6,0
3	71	108	37	65,7	72	38	47,2	74	37	50,0	55	22,2
Média				52,1			56,2			38,6		24,9

Legenda: ↓ Ag: redução aguda dos TG; ↓ Lp: redução a longo prazo dos TG; TG_b: TG basais; TG_m: TG médios. (n-2), (n-1) e (n) refere-se às três últimas sessões, respetivamente; Pré e Pós designa os valores antes e após o tratamento.

Tabela 5 Redução aguda e redução a longo prazo do CT pela LDL-aférese pela técnica de DALI

Doente	CT _b (mg/dl)	Sessão (n-2)			Sessão (n-1)			Sessão (n)			CT _m (mg/dl)	↓ Lp (%)
		Pré (mg/dl)	Pós (mg/dl)	↓ Ag (%)	Pré (mg/dl)	Pós (mg/dl)	↓ Ag (%)	Pré (mg/dl)	Pós (mg/dl)	↓ Ag (%)		
1	390	309	156	49,5	311	140	55,0	332	158	52,4	235	39,8
2	378	477	263	44,9	404	217	46,3	388	222	42,8	318	15,9
3	379	360	159	55,8	369	160	56,6	376	161	57,2	266	29,8
Média				50,1			52,6			50,8		28,5

Legenda: ↓ Ag: redução aguda do CT; CT_b: CT basal; CT_m: CT médio; ↓ Lp: redução a longo prazo do CT. (n-2), (n-1) e (n) refere-se às três últimas sessões, respetivamente; Pré e Pós designa os valores antes e após o tratamento.

Tabela 6 Redução aguda e redução a longo prazo do nHDL-c pela LDL-aférese pela técnica de DALI

Doente	nHDL-c _b (mg/dl)	Sessão (n-2)			Sessão (n-1)			Sessão (n)			nHDL-c _m (mg/dl)	↓ Lp (%)
		Pré (mg/dl)	Pós (mg/dl)	↓ Ag (%)	Pré (mg/dl)	Pós (mg/dl)	↓ Ag (%)	Pré (mg/dl)	Pós (mg/dl)	↓ Ag (%)		
1	340	257	108	58,0	260	96	63,1	279	110	60,6	186	45,4
2	266	376	169	55,1	272	99	63,6	270	119	55,9	203	23,9
3	312	301	95	68,4	294	93	68,4	300	97	67,7	196	37,3
Média				60,5			65,0			61,4		35,5

Legenda: ↓ Ag: redução aguda do nHDL-c; ↓ Lp: redução a longo prazo do nHDL-c; nHDL-c_b: HDL-c basal; nHDL-c_m: nHDL-c médio. (n-2), (n-1) e (n) refere-se às três últimas sessões, respetivamente; Pré e Pós designa os valores antes e após o tratamento.

sessões de LDL-aférese houve 11 intercorrências – dez *minor* e uma *major* – das quais, seis episódios de dor precordial, três casos de hipotensão arterial, um acompanhado por uma reação anafilática, e um episódio de coagulação do circuito extracorporeal.

Discussão

Cerca de 96,4% das sessões decorreram sem quaisquer intercorrências, um valor idêntico ao descrito na literatura²¹. A incidência global de efeitos adversos durante as sessões foi de 3,6%, um valor também idêntico ao descrito por outros autores e havendo necessidade de interromper o tratamento apenas num caso²¹. Em nenhum doente se registaram efeitos adversos prolongados ou irreversíveis.

Comparando os efeitos adversos dos nossos doentes com os observados no estudo *Direct Adsorption of Low-Density Lipoprotein By DALI-Apheresis: Results of a Prospective Long-term Multicenter Follow-up Covering 12291 sessions*, verificamos que nos nossos doentes os efeitos adversos mais frequentes foram a dor anginosa (1,95 *versus* 0,09%), seguida de hipotensão arterial (0,97 *versus* 0,97%), coagulação do circuito extracorporeal (0,32 *versus* 0,03%) e uma reação anafilática (0,32 *versus* 0%)²¹.

Durante as 308 sessões de LDL-aférese houve seis episódios de angina de peito, uma percentagem mais elevada que a descrita na literatura²¹. Todos estes episódios ocorreram na mesma doente, que apresentava estenose crítica da válvula aórtica e reverteram com a lentificação do fluxo sanguíneo, fluidoterapia, oxigenoterapia e administração de nitratos. A etiologia da dor anginosa será provavelmente multifatorial, mas pensamos que a doença subjacente, estenose aórtica, teve um papel preponderante uma vez que após tratamento cirúrgico não houve referência a novos episódios de angor.

A hipotensão é descrita como a complicação mais frequente na LDL-aférese^{16,20,21}. Esta pode ser devida a hipovolemia, vasodilatação ou reação vasovagal. Sabemos que na técnica DALI as superfícies das colunas carregadas negativamente aumentam a concentração de fator XII, kalikreína e bradicinina. A bradicinina pode provocar hipotensão, *flushing* e edema de Quincke. Apesar de ser gerada na coluna adsorvente e reinfundida no paciente, é rapidamente degradada sistemicamente pela ação da enzima conversora da angiotensina (ECA), pelo que os níveis de bradicinina na linha aferente pré-adsorvente são praticamente negligenciáveis^{16,22}.

A principal causa de hipovolemia verificada na técnica DALI parece ser a transferência inicial de sangue para o circuito extracorporeal. Para minimizar este efeito e prevenir a hipotensão, tal como alguns autores, substituímos parte do volume inicial de sangue por uma infusão salina na veia contralateral, enquanto o circuito extracorporeal é preenchido com sangue¹⁶.

Dos três episódios hipotensivos referidos, um foi mais grave e acompanhado de palidez, dispneia e sensação de morte iminente, ocorrendo num doente a quem foi prescrito pela primeira vez ramipril e o tomou inadvertidamente, no dia da sessão de LDL-aférese. Este episódio foi por nós interpretado como uma reação anafilática. A técnica de DALI pode causar hipotensão grave em doentes que tomam

inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), devido à diminuição do catabolismo da bradicinina causado por inibição da ECA e ao aumento da produção de bradicinina que surge durante o procedimento, pelo que os fármacos que bloqueiam a degradação de bradicinina em metabolitos inativos estão contraindicados em doentes sob LDL-aférese pela técnica DALI^{21,23}.

Para evitar o risco de hipotensão nos doentes submetidos à técnica DALI, os IECA devem ser suspensos 24 horas antes do tratamento e, sempre que possível, substituídos por outros fármacos anti-hipertensores, incluindo os bloqueadores do recetor da angiotensina que não inibem a ECA e, portanto, podem ser prescritos.

Dos três casos de hipotensão descritos, dois resolveram com fluidoterapia EV e lentificação do fluxo sanguíneo; na situação mais grave a LDL-aférese foi suspensa e foi necessário oxigenoterapia, fluidoterapia e corticoterapia por via endovenosa.

Para prevenir a formação do coágulo no circuito da aférese, tal como descrito na literatura, usamos o citrato como anticoagulante, 1 ml de ácido cítrico em dextrose por 20-40 ml de sangue, que se revela suficiente para adequada anticoagulação do circuito extracorporeal^{20,21}. Em 308 sessões tivemos um episódio de coagulação do circuito extracorporeal (0,32 *versus* 0,17%).

Para além das lipoproteínas, a coluna adsorvente do sistema DALI também adsorve os iões carregados positivamente como o cálcio e o magnésio. Na nossa experiência não tivemos hipocalcemia nem hipomagnesemia. Como outros autores, pensamos que tal possa ser justificado pelo uso de uma solução *priming* que contém estes eletrólitos e que vai saturar a coluna com estes catiões de modo a prevenir a hipocalcemia e a hipomagnesemia durante o tratamento; e também pelo uso profilático de uma ampola de gluconato de cálcio no final de cada sessão²⁴.

Nos doentes tratados cronicamente com LDL-aférese está também descrita deficiência de ferro e, consequentemente, anemia microcítica. A ferropenia verificada pode ser devida aos estudos analíticos frequentes e à perda residual de sangue no circuito extracorporeal após a sessão. Nos nossos doentes não se verificou ferropenia, nem anemia.

Para avaliação da eficácia da técnica a nível dos parâmetros lipídicos usamos a metodologia já referida por alguns autores e previamente descrita por nós^{17,20}.

Assim, obtivemos reduções agudas médias do LDL-c da ordem dos 63,3% (mínimo de 57,3% e máximo de 69,6%), resultado idêntico ao verificado por outros autores e que atinge os objetivos das *guidelines* alemãs de boa prática clínica na LDL-aférese^{18,21}.

Relativamente às reduções a longo prazo do LDL-c, obtivemos uma redução média de 36,0% (mínimo de 25,6% e máximo de 44,2%), um resultado ligeiramente inferior ao descrito na literatura, todavia acreditamos que esta diferença possa ser justificada pelo maior tempo de tratamento, maior número de doentes envolvidos e, também, pela maior adesão do doente à terapêutica farmacológica, no caso dos estudos referidos²¹.

Obtivemos reduções agudas médias do nHDL-c da ordem dos 62,3% (mínimo de 55,1% e máximo de 68,4%) e reduções a longo prazo do nHDL-c médias de 35,5% (mínimo de 23,9% e máximo de 45,4%). Estas reduções no nHDL-c foram sobreponíveis às do LDL-c. Pensamos que este dado se deve

às características da dislipidemia dos doentes estudados: hipercolesterolemia, sem DM, sem obesidade e sem critérios de síndrome metabólica, portanto, sem fatores que promovam a produção de partículas VLDL e IDL. Por outro lado, tal facto pode justificar-se pela presença de valores de TG inferiores a 400, o que se reflete num baixo erro no cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald²⁵.

A redução aguda do HDL-c foi idêntica à obtida por outros autores e relaciona-se com a redução de TG, que por sua vez são muito dependentes da refeição prévia ao tratamento. A longo prazo verificamos que não há alterações significativas no valor de HDL-c, facto que demonstra a seletividade da LDL-aférese pela técnica DALI.

Conclusão

Estes resultados refletem a elevada eficácia e seletividade da técnica DALI e são comparáveis com resultados obtidos nos estudos prévios que usaram a mesma técnica^{20,21}.

Em 308 sessões durante 49 meses de seguimento da técnica DALI esta demonstrou ser segura, efetiva e seletiva para o LDL-c com reduções agudas superiores a 60%, sem alteração significativa das outras lipoproteínas. O principal objetivo na redução do LDL-c é a prevenção do desenvolvimento e da progressão da doença aterosclerótica. A melhoria no perfil lipídico observada repercutiu-se na ausência de progressão da doença aterosclerótica. A eliminação seletiva do LDL-c pela LDL-aférese representa uma evolução decisiva no tratamento de doentes hipercolesterolémicos com elevado risco cardiovascular²⁶.

A LDL-aférese aliada à terapêutica farmacológica hipolipemiente permitiu impedir a evolução da doença aterosclerótica em doentes com dislipidemia grave e risco cardiovascular muito elevado.

A baixa incidência de efeitos colaterais torna a LDL-aférese uma técnica bem tolerada pelos doentes, o que é traduzido na elevada taxa de adesão ao tratamento.

A LDL-aférese pela técnica DALI demonstrou ser um procedimento simples, seguro e eficaz em doentes com HF resistentes ao tratamento nutricional e farmacológico instituído.

A LDL-aférese deve ser ponderada como tratamento complementar da hipercolesterolemia em doentes intolerantes ou resistentes às estatinas ou doentes que apresentam contra-indicações para a terapêutica farmacológica

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Agradecemos à Dra. Mafalda Bourbon a sua colaboração neste artigo e na realização do estudo genético.

Bibliografia

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–421.
2. Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med*. 1964;37:402–7.
3. Sjouke B, Kusters DM, Kastelein JJ, et al. Familial hypercholesterolemia: present and future management. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13:527–36.
4. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232:34–47.
5. Whitfield AJ, Barrett PH, van Bockxmeer FM, et al. Lipid disorders and mutations in the APOB gene. *Clin Chem*. 2004;50:1725–32.
6. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50 Suppl:S172–77.
7. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154–6.
8. Arca M, Zuliani G, Wilund K, et al. Autosomal recessive hypercholesterolaemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: a clinical and molecular genetic analysis. *Lancet*. 2002;359:841–7.
9. Taylor A, Bayly G, Patel K, et al. A double heterozygote for familial hypercholesterolaemia and familial defective apolipoprotein B-100. *Ann Clin Biochem*. 2010;47:487–90.
10. Tada H, Kawashiri MA, Ohtani R, et al. A novel type of familial hypercholesterolemia: double heterozygous mutations in LDL receptor and LDL receptor adaptor protein 1 gene. *Atherosclerosis*. 2011;219:663–6.
11. Pisciotta L, Priore Oliva C, Cefalù AB, et al. Additive effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on the phenotype of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2006;186:433–40.
12. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editores *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863–913.
13. World Health Organization. Familial hypercholesterolemia (FH). Report of a WHO consultation. Paris: WHO Human Genetic Programme; 1997 October. Report No. WHO/HGN/FH/CONS/98.7.
14. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227–39.
15. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol*. 2012;7:7–14.
16. Bosch T. Practical aspects of direct adsorption of lipoproteins from whole blood by DALI LDL-apheresis. *Transfus Apher Sci*. 2004;31:83–8.
17. Bosch T, Seidel D, Gurland HJ. Efficacy of lipid apheresis: definitions and influencing factors. *Int J Artif Organs*. 1995;18:2010–215.

18. NUB-Richtlinien. *Deutsches Arzteblatt*. 1988; 95: A 1930.
19. Ito MK, McGowan MD, Moriarty PM. Management of familial hypercholesterolemia in adult patients. Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5:538–45.
20. Bosch T, Lennertz A, Schenzle D, et al. Direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein (a) from whole blood: results of the first clinical long-term multicentre study using DALI apheresis. *J Clin Apher*. 2002;17:161–9.
21. Bosch T, Simon G, Belschner U, et al. Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-apheresis: Results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12,291 sessions. *Ther Apher Dial*. 2006;10:210–8.
22. Bosch T, Lennertz A, Schmidt B, et al. DALI apheresis in hyperlipidemic patients: biocompatibility, efficacy and selectivity of direct adsorption of lipoproteins from whole blood. *Artif Organs*. 2000;24:81–90.
23. Bosch T, Wendler T. Efficacy and safety of DALI-LDL Apheresis in two patients treated with the angiotensin II-receptor 1-antagonist losartan. *Ther Apher Dial*. 2004;8:269–74.
24. Dräger LJ, Julius U, Kraenzle K, et al. DALI the first human blood LDL and Lp(a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results. *Eur J Clin Invest*. 1998;28:994–1002.
25. Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, et al. Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15: 116–21.
26. Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, et al. LDL-apheresis: technical and clinical aspects. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:19.