



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO**  
**ESCOLA DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ANÁLISE DO PERFIL DO COLESTEROL ANTES E DEPOIS DO INFARTO DO**  
**MIOCÁRDIO: DADOS DE MUNDO REAL DO SERVIÇO PÚBLICO DE**  
**CURITIBA**

**ANDRÉ BERNARDI**

**Orientador: Prof. Dr. José Rocha Faria-Neto**

**CURITIBA**

**2021**



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO**  
**ESCOLA DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ANÁLISE DO PERFIL DO COLESTEROL ANTES E DEPOIS DO INFARTO DO  
MIOCÁRDIO: DADOS DE MUNDO REAL NO SERVIÇO PÚBLICO DE CURITIBA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial de obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Rocha Faria-Neto

**CURITIBA**

**2021**

Dados da Catalogação na Publicação  
Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR  
Biblioteca Central  
Luci Eduarda Wielganczuk – CRB 9/1118

Bernardi, André  
B523a Análise do perfil do colesterol antes e depois do infarto do miocárdio : dados  
2021 de mundo real do serviço público de Curitiba / André Bernardi ; orientador:  
José Rocha Faria-Neto. – 2021.  
116 f. : il. ; 30 cm

Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba,  
2021  
Bibliografia: 100-105

1. Infarto do miocárdio. 2. Colesterol. 3. LDL-colesterol. 4. HDL-colesterol.  
I. Faria-Neto, José Rocha. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná.  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD 20. ed. – 616. 1237



**ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE DOUTORADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.**

Aos **29** do mês de **novembro** de **2021** às **08:30**, realizou-se a sessão aberta de Defesa de Tese “**ANÁLISE DO PERFIL DO COLESTEROL ANTES E DEPOIS DO INFARTO DO MIOCÁRDIO: DADOS DE MUNDO REAL DO SERVIÇO PÚBLICO DE CURITIBA**” apresentado por **André Bernardi** para obtenção do título de Doutor; Área de concentração: Medicina e áreas afins.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

<b>MEMBROS DA BANCA</b>	<b>ASSINATURA</b>
<b>Prof. Dr. José Rocha Faria Neto - Presidente</b>	
<b>Prof. Dr. Luiz César Guarita Souza (PUCPR)</b>	
<b>Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes (PUCPR)</b>	
<b>Prof. Dr. Emilton Lima Junior (UFPR)</b>	
<b>Profa. Dra. Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez (USP)</b>	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

<b>Prof. Dr. José Rocha Faria Neto</b>	Conceito: Aprovado
<b>Prof. Dr. Luiz César Guarita Souza</b>	Conceito: Aprovado
<b>Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes</b>	Conceito: Aprovado
<b>Prof. Dr. Emilton Lima Junior</b>	Conceito: Aprovado
<b>Profa. Dra. Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez</b>	Conceito: Aprovado

Parecer Final: Aprovado

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. José Rocha Faria Neto  
Presidente da Banca Examinadora

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena  
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

## **DEDICATÓRIA**

À minha esposa Sabrina Davet Bernardi, que incondicionalmente esteve sempre ao meu lado. Nessa trajetória entre tempestades e céu azul, o amor e a cumplicidade prevaleceram até que pudéssemos chegar até aqui. E assim, certamente, permanecerão para toda a vida.

Aos meus filhos: João Gustavo Bernardi, meu orgulho a sua imensa força interior, a Laura Bernardi e Helena Bernardi por serem as minhas duquesas com o maior coração do mundo. E aos três por me permitir entender a multiplicação do amor.

E por fim, agradeço a minha mãe Marlene Sonaglio Bernardi por ter sido a grande professora da minha vida. Minha referência de sempre. E também ao meu pai Ademar Bernardi por toda serenidade e ainda ao meu irmão Eduardo Bernardi por todo companheirismo e fidelidade.

## **AGRADECIMENTOS**

A realização deste sonho, personificada aqui como tese, atravessou um longo e árduo caminho. Ao longo dessa trajetória pessoas e experiências vividas contribuíram para atingir esse objetivo, quase que uma provação. A gratidão, a sabedoria e as relações humanas aqui saudadas são parte desse processo.

Ao Dr José Rocha Faria Neto, meu orientador, por toda grandeza que esse título confere, agradeço pela arte da ciência e os ensinamentos de vida. Sempre o admirei pela bagagem científica e tê-lo como orientador foi uma honra. Obrigado pelo caminho que me conduziu e pelas palavras de apoio sempre serenas, qualidade dos mestres.

À Dra Marcia Olandoski, por seu tempo e sua biomatemática elegante, reunindo tantos dados que nem o Excel foi capaz de entender.

Ao Dr Roberto Pecoits e a Dra Cristina Pellegrino Baena, pelo apoio ao aluno com desejo de estudar até o final. Ao Dr Paulo Henrique Couto Souza pela gentileza e profissionalismo.

A todo time de servidores extremamente profissionais da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba em especial Dr César Monte Serrat Titton, Dra Celia Regina Pissini Battaglin, Raquel Maria Pastore, Dra Juliane Cristina Costa Oliveira e Tomoko Sasazawa Ito.

“Perseverança é o trabalho duro que se faz após o árduo trabalho que já se fez”

Newt Gingrich

**LISTA DE ABREVIATURAS**

AMI	Acute Myocardial Infarction
ASCVD	Doença Cardiovascular Aterosclerótica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CETP	Cholesteryl Ester Transfer Protein CETP
CID	Classificação Internacional de Doenças, Agravos e Problemas Relacionados à Saúde
CV	Cardiovasculares
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doenças Cardiovasculares
ESC	European Society of Cardiology
HDL-c	HDL-colesterol
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCST	Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST
IAMSST	Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST
LDL-c	LDL-colesterol
mg/dL	Miligramas por decilitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
N	Número da amostra
PPGCS	Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
ScieLO	Scientific Electronic Library Online
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade

SMS	Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba
SOCESP	Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## SUMÁRIO

RESUMO .....	11
ABSTRACT.....	14
RESUMO POPULAR .....	17
1. INTRODUÇÃO.....	18
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	20
3. OBJETIVOS.....	28
4. DESENVOLVIMENTO .....	29
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	34
ARTIGO 1 .....	34
ARTIGO 2 .....	52
ARTIGO 3 .....	73
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	98
7. REFERÊNCIAS.....	100
APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO .....	106
APÊNDICE B – ARTIGO PUBLICADO .....	108
APÊNDICE C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP PUCPR .....	111
APÊNDICE D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP SMS.....	113
APÊNDICE E – DISPENSA DO TCLE.....	116

## RESUMO

**Fundamento:** As doenças cardiovasculares são a principal causa de morbimortalidade no Brasil. Em Curitiba (PR) o infarto agudo do miocárdio (IAM) também se encontra como a principal causa de morte nessa população. A elevação do colesterol plasmático é o principal fator de risco para IAM e o impacto dessa redução no pós-IAM não é conhecida neste cenário. Estudos epidemiológicos demonstram que níveis mais altos de colesterol do tipo lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e mais baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) estão associados a maior risco cardiovascular. A redução do LDL-c está bem estabelecida como prevenção secundária ao passo que intervenções farmacológicas para aumentar o HDL-c falharam em mostrar uma redução de risco. **Objetivo:** Descrever a magnitude da redução do LDL-c e a quantidade de pacientes que atingem as metas previstas na população de indivíduos pós-IAM atendidos pelo sistema público no município de Curitiba-PR e comparar suas relações entre homens e mulheres e entre diferentes faixas etárias na população residente da cidade. Ainda, avaliar se esses pacientes admitidos por IAM com níveis de HDL-c medidos até 1 ano antes do evento têm impacto na mortalidade pós-evento. **Métodos:** Realizou-se um estudo de coorte retrospectiva que incluiu indivíduos internados por IAM entre 2008 e 2015 na cidade de Curitiba. Foram avaliados os dados demográficos e laboratoriais destes pacientes a partir do banco de dados da Secretaria Municipal de Saúde (SMS). Avaliou-se o nível médio de LDL-c pré e pós o IAM. O teste t de Student pareado foi usado para comparar o LDL-c antes e depois do IAM. A significância estatística foi aceita para valores de  $P < 0,05$ . Para a comparação dos resultados de LDL-c entre homens e mulheres e entre diferentes faixas etárias, a medida de associação estimada foi uma regressão do Cox. Para a análise do HDL-c, valores disponíveis medidos até 1 ano antes do IAM foram alocados no estudo. Os níveis médios de HDL-c obtidos nesse período e aos 6 e 12 meses após a alta se correlacionaram com a mortalidade hospitalar.

Os resultados da sobrevida foram descritos pelas curvas de Kaplan-Meier e analisados pelo teste de log-rank. Todos os dados foram analisados usando o software IBM SPSS Statistics v.20. **Resultados:** De um total de 7.066 pacientes internados por IAM, 1.451 realizaram controle laboratorial pós-evento IAM. Os quartis de LDL-c >100 mg/dL, 70-100 mg/dL, 50-70mg/dL e <50 mg/dL foram 35,8%, 35,2%, 21,5% e 7,4%, respectivamente. Dos 377 casos que apresentaram LDL-c pré e pós-IAM 53,3% tiveram diminuição de classificação. A média de LDL-c foi de 128,0 mg/dL e 92,2 mg/dL pré e pós-IAM, respectivamente. Houve redução média de 24,3% do LDL-c (35,7 mg/dL). Apenas 19,3% apresentaram redução maior que 50% dos níveis de LDL-c pós-IAM. Na análise de 741 indivíduos residentes em Curitiba-PR, cerca de 90% destes estavam fora do alvo recomendado pelas diretrizes atuais de dislipidemia. Foi realizada uma análise entre níveis de LDL-c  $\leq$  ou  $>$  50mg/dL em pacientes em diferentes faixas etárias ( $\leq$  45 anos, 46-60 anos e  $>$  60 anos) encontrando um  $p=0,601$ . Na associação de sexo com o nível de LDL-c  $\leq$  ou  $>$  50mg/dL o valor de  $p$  obtido foi de 0,048 (teste de Qui-quadrado,  $p<0,05$ ) indicando que independente da faixa etária, sexo feminino apresenta maior probabilidade de ter LDL-c  $>$  50mg/dL após um ano do infarto. A média de idade dos 1.363 pacientes que tiveram HDL-c para a análise foi de  $65,0 \pm 11,3$  anos e 58,4% dos pacientes eram homens. O nível médio de HDL-c foi de  $43,5 \pm 12,0$  mg/dL. O período médio de acompanhamento da coorte foi de 2 anos (24,5 meses), e a taxa de mortalidade geral durante o período de acompanhamento do estudo foi de 32,2%. Considerando os pontos de corte definidos por quartis de HDL-c, indivíduos com níveis de HDL-c  $\geq$ 50 mg/dL tiveram pior sobrevida ( $p = 0,008$ ) durante o período de acompanhamento geral do que aqueles no quartil inferior. Além disso, a comparação entre os pacientes com idade  $\leq$ 65 anos e aqueles com idade  $>$ 65 anos mostrou que a idade foi um fator determinante de pior prognóstico ( $p <0,001$ ). Considerando a associação entre HDL-c e tempo de sobrevivência, controlando por idade, e usando um modelo de regressão de Cox, a análise multivariada revelou uma diferença significativa no tempo de

sobrevivência entre os níveis de HDL-C de  $\geq 50$  e  $\leq 35$  mg / dL ( $p = 0,047$ ) A razão de risco (HR) foi de 1,30. **Conclusões:** A maioria dos pacientes com IAM ainda não está atingindo as metas de LDLc pós-infarto do miocárdio na população de Curitiba-PR. Este achado é ainda mais preocupante na população feminina que apresentou maiores níveis de LDL-c em relação aos homens. Os pacientes com níveis mais altos de HDL-c no ano anterior ao IAM apresentaram pior prognóstico do que aqueles com níveis mais baixos de HDL-c após o evento agudo.

Palavras-chave: Infarto do miocárdio, LDL colesterol, prevenção secundária, HDL colesterol; mortalidade.

## ABSTRACT

**Background:** Cardiovascular diseases are the main cause of morbidity and mortality in Brazil. In Curitiba (PR) acute myocardial infarction (AMI) is also the main cause of death in this population. Elevated plasma cholesterol is the main risk factor for AMI and its reduction in post-AMI is not known in this scenario. Epidemiological studies demonstrate that higher levels of low-density lipoprotein (LDL-c) cholesterol and lower high-density lipoprotein (HDL-c) cholesterol are associated with increased cardiovascular risk. Lowering LDL-c is well established as a secondary prevention whereas pharmacological interventions to raise HDL-c have failed to show a reduction in risk. **Objective:** To describe the magnitude of the LDL-c reduction and the number of patients who reach the goals foreseen in the population of post-AMI individuals assisted by the public system in the city of Curitiba-PR and to compare their relationships between men and women and between different age groups in the city's resident population. Furthermore, to assess whether these patients admitted for AMI with HDL-c levels measured up to 1 year before the event have an impact on post-event mortality. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted that included individuals hospitalized for AMI between 2008 and 2015 in the city of Curitiba. Demographic and laboratory data of these patients were evaluated from the database of the Municipal Health Department (SMS). The mean LDL-c level was evaluated before and after AMI. Paired Student's t test was used to compare LDL-c before and after AMI. Statistical significance was accepted for values of  $P < 0.05$ . For the comparison of LDL-c results between men and women and between different age groups, the estimated measure of association was the hazard ratio. For the analysis of HDL-c, available values measured up to 1 year before AMI were allocated to the study. Mean HDL-c levels obtained during this period and at 6 and 12 months after discharge correlated with hospital mortality. Survival results were described using Kaplan-Meier curves and analyzed

using the log-rank test. All data were analyzed using IBM SPSS Statistics v.20 software.

**Results:** From a total of 7,066 patients hospitalized for AMI, 1,451 underwent laboratory control after the AMI event. Quartiles of LDL-c >100 mg/dL, 70-100 mg/dL, 50-70mg/dL and <50 mg/dL were 35.8%, 35.2%, 21.5% and 7.4%, respectively. Of the 377 cases that presented LDL-c before and after AMI, 53.3% had a lower classification. Mean LDL-c was 128.0 mg/dL and 92.2 mg/dL before and after AMI, respectively. There was a mean reduction of 24.3% in LDL-c (35.7 mg/dL). 19.3% showed a reduction greater than 50% in LDL-c levels after AMI. In the analysis of 741 individuals residing in Curitiba-PR, about 90% of them were outside the target recommended by the current guidelines for dyslipidemia. An analysis was performed between LDL-c levels  $\leq$  or  $>$  50mg/dL in patients in different age groups ( $\leq$  45 years, 46-60 years and  $>$  60 years) finding a  $p=0.601$ . In the association of gender with LDL-c level  $\leq$  or  $>$  50mg/dL, the p value obtained was 0.048 (Chi-square test,  $p<0.05$ ) indicating that regardless of age, females are more likely of having LDL-c  $>$  50mg/dL after one year of infarction. The mean age of the 1,363 patients who had HDL-c for analysis was  $65.0 \pm 11.3$  years and 58.4% of patients were male. The mean level of HDL-c was  $43.5 \pm 12.0$  mg/dL. The mean follow-up period for the cohort was 2 years (24.5 months), and the overall mortality rate during the follow-up period of the study was 32.2%. Considering the cutoff points defined by HDL-c quartiles, individuals with HDL-c levels  $\geq 50$  mg/dL had worse survival ( $p = 0.008$ ) during the overall follow-up period than those in the lowest quartile. In addition, the comparison between patients aged  $\leq 65$  years and those aged  $> 65$  years showed that age was a determining factor of worse prognosis ( $p<0.001$ ). Considering the association between HDL-c and survival time, controlling for age, and using a Cox regression model, multivariate analysis revealed a significant difference in survival time between HDL-C levels of  $\geq 50$  and  $\leq 35$  mg / dL ( $p = 0.047$ ) The hazard ratio (HR) was 1.30. **Conclusions:** Most patients with AMI are still not reaching the post-myocardial infarction LDLc goals in the population of Curitiba-PR. This finding is even

more concerning in the female population, who had higher LDLc levels compared to men. Patients with higher levels of HDL-c in the year before the AMI, had a worse prognosis than those with lower levels of HDL-c after the acute event.

Keywords: Myocardial infarction, LDL cholesterol, secondary prevention, HDL cholesterol; mortality.

## RESUMO POPULAR

As doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as principais causas de morte em Curitiba-PR e em todo o Brasil. Estudos demonstram que níveis mais altos de colesterol do tipo LDL-c (o chamado colesterol ruim) e mais baixos de HDL-c (o chamado colesterol bom) estão associados a um maior risco de infarto (Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)). O objetivo desse trabalho foi descrever as relações do colesterol na população pós-IAM atendidos pelo sistema público de Curitiba-PR. Assim, foi realizado um estudo que incluiu indivíduos internados por IAM entre 2008 e 2015 na cidade. Foram avaliados os dados demográficos e laboratoriais de colesterol destes pacientes a partir do banco de dados da Secretaria Municipal de Saúde. De um total de 7.066 pacientes internados por IAM, apenas 1.451 realizaram exame de LDL-c pós-evento IAM. Apenas 7,4% estavam com LDL-c abaixo de 50 mg/dL. Na análise de 741 indivíduos residentes em Curitiba-PR, cerca de 90% destes estavam fora do alvo recomendado pelas diretrizes atuais de dislipidemia. Na associação de sexo averiguou-se que independente da faixa etária, sexo feminino apresenta maior probabilidade de ter LDL-c > 50mg/dL após um ano do infarto. O nível médio de dos 1.1363 pacientes com HDL-c foi de 43,5mg/dL. A taxa de mortalidade geral durante o período de acompanhamento do estudo foi de 32,2%. Assim, concluiu-se que a maioria dos pacientes da cidade de Curitiba-PR que tiveram um IAM ainda não está atingindo níveis adequados de LDL-c. Este achado é ainda mais preocupante na população feminina que apresentou maiores níveis de LDL-c em relação aos homens. Os pacientes com níveis mais altos de HDL-c no ano anterior ao IAM apresentaram pior prognóstico do que aqueles com níveis mais baixos de HDL-c após o evento agudo.

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Estima-se que cerca de 18 milhões de pessoas tenham morrido de causa cardiovascular no ano de 2017, sendo que doença isquêmica cardíaca e as doenças cerebrovasculares foram responsáveis por 85% destes óbitos.<sup>1</sup> No mesmo ano, as DCV vitimaram fatalmente quase 360.000 pessoas no Brasil, e a taxa de mortalidade por algumas formas de DCV está em elevação em algumas regiões do País.<sup>2</sup> Na década de 2000 a 2010, a taxa de mortalidade por doença isquêmica cardíaca manteve-se praticamente estável, sem evidência de redução significativa.<sup>2</sup>

Elevações de LDL-colesterol (LDL-c) guardam estreita correlação com aumento do risco cardiovascular, independentemente da faixa etária.<sup>3</sup> Por outro lado, a redução de LDL-c está claramente associada à redução do risco: a redução de 39mg/dL de LDL-c está associada a uma redução de cerca de 20% no risco de eventos cardiovasculares maiores,<sup>4</sup> e o efeito é similar em ambos os sexos.<sup>5</sup> Nos pacientes de risco cardiovascular mais alto, em especial com doença coronariana estabelecida, reduções significativas de LDL-c com doses mais altas de estatinas são superiores em reduzir desfechos em relação ao uso de doses mais baixas.<sup>6,7</sup> Da mesma maneira, reduções adicionais de LDL-c com terapêuticas adicionadas à estatina em pacientes de muito alto risco na máxima terapêutica otimizada também estão associadas a maior redução de novos eventos.<sup>8,9</sup> De outro modo, embora estudos epidemiológicos demonstrem que níveis altos de HDL-colesterol (HDL-c) estejam associados a menor risco cardiovascular, intervenções farmacológicas para elevação de HDL-c falharam em mostrar redução desse risco.<sup>10-12</sup> Recentemente, variantes genéticas que cursam com aumentos isolados no nível de HDL-c não devem ser considerados como um preditor independente de aumento de risco de DCV.<sup>13-16</sup>

No Brasil, até o momento, não temos muitos estudos populacionais, de mundo real, que mostrem se pacientes de muito alto risco cardiovascular estão atingindo as metas lipídicas preconizadas.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Segundo a quarta definição universal de infarto agudo do miocárdio (IAM) faz-se importante diferenciar a “injúria ou lesão miocárdica” do “infarto do miocárdio”. A fisiopatologia que envolve esses eventos está relacionada à liberação de biomarcadores miocárdicos na corrente sanguínea. Neste contexto, a troponina T tem seu papel de destaque por sua maior especificidade.<sup>17</sup>

A troponina T pode ser liberada no plasma ainda na ausência de necrose de miócitos e estar relacionada ao aumento da permeabilidade das membranas celulares, eliminação de produtos de degradação de miofibrilas, apoptose celular e/ou turnover dos cardiomiócitos.<sup>17</sup>

Os métodos ultrasensíveis de detecção das troponinas cardíacas (cTn-US) são capazes de observar alterações muito pequenas. Assim, quando observamos um aumento da cTn-US acima do percentil 99 podemos afirmar que houve algum grau de injúria ou lesão miocárdica. Entretanto, para confirmar que houve infarto do miocárdio, além da elevação deste biomarcador, é necessária uma evidência de isquemia. A isquemia, por sua vez, pode ser evidenciada clinicamente como dor torácica anginosa ou seus equivalentes e/ou eletrocardiograficamente como nas alterações dinâmicas do segmento ST ou novas ondas Q.<sup>17</sup>

É importante ressaltar que essa elevação dos marcadores deve ter comportamento agudo, ou seja, apresentar elevação e/ou queda em medidas seriadas para que então esteja caracterizado um infarto. Assim, a injúria ou lesão miocárdica ocorre quando existe apenas elevação dos marcadores de lesão e o infarto quando essa elevação é aguda na presença de evidência de isquemia.<sup>17</sup>

Existe um espectro de gravidade destas condições que pode culminar em manifestações isquêmicas e caracterizar um infarto. O infarto do “tipo 1” se caracteriza pelo clássico evento aterotrombótico da coronária. O “tipo 2” apresenta fisiopatologia que não está relacionada a um

evento aterotrombótico mas sim a um desbalanço entre a oferta e a demanda de oxigênio, gerando lesão em situações como choque séptico ou hemorrágico. O infarto “tipo 3” é caracterizado por morte súbita precedida de evidência isquêmica. Já a elevação isolada do marcador após uma intervenção coronariana percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), acima do percentil 99, ou elevação maior que 20% em pacientes com níveis estáveis ou em queda, caracteriza um infarto periprocedimento. Essa categoria de infarto é denominada “tipo 4a” e “tipo 5”, quando relacionada à ICP e à CRM, respectivamente. Existem ainda outras formas de infartos relacionados às intervenções percutâneas prévias, como a trombose do stent (tipo 4b) ou, menos frequentemente, quando o único achado é uma reestenose (tipo 4c).<sup>17</sup>

O IAM silencioso ocorre em pacientes assintomáticos que apresentam nova onda Q ou complexo QS em ECG de rotina ou evidência de isquemia em exame de imagem. Representam 26 a 54% de todos os casos de IAM e aumentam substancialmente o risco de morte desses pacientes.

18

Segundo Mendis<sup>19</sup>, IAM incidental é definido como o primeiro IAM do indivíduo. Quando características de IAM ocorrem nos primeiros 28 dias após o IAM (incidental ou recorrente), este é considerado um reinfarto; se ocorrerem após os 28 dias do primeiro evento, este é considerado IAM recorrente. As alterações no ECG de um reinfarto suspeito podem ser confundidas com as mudanças da evolução de um ECG inicial. Na suspeita de reinfarto, a troponina deve ser medida imediatamente e uma segunda amostra deve ser obtida em 3-6h depois.

Apesar do sintoma principal para iniciar o diagnóstico e tratamento das síndromes coronarianas agudas (SCA) ser a dor precordial, a classificação destes pacientes em risco se dá pelas alterações eletrocardiográficas:

a) Pacientes com dor precordial aguda e elevação persistente do segmento ST (maior que 20 minutos): é a SCA com supradesnível do segmento ST (IAMCSST). Geralmente reflete uma oclusão coronariana total aguda.

b) Pacientes com dor precordial aguda, mas sem persistência da elevação do segmento ST: são pacientes que tem infradesnível do segmento ST persistente ou temporário (SCASSST) ou inversão de onda T ou ausência de alterações no ECG na apresentação. Geralmente reflete uma oclusão subtotal. Através da medida da troponina se distinguirá entre o IAMSSST e Angina Instável, esta última entidade excluída deste estudo.<sup>20</sup>

O IAMSSST é mais frequente que o IAMCSST, mas a mortalidade hospitalar é mais alta no IAMCSST, 7%, em comparação aos 3-5% do IAMSSST. Entretanto, num prazo de 6 meses as mortalidades se aproximam.<sup>21</sup> A longo prazo a mortalidade do IAMSSST foi 2x maior. A diferença na mortalidade a média e longo prazo dizem respeito ao perfil dos pacientes com IAMSSST, mais velhos e com mais comorbidades.<sup>20</sup>

A apresentação típica de IAM é a sensação de peso ou opressão retroesternal irradiada para o braço esquerdo, pescoço ou mandíbula, que pode ser intermitente ou persistente. Pode ser acompanhada de outros sintomas como diaforese, náusea, dor abdominal, dispneia e síncope. Dor prolongada é observada em 80% dos pacientes. A apresentação atípica não é incomum, incluindo dor epigástrica, dispepsia, dor precordial transfixante, dor precordial com características pleuríticas ou dispneia crescente. São mais observadas em pacientes idosos, com mais de 75 anos, em mulheres e em pacientes com diabetes, insuficiência renal crônica ou demência.<sup>21</sup> A exacerbação dos sintomas no esforço físico ou a melhora após o repouso ou após uso de nitratos dá suporte ao diagnóstico de isquemia.<sup>20</sup>

Um perfil lipídico em jejum deve ser obtido para todos os pacientes com IAM, assim que possível.<sup>23</sup> Dentre as estratégias de tratamento, as estatinas estão indicadas após admissão hospitalar para controle de dislipidemia para atingir alvo de LDL-c menor que 50mg/dL nestes pacientes.<sup>24</sup> É recomendado iniciar ou continuar doses altas de estatinas precocemente em todos os pacientes com IAM, desde que sem contraindicações e sem história de intolerância, independente dos valores

iniciais de colesterol. Reavaliação deve ser considerada após 4 a 6 semanas para titular dose até atingir meta de LDL-C para estes pacientes de alto risco.<sup>23</sup>

## 2.2 DOENÇA ATEROSCLERÓTICA CARDIOVASCULAR – O PAPEL DO COLESTEROL LDL

A doença aterosclerótica cardiovascular é o mais importante problema de saúde pública do nosso tempo em todo o mundo e responsável pelas despesas mais altas na maioria dos orçamentos de assistência a saúde. O LDL-c é a principal causa da doença aterosclerótica.<sup>25</sup>

O LDL-c deve ser avaliado na análise lipídica primária para rastreamento e estratificação de risco, sendo o alvo principal do tratamento. O Colesterol não-HDL (não-HDL-c) deve ser considerado como um marcador de risco alternativo, especialmente se combinado ao diabetes, à síndrome metabólica e à doença renal crônica. Ele pode ser facilmente calculado pela diferença do colesterol total e o HDL-c (lipoproteína de alta densidade), o que incluirá várias partículas aterogênicas do plasma como VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade), IDL (lipoproteína de densidade intermediária) e LDL-c.<sup>26</sup>

Segundo Braunwald<sup>27</sup>, o colesterol total, bem como sua fração LDL-c, devem ser reduzidos tão logo suas elevações sejam detectadas e ainda manter esse esforço de redução para toda a vida. Stone<sup>28</sup>, *apud* Braunwald<sup>27</sup>, enfatiza a necessidade de terapia agressiva para reduzir LDL-c para prevenção primária e secundária mesmo para indivíduos acima de 75 anos.

Foram definidos como pacientes de muito alto risco cardiovascular aqueles com doença cardiovascular estabelecida, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 com lesão de órgão alvo, doença renal crônica moderada ou grave e pacientes com SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) maior ou igual a 10%. Para estes pacientes selecionados, o alvo do LDL-c é de menos que 55mg/dL e/ou redução maior ou igual a 50% do LDL-c quando o alvo não pode ser atingido.<sup>26</sup>

### 2.3 CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE LDL-C E MORTALIDADE

Entre os pacientes que sobrevivem ao IAM, a terapia agressiva de prevenção secundária é necessária para reduzir o risco de eventos isquêmicos recorrentes e morte. O pilar desta estratégia terapêutica é o manejo lipídico.<sup>29</sup> É possível que existam vários fatores, relacionados tanto ao paciente quanto ao tratamento, que contribuam para mudanças no nível lipídico ao longo do tempo. Um melhor entendimento da trajetória dos níveis de LDL-c após IAM e das características dos pacientes que estão associadas às mudanças no LDL-c podem ajudar a otimizar o manejo destes pacientes após IAM.<sup>30</sup>

A meta de LDL-c menor que 100mg/dL foi a base da prevenção secundária e uma parte importante da abordagem baseada em evidências para redução de risco após o IAM.<sup>31</sup> Estudos da época já mostravam que um em cada 3 pacientes com IAM que apresentam dislipidemia não alcançam a meta de LDL-c menor que 100mg/dL em 6 meses.<sup>32</sup> Outros registros mostraram que a meta de LDL-c menor ou igual a 70mg/dL para pacientes de alto risco só foi atingida em uma pequena minoria, cerca de 31% dos que permaneceram em tratamento por 1 ano de seguimento.<sup>33</sup> Esses estudos já enfatizavam que após uma SCA se tem uma excelente oportunidade para intensificar a terapia de redução da dislipidemia e prevenir morbidade e mortalidade futura.

Segundo Knatterud<sup>34</sup>, o benefício clínico em longo prazo da redução agressiva do LDL-c é consistente, sendo comprovado pelos achados angiográficos de retardo na progressão da aterosclerose em enxertos coronarianos avaliados em seu estudo.

Entre os fatores modificáveis, a prescrição de estatina na alta hospitalar, aderência à terapia e participação em programas de reabilitação cardíaca estão associados ao alcance da meta lipídica.<sup>26</sup>

Dos pacientes os quais tiveram uma SCA recente, um regime intenso de redução dos níveis lipídicos fornece maior proteção contra mortalidade e eventos cardiovasculares se comparado a um regime de tratamento padrão. Isso demonstra benefício da terapia agressiva precoce e contínua

para reduzir níveis de LDL-c para valores abaixo das metas recomendadas nos *guidelines* atuais em pacientes após IAM.<sup>7</sup>

#### 2.4 ATINGIMENTO DE METAS DE LDL-C

Clássicos estudos tem demonstrado o baixo índice de pacientes que atingem níveis adequados de LDL-c no decorrer da evolução das diretrizes em dislipidemias.

O L-TAP<sup>35</sup> foi um trabalho que avaliou 4888 pacientes de 5 regiões dos Estados Unidos, dentre os quais, 47% tinham 2 ou mais fatores de risco CV e nenhuma evidência de DAC (grupo de alto risco) e 30% tinham DAC estabelecida. No geral, apenas 38% dos pacientes alcançaram os níveis-alvo de LDL-c especificados pelo NCEP à época. As taxas de sucesso foram de 37% entre os pacientes de alto risco e 18% entre os pacientes com DAC. A terapia medicamentosa foi significativamente mais eficaz do que a terapia não medicamentosa em todos os grupos de risco de pacientes. No entanto, ainda assim, muitos pacientes tratados com medicamentos hipolipemiantes não atingiram os níveis-alvo de LDL-c. Os resultados desta pesquisa indicam que os pacientes com DAC estabelecida, cujo risco de eventos futuros de novos eventos CV é mais alto e cujo nível-alvo de LDL-c é cada vez menor detêm a menor taxa de sucesso.

O Euroaspire V<sup>36</sup> é mais recente de outros 4 registros europeus que avaliaram a prevenção cardiovascular primária e secundária. Ele mostrou que houve uma melhoria em como os pacientes de prevenção foram tratados durante os últimos 30 anos na Europa. No entanto, os autores salientam também que os fatores de risco ainda persistem sem controle adequado em um número substancial de indivíduos estudados. Por exemplo, o número de tabagistas e indivíduos sedentários persistiram, em níveis muito semelhantes aos inquéritos EUROASPIRE anteriores, respectivamente em 19% e 66%. Além disso, se compararmos a evolução das pesquisas nos últimos 30 anos, houve uma epidemia de obesidade com 38% dos indivíduos obesos EUROASPIRE IV em comparação com

25% no EUROASPIRE I. Em relação ao colesterol, este fator de risco é aparentemente menos controlado no EUROASPIRE IV e V do que nas pesquisas anteriores. No entanto, é importante considerar que nesses últimos 30 anos foram propostas metas mais rígidas e mais difíceis de alcançar como alvo de LDL-c. De qualquer forma, o EUROASPIRE V mostra que o colesterol e a pressão arterial ainda estão subtratados apesar das recomendações mais agressivas e maior uso de medicamentos anti-hipertensivos e hipolipemiantes do que no passado. No EUROASPIRE V, apesar de 84% dos pacientes estarem medicados com hipolipemiantes, apenas 50% estavam usando estatina de alta intensidade ou combinações de drogas para alcançar maior redução de LDL-c.

Mais recentemente o estudo DA VINCI<sup>37</sup> foi projetado para fornecer informações sobre a obtenção de metas de LDL-c para pacientes em toda a Europa em diversos ambientes de saúde e grupos de pacientes previamente subestimados. No total, 5.888 pacientes em 18 países europeus foram avaliados. O estudo demonstrou que menos da metade dos pacientes estava atingindo as metas de redução do colesterol mais recentes estabelecidas pelas diretrizes europeias de 2019. Assim, 54% dos pacientes atingiram metas de LDL-c através de risco CV da diretriz do ESC de 2016 e apenas 33% atingiram metas baseadas em risco CV pela diretriz de 2019. Entre os pacientes que receberam estatinas de alta intensidade, as metas de LDL-c para 2019 foram alcançadas em 22% dos pacientes com doença cardiovascular estabelecida. Dados do DA VINCI revelaram que 84% dos pacientes receberam estatinas como terapia hipolipemiante e apenas 28% com estatinas de alta potência. Apenas 9% dos pacientes receberam prescrição de ezetimiba com estatinas de intensidade moderada e apenas 1% dos pacientes usaram inibidores de PCSK9 em combinação com estatinas e/ou ezetimiba.

Assim, esses registros evidenciam que grandes proporções de pacientes dislipidêmicos em alto risco CV ou DAC estabelecida não estão atingindo os níveis-alvo de LDL-c.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar o perfil do colesterol dos pacientes atendidos no sistema público de saúde que tiveram um internamento hospitalar por infarto agudo do miocárdio (IAM) entre 2008 a 2015 na cidade de Curitiba-PR.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- estimar o alcance do nível alvo de LDL-c após o IAM
- estimar o percentual de redução do LDL-c em relação aos valores anteriores ao IAM
- comparar os dados entre homens e mulheres e entre diferentes faixas etárias em pacientes moradores da cidade de Curitiba-PR.
- avaliar se os níveis de HDL-c antes do IAM estão associados a pior sobrevida após o evento IAM

#### 4. DESENVOLVIMENTO

Durante o doutoramento, foram desenvolvidas diversas atividades científicas como a busca de dados através do sistema de saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba (SMS), realização de reuniões com lideranças da saúde municipal, buscas de relatórios do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e visitas ao laboratório central do município.

Ademais, outras atividades acadêmicas foram realizadas como a produção de artigos científicos que foram publicados (Apêndices A e B) e enquanto membro da Sociedade Européia de Cardiologia (ESC) revisar trabalhos enviados ao Congresso Europeu de Cardiologia 2019 e 2020.

Para a tese foi realizado um estudo de coorte retrospectiva a partir da base de dados da Prefeitura Municipal de Curitiba a partir de três bases de dados: e-SAUDE, Laboratório Central e SIM. Foram considerados todos os indivíduos internados na rede pública de hospitais com registro de diagnóstico principal codificado por I21, código de IAM, relacionado no Capítulo IX-Doenças do Aparelho Circulatório da Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças, Agravos e Problemas Relacionados à Saúde (CID).

Para efeito da pesquisa, foram considerados todos os pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com registros de internamento no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2015. Foram excluídos da pesquisa pacientes que continham dados duplicados de internamento ou inconsistências entre a data de internamento e de óbito, e pacientes que não continham exames de colesterol nesse período.

O banco de dados eletrônico da SMS recebe dados preenchidos pelas equipes de saúde nos diversos serviços municipais. São eles as Unidades de Saúde 24 horas, as Unidades Básicas de Saúde, os laboratórios de análises clínicas, a farmácia do Sistema Único de Saúde (SUS) e os programas de assistência à saúde da SMS. A análise da mortalidade foi possível por meio do

banco de dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Esse sistema possui abrangência nacional e é centralizado pelo Ministério da Saúde. Foi considerado óbito quando o paciente possuía registro de óbito no SIM ou no banco de dados da SMS.

Os dados de internamento por infarto e características dos pacientes foram levantados através dos registros de autorização de internamento hospitalar que contêm datas de entrada e saída, desfecho (alta ou óbito), o hospital em que o paciente foi internado e o código correspondente ao internamento.

A data de início do seguimento foi considerada como a data do primeiro internamento por infarto, sendo esse o internamento basal. Já o fim do seguimento de cada paciente, foi considerado como a data do óbito. Pacientes sem registro de óbito tiveram seguimento censurado, de forma que o fim do seguimento foi a última data de atualização de seus bancos de dados, seja pela realização de exames laboratoriais ou por internamentos hospitalares.

Os dados laboratoriais foram obtidos de uma segunda base de dados, do Laboratório Municipal de Curitiba, o qual continha um número tão grande de dados com o programa Excel da Microsoft foi incapaz de processá-lo. Utilizamos, então, serviços de programador, que checkou as informações de maneira criteriosa a fim de evitar duplicidade ou inconsistências.

#### Avaliação do LDL-c:

O último valor de LDL-c, com base na Fórmula de Friedewald, registrado na base de dados após IAM; ou seja, o mais distante da data do IAM, foi obtido, exceto para os pacientes que apresentavam triglicérides acima de 400mg/dL. Foram determinadas as porcentagens de pacientes que atingiram níveis médios de LDL-c <50, 50–69, 70–99 ou  $\geq 100$  mg/dL.

Para determinar a porcentagem de redução alcançada, o banco de dados foi pesquisado por pacientes com pelo menos um teste de LDL-c no ano anterior ao IAM. Nos casos de pacientes com mais de um teste, foi utilizado o valor de LDL-c mais próximo do evento

agudo. O valor do LDL-c mais próximo do IAM no ano anterior ao evento foi comparado ao último valor obtido após o IAM. As porcentagens de pacientes que alcançaram reduções do LDL-c de 50-100% ou <50% ou com aumentos <50% ou 50-100% também foram determinadas.

#### Análise estatística:

Foi realizada análise estatística descritiva dos dados. Os resultados foram expressos como médias e desvios-padrão (variáveis quantitativas) ou como frequências e porcentagens (variáveis categóricas). O teste t de Student pareado foi usado para comparar o LDL-c antes e depois do IAM. A normalidade dos dados foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Significância estatística foi aceita para valores de  $P < 0,05$ . Os dados foram analisados com o software IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

#### Avaliação do LDL-c em relação à idade e sexo:

Dentre os pacientes residentes na cidade de Curitiba-PR foram avaliados a quantidade e percentual de pacientes em cada grupo de colesterol:  $\leq 50\text{mg/dL}$ ,  $\leq 70\text{mg/dL}$  e  $\leq 100\text{mg/dL}$ . Após a avaliação do percentual de pacientes em cada grupo, foi realizada análise estatística entre grupos etários distintos e entre sexo para determinar se a idade ou sexo exercem influencia na quantidade de colesterol sérico nos pacientes considerados de muito alto risco cardiovascular.

#### Análise estatística:

Os resultados foram descritos por médias e desvios padrões, medianas, quartis e amplitudes (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas). Para a análise multivariada foi ajustado um modelo de Regressão de Cox seguido do teste de

Wald. A medida de associação estimada foi a hazard ratio com intervalos de confiança de 95%. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.

Avaliação do HDL-c em relação a mortalidade:

Para a análise de mortalidade entre os pacientes com dados de HDL-c para correlações, os dados sobre internação por IAM e sobre as características dos pacientes foram recuperados dos registros de internação hospitalar que incluíam datas de internação e alta, desfecho (alta ou óbito), hospital onde o paciente foi internado e o código de internação.

A data de início do acompanhamento do paciente foi a da primeira admissão hospitalar por IAM (admissão hospitalar de base). A data de término do acompanhamento do paciente foi a data de sua morte. Os pacientes cujo óbito não foi registrado tiveram seu seguimento censurado, sendo que a data de término do seguimento foi a da última atualização de seu registro no banco de dados, seja com dados de resultados laboratoriais ou de internação hospitalar.

O nível basal de HDL-c de um paciente foi definido como a média de todos os resultados de HDL-c durante o período de 1 ano antes da admissão hospitalar de base. O estudo excluiu pacientes com dados de internação duplicados ou inconsistências entre as datas de admissão e óbito, e pacientes que não apresentaram resultados de HDL-c relativos a esse período.

Os registros de óbitos da coorte foram obtidos até dezembro de 2015. Os desfechos do presente estudo incluíram mortalidade intra-hospitalar, mortalidade em 6 e 12 meses após a alta e mortalidade durante todo o período de seguimento após internação por IAM.

Análise estatística:

Os resultados foram expressos em médias e desvios-padrão, medianas, quartis e amplitudes (variáveis quantitativas) ou frequências e porcentagens (variáveis categóricas). O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para comparar os dois grupos em relação às variáveis quantitativas. Os resultados de sobrevivência foram descritos por meio de curvas de Kaplan-Meier e analisados por meio do teste de log-rank. Para a análise multivariada, foi ajustado um modelo de regressão de Cox seguido do teste de Wald. Os níveis discriminantes de HDL-C foram obtidos a partir da curva ROC. Hazard ratio com um intervalo de confiança de 95% foi usado como medida estimada de associação. Um valor de  $p < 0,05$  indicou significância estatística. Os dados foram analisados por meio do software IBM SPSS Statistics v.20.

O projeto inicial foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, segundo o protocolo 64/2016, e pelo Comitê de Ética da SMS, segundo parecer número 1.647.450 (Apêndices C, D e E).

A partir dessa base de dados, 3 artigos foram produzidos e submetidos a revistas médicas nacionais e internacionais. O Artigo 1 intitulado “Achievement of LDL-cholesterol goals after acute myocardial infarction: real-world data from the city of Curitiba Public Health System” foi aceito para publicação na revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia em 01/09/2021.

Na sequência, serão apresentados os 3 artigos: artigo 1, artigo 2 e artigo 3.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES EM FORMA DE 3 ARTIGOS

### ARTIGO 1

#### ACHIEVEMENT OF LDL-CHOLESTEROL GOALS AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: REAL-WORLD DATA FROM THE CITY OF CURITIBA PUBLIC HEALTH SYSTEM

André Bernardi,<sup>1,2,a</sup> Marcia Olandoski,<sup>1,a</sup> Lucas Olandoski Erbano,<sup>1,a</sup> Luiz Cesar Guarita-Souza,<sup>1,a</sup> Cristina Pellegrino Baena,<sup>1,a</sup> Jose Rocha Faria-Neto,<sup>1,a</sup>

1 School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Brazil

2 Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Brazil

a) This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation

#### Corresponding author and contact details

André Bernardi

Rua Eduardo Sprada, 630

Curitiba, PR 81.220-000, Brazil

Email address: bernardiandre@hotmail.com

#### Grant support

This study received no financial support.

#### Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

#### KEY WORDS

myocardial infarction; LDL cholesterol; secondary prevention

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Reduction of LDL-cholesterol (LDL-c) levels is the cornerstone in risk reduction, but many high-risk patients are not achieving the recommended lipid goals, even in high income countries. **AIM:** To evaluate whether patients in the city of Curitiba public health system are reaching LDL-c goals after an acute myocardial infarction (AMI). **METHODS:** This retrospective cohort explored the data of patients admitted with AMI between 2008 and 2015 in public hospitals in the city of Curitiba. In order to evaluate the attainment to LDL-c target, we have used the last value registered in the database for each patient up to 2016. For those who had at least one LDL-c registered in the year before AMI, percentage of reduction was calculated. The level of significance adopted for statistical analysis was  $p < 0.05$ . **RESULTS:** Of 7,066 patients admitted for AMI, 1,451 were followed in any out-patient setting and had at least one evaluation of LDL-c. Mean age was  $60.8 \pm 11.4$  years and 35.8%, 35.2%, 21.5%, and 7.4% of patients had LDL-c levels  $\geq 100$ , 70–99, 50–69 and  $< 50$  mg/dL, respectively. Of these, 377 patients also had at least one LDL-c evaluation before the AMI. The mean LDL-c concentrations were 128.0 and 92.2 mg/dL before and after AMI, with a mean reduction of 24.3% (35.7 mg/dL). LDL-c levels were reduced by more than 50% in only 18.3% of the cases. **CONCLUSION:** In the city of Curitiba public health system patients after myocardial infarct are not achieving adequate LDL-c levels after AMI.

## INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of death in Brazil and worldwide. Globally, an estimated 18 million people died from CVDs in 2017, 85% of which were attributed to ischemic heart and cerebrovascular diseases.<sup>1</sup> According to the Cardiovascular Statistics – Brazil, approximately 388,268 people died from CVDs in this country.<sup>2</sup> Although the mortality rate for ischemic heart disease (IHD) remained stable in the 2000s,<sup>3</sup> more contemporaneous data have shown that age-standardized mortality rate from IHD has been decreasing in Brazil.<sup>2</sup>

Elevated plasma low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) levels are closely correlated with increased cardiovascular risk, regardless of age group.<sup>4</sup> Moreover, reduction in LDL-c is associated with reduced cardiovascular risk: a 39 mg/dL decrease is associated with an approximately 20% reduction in the risk of major cardiovascular events<sup>5</sup> an effect that is similar between sexes.<sup>6</sup> In patients at high risk for cardiovascular events, especially those with established coronary disease, aggressive LDL-c reductions with higher doses of statins have shown results superior to those for lower doses.<sup>7,8</sup> Similarly, additional reductions in LDL-c using additional therapies combined with statins in highest-risk patients at the optimized maximum doses are also associated with further reduction in new events.<sup>9,10</sup>

Although an ideal minimum value of LDL-c which there is no risk for CVDs has not been identified, the current consensus and guidelines seek to establish lipid goals to guide individualized medical care.<sup>11-13</sup> These goals may be expressed as absolute LDL-c target values or as minimum percentages of LDL-c reduction. However, many high-risk patients are not achieving the recommended lipid goals,<sup>14</sup> even under lipid-lowering therapy.<sup>15</sup> This is a multifactorial problem requiring quantification in specific local contexts to ensure the local viability and efficacy of the proposed solutions.<sup>16</sup> In Brazil, although health is considered a duty

of the state, access to potent statins is limited in the Unified Health System (SUS), the Brazilian public health system that assist more than 70% of the population.<sup>17</sup>

Until now, a few real world studies have been conducted in Brazil, showing that patients at cardiovascular risk are achieving the recommended lipid goals.<sup>18,19</sup> The objective of the present study was to determine the percentage of patients in the public health system from the city of Curitiba, Brazil, who achieved the LDL-c goals after admission for acute myocardial infarction (AMI), including both the attainment of the target LDL-c level and the percentage of LDL-c reduction relative to the values before AMI.

## **METHOD**

This retrospective cohort study was conducted using the Municipal Health Secretariat of Curitiba (SMS) database containing all information on patients admitted to the city's public health network from the date of admission to the date of discharge. The study was approved by the Research Ethics Committee (REC) of the SMS and the involved academic institution.

The patient cohort selected from the database included those of both sexes aged 18 years and over who were admitted to a hospital in the city's public health network with a primary diagnosis of AMI (code ICD-I21) between January 2008 and December 2015. The laboratory test results were obtained from a second database and patient IDs were thoroughly checked to avoid duplication and inconsistency. Duplicate cases and cases with inconsistencies were excluded. Patients without at least one LDL-c value recorded in the year following AMI were also excluded. A search was performed in the laboratory database to identify those patients (among the included patients, i.e., those with at least one test after the AMI) who also had at least one LDL-c test in the year before the AMI to calculate the percentage reduction.

## **LDL-c EVALUATION**

The last LDL-c value, based on the Friedewald Formula, recorded in the database following AMI; i.e., the most distant from the date of the AMI, was obtained, except for patients who presented with triglycerides over 400mg/dL. The percentages of patients who achieved mean LDL-c levels <50, 50–69, 70–99, or  $\geq$ 100 mg/dL were determined.

To determine the percentage of reduction achieved, the database was searched for patients with at least one LDL-c test in the year before the AMI. In cases of patients with more than one test, the LDL-c value closest to the acute event was used. The LDL-c value closest to the AMI in the year before the event was compared to the last value obtained after the AMI. The percentages of patients who achieved LDL-c reductions of 50–100% or <50% or with increases <50% or 50–100% were also determined.

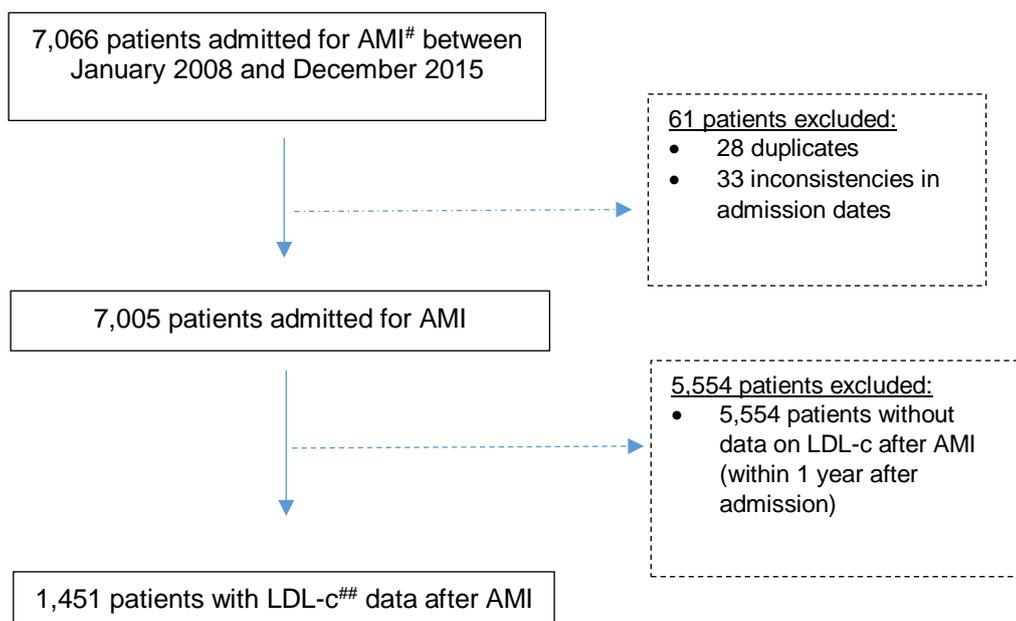
## **STATISTICAL ANALYSIS**

A descriptive statistical analysis of the data was carried out. The results were expressed as means and standard deviations (quantitative variables) or as frequencies and percentages (categorical variables). Paired Student's t-test was used to compare LDL-c before and after AMI. Data normality was analyzed by Kolmogorov-Smirnov test. Statistical significance was accepted for P values < 0.05. Data were analyzed using the IBM SPSS Statistics v.20.0 software. Armonk, NY: IBM Corp.

## RESULTS

Of 7,066 total patients admitted for AMI between January 2008 and December 2015, 61 were excluded due to the presence of at least one of the exclusion criteria (duplication or inconsistency in dates of admission). Of the 7,005 remaining cases, 5,554 were excluded for lack of LDL-c results after the AMI. Therefore, the level of LDL-c attained after AMI was evaluated in 1,451 cases (Figure 1). Of these, 377 patients also had at least one test in the year before the AMI, which allowed calculation of the percentage variation.

**Figure 1.** Flowchart of study sample characterization.



# AMI: Acute Myocardial Infarction

## LDL-c: Low-density lipoprotein cholesterol

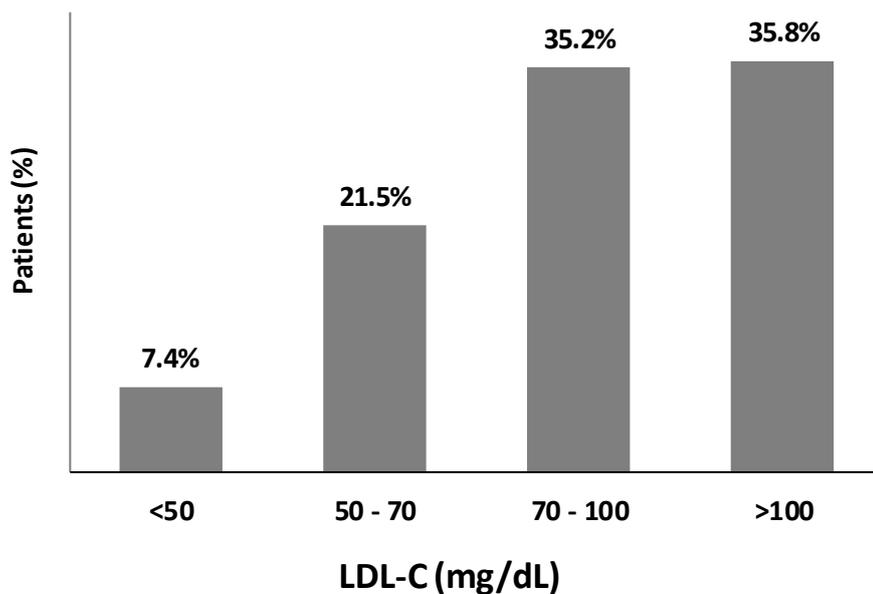
The mean age of the 1,451 patients was  $60.8 \pm 11.4$  years. Table 1 shows the mean and the standard deviation (SD) of LDL-c among the 1,451 cases after AMI. The mean time to the last LDL-c test performed after the AMI was 32.7 months. Figure 2 shows the patients'

percentages of LDL-c levels. Thus, only 28.9% of patients had LDL-c levels <70 mg/dL after AMI.

**Table 1.** Mean and the standard deviation (SD) of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), total cholesterol and triglycerides among the 1,451 cases after Acute Myocardial Infarction.

	Mean	SD
LDL-c (mg/dL)	93.3	34.2
HDL-c (mg/dL)	42.9	11.6
Total cholesterol (mg/dl)	168.1	39.8
Triglycerides (mg/dL)	165.1	86.0

**Figure 2.** Distribution of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) levels (n=1,451)



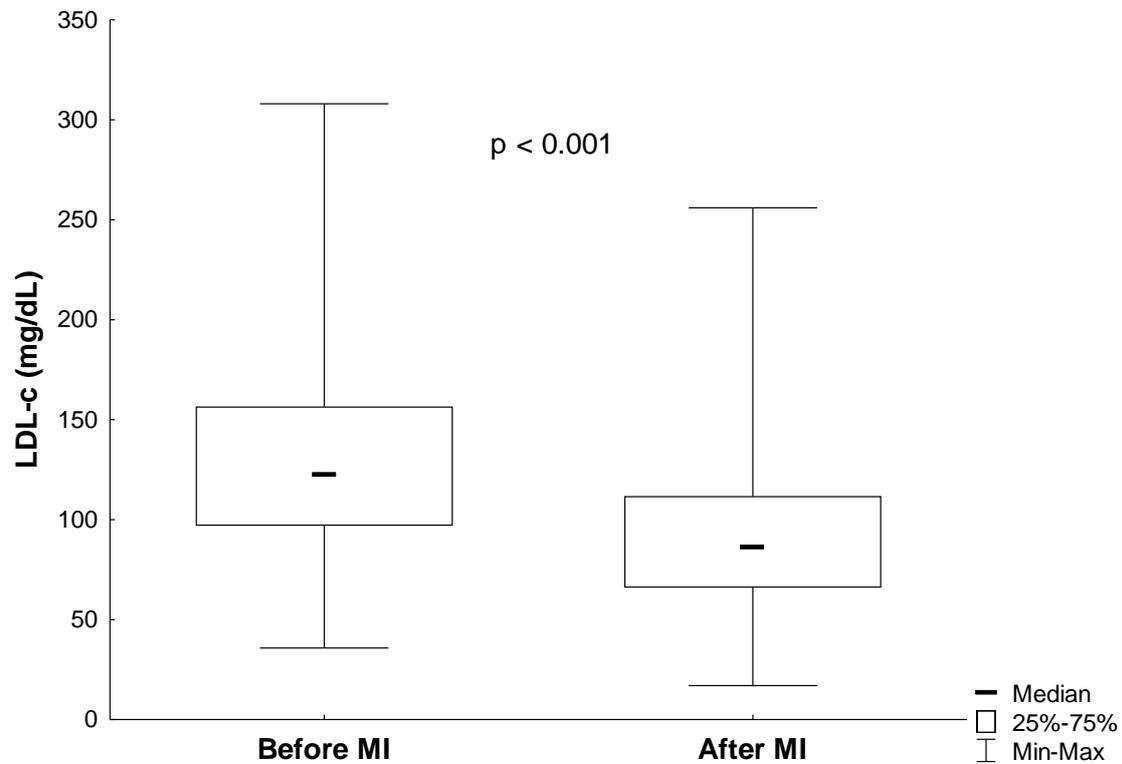
The LDL-C values after AMI among the 377 patients with data on LDL-c levels in the year before the AMI and at least one LDL-c test after the event were as follows were in the

same range as before (40.3%), in a lower range than before (53.3%), and in a higher range than before (6.4%) (Table 2). The mean time between the LDL-c tests before and closest to the AMI and the event itself was 4.8 months. The mean LDL-c concentrations (Figure 3) were 128.0 and 92.2 mg/dL before and after AMI, respectively (Table 3). Figure 4 shows that 19.3% of patients had a more than 50% reduction in LDL-c level after AMI. Additionally, approximately 82% of patients achieved some degree of LDL-c reduction (Figure 4).

**Table 2.** Distribution of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) levels before and after Acute Myocardial Infarction (AMI).

LDL-c after AMI (mg/dL)	LDL-c before AMI (mg/dL)				Total
	<50	50–69	70–99	≥100	
<50	1 0.3%	6 1.6%	8 2.1%	11 2.9%	26
50–69	2 0.5%	6 1.6%	29 7.7%	56 14.6%	93
70–99	2 0.5%	4 1.3%	31 8.2%	93 24.4%	130
≥100	0 0.0%	0 0.0%	13 3.7%	115 30.2%	128
Total	6	17	82	272	377

**Figure 3:** Box-plot for low-density lipoprotein (LDL-c) before and after Acute Myocardial Infarction (AMI)



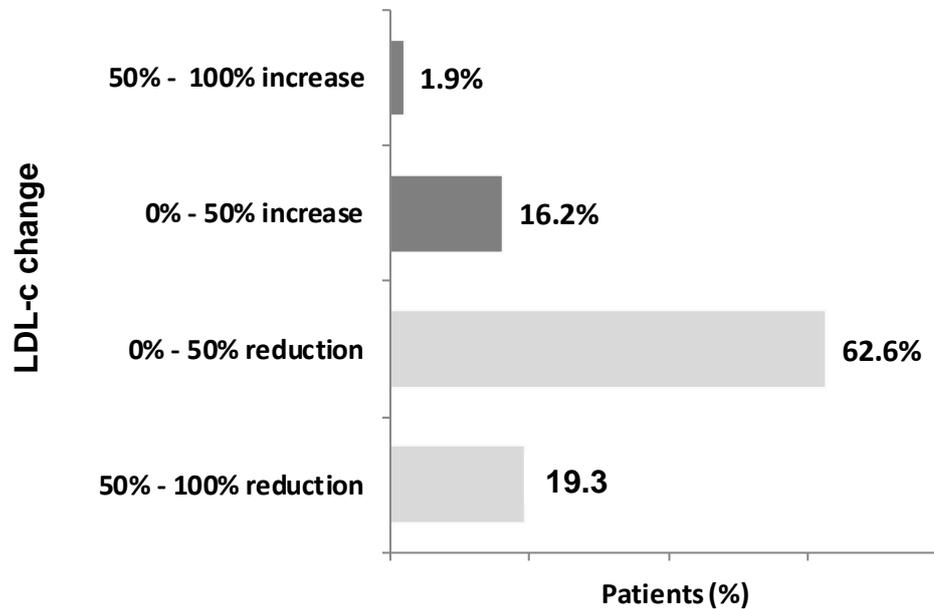
Student's t-test,  $p < 0.05$

**Table 3.** The mean and decrease in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) before and after Acute Myocardial Infarction (AMI) among the 377 cases.

Variable	Mean	SD	p*
Before AMI (mg/dL)	128.0	42.7	<0.001
After AMI (mg/dL)	92.2	36.9	
Decrease (absolute) (mg/dL)	35.7	40.1	
Decrease (relative) (%)	24.3%	28.4%	

\*Paired Student's t test,  $p < 0.05$

**Figure 4.** Distribution of patients according to the change in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) before and after Acute Myocardial Infarction (AMI)



## DISCUSSION

Despite the effectiveness of lipid reduction on the reduction of cardiovascular events, many high-risk patients are not achieving the recommended lipid goal. This novel study conducted with data on patients admitted for AMI to the public health system of the Curitiba city observed that approximately 82% of patients achieved some degree of LDL-c reduction, with only approximately 30% attaining mean levels  $<70$  mg/dL and approximately 20% having reduction of  $>50\%$  compared to the levels before AMI.

The results of the present study are similar to those conducted in very different socioeconomic contexts. Recent data from 27 European countries showed that, among 8,261 coronary patients included in the EUROASPIRE V study, 80% were using statins and 71% had LDL-c concentrations  $\geq 70$  mg/dL.<sup>15</sup> In an older US study also evaluating patients after acute

coronary syndrome (ACS) through assessment of lipid control in the first year after the event, only 31% of patients achieved the target LDL-c level of <70 mg/dL.<sup>20</sup> The data obtained in the present study are alarming because these are post-ACS patients, a population at very high risk for new cardiovascular events in the short- to medium-term. The GRACE Registry showed that approximately 10% of patients discharged after an ACS will suffer a non-fatal AMI or a cardiovascular-related death within six months.<sup>21</sup> A more recent subanalysis of patients with prior AMI included in the FOURIER study demonstrated that a more recent AMI presented a higher risk for a new cardiovascular event than a more distant AMI (more than two years) and it is precisely these patients who benefit from a more aggressive lipid reduction.<sup>22</sup>

The proposed goals for LDL-c levels were extrapolated from the results of studies with fixed doses of statins because the first study aiming at a specific LDL-c target of 25–50 mg/dL was only recently conducted.<sup>23</sup> Therefore, in 2013, the American Heart Association and the American College of Cardiology stopped recommending a specific LDL-c goal and proposed the treatment of high-risk patients with high doses of potent statins capable of reducing LDL-c by >50% based on the results of randomized intervention studies conducted in these populations.<sup>24</sup> A clinical study comparing strategies to reduce cardiovascular risk (level attained or percentage of reduction) to determine which is the most effective has not yet been performed, but an analysis of data on 13,937 patients from the three distinct studies on secondary prevention with statins suggests that a >50% reduction would reduce the risk incrementally, even in patients with LDL-c levels <70 mg/dL.<sup>25</sup>

In the present sample, more patients achieved LDL-c levels <70 mg/dL than those achieving a >50% reduction. This may be explained by the fact that the percentage of reduction is directly associated with the use of high-dose potent statins. Access to these medications within the Brazilian public health system is restricted and non-coverage of these medications by this system is a recognized barrier to their use.<sup>26</sup> Lower use of medications necessary for

secondary prevention in lower-income countries has been reported. For instance, the PURE study reported 66.5% and 3.3% statin use for secondary prevention in high-and low-income countries, respectively.<sup>27</sup>

By the time this study was conducted the 5<sup>th</sup> Brazilian Guideline on Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis<sup>28</sup> recommended the LDL-c goals less than 70 mg/dL for patients presenting with high cardiovascular risk. Moreover, the recommendation to lower LDL-c by at least 50% appears only in the 2017 Brazilian guideline.<sup>11</sup> Current evidence indicates that the clinical benefit does not depend on the type of statin used but rather on the extent of LDL-c reduction. Most importantly, it is necessary to assess the patient's cardiovascular risk and initiate treatment aiming at adequate risk reduction. For very high-risk individuals, an LDL-c goal of <55 mg/dL and a reduction of  $\geq 50\%$  from baseline LDL-c should be achieved.<sup>13</sup>

The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology proposed an LDL-c goal of <55 mg/dL for a new category of risk termed extreme risk.<sup>29</sup> This category refers to patients with progressive atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), including unstable angina that persists after an LDL-c of <70 mg/dL has been achieved, or clinically stable ASCVD with diabetes, stage 3 or 4 of chronic kidney disease and/or heterozygous familial hypercholesterolemia, or patients with a history of premature ASCVD (<55 years of age for men or <65 years of age for women). In the present study, only 7.4% of patients achieved levels lower than 50 mg/dL after AMI.

Whereas the American guidelines recommend lowering LDL-C levels by at least 50% of the baseline in coronary patients,<sup>30</sup> the European guidelines propose a target for LDL-c of <55 mg/dL and at least a 50% reduction in LDL-c in patients with documented coronary artery disease (CAD).<sup>13</sup> The American and European guidelines recommend treatment with a combination of lipid-lowering drugs to achieve these goals. However, the American guideline agrees that the focus is LDL-c reduction, mainly based on a >50% reduction from the baseline

value rather than on the attainment of specific LDL-c target values. However, it is important to highlight that PCSK9 inhibitor and ezetimibe are reasonable in patients with AMI judged to be at very high risk and with LDL-c  $\geq 70$  mg/dL on maximally tolerated statins.

The results of the IMPROVE-IT study showed that significantly more patients with CAD treated with a combination of statin and ezetimibe achieved the LDL-c goals compared to statin alone.<sup>31</sup>

## **STUDY LIMITATIONS**

The present analysis has a number of limitations. Only a minority of patients admitted for AMI in the public health network of Curitiba underwent a cholesterol test in the year after the AMI. Many patients that were treated for the event in Curitiba were likely not actually from the city. Therefore, the loss to outpatient follow-up was significant because these patients returned to their hometowns for medical follow-up and secondary prevention care or even discontinued follow-up care. No LDL-c data from patients who did not receive outpatient follow-up in the public health network of Curitiba were obtained. Nevertheless, the analysis cohort was representative of a real-world population of Curitiba with myocardial infarction that survived hospitalization. Lastly, the greatest limitation of this study was the absence of data on the patients' socio demographic and medication, either regarding the use (or not) of statins or the administered doses before and after AMI.

## **CONCLUSION**

After AMI, a minority of cardiovascular high-risk patients achieved the recommended LDL-c goals in this cohort of patients admitted to the city of Curitiba public health system. The

similarity between the results of the present study and those obtained in studies conducted in countries with very different socioeconomic conditions suggests that other factors, probably related to physicians and patients themselves, may be associated with this scenario.

## REFERENCES

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018;392:1736-88.
- 2- Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Sep;115(3):308-439.
3. Baena CP, Chowdhury R, Schio NA, et al. Ischaemic heart disease deaths in Brazil: current trends, regional disparities and future projections. *Heart* 2013;99:1359-64.
4. Prospective Studies C, Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
5. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
6. Cholesterol Treatment Trialists C, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405.
7. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine* 2005;352:1425-35.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2004;350:1495-504.

9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2015;372:2387-97.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* 2017;376:1713-22.
11. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017 Jul;109(2 Supl 1):1-76.
12. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways 2017;70:1785-822.
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019.
14. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation* 2009;120:28-34.
15. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:824-35.
16. Murphy A, Faria-Neto JR, Al-Rasadi K, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap. *Glob Heart* 2017;12:179-97 e5.
17. Massuda A, Hone T, Leles FAG, de Castro MC, Atun R. The Brazilian health system at crossroads: progress, crisis and resilience. *BMJ Glob Health* 2018;3:e000829.

18. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, Ferrières J, Foody J, Jukema JW, Santos RD, Verdejo J, Messig M, McPherson R, Seung KB, Tarasenko L; Lipid Treatment Assessment Project 2 Investigators. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation*. 2009 Jul 7;120(1):28-34.
19. Lotufo PA, Santos RD, Figueiredo RM, Pereira AC, Mill JG, Alvim SM, Fonseca MJ, Almeida MC, Molina MC, Chor D, Schmidt MI, Ribeiro AL, Duncan BB, Bensenor IM. Prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in Brazil: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Lipidol*. 2016 May-Jun;10(3):568-76.
20. Melloni C, Shah BR, Ou FS, et al. Lipid-lowering intensification and low-density lipoprotein cholesterol achievement from hospital admission to 1-year follow-up after an acute coronary syndrome event: results from the Medications Applied aNd SusTAINED Over Time (MAINTAIN) registry. *Am Heart J* 2010;160:1121-9, 9 e1.
21. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
22. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An Analysis from FOURIER. *Circulation* 2018.
23. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014;168:682-9.
24. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report

of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.

25. Bangalore S, Fayyad R, Kastelein JJ, et al. 2013 Cholesterol Guidelines Revisited: Percent LDL Cholesterol Reduction or Attained LDL Cholesterol Level or Both for Prognosis? *Am J Med* 2016;129:384-91.

26. Banerjee A, Khandelwal S, Nambiar L, et al. Health system barriers and facilitators to medication adherence for the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Open Heart* 2016;3:e000438.

27. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *The Lancet* 2011;378:1231-43.

28. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013 101(Supl1):1-22.

29. Jellinger PS. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Spectr* 2018;31:234-45.

30. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-e143.

31. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015;132:1224-33.

**ARTIGO 2****AVALIAÇÃO DA META DE LDL-COLESTEROL APÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO E DIFERENÇAS DE SEXO E IDADE NA CIDADE DE CURITIBA-PR**

André Bernardi,<sup>1,2,a</sup> Marcia Olandoski,<sup>1,a</sup> Rodrigo Leite Albanez,<sup>1,a</sup> Luiz Cesar Guarita-Souza,<sup>1,a</sup> Cristina Pellegrino Baena,<sup>1,a</sup> Jose Rocha Faria-Neto,<sup>1,a</sup>

1 School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Brazil

2 Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Brazil

a) This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation

**Corresponding author and contact details**

André Bernardi

Rua Eduardo Sprada, 630

Curitiba, PR 81.220-000, Brazil

Email address: bernardiane@hotmai.com

**Grant support**

This study received no financial support.

**Conflicts of interest**

The authors declare no conflicts of interest.

**KEY WORDS**

Myocardial infarction; LDL cholesterol; secondary prevention

## RESUMO

**Introdução:** As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Dentre a população em prevenção secundária, a redução do LDL-Colesterol (LDL-c) está bem estabelecida para redução de risco de um novo evento. A idade e o sexo podem diferir nos desfechos. **Objetivo:** avaliar o percentual de pacientes no alvo de LDL-c após infarto agudo do miocárdio (IAM) e comparar os dados entre homens e mulheres e entre diferentes faixas etárias. **Métodos:** Esta coorte retrospectiva explorou dados de pacientes internados com IAM entre 2008 e 2015 em hospitais públicos da cidade de Curitiba. Para avaliar o alcance da meta de LDL-c, utilizamos a média de todos os resultados do paciente no período de um ano após o internamento após o IAM. O nível de significância adotado para a análise estatística foi  $p < 0,05$ . **Resultados:** De 7066 pacientes admitidos por IAM, 741 residentes de Curitiba tinham pelo menos 1 amostra de LDL-c no ano seguinte. A média de idade foi de 60,7 anos. A média de LDL-c de todos os pacientes foi de 89,3 mg/dL com desvio padrão de 34,9mg/dL, mediana de 85,6 mg/dL, mínimo de 17mg/dL e máximo de 305 mg/dL. Do total de pacientes avaliados, 79 (10,7%) apresentavam LDL-c  $\leq 50$ mg/dL, 156 (21,1%) entre 51-70 mg/dL, 285 (38,5%) entre 71-100mg/dL e 221 (29,8%) níveis maiores que 100mg/dL. Na associação de sexo (feminino x masculino) com o nível de LDL-c  $\leq$  ou  $>$  50mg/dL o valor de p obtido foi de 0,048 (teste de Qui-quadrado,  $p < 0,05$ ). Além disso, aplicando um modelo de regressão logística e teste de Wald para análise multivariada (idade e sexo) obteve-se um valor de p de 0,042; Odds Ratio de 1,72 (IC95%: 1,02 – 2,89). **Conclusão:** O número de pacientes na cidade de Curitiba-PR com LDL-c na meta para prevenção secundária de IAM está aquém do esperado. Este achado é ainda mais preocupante na população feminina que apresentou maiores níveis de LDL-c em relação aos homens. A população com menos de 45 anos apresentou os mesmos valores de LDL-c que a os demais nesta análise.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in Brazil and worldwide. Among the population in secondary prevention, the reduction of LDL-Cholesterol (LDL-c) is well established for reducing the risk of a new event. Age and gender may differ in outcomes. **Objective:** To assess the percentage of patients on LDL-c target after acute myocardial infarction (AMI) and compare data between men and women and between different age groups. **Methods:** This retrospective cohort explored data from patients hospitalized with AMI between 2008 and 2015 in public hospitals in the city of Curitiba. To assess the achievement of the LDL-c goal, we used the average of all patient outcomes over the period of one year after admission after the AMI. The significance level adopted for the statistical analysis was  $p < 0.05$ . **Results:** Of 7066 patients admitted for AMI, 741 residents of Curitiba had at least 1 LDL-c sample in the following year. The average age was 60.7 years. The average LDL-c of all patients was 89.3 mg/dL with a standard deviation of 34.9 mg/dL, median of 85.6 mg/dL, minimum of 17mg/dL and maximum of 305 mg/dL. Of the total number of patients evaluated, 79 (10.7%) had LDL-c  $\leq 50$ mg/dL, 156 (21.1%) between 51-70 mg/dL, 285 (38.5%) between 71-100mg/dL and 221 (29.8%) levels greater than 100mg/dL. In the association of gender (female x male) with LDL-c level  $\leq$  or  $>$  50mg/dL, the p value obtained was 0.048 (chi-square test,  $p < 0.05$ ). Furthermore, applying a logistic regression model and Wald's test for multivariate analysis (age and sex), a p value of 0.042 was obtained; Odds Ratio of 1.72 (95%CI: 1.02 – 2.89). **Conclusion:** The number of patients in the city of Curitiba-PR with LDL-c in the goal for secondary prevention of AMI is lower than expected. This finding is even more concerning in the female population, who had higher LDL-c levels compared to men. The population under 45 years old had the same LDL-c values as the others in this analysis.

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no Brasil e no mundo.<sup>(1)</sup> Estima-se que cerca de 18 milhões de pessoas tenham morrido globalmente de causa cardiovascular no ano de 2017, sendo que doença isquêmica cardíaca e as doenças cerebrovasculares foram responsáveis por 85% destes óbitos.<sup>(1)</sup> Pacientes que já tiveram um evento cardiovascular prévio apresentam alto risco de um novo evento, e, por esta razão, devem ter seus fatores de risco tratados de maneira expressiva.<sup>(2)</sup>

Dentre a população em prevenção secundária, os que apresentaram um infarto agudo do miocárdio (IAM) são de especial risco cardiovascular. O registro GRACE demonstrou que cerca de 10% dos pacientes que recebem alta após uma Síndrome Coronariana Aguda (SCA) apresentarão IAM não fatal ou óbito cardiovascular em um período de apenas seis meses.<sup>(3)</sup> Portanto, após o manejo inicial desses pacientes, uma série de terapêuticas diretrizes visa reduzir o risco de novo evento. Dentre elas a redução de LDL-Colesterol (LDL-c) é bem estabelecida como fator fundamental na prevenção secundária de eventos cardiovasculares.<sup>(4)</sup> Estima-se que para cada redução de 38.67mg/dL de LDL-c ocorra uma queda de 20% do risco relativo de mortalidade cardiovascular.<sup>(5)</sup> A recomendação atual, de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, de níveis de colesterol para a população brasileira após IAM é menor que 50mg/dL de LDL-c.<sup>(2)</sup> Além das consequências diretas para o paciente, níveis de LDL-c fora da meta geram um significativo custo financeiro para o sistema de saúde.<sup>(6)</sup>

Apesar das diretrizes recomendarem tratamentos iguais para homens e mulheres, alguns estudos demonstram que mulheres têm recebido tratamento inferior tanto na abordagem inicial do IAM quanto na sua prevenção secundária.<sup>(7),(8)</sup> Em um estudo sueco, mulheres tiveram menores taxas de LDL-c nas metas em comparação aos homens após o evento IAM.<sup>(9)</sup> Outro

estudo, realizado na Noruega, entre 1994 e 2016, demonstrou que homens tiveram 73% mais chance de atingirem o alvo de LDL-c do que mulheres após IAM.<sup>(10)</sup>

A qualidade de atendimento em populações mais jovens também é tema de debate neste contexto clínico. Uma análise americana avaliou diferenças na qualidade de atendimento e mortalidade em pacientes maiores contra menores de 45 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre eles. No entanto, quando avaliados somente os pacientes de até 35 anos e, especialmente, mulheres nessa faixa etária, houve uma pior qualidade de atendimento e maiores taxas de mortalidade.<sup>(11)</sup>

Este trabalho objetivou avaliar o percentual de pacientes no alvo de LDL-c após infarto agudo do miocárdio e comparar os dados entre homens e mulheres e entre diferentes faixas etárias em pacientes da cidade de Curitiba-PR no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2015.

## **MÉTODOS**

Trata-se de uma coorte retrospectiva a partir do banco de dados da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba (SMS). Esta fonte contém todos os dados dos pacientes internados na rede pública.

Foram selecionados pacientes maiores de 18 anos de idade com internamento codificado como CID-I21 (Infarto Agudo do Miocárdio), de ambos os sexos e com idade máxima de até 105 anos com internamentos entre janeiro de 2008 e 2015. Os dados laboratoriais foram extraídos de outro banco de dados com o devido cuidado para evitar que os dados fossem acrescentados mais de uma vez ou em pacientes diferentes. Apesar dessa avaliação, quando isso ocorria os registros eram excluídos. Foram incluídos todos os pacientes que tivessem ao menos

uma dosagem de LDL-c após o internamento. Os pacientes sem dosagem de colesterol após o IAM foram excluídos. Para pacientes com mais de uma medida de LDL-c, avaliamos o nível médio no primeiro ano após o internamento.

Primeiramente foram avaliados a quantidade e percentual de pacientes em cada grupo de colesterol:  $\leq 50\text{mg/dL}$ ,  $\leq 70\text{mg/dL}$  e  $\leq 100\text{mg/dL}$ . Após a avaliação do percentual de pacientes em cada grupo, foi realizada análise estatística entre grupos etários distintos e entre sexo para determinar se a idade ou sexo exercem influência na quantidade de colesterol sérico nos pacientes considerados de muito alto risco cardiovascular.

## **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os resultados foram descritos por médias e desvios padrões, medianas, quartis e amplitudes (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas). Para a análise multivariada foi ajustado um modelo de Regressão de Cox seguido do teste de Wald. A medida de associação estimada foi a hazard ratio com intervalos de confiança de 95%. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.

## **RESULTADOS**

### **Amostra do estudo**

Inicialmente foram selecionados 7066 pacientes que tiveram internamento por infarto agudo do miocárdio no período de janeiro/2008 a dezembro/2015 e foram atendidos pelo SUS. Destes, 28 foram excluídos por apresentarem dados duplicados de internamentos, permanecendo 7038 casos. Após a verificação de datas, foram excluídos outros 33 casos por

apresentarem inconsistências de datas de internamento basal e óbito (óbito muito anterior ao internamento basal sem informações suficientes para verificação). Após esta exclusão permaneceram 7005 pacientes dos quais 2106 não tinham residência em Curitiba (e, portanto, em caso de óbito, não estariam incluídos no SIM). Após a exclusão desses casos, permaneceram 4899 pacientes. Destes, foram excluídos 4158 que não tinham dosagem de LDL-c durante o primeiro ano do IAM. Sendo assim, a amostra final deste estudo foi composta por 741 pacientes.

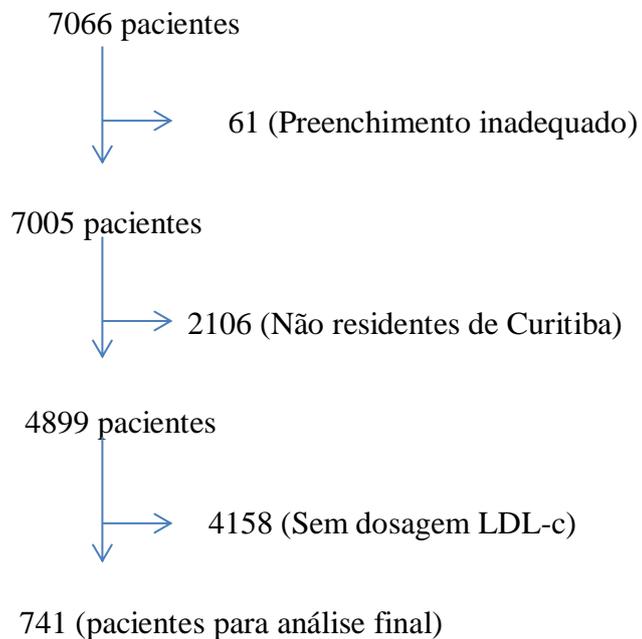


Figura 1. Fluxograma de Caracterização de Amostra do Estudo

O primeiro internamento do paciente foi considerado como internamento basal. A data de início de seguimento de cada paciente ( $T_0$ ) foi considerado como sendo a data do internamento basal.

A média de idade dos pacientes foi de 60,7 anos com desvio padrão de 11,8 anos. Obteve-se uma mediana de 60,2 anos e idade mínima e máxima de 19,9 e 105 anos,

respectivamente. Os subgrupos analisados foram divididos entre  $\leq 45$  anos, 46-60 anos e  $>60$  anos, sendo que cada grupo foi composto por uma quantidade de 59 (7,9%), 307 (41,4%) e 375 (50,6%) pacientes, respectivamente.

O valor de LDL-c após o infarto de cada paciente foi definido como sendo a média de todos os resultados de LDL-c do paciente no período de um ano após o internamento basal (internamento no qual ocorreu o infarto). A média de LDL-c de todos os pacientes foi de 89,3 mg/dL com desvio padrão de 34,9mg/dL, mediana de 85,6 mg/dL, mínimo de 17mg/dL e máximo de 305 mg/dL. Do total de pacientes avaliados, 79 (10,7%) apresentavam LDL-c  $\leq 50$ mg/dL, 156 (21,1%) entre 51-70 mg/dL, 285 (38,5%) entre 71-100mg/dL e 221 (29,8%) níveis maiores que 100mg/dL.

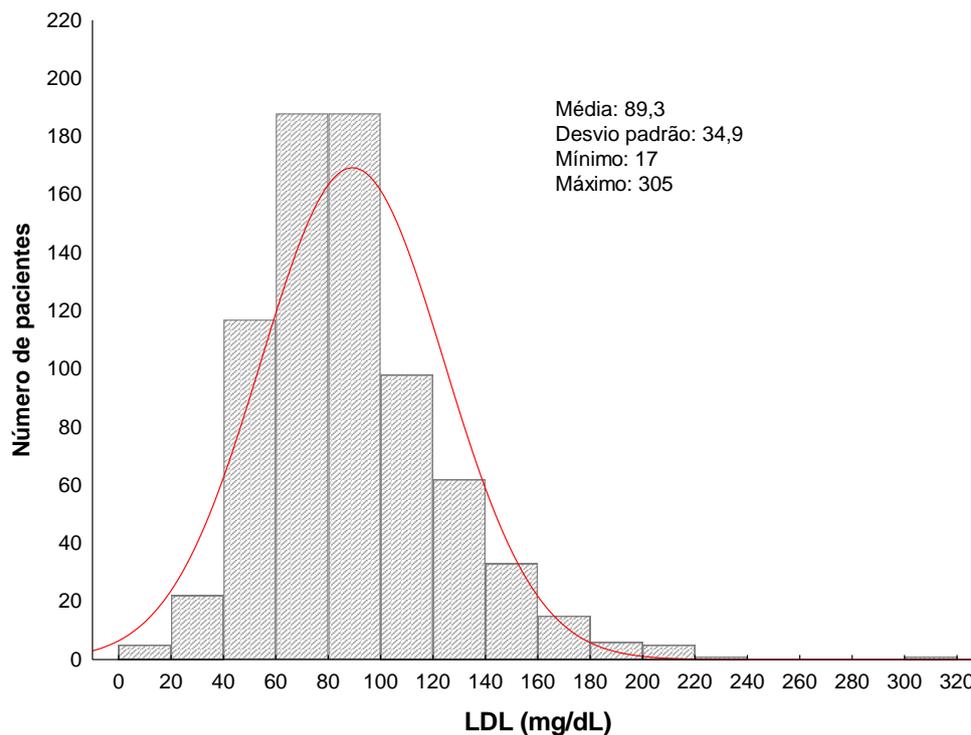


Gráfico 1. Histograma de frequências para o nível de LDL-c no primeiro ano após o infarto na amostra de 741 pacientes (média dos exames de LDL-c do paciente no primeiro ano).

### **Avaliação da associação de idade e sexo com o nível de LDL-c ( $\leq$ ou $>$ 50mg/dL) após um ano do infarto:**

Realizou-se análise entre níveis de LDL-c  $\leq$  ou  $>$  50mg/dL em pacientes em diferentes faixas etárias ( $\leq$  45 anos, 46-60 anos e  $>$  60 anos) para se determinar se existe diferença estatística no controle do LDL-c nessas faixas etárias (Gráfico 2). O Valor de p obtido foi de 0,601 (teste de Qui-quadrado,  $p < 0,05$ ), não atingindo, portanto, significância estatística para este nível de LDL-c.

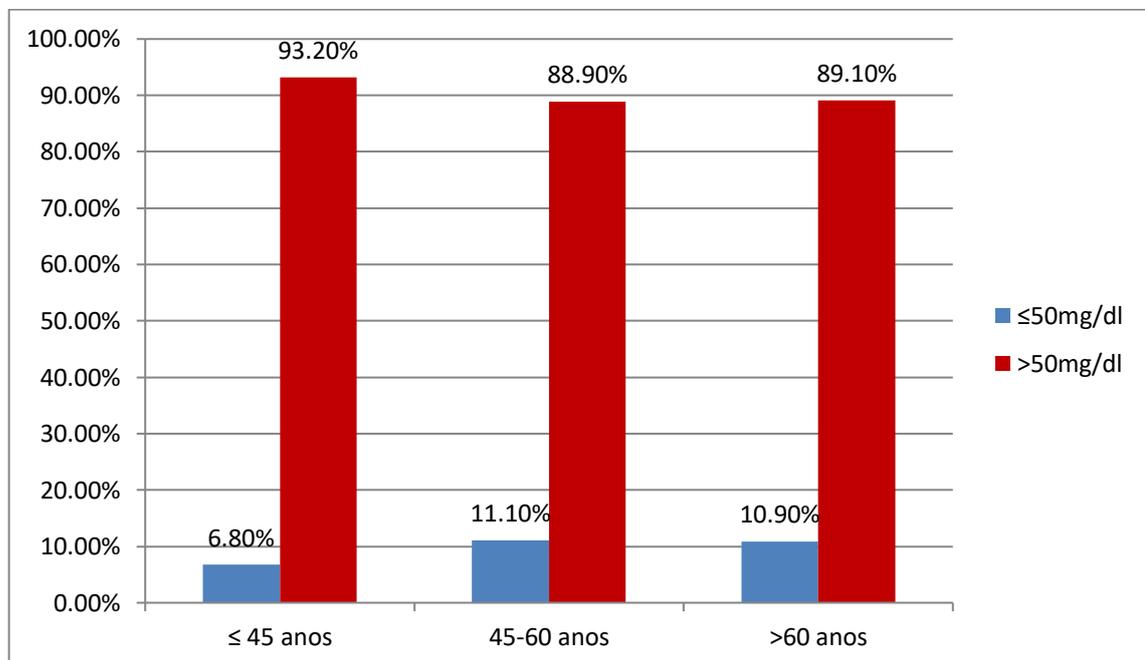


Gráfico 2. Percentual de pacientes com LDL-c  $\leq$  ou  $>$  50mg/dL em diferentes faixas etárias.

Na associação de sexo (feminino x masculino) com o nível de LDL-c  $\leq$  ou  $>$  50mg/dL o valor de p obtido foi de 0,048 (teste de Qui-quadrado,  $p < 0,05$ ), atingindo, portanto, significância estatística para este nível de LDL-c (Gráfico 3).

Além disso, aplicando um modelo de regressão logística e teste de Wald para análise multivariada (idade e sexo) obteve-se um valor de p de 0,042; Odds Ratio de 1,72 (IC95%: 1,02

– 2,89). Os resultados indicam que, independente da faixa etária, sexo feminino apresenta maior probabilidade de ter LDL-c > 50 após um ano do infarto.

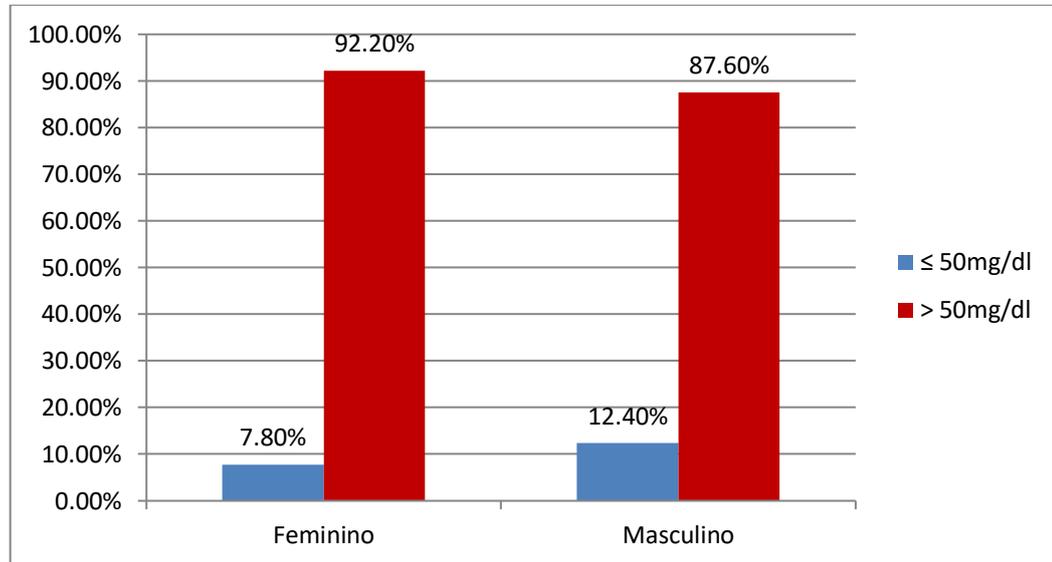


Gráfico 3. Percentual de pacientes com LDL-c  $\leq$  ou  $>$  50mg/dL entre sexo masculino e feminino.

#### **Avaliação da associação de idade e sexo com o nível de LDL-c ( $\leq$ ou $>$ 70mg/dL) após um ano do infarto:**

Na análise entre níveis de LDL-c  $\leq$  ou  $>$  70mg/dL em pacientes em diferentes faixas etárias ( $\leq$  45 anos, 46-60 anos e  $>$  60 anos) para se determinar se existe diferença estatística no controle do LDL-c nessas faixas etárias, o valor de p foi de 0,957 (teste de Qui quadrado,  $p < 0,05$ ), não atingindo, portanto, significância estatística pra este nível de LDL-c (Gráfico 4).

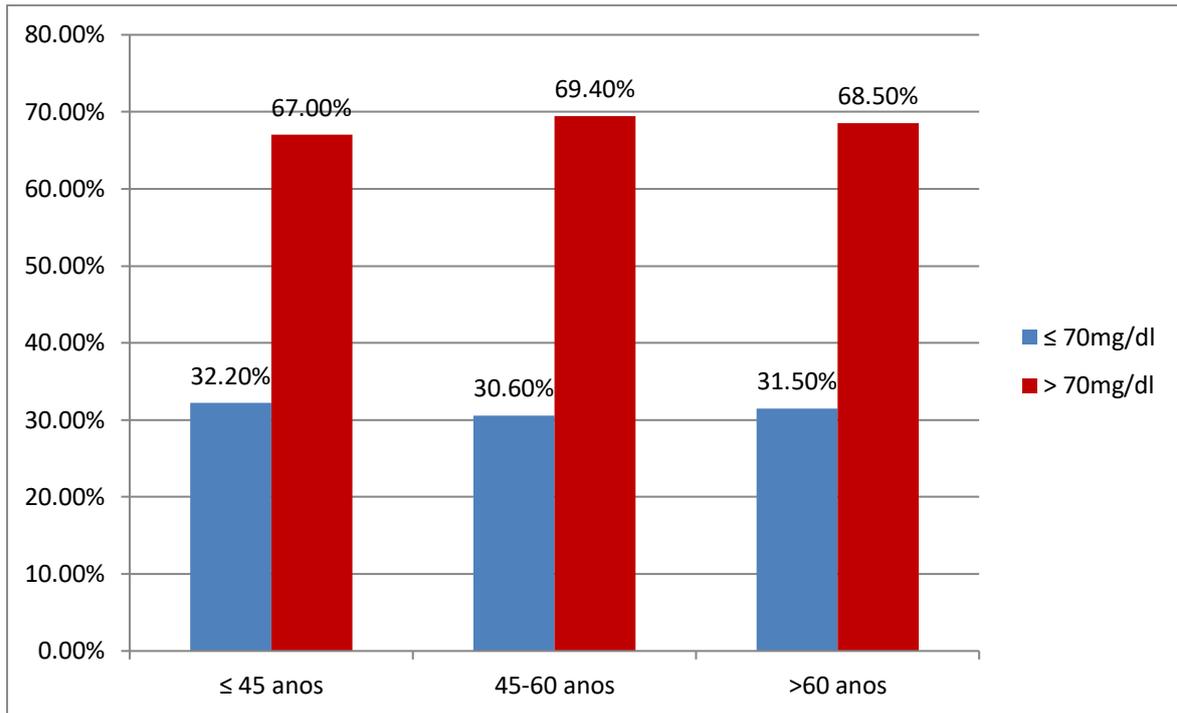


Gráfico 4. Percentual de pacientes com LDL-c  $\leq$  ou  $>$  70mg/dL em diferentes faixas etárias

Quando analisado sexo (feminino x masculino) com o nível de LDL-c  $\leq$  ou  $>$  70mg/dL o valor de p obtido foi de 0,052 (teste de Qui-quadrado,  $p < 0,05$ ), não atingindo, portanto, significância estatística pra este nível de LDL-c (Gráfico 5).

Em análise multivariada com modelo de regressão logística e teste de Wald para análise multivariada (idade e sexo) onde se obteve valor de p: 0,048; Odds Ratio de 1,39 (IC95%: 1,003 – 1,94). Os resultados indicam que, independente da faixa etária, sexo feminino apresenta maior probabilidade de ter LDL-c  $>$  70 após um ano do infarto.

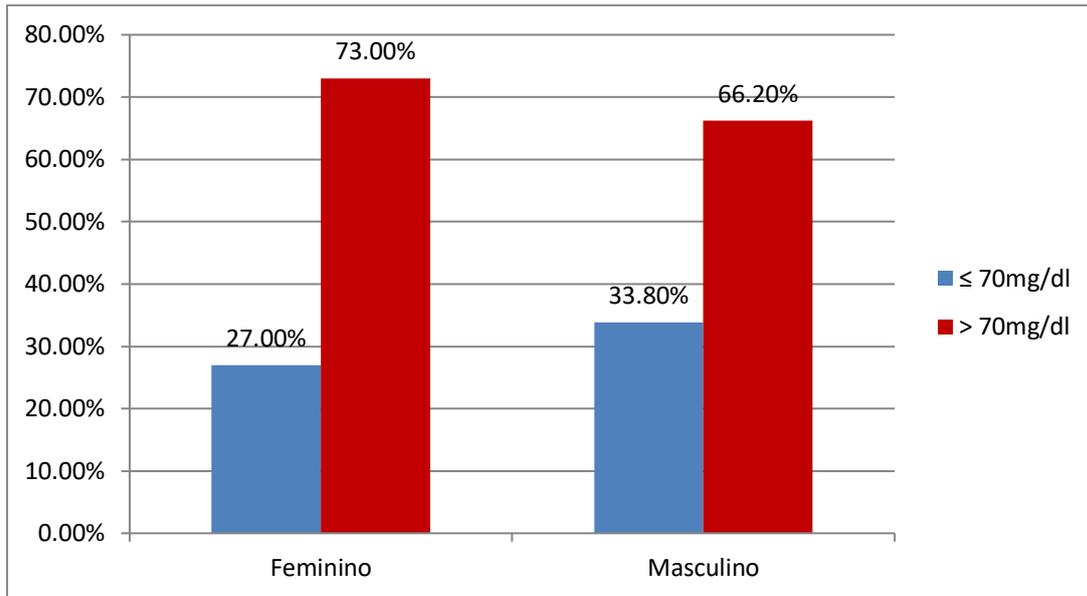


Gráfico 5. Percentual de pacientes com LDL-c  $\leq$  ou  $>$  70mg/dL entre sexo masculino e feminino.

**Avaliação da associação de idade e sexo com o nível de LDL-c ( $\leq$  ou  $>$  100mg/dL) após um ano do infarto:**

Já nos grupos com níveis de LDL-c  $\leq$  ou  $>$  100mg/dL em pacientes em diferentes faixas etárias ( $\leq$  45 anos, 46-60 anos e  $>$  60 anos) para se determinar se existe diferença estatística no controle do LDL-c nessas faixas etárias, o valor de p obtido foi de 0,906 (teste de Qui-quadrado,  $p < 0,05$ ), não atingindo, portanto, significância estatística pra este nível de LDL-c (Gráfico 6).

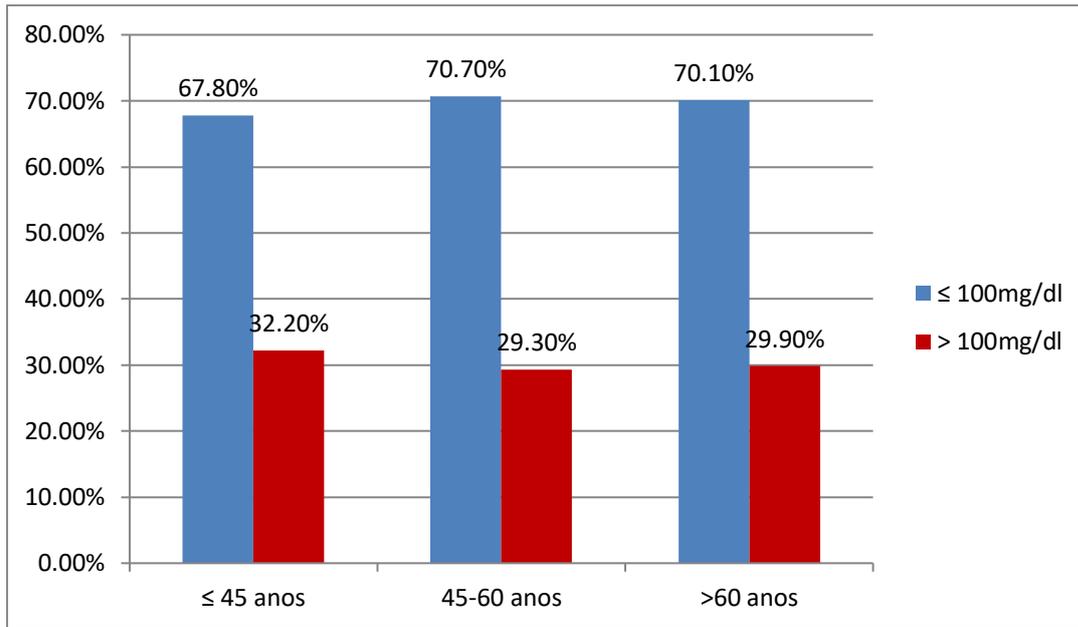


Gráfico 6. Percentual de pacientes com LDL-c  $\leq$  ou  $>$  100mg/dL em diferentes faixas etárias

Na associação de sexo (feminino x masculino) com o nível de LDL-c  $\leq$  ou  $>$  100mg/dL o valor de p obtido foi de 0,005 (teste de Qui-quadrado,  $p < 0,05$ ), atingindo, portanto, significância estatística pra este nível de LDL-c (Gráfico 7).

Foi aplicado um modelo de regressão logística e teste de Wald para análise multivariada (idade e sexo) onde se obteve valor de p: 0,005; Odds Ratio de 1,59 (IC95%: 1,15 – 2,20). Os resultados indicam que, independente da faixa etária, sexo feminino apresenta maior probabilidade de ter LDL-c  $>$  100mg/dL após um ano do infarto.

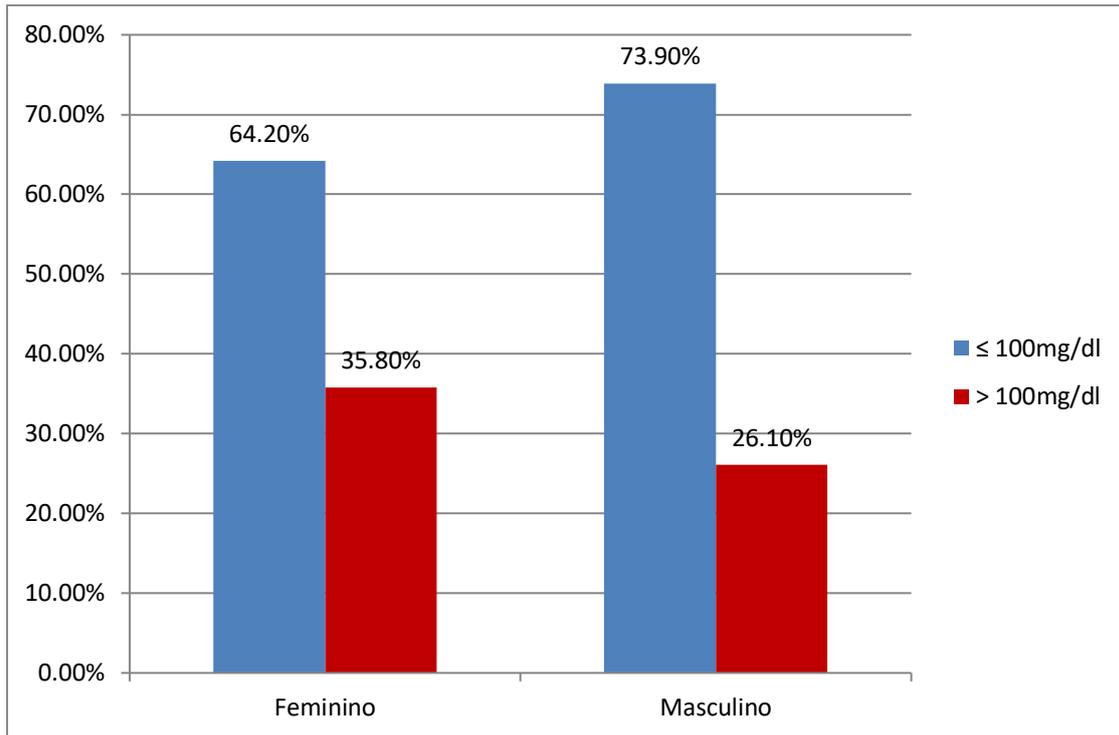


Gráfico 7. Percentual de pacientes com LDL-c  $\leq$  ou  $>$  100mg/dL entre sexo masculino e feminino.

## DISCUSSÃO

Apesar da robusta evidência científica recomendando baixos níveis de LDL-colesterol nos pacientes após infarto agudo do miocárdio, a maior parte dos pacientes - cerca de 90% - deste trabalho estava fora do alvo recomendado pelas diretrizes. Realizando um paralelo com estudo derivado dos dados do IMPROVE-IT, 37,4% dos pacientes tratados com sinvastatina e ezetimibe atingiram níveis menores que 50mg/dL de LDL-c, sem que houvesse mudança no perfil de segurança em relação aos demais e com melhores resultados cardiovasculares<sup>(12)</sup>. Já nesse estudo apenas 10% dos pacientes atingiram os mesmos níveis, mostrando que ainda é necessária uma melhor abordagem terapêutica na população estudada. Levando-se em consideração a meta de LDL-c estipulada para a época ( $\leq 70$ mg/dL)<sup>(13)</sup> na qual os dados foram coletados, vemos melhores resultados. Aproximadamente 32% dos indivíduos atingiram os níveis preconizados. Apesar disso, este número ainda está longe de ser considerado o ideal.

Do ponto de vista financeiro, os dados mostrados no trabalho também preocupam, tendo em vista que os pacientes que não obtém níveis adequados de LDL-c tem maior risco de reinfarto gerando maiores custos para o sistema. Em análise publicada em 2016, mostra que os gastos com internações hospitalares no SUS por doenças cardiovasculares aumentaram 28% em cinco anos.<sup>(14)</sup> Parte dessas internações provavelmente relacionadas à qualidade da prevenção secundária empregada.

Comparativamente ao estudo EUROASPIRE V (uma análise europeia de 27 países sobre o controle de fatores de risco cardiovasculares na população após síndrome coronariana aguda) 71% da população estudada tinha níveis fora do alvo de LDL-c o que mostra certa discrepância entre a nossa população e a europeia. Além disso, as mulheres tiveram maiores níveis de LDL-c do que os homens,<sup>(15)</sup> dado este que vai ao encontro aos do presente estudo, independentemente dos níveis de LDL-c utilizados como alvo ( $\leq 50$ ,  $\leq 70$  ou  $\leq 100$  mg/dL), no qual o sexo feminino teve uma probabilidade 72%, 39% e 59% (OR: 1,72, IC: 1,02 – 2,89; OR: 1,39, IC: 1,003 – 1,94; OR: 1,59, IC: 1,15 – 2,20) maior de não atingir a meta recomendada no primeiro ano após o evento basal, respectivamente.

A dificuldade em se atingir os níveis de LDL-c recomendados em pacientes com indicação de prevenção secundária não é exclusividade dos europeus. Em um registro americano, intitulado PINNACLE, apresentado em 2019 no congresso da American Heart Association, mostrou que de 1.897.204 pacientes, analisados de 2013 a 2019, 21,1% não estavam recebendo nenhuma terapia hipolipemiante. Além disso, dentre a população que estava em uso de estatina, apenas 32,9% apresentavam LDL-c menor que 70mg/dL e 41,1% com níveis menores que 100mg/dL. Comparativamente ao nosso estudo, 31,7% dos nossos pacientes atingiram LDL-c menor que 70mg/dL e 70,1% estavam com LDL-c abaixo de 100mg/dL. Apesar dos dados não serem os ideais, tivemos níveis praticamente iguais na primeira faixa de LDL-c e superiores na segunda quando comparado a população americana. Este dado tem maior

impacto quando lembramos que a população estadunidense tem acesso a melhores medicações que as nossas, incluindo os inibidores de PCSK9 alirocumab e evolocumab. Outro dado que vai ao encontro ao nosso estudo é o fato de que mulheres também possuíam probabilidade inferior de atingir níveis menores de LDL-c quando comparado à população masculina. Na contramão do estudo PINNACLE, que mostrou níveis mais elevados de LDL-c na população mais jovem, nossa análise não mostrou diferença nos níveis de LDL-c quando comparadas as diferentes faixas etárias.<sup>(16)</sup>

Outro estudo americano intitulado NHANES publicado em 2019 no jornal do Colégio Americano de Cardiologia, mostrou a evolução dos níveis de LDL-c ao longo de aproximadamente 10 anos (2005/2006 até 2015/2016). Nesta análise 32.278 pacientes foram analisados e a média de queda de LDL-c 122 mg/dL para 101 mg/dL, corroborando a necessidade de melhorias no tratamento de pacientes em prevenção secundária.<sup>(17)</sup>

A diferença entre os níveis de LDL-c entre homens e mulheres é tema de investigação em vários estudos e estas tendem a ter níveis mais elevados na maior parte deles. Essas diferenças podem ocorrer por 3 motivos: má aderência aos medicamentos prescritos, prescrição inadequada e menor impacto da terapia medicamentosa em mulheres. Quanto ao primeiro, há estudos mostrando superioridade na aderência por parte das mulheres<sup>(18)</sup> em relação aos homens, no entanto outros estudos apontam o contrário<sup>(19)</sup> sendo esse tema ainda objeto de debate. No segundo caso, há estudos mostrando taxas menores de prescrição dos medicamentos para mulheres.<sup>(11)</sup> Quanto ao último caso, mesmo em estudo onde a terapia medicamentosa foi igual os níveis de LDL-c se mantiveram maiores no grupo das mulheres o que sugere uma possível resistência do sexo feminino aos efeitos terapêuticos das estatinas.<sup>(20)</sup>

Pacientes mais jovens também possuem maior risco de estarem fora do alvo de LDL-c após episódio de IAM.<sup>(11)</sup> Todavia, neste estudo a população mais jovem (<45 anos) não

apresentou significância estatística, mesmo com metas diferentes de LDL-c ( $\leq 50$ ,  $\leq 70$  ou  $\leq 100$  mg/dL). Isso provavelmente se deve ao pequeno N do trabalho neste grupo de pacientes. Inicialmente a análise seria feita com idade menor ou igual a 35 anos. No entanto, pelo pequeno número de pacientes foi necessário o agrupamento com a faixa etária até 45 anos para a análise estatística.

## **LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Existem limitações importantes para nossas análises e que merecem atenção. Considerando todos os pacientes admitidos por IAM na rede pública de Curitiba no período, apenas uma minoria realizou exame de colesterol no ano subsequente. Entretanto, os dados laboratoriais foram buscados apenas na rede ambulatorial da cidade. Assim, houve perdas expressivas no número de participantes da pesquisa por não haver realização de seguimento clínico ambulatorial, não realização de perfil de colesterol no primeiro ano pós-IAM ou ainda porque houve acompanhamento ambulatorial na sua cidade de origem, ou seja, fora do alcance do banco de dados laboratoriais de Curitiba. Não foram obtidos dados de LDL-c dos pacientes que não realizaram seguimento ambulatorial na rede pública de Curitiba. Apesar disso, essa coorte analítica permaneceu bastante representativa de uma população curitibana de infarto do miocárdio do mundo real e que sobreviveu ao internamento hospitalar.

## **CONCLUSÃO**

O número de pacientes na cidade de Curitiba-PR com LDL-c na meta para prevenção secundária de IAM está aquém do esperado. Este achado é ainda mais preocupante na população feminina que apresentou maiores níveis de LDL-c em relação aos homens. A

população com menos de 45 anos apresentou os mesmos valores de LDL-c que a os demais nesta análise. Medidas para melhoria no tratamento da hipercolesterolemia devem ser implementadas para se obter melhores resultados cardiovasculares na população curitibana.

## REFERÊNCIAS

1. Metrics GH. Global , regional , and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories , 1980 – 2017 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. 2018;392:1980–2017.
2. André Arpad Faludi, Maria Cristina de Oliveira Izar, José Francisco Kerr Saraiva, Ana Paula Marte Chacra HT, Bianco, Abrahão Afiune Neto, Adriana Bertolami, Alexandre C. Pereira, Ana Maria Lottenberg, Andrei C. Sposito A, Carlos Palandri Chagas, Antonio Casella Filho, Antônio Felipe Simão, Aristóteles Comte de Alencar Filho BC, Carlos Costa Magalhães, Carlos Eduardo Negrão, Carlos Eduardo dos Santos Ferreira, Carlos Scherr CMA, Feio, Cristiane Kovacs, Daniel Branco de Araújo, Daniel Magnoni, Daniela Calderaro, Danielle Menosi Gualandro E, Pessoa de Mello Junior, Elizabeth Regina Giunco Alexandre, Emília Inoue Sato, Emilio Hideyuki Moriguchi FH, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(1):76.
3. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Werf F Van De, et al. syndrome : prospective multinational observational study. 2006;(October).
4. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA, et al. Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: Insight from IMPROVE-IT (improved reduction of outcomes: Vytorin efficacy international trial). *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):1–10.
5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet [Internet].* 2010;376(9753):1670–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)

6. Journath G, Hambraeus K, Hagström E, Pettersson B, Löthgren M. Predicted impact of lipid lowering therapy on cardiovascular and economic outcomes of Swedish atherosclerotic cardiovascular disease guideline. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):1–7.
7. Jortveit J et al. Gender differences in the assessment and treatment of myocardial infarction. DOI10.4045/tidsskr.16.0224. 2016;(14):1215–22.
8. Du X, Spatz ES, Dreyer RP, Hu S, Wu C, Li X, et al. Sex Differences in Clinical Profiles and Quality of Care Among. 2016;1–8.
9. Hambraeus K, Tydén P, Lindahl B. Time trends and gender differences in prevention guideline adherence and outcome after myocardial infarction: Data from the SWEDEHEART registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(4):340–8.
10. Hopstock LA, Eggen AE, Løchen ML, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T. Secondary prevention care and effect: Total and low-density lipoprotein cholesterol levels and lipid-lowering drug use in women and men after incident myocardial infarction – The Tromsø Study 1994–2016. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2018;17(6):563–70.
11. Bangalore S, Fonarow GC, Peterson ED, Hellkamp AS, Hernandez AF, Laskey W, et al. Age and gender differences in quality of care and outcomes for patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med [Internet].* 2012;125(10):1000–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.11.016>
12. Murphy SA, White JA, Tershakovec AM, Cannon CP, Braunwald E. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. 2017;02115:1–9.
13. Brasileira S. V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO.

- 2013;101.
14. Sá A De, Siqueira E, Siqueira-filho AG De, Gerardin M, Land P. Artigo Original Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil. 2015;39–46.
  15. Kotseva K, Backer G De, Bacquer D De, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries : Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry.
  16. Busko M. Unmet LDL-C Goals Common in ASCVD : PINNACLE , NHANES. Medscape [Internet]. 2020;8–10. Available from: [https://www.medscape.com/viewarticle/921857\\_print](https://www.medscape.com/viewarticle/921857_print)
  17. Patel N, Bhargava A, Kalra R, Parcha V, Arora G, Muntner P, et al. Trends in Lipid, Lipoproteins, and Statin Use Among U.S. Adults. 2019;74(20).
  18. Wei L. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. Heart. 2002;88(3):229–33.
  19. Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG, Bernstein SJ, Stiles RA, Fendrick AM. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. J Gen Intern Med. 2004;19(6):638–45.
  20. Singh M, Chin SH, Crothers D, Giles P, Al-allaf K, Khan JM. Time Trends of Gender-Based Differences in Lipid Goal Attainments During Secondary Prevention of Coronary Artery Disease : Results of a 5-Year Survey. 2013;617:613–7.

**ARTIGO 3****AVALIAÇÃO DO IMPACTO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE HDL-  
COLESTEROL OBTIDOS NO ANO ANTERIOR AO EVENTO AGUDO NA  
MORTALIDADE APÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO**

Evaluation of HDL-cholesterol levels obtained in the year before an acute event in the  
mortality post acute myocardial infarction

List of all Authors: André Bernardi, Sarah Fagundes Grobe , Márcia Olandoski, Cristina Pellegrino Baena, Carolina Perin Maia da Silva, José Rocha Faria-Neto

Corresponding Author: André Bernardi

Eduardo Sprada Street, 630

Curitiba, PR 81220-000, Brazil

Email address: bernardiandre@hotmail.com

This statement is to certify that all authors have seen and approved the manuscript being submitted, have contributed significantly to the work, attest to the validity and legitimacy of the data and its interpretation, and agree to its submission to the International Journal of Cardiology.

We attest that the article is the Authors' original work, has not received prior publication and is not under consideration for publication elsewhere. We adhere to the statement of

ethical publishing as appears in the International of Cardiology (citable as: Shewan LG, Rosano GMC, Henein MY, Coats AJS. A statement on ethical standards in publishing scientific articles in the International Journal of Cardiology family of journals. *Int. J. Cardiol.* 170 (2014) 253-254 DOI:10.1016/j.ijcard.2013.11).

On behalf of all Co-Authors, the corresponding Author shall bear full responsibility for the submission. Any changes to the list of authors, including changes in order, additions or removals will require the submission of a new author agreement form approved and signed by all the original and added submitting authors.

All authors are requested to disclose any actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations within three years of beginning the submitted work that could inappropriately influence, or be perceived to influence, their work. If there are no conflicts of interest, the COI should read: "The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest".

## RESUMO

**Fundamento:** Embora estudos epidemiológicos demonstrem que níveis mais baixos de lipoproteína-colesterol de alta densidade (HDL-c) estão associados a maior risco cardiovascular, intervenções farmacológicas para aumentar o HDL-c falharam em mostrar uma redução de risco. Recentemente, variantes genéticas não foram associadas ao aumento do risco de infarto. **Objetivo:** Avaliar os pacientes admitidos por infarto agudo do miocárdio (IAM) para determinar se os níveis de HDL-c medidos até um ano antes do evento têm impacto na mortalidade pós-evento. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, com dados do banco de dados da Prefeitura de Curitiba. Para este estudo, 1363 pacientes hospitalizados de janeiro de 2008 a dezembro de 2015 com diagnóstico de infarto e valores disponíveis de HDL-c medidos até um ano antes do evento coronariano. Os níveis médios de HDL-c obtidos nesse período e aos seis e 12 meses após a alta se correlacionaram com a mortalidade hospitalar. **Resultados:** Níveis de HDL-c  $\leq 35$  mg/dL resultaram em menor mortalidade que valores  $\geq 50$  mg/dL. Isso indica que o risco de mortalidade de pacientes com níveis de HDL-c  $\geq 50$  mg/dL foi 30% maior do que o de pacientes com níveis de HDL-c  $\leq 35$  mg/dL, independentemente da idade e do acompanhamento total. O tempo de sobrevivência aos seis e 12 meses de seguimento para pacientes com níveis de HDL-c  $\geq 50$  mg/dL foi reduzido em relação a outros quartis, com maior evidência de mortalidade aos 12 meses. Pacientes com níveis de HDL-c  $\geq 45$  mg/dL também tiveram pior sobrevivência aos seis e 12 meses após a análise da curva ROC. **Conclusões:** Os pacientes com níveis mais altos de HDL-c no ano anterior ao IAM apresentaram pior prognóstico do que aqueles com níveis mais baixos de HDL-c após o evento agudo. Isso reforça o efeito paradoxal do HDL-c no risco cardiovascular e os resultados de estudos de intervenção recentes.

Palavras-chave: HDL; mortalidade; infarto agudo do miocárdio.

## ABSTRACT

**Background:** Although epidemiological studies demonstrated that lower high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-c) levels are associated with higher cardiovascular risk, pharmacological interventions for elevated HDL-c levels have failed to show a risk reduction. Recently, genetic variants were not associated with increased risk of infarction.

**Objective:** To evaluate patients admitted for acute myocardial infarction (AMI) to determine whether HDL-c levels measured up to one year before the event have an impact on post-event mortality.

**Methods:** A retrospective cohort study was conducted using data from the database of the Curitiba City Hall. For this study, 1363 hospitalized patients from January 2008 to December 2015 with a diagnosis of infarction and available HDL-c values measured up to one year before the coronary event. The mean HDL-c levels obtained in this period and at six and 12 months after discharge correlated with hospital mortality.

**Results:** HDL-c levels of  $\leq 35$  mg/dL resulted in lower mortality than values of  $\geq 50$  mg/dL. This indicates that the mortality risk of patients with HDL-c levels of  $\geq 50$  mg/dL was 30% higher than that of patients with HDL-c levels of  $\leq 35$  mg/dL, regardless the age and the total follow up. The survival time at six and 12 months of follow-up for patients with HDL-c levels of  $\geq 50$  mg/dL were reduced in relation to other quartiles, with higher evidence of mortality at 12 months. Patients with HDL-c levels of  $\geq 45$  mg/dL also had worse survival at six and 12 months after receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis.

**Conclusions:** The patients with higher HDL-c levels in the year preceding an AMI presented worse prognosis than those with lower HDL-c levels after the acute event. This reinforces the paradoxical effect of HDL-c on cardiovascular risk and the results of recent intervention studies.

**Keywords:** HDL; mortality; acute myocardial infarction.

## INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana continua sendo uma importante causa de morte em adultos em todo o mundo e é a principal causa de morte e incapacidade em indivíduos com idade > 65 anos.<sup>1,2</sup> No município de Curitiba, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é a principal causa de morte, apesar da redução significativa de sua incidência nos últimos anos. Esse declínio tem sido constante na última década e está diretamente relacionado à melhoria da educação, acesso ao tratamento e controle dos fatores de risco nas prevenções primárias e secundárias.<sup>1</sup>

Para controlar a morbimortalidade associada a doenças cardiovasculares, é fundamental a conscientização e o tratamento adequados dos fatores de risco relacionados. Nesse sentido, a terapia hipolipemiante com estatinas tem sido a base da redução do risco cardiovascular. A redução agressiva dos níveis de lipoproteína-colesterol de baixa densidade (LDL-c) está diretamente associada a menores taxas de incidência de eventos fatais e não fatais.<sup>3-6</sup> No entanto, apesar da eficácia dessa terapia, ainda ocorre um número significativo de eventos adversos após atingir níveis adequados de LDL-c. Nesse contexto, para reduzir esse chamado risco residual, outros fatores além do nível elevado de LDL-c devem ser considerados.

Baixos níveis de lipoproteína de alta densidade, o HDL colesterol (HDL-c), estão associados a uma maior incidência de eventos cardiovasculares (CV).<sup>7-9</sup> Esse fato é biologicamente plausível porque a molécula de HDL-c desempenha papéis ateroprotetores, como o transporte reverso de colesterol e possui propriedades anti-inflamatórias, anti-trombóticas, vasodilatadoras e antioxidantes.<sup>10</sup> No entanto, de acordo com estudos recentes com inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP),<sup>7,11-13</sup> nenhuma evidência demonstrou que intervenções farmacológicas para elevar o nível de HDLc resultem em proteção cardiovascular.<sup>11,14,15</sup> Além disso, os dados existentes sugerem que altos níveis de HDL-c aumentam a mortalidade CV,<sup>16,17</sup> e os estudos randomizados mendelianos indicam que os aumentos isolados no nível de HDL-c não devem ser considerados como um preditor

independente dos resultados CV.<sup>9,10,18,19</sup> Como o HDL-c é biologicamente mais complexo do que outras lipoproteínas, os níveis séricos de HDL-c podem ter um efeito paradoxal no risco CV.

O presente estudo avaliou se os níveis de HDL-c antes do IAM estão associados a pior sobrevida após o evento agudo.

## **MÉTODOS**

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo utilizando o banco de dados da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba (SMS). Os indivíduos elegíveis incluíram aqueles hospitalizados na rede pública de hospitais com um código de diagnóstico primário I21, ou seja, o código de IAM, listado no Capítulo IX - Doenças do Sistema Circulatório da 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID) e Problemas de saúde relacionados.

O banco de dados eletrônico da SMS recebe dados preenchidos pelas equipes de saúde nos diversos serviços municipais. São eles as Unidades de Saúde 24 horas, as Unidades Básicas de Saúde, os laboratórios de análises clínicas, a farmácia do Sistema Único de Saúde (SUS) e os programas de assistência à saúde da SMS. A análise da mortalidade foi realizada no banco de dados do Sistema Brasileiro de Informação sobre Mortalidade (SIM). Este sistema oferece cobertura nacional e é controlado centralmente pelo Ministério da Saúde. O resultado da mortalidade foi determinado quando a morte do paciente foi registrada no SIM ou no banco de dados do SMS.

Os dados laboratoriais foram obtidos de uma segunda base de dados, do Laboratório Municipal de Curitiba, o qual continha um número tão grande de dados com o programa Excel da Microsoft foi incapaz de processá-lo. Utilizamos, então, serviços de programador, que checou as informações de maneira criteriosa a fim de evitar duplicidade ou inconsistências.

Os dados sobre hospitalização por IAM e as características dos pacientes foram recuperados dos registros de internação, que incluíram datas de internação e alta, resultado (alta ou morte), o hospital em que o paciente foi internado e o código de hospitalização.

A data de início do acompanhamento do paciente foi a primeira admissão hospitalar por IAM (admissão hospitalar inicial). A data final do acompanhamento do paciente foi a data da morte do paciente. Pacientes cuja morte não foi registrada tiveram seu acompanhamento censurado, e a data final do acompanhamento foi a da última atualização de seu registro no banco de dados, com dados de resultados laboratoriais ou de internação hospitalar.

Este estudo incluiu todos os pacientes com idade  $\geq 18$  anos que tiveram registros de hospitalização entre janeiro de 2008 e dezembro de 2015. O nível basal de HDL-c de um paciente foi definido como a média de todos os resultados de HDLc durante o período de um ano antes da internação inicial. O estudo excluiu pacientes com dados duplicados de hospitalização ou inconsistências entre as datas de internação e óbito e pacientes que não apresentaram resultados de HDL-c em relação a esse período.

Os registros de óbito da coorte foram obtidos até dezembro de 2015. Os resultados do presente estudo incluíram mortalidade hospitalar, mortalidade aos seis e 12 meses após a alta e mortalidade durante o período de acompanhamento geral após a internação por IAM. O projeto inicial foi apresentado e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná e da SMS.

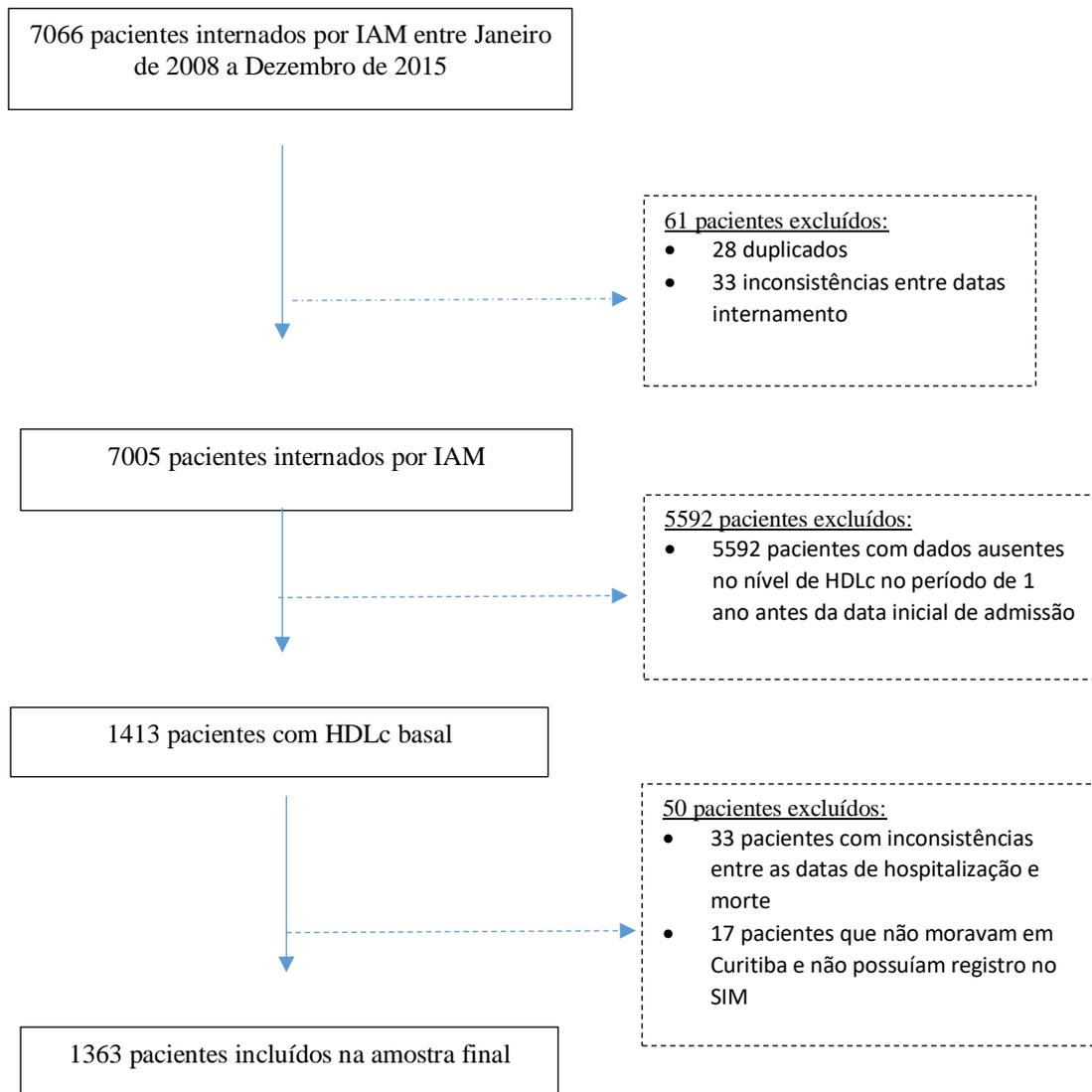
## **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os resultados foram expressos em média e desvio padrão, mediana, quartil e amplitude (variáveis quantitativas) ou frequência e porcentagem (variáveis categóricas). O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para comparar os dois grupos em relação às variáveis quantitativas. Os resultados da sobrevida foram descritos pelas curvas de Kaplan-

Meier e analisados pelo teste de log-rank. Para a análise multivariada, foi ajustado um modelo de regressão de Cox seguido pelo teste de Wald. Os níveis discriminantes de HDLc foram obtidos a partir da curva ROC. A taxa de risco com intervalo de confiança de 95% foi usada como medida estimada de associação. Um valor de  $p < 0,05$  indicou significância estatística. Os dados foram analisados usando o software IBM SPSS Statistics v.20.

## **RESULTADOS**

Os registros mostraram 7.066 admissões hospitalares por IAM no período entre janeiro de 2008 e dezembro de 2015. Destas admissões, 1.363 casos foram elegíveis e incluídos na análise (Figura 1).



**Figura 1- Fluxograma da caracterização da amostra do estudo**

### Características da População

A idade média dos 1363 pacientes foi de  $65,0 \pm 11,3$  anos, e 58,4% dos pacientes eram homens. Além disso, 50,3% dos pacientes tinham idade > 65 anos, e o nível médio de HDLc era de  $43,5 \pm 12,0$  mg / dL.

O período médio de acompanhamento da coorte foi de 2 anos (24,5 meses) e a taxa de mortalidade geral durante o período de acompanhamento do estudo foi de 32,2% (até dezembro

de 2015). Não foram encontradas diferenças significativas entre os sexos e metade dos pacientes que evoluíram para óbito o evento morte ocorreu dentro de um mês.

Os quartis de HDL-c foram definidos, conforme mostrado na Tabela 1.

**Tabela 1- quartis de HDL-c**

HDL-c, (quartiles)	mg/dL	n	%
≤35 (Q1)		347	25.4
36–41 (Q2)		321	23.6
42–49 (Q3)		339	24.9
≥50 (Q4)		356	26.1
Total		1363	100.0

Considerando os pontos de corte definidos pelos quartis de HDL-c, indivíduos com níveis de HDL-c  $\geq 50$  mg/dL tiveram pior sobrevida ( $p = 0,008$ ) durante o período de acompanhamento geral do que aqueles no quartil inferior. Além disso, a comparação entre os pacientes com idade  $\leq 65$  anos e os com idade  $> 65$  anos mostrou que a idade foi fator determinante de pior prognóstico ( $p < 0,001$ ). Considerando a associação entre o HDL-c e o tempo de sobrevida, controlando a idade e usando o modelo de regressão de Cox, a análise multivariada revelou uma diferença significativa no tempo de sobrevida entre os níveis de HDL-c  $\geq 50$  e  $\leq 35$  mg/dL ( $p = 0,047$ ). A taxa de risco (HR) foi de 1,30. A tabela 2 mostra os valores de p do teste estatístico e os valores de HR com intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

**Tabela 2- Associação entre os quartis de HDL-c e sobrevida por idade**

Variable	p	HR	95% CI
Age ( $\leq 65$ or $>65$ years)	$<0.001$	2.14	1.75 – 2.62
HDL-c, mg/dL			
$\leq 35$ (ref)		-	-
36–41	0.658	0.94	0.71 – 1.24
42–49	0.679	1.06	0.81 – 1.39
$\geq 50$	0.047	1.30	1.01 – 1.69

**Avaliação da mortalidade hospitalar e dos níveis de HDLc**

A taxa de mortalidade hospitalar entre todos os pacientes avaliados foi de 16,0%, e os valores de HDL-c não influenciaram esse desfecho. A análise da curva ROC revelou que o nível de HDL-c não discrimina bem entre óbito e sobrevida hospitalar (AUC = 0,53; IC95%: 0,48 - 0,57).

**Associação entre quartis de HDL-c e sobrevida em 6 meses**

A relação entre as curvas de HDL-c e a sobrevida em 6 meses mostra a pior curva de sobrevida nesse período quando os valores de HDL-c são mais altos ( $p = 0,030$  log-rank) (Figura 2). Ao realizar o modelo de regressão univariada de Cox, pacientes com HDL-c  $\geq 50$  em comparação com valores  $\leq 35$  também tiveram piores resultados ( $p = 0,011$ ). Ao ajustar essa análise por idade, não houve diferença estatística de óbito ( $p = 0,061$ ) (Tabela 3).

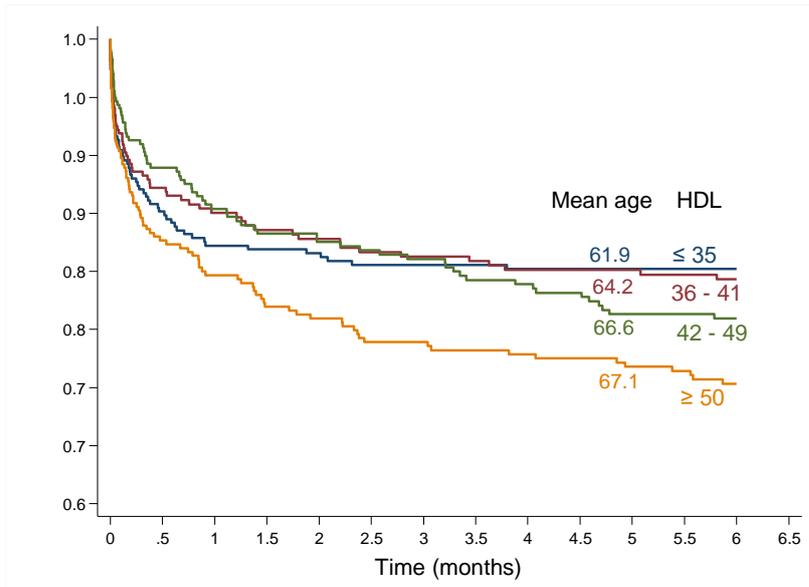


Figura 2- Curva de sobrevivência com seguimento de 6 meses e intervalos de HDL-c

**Tabela 3- Associação entre os quartis de HDL-c e sobrevida em 6 meses por idade**

Variável	p	HR	95% CI
Idade ( $\leq 65$ or $>65$ anos)	$<0.001$	2.01	1.58 – 2.57
HDL-c, mg/dL			
$\leq 35$ (ref)		-	-
36–41	0.893	0.98	0.69 – 1.38
42–49	0.813	1.04	0.74 – 1.46
$\geq 50$	0.061	1.35	0.99 – 1.86

**Associação entre quartis de HDL-c e sobrevida em 12 meses**

Observou-se diferença estatisticamente significativa na curva de sobrevida em 12 meses para os pacientes com o quartil mais alto dos níveis de HDL-c, com maior risco de mortalidade nesse período (Figura 3). Esse resultado persistiu na análise multivariada, controlando a idade (Tabela 4).

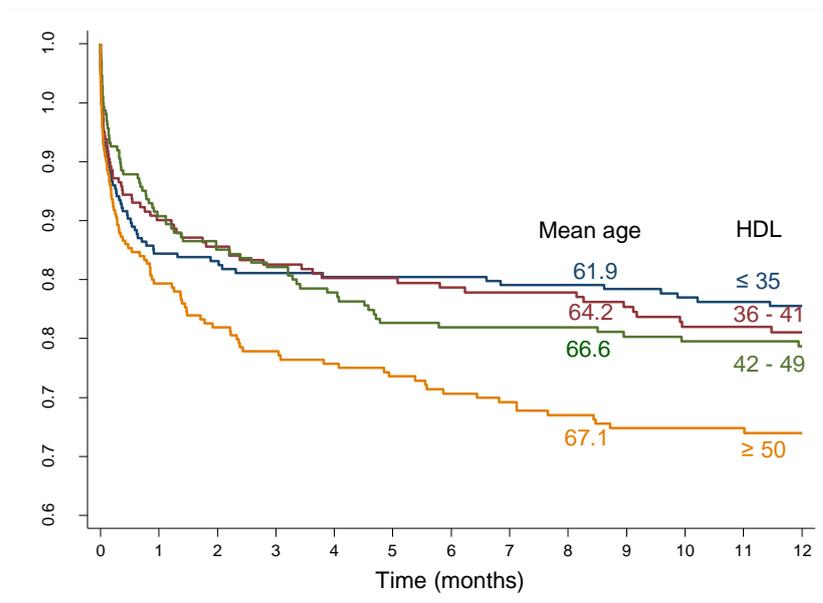


Figura 3- Curvas de sobrevida com seguimento de 12 meses e intervalos de HDL-c

**Tabela 4- Associação entre os quartis de HDL-c e sobrevida em 12 meses por idade**

Variable	p	HR	95% CI
Idade ( $\leq 65$ or $>65$ anos)	$<0.001$	1.98	1.57 – 2.49
HDL-c, mg/dL			
$\leq 35$ (ref)		-	-
36–41	0.891	1.02	0.74 – 1.42
42–49	0.967	1.01	0.73 – 1.39
$\geq 50$	0.043	1.37	1.01 – 1.85

#### **Determinação do nível de corte de HDL-c associado à mortalidade aos 6 e 12 meses: a curva ROC**

A análise revelou que o nível de HDL-c discriminava bem entre morte e sobrevida aos 6 e 12 meses. A área sob a curva (AUC) foi de 0,55. A AUC estava entre 0,51 e 0,59 em 6 meses e entre 0,51 e 0,58 em 12 meses. O ponto de corte indicado pelo ajuste da curva ROC foi de 45 mg/dL nos dois períodos de acompanhamento. A sensibilidade desse ponto de corte foi estimada em 47,8% em 6 meses e 44,7% em 12 meses.

Dos 810 pacientes com níveis de HDL-c  $<45$  mg/dL, 18,9% morreram em 6 meses e 21,1% morreram em 12 meses. Dos 553 pacientes com níveis de HDL-c  $\geq 45$ mg/dL, 25,3% morreram em 6 meses e 27,3% morreram em 12 meses. Essa diferença foi estatisticamente significativa nos dois períodos de acompanhamento ( $p = 0,005$  no período de 6 meses e  $p = 0,008$  no período de 12 meses).

## **DISCUSSÃO**

Embora estudos epidemiológicos demonstrem que baixos níveis séricos de HDL-c estão associados a pior prognóstico CV na população em geral, estudos recentes não demonstraram que níveis elevados de HDL-c reduzem o risco CV. No presente estudo, mostramos que níveis mais altos de HDL-c no plasma pré-IAM podem estar associados a piores resultados após o evento agudo.

Nesta pesquisa, observamos uma taxa de mortalidade geral de 31,9% para o período de acompanhamento geral, superior aos resultados relatados na literatura.<sup>1</sup> No entanto, a comparação das taxas de mortalidade após síndrome coronariana aguda (SCA) em todos os estudos deve ser interpretada com cautela, pois diferenças na seleção de pacientes e opções de tratamento, bem como comorbidades, podem explicar parcialmente os resultados díspares. Nossas análises mostraram que o grupo de pacientes mais velhos apresentou níveis mais altos de HDL-c e taxa de mortalidade ao longo do período de acompanhamento do estudo. As comorbidades adquiridas durante o processo de envelhecimento provavelmente explicam essa pior curva de sobrevida após IAM; no entanto, encontramos que os níveis de HDL-c parecem estar associados a diferentes incrementos de risco para mortalidade CV, independentemente da idade, e que o risco de mortalidade entre pacientes com níveis de HDL-c  $\geq 50$  mg/dL é 30% maior do que entre pacientes com HDL-c níveis de  $\leq 35$  mg/dL. Os níveis de HDL-c não influenciaram o resultado hospitalar, mas a sobrevida aos seis e 12 meses de seguimento diferiu dependendo do nível do HDL-c; isto é, a taxa de mortalidade aos 12 meses após o evento agudo foi estatisticamente maior entre os pacientes com níveis mais altos de HDL-c. O nível discriminante de HDL-c aos seis e 12 meses, que em ambos os períodos de acompanhamento correspondeu a uma pior taxa de sobrevida, foi de 45 mg/dL.

Observou-se forte associação inversa entre os níveis plasmáticos de HDL-c e a incidência de doença arterial coronariana (DAC), independente de outros fatores de risco, incluindo sexo, raça e DAC anterior.<sup>1-3</sup> Framingham mostrou que cada diminuição de 4 mg/dL

no nível de HDL-c aumenta a incidência de DAC em 10%.<sup>4-6</sup> Níveis baixos de HDL-c são frequentemente encontrados em indivíduos com doenças coronarianas, e essa associação epidemiológica levou à recomendação de que a medida do nível de HDL-c fosse incluída na triagem de rotina para adultos.<sup>7</sup> Os primeiros relatos da associação entre baixos níveis plasmáticos de HDL-c e aumento do risco cardiovascular foram publicados há mais de 50 anos, e mesmo cinco décadas depois, nenhuma evidência foi encontrada que apóie a hipótese de que níveis elevados de HDL-c tenham um efeito protetor contra doenças cardiovasculares<sup>2</sup>. Por outro lado, nem todos os estudos descobriram que o baixo nível de HDL-c é um preditor de um evento adverso em pacientes com DAC, como subanálises de grandes estudos que relataram a ausência de uma associação entre baixos níveis de HDL-c e alto risco de eventos CV em pacientes tratados agressivamente com estatinas<sup>8</sup>. O estudo MESA também não mostrou diferença estatisticamente significativa na mortalidade nessa população após 10 anos de acompanhamento.<sup>5</sup> Algumas metanálises projetadas para avaliar o nível de HDL-c relataram a ausência de associação entre elevação do nível de HDL-c e risco cardiovascular, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas.<sup>2</sup> Além disso, estudos utilizando altos níveis de HDL-c demonstraram taxas mais altas de mortalidade não cardíaca, o que sugere que o nível sérico de HDL-c pode não ser um fator de risco independente modificável para eventos CV<sup>9</sup>. Assim, a correlação entre os níveis séricos de HDL-c e os resultados CV após a SCA não está bem estabelecida.<sup>3</sup> O impacto do nível de HDL-c no resultado clínico de pacientes com infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) é controverso, e os dados sobre esse efeito no infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) são escassos na literatura. A conclusão do primeiro estudo que investigou esse impacto foi que o nível de HDL-c foi um preditor independente de mortalidade hospitalar entre pacientes com IAMCSST e que não foi significativo entre os pacientes com IAMSSST. Nenhuma diferença estatisticamente significativa nos eventos CV foi encontrada nos 12 meses

após o IAM entre os sobreviventes, independentemente do tipo de IAM.<sup>10</sup> Alguns estudos epidemiológicos mostraram que o baixo nível de HDL-c em pacientes com SCA é um fator de risco adicional de progressão e extensão de lesões angiográficas<sup>1</sup> e possui um valor prognóstico em curto prazo mais alto que os níveis de LDL-c.<sup>4,11</sup> Estudos demonstraram que pacientes com IAMSSST apresentam risco adicional de morbimortalidade cardiovascular se o nível de HDLc for <30 mg/dL, mas isso se a incidência de desfechos isquêmicos não fatais for semelhante à observada em pacientes com valores normais<sup>1</sup>. Em um registro de pacientes com IAM, indivíduos com níveis de HDL-c > 40 mg/dL na admissão hospitalar apresentaram baixa prevalência de eventos cardiovasculares em 12 meses,<sup>12</sup> no entanto, outros estudos relataram que o nível isolado de HDL-c na admissão hospitalar de pacientes com IAMCSST não teve efeito estatisticamente significativo nesse resultado.<sup>8,13</sup> Devido a esses dados contraditórios, a hipótese de que a função da partícula de HDL-c é um verdadeiro preditor de evento CV foi proposta.<sup>13</sup> Com base nessa premissa, diferentes linhas de pesquisa foram desenvolvidas envolvendo a partícula HDL-c. Estudos genéticos foram conduzidos para avaliar os polimorfismos da partícula e constataram que as variantes genéticas não estavam associadas ao aumento do risco de IAM, o que sugere que os mecanismos genéticos que elevam o nível de HDL-c na verdade não reduzem o risco de um evento coronariano agudo.<sup>14</sup> Estudos de intervenção clínica foram realizados nos últimos 10 anos para confirmar os benefícios da infusão de HDL-c e inibir a expressão de CETP no risco CV, mas todos falharam.<sup>4,15-18</sup> Mais recentemente, alguns estudos avaliaram a relação entre as subfrações de HDL-c e os resultados CV, mas os resultados ainda são controversos.<sup>7,19</sup> Assim, após a falha de medicamentos que elevam o nível de HDL-c e a divergência significativa entre estudos envolvendo essa molécula complexa, conclui-se que aumentos isolados no nível de HDL-c não são preditores independentes de resultados CV e que subfrações ou marcadores funcionais do HDL-c podem ser mais relevantes como alvos terapêuticos.<sup>20</sup>

O contraste entre os resultados obtidos em alguns estudos encontrados na literatura e nossos achados pode ser explicado pelas diferenças nas características da população, nos critérios raciais, no nível de referência mais baixo especificado no HDL-c (<35mg/dL) e principalmente no momento da dosagem do HDL-c. Na maioria dos estudos que correlacionaram níveis lipídicos com desfechos cardiovasculares na SCA, os níveis lipídicos foram medidos na admissão hospitalar; por outro lado, avaliamos esses níveis no período de 1 ano antes do evento. Os resultados encontrados na literatura são conflitantes para essa população, pois a internação não é o momento ideal para o estudo do perfil lipídico<sup>1</sup>. Ao contrário do nosso estudo, a maioria dos estudos não foi projetada especificamente para pacientes com infarto. Um mecanismo que pode explicar o aumento da mortalidade entre pacientes com IAMCSST é a composição da placa aterosclerótica nesse grupo de indivíduos, o que poderia resultar em maior instabilidade. Nesse contexto, a infusão de HDL-c beneficiaria os pacientes agindo sobre inflamação, neovascularização, estabilização do conteúdo lipídico na placa aterosclerótica e desempenhando um papel antioxidante, que pode estar diretamente relacionado à função da molécula e não aos seus níveis séricos.<sup>2-4</sup>

As principais diretrizes internacionais não recomendam terapia adicional para baixos níveis de HDL-c em pacientes que recebem a dose máxima de estatina. O tratamento restritivo e intensivo de alto nível de LDL-c continua sendo o foco terapêutico porque, até o momento, não há estudos que possam concluir claramente que o aumento dos níveis de HDL-c reduz a mortalidade.<sup>5</sup> Nossos resultados reforçam o conceito de que o nível de HDL-c não pode ser avaliado apenas com base no nível sérico total, inclusive em um evento coronariano pós-agudo. Portanto, a concentração sérica de HDL-c pode ser apenas um marcador de proteção ou risco CV, e não um alvo terapêutico.

## **LIMITAÇÕES**

O presente estudo teve algumas limitações que devem ser consideradas, incluindo sua metodologia retrospectiva. Além disso, a população do estudo era restrita, pois muitos pacientes não foram incluídos devido à falta de dados sobre os níveis de HDL-c antes do diagnóstico de IAM e o tipo de infarto não foi especificado. Além disso, outras doenças não cardíacas, hábitos de vida e comorbidades que poderiam influenciar diretamente os níveis de HDL-c não foram avaliadas. Por fim, não foram analisadas as subfrações dos níveis de HDL-c, apenas os níveis séricos totais bem como outros fatores de risco associados e seu controle pós-IAM.

## **CONCLUSÃO**

Os pacientes com níveis mais altos de HDL-c no ano que antecederam um IAM tiveram piores resultados após o evento agudo do que aqueles com níveis mais baixos de HDL-c. Embora o mecanismo pelo qual esse efeito paradoxal potencial ocorra não esteja claro, nossos resultados estão alinhados com estudos recentes de intervenção que não demonstraram o benefício de uma elevação farmacológica do HDL-c em pacientes com alto risco cardiovascular.

## REFERÊNCIAS

1. Baena CP, Olandoski M, Luhm KR, Costantini CO, Guarita-Souza LC and Faria-Neto JR. Tendency of mortality in acute myocardial infarction in Curitiba (PR) in the period of 1998 to 2009. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98:211-7.
2. de Freitas EV, Brandao AA, Pozzan R, Magalhaes ME, Fonseca F, Pizzi O, Campana E and Brandao AP. Importance of high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) levels to the incidence of cardiovascular disease (CVD) in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52:217-22.
3. Li JJ, Zhang Y, Li S, Cui CJ, Zhu CG, Guo YL, Wu NQ, Xu RX, Liu G, Dong Q and Sun J. Large HDL Subfraction But Not HDL-C Is Closely Linked With Risk Factors, Coronary Severity and Outcomes in a Cohort of Nontreated Patients With Stable Coronary Artery Disease: A Prospective Observational Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2600.
4. Ji MS, Jeong MH, Ahn YK, Kim YJ, Chae SC, Hong TJ, Seong IW, Chae JK, Kim CJ, Cho MC, Rha SW, Bae JH, Seung KB, Park SJ and Korea Acute Myocardial Infarction Registry I. Impact of low level of high-density lipoprotein-cholesterol sampled in overnight fasting state on the clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (difference between ST-segment and non-ST-segment-elevation myocardial infarction). *J Cardiol.* 2015;65:63-70.
5. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R and Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-90.
6. Arnold SV, Kosiborod M, Tang F, Zhao Z, McCollam PL, Birt J and Spertus JA. Changes in low-density lipoprotein cholesterol levels after discharge for acute myocardial infarction in a real-world patient population. *Am J Epidemiol.* 2014;179:1293-300.

7. Barter PJ and Rye KA. Targeting High-density Lipoproteins to Reduce Cardiovascular Risk: What Is the Evidence? *Clin Ther.* 2015;37:2716-31.
8. Hagstrom E, Roe MT, Hafley G, Neely ML, Sidhu MS, Winters KJ, Prabhakaran D, White HD, Armstrong PW, Fox KA, Ohman EM, Boden WE and Investigators TA. Association Between Very Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Long-term Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome Treated Without Revascularization: Insights From the TRILOGY ACS Trial. *Clin Cardiol.* 2016;39:329-37.
9. Hourcade-Potelleret F, Laporte S, Lehnert V, Delmar P, Benghozi R, Torriani U, Koch R and Mismetti P. Clinical benefit from pharmacological elevation of high-density lipoprotein cholesterol: meta-regression analysis. *Heart.* 2015;101:847-53.
10. Distelmaier K, Schrutka L, Wurm R, Seidl V, Arfsten H, Cho A, Manjunatha S, Perkmann T, Strunk G, Lang IM and Adlbrecht C. Gender-related impact on outcomes of high density lipoprotein in acute ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2016;251:460-466.
11. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS and dal OI. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2089-99.
12. Group RC, Bowman L, Chen F, Sammons E, Hopewell JC, Wallendszus K, Stevens W, Valdes- Marquez E, Wiviott S, Cannon CP, Braunwald E, Collins R and Landray MJ. Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification (REVEAL)- A large-scale, randomized, placebo-controlled trial of the clinical effects of anacetrapib among people with established vascular disease: Trial design, recruitment, and baseline characteristics. *Am Heart J.* 2017;187:182-190.

13. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, Gibson CM, Granger C, Menon V, Montalescot G, Rader D, Tall AR, McErlean E, Wolski K, Ruotolo G, Vangerow B, Weerakkody G, Goodman SG, Conde D, McGuire DK, Nicolau JC, Leiva-Pons JL, Pesant Y, Li W, Kandath D, Kouz S, Tahirkheli N, Mason D, Nissen SE and Investigators A. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1933-1942.
14. Prospective Studies C, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R and Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007;370:1829-39.
15. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, Konig IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeir J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E,

Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D and Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572-80.

16. Ko DT, Alter DA, Guo H, Koh M, Lau G, Austin PC, Booth GL, Hogg W, Jackevicius CA, Lee DS, Wijeyesundera HC, Wilkins JT and Tu JV. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Previous Cardiovascular Conditions: The CANHEART Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2073-2083.

17. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B and Investigators I. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-22.

18. Izuhara M, Ono K, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Shizuta S, Tada T, Tazaki J, Horie T, Kuwabara Y, Baba O, Nishino T, Kita T, Kimura T and Investigators CR-KPCRC-. High-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular outcomes in Japanese patients after percutaneous coronary intervention: a report from the CREDO-Kyoto registry cohort-2. *Atherosclerosis*. 2015;242:632-8.

19. Karatas MB, Canga Y, Ozcan KS, Ipek G, Gungor B, Onuk T, Durmus G, Oz A, Karaca M and Bolca O. Monocyte to high-density lipoprotein ratio as a new prognostic marker in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Emerg Med*. 2016;34:240-4.

20. Santos IS, Goulart AC, Brandao RM, Santos RC, Bittencourt MS, Sitnik D, Pereira AC, Pastore CA, Samesima N, Lotufo PA and Bensenor IM. One-year Mortality after an Acute Coronary Event and its Clinical Predictors: The ERICO Study. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105:53-64.

21. Toth PP, Barylski M, Nikolic D, Rizzo M, Montalto G and Banach M. Should low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) be treated? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28:353-68.
22. Reddy VS, Bui QT, Jacobs JR, Begelman SM, Miller DP, French WJ and Investigators of National Registry of Myocardial Infarction b. Relationship between serum low-density lipoprotein cholesterol and in-hospital mortality following acute myocardial infarction (the lipid paradox). *Am J Cardiol.* 2015;115:557-62.
23. Ineu ML, Manenti E, da Costa JL and Moriguchi E. HDL management: recent advances and perspectives beyond LDL reduction. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87:788-94.
24. Ahmed HM, Miller M, Nasir K, McEvoy JW, Herrington D, Blumenthal RS and Blaha MJ. Primary Low Level of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risks of Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and Death: Results From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2016;183:875-83.
25. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB and Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977;62:707-14.
26. Rader DJ. High-density lipoproteins and atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2002;90:62i-70i.
27. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Sasiela WJ, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D and Zeiher A. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J.* 2005;26:890-6.
28. Lee CH, Woo JS, Park CB, Cho JM, Ahn YK, Kim CJ, Jeong MH, Kim W and other Korea Acute Myocardial Infarction Registry I. Roles of High-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3319.

29. van den Berg MJ, van der Graaf Y, de Borst GJ, Kappelle LJ, Nathoe HM, Visseren FLJ and Group SS. Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Triglycerides, and Apolipoprotein B and Cardiovascular Risk in Patients With Manifest Arterial Disease. *Am J Cardiol.* 2016;118:804-810.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevenção das doenças cardiovasculares continua sendo um desafio de saúde pública no Brasil e em todo mundo. A dislipidemia é um dos principais fatores de risco para o acometimento das doenças do coração. Em se tratando de prevenção secundária, tema desta tese, foram discutidos a relevância do LDL colesterol e do HDL colesterol em pacientes com evento infarto do miocárdio e suas relações. Através da metodologia e base de dados empregadas, foi possível relacionar o LDL-c antes mesmo do paciente evoluir para o IAM e depois acompanhar seus resultados pós-evento. Seguindo essa técnica, foram obtidos níveis de HDL-c de pacientes antes do internamento por IAM e observar suas relações com a mortalidade. Isso só foi possível, pois os resultados angariados para a pesquisa foram capazes de obter dados antes e depois do evento IAM.

Os dados de mundo real no Brasil que pudessem relacionar o perfil do colesterol antes e depois do infarto são escassos. Essa é uma valiosa contribuição desse trabalho. Ou seja, discutir prevenção secundária de DCV pode ajudar a chamar atenção dos profissionais de saúde e políticas públicas para linhas de cuidados em saúde e atingimento de metas rígidas e diretrizes para essa população. É reconhecida a grande perda do número de pacientes nessa pesquisa. Entretanto, esse fato reforça as imensas dificuldades no cenário da saúde pública brasileira. Os registros dos pacientes apresentaram inconsistências e/ou faltas de preenchimento de seus dados e esse fato chama atenção para necessidade de buscar melhor assistência, acesso aos medicamentos, realização de prevenção primária e acompanhamento multiprofissional para atingimento de metas baseadas em diretrizes.

Por fim, considerando que o controle inadequado do LDL-c está claramente relacionado a piores desfechos no cenário da prevenção secundária de pacientes pós-IAM percebemos nesse estudo que a maioria dos pacientes com DAC ainda não está atingindo as metas de LDL-c pós infarto do miocárdio. A semelhança entre os resultados do presente estudo e os obtidos em

estudos conduzidos em países com condições socioeconômicas muito distintas sugere que outros fatores, provavelmente relacionados aos próprios médicos e pacientes, podem estar associados a esse cenário. Este achado é ainda mais preocupante na população feminina que apresentou maiores níveis de LDL-c em relação aos homens. A população com menos de 45 anos apresentou os mesmos valores de LDL-c que a os demais nesta análise. De outro lado, pacientes com níveis mais elevados de HDL-c no ano que antecedeu um IAM apresentaram pior prognóstico em relação àqueles com níveis mais baixos após o IAM. Embora o mecanismo pelo qual este possível efeito paradoxal possa ocorrer não esteja claro, os resultados aqui apresentados estão de acordo com os recentes estudos de intervenção que falharam em demonstrar benefício na elevação farmacológica de HDL-c em pacientes de alto risco cardiovascular.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018;392:1736-88.
2. Baena CP, Chowdhury R, Schio NA, et al. Ischaemic heart disease deaths in Brazil: current trends, regional disparities and future projections. *Heart* 2013;99:1359-64.
3. Prospective Studies C, Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
4. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
5. Cholesterol Treatment Trialists C, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405.
6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine* 2005;352:1425-35.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2004;350:1495-504.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2015;372:2387-97.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* 2017;376:1713-22.

10. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS and dal OI. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2089-99.
11. Prospective Studies C, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R and Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007;370:1829-39.
12. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burtt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, Konig IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeir J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ,

Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D and Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572-80.

13. Hourcade-Potelleret F, Laporte S, Lehnert V, Delmar P, Benghozi R, Torriani U, Koch R and Mismetti P. Clinical benefit from pharmacological elevation of high-density lipoprotein cholesterol: meta-regression analysis. *Heart*. 2015;101:847-53.

14. Distelmaier K, Schrutka L, Wurm R, Seidl V, Arfsten H, Cho A, Manjunatha S, Perkmann T, Strunk G, Lang IM and Adlbrecht C. Gender-related impact on outcomes of high density lipoprotein in acute ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2016;251:460-466.

15. Izuhara M, Ono K, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Shizuta S, Tada T, Tazaki J, Horie T, Kuwabara Y, Baba O, Nishino T, Kita T, Kimura T and Investigators CR-KPCRC-. High-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular outcomes in Japanese patients after percutaneous coronary intervention: a report from the CREDO-Kyoto registry cohort-2. *Atherosclerosis*. 2015;242:632-8.

16. Karatas MB, Canga Y, Ozcan KS, Ipek G, Gungor B, Onuk T, Durmus G, Oz A, Karaca M and Bolca O. Monocyte to high-density lipoprotein ratio as a new prognostic marker in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Emerg Med*. 2016;34:240-4.

17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018 Nov 13;138(20):e618-e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617. Erratum in: *Circulation*. 2018 Nov 13;138(20):e652. PMID: 30571511.

18. Toma M, Fu Y, Ezekowitz JA, McAlister FA, Westerhout CM, Granger C, Armstrong PW. Does silent myocardial infarction add prognostic value in ST- elevation myocardial infarction? *Am Heart J* 2010; 160: 671- 677.
19. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonem M, Ngu Blackett K, Lisheng L and Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008 09 revision. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 139-146.
20. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersms E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D. Esc guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st- segment elevation. *European Heart Journal*, 2011; 32: 2999- 3054.
21. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2155-2165.
22. Canto JG, Fincher C, Klefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 90: 248-253.
23. Steg PhG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger LP, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey W, Valgimigli M, vant'Hof A, Widimsky P, Zahger D. Esc guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with st- segment elevation. *European Heart Journal*, 2012; 33: 2569 – 2619.
24. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017 Jul;109(2 Supl 1):1-76.

25. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *European Heart Journal*, 2014. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu107.
26. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019.
27. Braunwald E, 2016. Reduction of LDL-cholesterol: important at all ages. *European Heart Journal*. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw100.
28. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of American College of Cardiology*, 2014; 63: 2889-2934 apud Braunwald E, 2016. Reduction of LDL-cholesterol: important at all ages. *European Heart Journal*. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw100.
29. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-e143.
30. Arnold SV, Kosiborod M, Tang F, McCollam PL, et al. Changes in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels after Discharge for Acute Myocardial Infarction in a Real-World Patient Population. *American Journal of Epidemiology*, 2014.
31. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Journal of American College of Cardiology* 2008; 51: 210-47 apud Martin SS, Gosch K, Kulkarni KR, et

- al. 2013. Modifiable factors associated with failure to attain low-density lipoprotein cholesterol goal at 6 months after acute myocardial infarction. *American Heart Journal*, vol 165, number 1: 27-33.
32. Martin SS, Gosch K, Kulkarni KR, et al. 2013. Modifiable factors associated with failure to attain low-density lipoprotein cholesterol goal at 6 months after acute myocardial infarction. *American Heart Journal*, vol 165, number 1: 27-33.
33. Melloni C, Shah bt, Ou F-S, et al, 2010. Lipid-lowering intensification and low- density lipoprotein cholesterol achievement from hospital admission to 1-year follow-up after an acute coronary syndrome event: Results from the Medications Applied and Sustained Over Time (MAINTAIN) registry. *American Heart Journal*, 2010; 160: 1121-1129.
34. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, et al. 2000. Long-Term Effects on Clinical Outcomes of Aggressive Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Low-Dose Anticoagulation in the Post Coronary Artery Bypass Graft Trial. *Circulation*, 2000; 102: 157-165.
35. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): A Multicenter Survey to Evaluate the Percentages of Dyslipidemic Patients Receiving Lipid-Lowering Therapy and Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):459–467. doi:10.1001/archinte.160.4.459
36. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26:824-35.
37. Kausik Ray et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care - the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2020

## APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO

### REVIEW ARTICLE

## Use of statins and the incidence of type 2 diabetes mellitus

ANDRÉ BERNARDI<sup>1</sup>, VIVIANE ZORZANELLI ROCHA<sup>2</sup>, JOSÉ ROCHA FARIA-NETO<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Centro de Epidemiologia e Pesquisa Clínica (EpiCenter) – Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR, Brazil

<sup>2</sup>Unidade de Lipídeos – Instituto do Coração (InCor)/Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP Brazil

### SUMMARY

**Introduction:** the use of statins is associated with reduced cardiovascular risk in studies of primary and secondary prevention, and the reduction is directly proportional to the reduction of LDL-cholesterol. Recent evidence suggests that statins may be associated with a higher incidence of new cases of diabetes. The aim of this review is to explore this possibility, identifying factors associated with the increase in risk and the potential diabetogenic mechanisms of statins. In addition, we evaluated if the risk of diabetes interferes with the reduction in cardiovascular risk achieved with statins.

**Methods:** we reviewed articles published in the Scielo and Pubmed databases, which assessed or described the association between use of statins and risk of diabetes up to June 2015.

**Results:** use of statins is associated with a small increase in the incidence of new cases of diabetes. Age, potency of statin therapy, presence of metabolic syndrome, impaired fasting blood glucose, overweight and previously altered glycated hemoglobin levels are associated with increased risk of diabetes, but there is no consensus about the possible diabetogenic mechanisms of statins. In patients candidate to hypolipemiant drug therapy, the benefit of reducing cardiovascular risk outweighs any risk increase in the incidence of diabetes.

**Conclusion:** statins are associated with a small increase in incidence of diabetes in patients predisposed to glycemic alteration. However, since the benefit of car-

Study conducted at EpiCenter,  
Pontifícia Universidade Católica do  
Paraná (PUCPR), Curitiba, PR, Brazil. All  
authors contributed equally for the  
production of this article

Article received: 7/15/2015

Accepted for publication: 7/16/2015

\* Correspondence:

Address: Av. Getúlio Vargas, 2932, cj. 1101  
Curitiba, PR – Brazil  
Postal code: 80240-040

Revista da Associação Médica Brasileira

Print version ISSN 0104-4230 On-line version ISSN 1806-9282

BERNARDI, André; ROCHA, Viviane Zorzanelli and FARIA-NETO, José Rocha. **Uso de estatinas e a incidência de diabetes mellitus tipo 2.** Rev. Assoc. Med. Bras. [online]. 2015, vol.61, n.4, pp.375-380. ISSN 1806-9282. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.04.375>.

**Introdução:**

O uso de estatinas está associado à redução do risco cardiovascular em estudos de prevenção primária e secundária, e essa redução ocorre de modo diretamente proporcional à redução de LDL-colesterol. Evidências recentes sugerem que estatinas podem estar associadas à maior incidência de novos casos de diabetes. O objetivo desta revisão é identificar os fatores associados ao aumento de risco e os potenciais mecanismos diabetogênicos das estatinas. Além disso, avaliou-se se o risco de diabetes interfere na redução de risco cardiovascular obtida com as estatinas. **Métodos:** Foram revisados artigos publicados nas bases de dados Scielo e Pubmed, que avaliaram ou descreveram a associação do uso de estatinas com o risco de diabetes até junho de 2015. **Resultados:** O uso de estatinas está associado a um pequeno aumento na incidência de novos casos de diabetes. Idade, potência do tratamento com estatina, presença de síndrome metabólica, glicemia de jejum alterada, excesso de peso e hemoglobina glicada previamente alterada estão associados a um maior risco de diabetes, mas não há consenso sobre os possíveis mecanismos diabetogênicos das estatinas. Nos pacientes candidatos à terapêutica hipolipemiante, o benefício de redução do risco cardiovascular supera qualquer aumento de risco na incidência de diabetes. **Conclusão:** Estatinas estão associadas a um pequeno aumento na incidência de diabetes em pacientes predispostos a alterações glicêmicas. Entretanto, como persiste, mesmo nesse grupo, o benefício da redução de risco cardiovascular, não há qualquer evidência até o momento de que esse achado deva mudar a decisão de iniciar o tratamento com estatinas.

**Palavras-chave:** estatina; diabetes mellitus; risco cardiovascular.

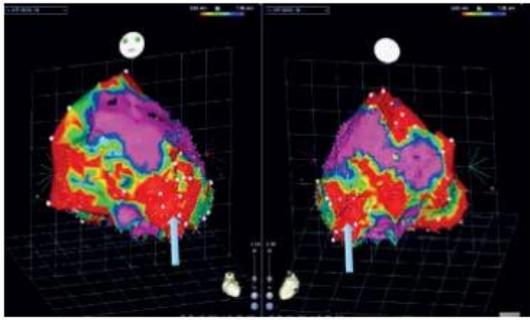
## APÊNDICE B – ARTIGO PUBLICADO

ISSN 0103-8559

Revista da  
**SOCESP**  
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

Volume 28 • Nº 1 • Janeiro/Março 2018

Cardiologia translacional



- MEDICINA TRANSLACIONAL - NOVA FRONTEIRA
- A HIPERTENSÃO E A CARDIOLOGIA TRANSLACIONAL
- EVOLUÇÃO NO TRATAMENTO DA DOENÇA CORONÁRIA ESTÁVEL - MAIS FISIOLÓGICO, MENOS INVASIVO
- INSUFICIÊNCIA CARDÍACA - FISIOPATOLOGIA ATUAL E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS
- ESTRESSE OXIDATIVO COMO MECANISMO COMUM A VÁRIAS DOENÇAS

## EVOLUÇÃO NO TRATAMENTO DA DOENÇA CORONÁRIA ESTÁVEL - MAIS FISIOLÓGICO, MENOS INVASIVO

*EVOLUTION OF TREATMENT FOR STABLE CORONARY ARTERY DISEASE – MORE PHYSIOLOGICAL, LESS INVASIVE*

### RESUMO

Ao longo das décadas, alguns conceitos mudaram radicalmente a respeito do tratamento clínico da doença arterial coronariana (DAC). Inicialmente focado na redução dos sintomas isquêmicos, hoje a otimização da terapêutica clínica é fundamental para a redução de eventos cardiovasculares. No mesmo período, houve um grande desenvolvimento das técnicas de revascularização. A angioplastia coronária tornou-se uma das intervenções terapêuticas mais frequentemente realizadas e as técnicas de revascularização miocárdica vêm sendo objeto de mais ensaios clínicos randomizados, do que qualquer outra intervenção em Medicina. Ainda mais, várias modalidades de imagem invasivas e não invasivas foram desenvolvidas, permitindo estudar com maior precisão a doença arterial coronariana, reconhecer novos marcadores prognóstico, avaliar mais claramente os pacientes e indicar mais acertadamente o tratamento.

**Descritores:** Doenças coronárias; Tratamento; Revascularização miocárdica.

### ABSTRACT

*Some concepts regarding the clinical management of coronary artery disease (CAD) have radically changed over the past decades. Initially focused on improving ischemic symptoms, today, optimal medical therapy is fundamental for reducing cardiovascular events. In the same time frame, there has been an immense development in revascularization treatment. Coronary angioplasty has become one of the most frequently performed therapeutic interventions, and*

Carolina Stoll<sup>1</sup>  
 André Bernardi<sup>1</sup>  
 Antonio Carlos Palandri  
 Chagas<sup>2</sup>  
 José Rocha Faria Neto<sup>1</sup>

1. Escola de Medicina da Pontifícia  
 Universidade Católica do Paraná,  
 Paraná, PR, Brasil.  
 2. Faculdade de Medicina do ABC,  
 Santo André, SP, Brasil.

Correspondência:  
 Jose Rocha Faria Neto  
 Av. Getúlio Vargas 2932, Curitiba, PR  
 80.240-040  
 jose.faria@pucpr.br

Recebido em 03/02/2018.  
 Aceito em 25/02/2018

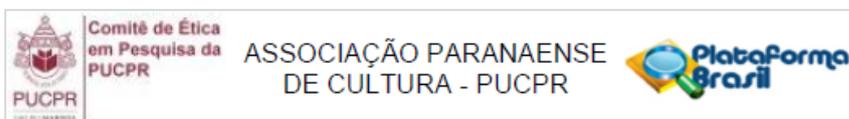
## EVOLUÇÃO NO TRATAMENTO DA DOENÇA CORONÁRIA ESTÁVEL - MAIS FISIOLÓGICO, MENOS INVASIVO

Ao longo das décadas, alguns conceitos mudaram radicalmente a respeito do tratamento clínico da doença arterial coronariana (DAC). Inicialmente focado na redução dos sintomas isquêmicos, hoje a otimização da terapêutica clínica é fundamental para a redução de eventos cardiovasculares. No mesmo período, houve um grande desenvolvimento das técnicas de revascularização. A angioplastia coronária tornou-se uma das intervenções terapêuticas mais frequentemente realizadas e as técnicas de revascularização miocárdica vêm sendo objeto de mais ensaios clínicos randomizados, do que qualquer outra intervenção em Medicina. Ainda mais, várias modalidades de imagem invasivas e não invasivas foram desenvolvidas,

permitindo estudar com maior precisão a doença arterial coronariana, reconhecer novos marcadores prognóstico, avaliar mais claramente os pacientes e indicar mais acertadamente o tratamento.

Descritores: Doenças coronárias; Tratamento; Revascularização miocárdica.

## APÊNDICE C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP PUCPR



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação do impacto dos níveis plasmáticos de LDL-colesterol na mortalidade pós infarto do miocárdio em Curitiba

**Pesquisador:** Jose Rocha Faria Neto

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 56449316.7.0000.0020

**Instituição Proponente:** Pontifícia Universidade Católica do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.574.626

#### Apresentação do Projeto:

Estudo de coorte retrospectiva a partir da base de dados da Prefeitura Municipal de Curitiba. Serão avaliados, através da base de dados da Prefeitura Municipal de Curitiba, os registros de saúde de 4.400 indivíduos que internaram por IAM entre 2008 a 2015. Outros registros mostrarão, de maneira cronológica, os níveis de colesterol pós internamento avaliando a associação com o desfecho óbito. Investigações sobre níveis de colesterol pós infarto e sua relação de mortalidade são escassos. Um estudo de base populacional sobre a doença coronariana, com análise de níveis de LDL-C e de mortalidade pode ter competitividade na literatura nacional e estrangeira.

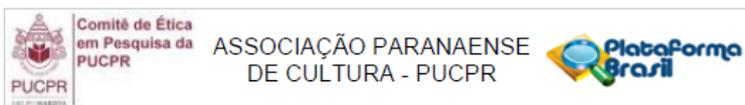
#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Primário:

Avaliar o impacto do LDL-C da população de pacientes pós infarto na cidade de Curitiba, entre 2008 a 2015, na sobrevida a longo prazo.

##### Objetivo Secundário:

- Estimar a incidência de IAM em Curitiba, caracterizando-os de acordo com sexo, faixa etária e suas comorbidades- Estimar os índices de LDL-C nos pacientes que receberam alta hospitalar por motivo de internamento de IAM- Identificar a mortalidade do pós IAM



Continuação do Parecer: 1.574.626

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Não haverá riscos visto que se trata de um estudo de coorte retrospectiva.

**Benefícios:**

A associação entre os níveis de LDL-C e a mortalidade da população pós IAM de Curitiba atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) não é conhecida. A determinação de indicadores que avaliem essa relação pode contribuir para o entendimento clínico dos cuidados nessa população, bem como para a identificação de pacientes de maior risco os quais devem ter intensificadas às ações de prevenção secundária. Investigações sobre níveis de colesterol pós infarto e sua relação de mortalidade são escassos. Um estudo de base populacional sobre a doença coronariana, com análise de níveis de LDL-C e de mortalidade pode ter competitividade na literatura nacional e estrangeira.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de pesquisa relevante, metodologicamente adequado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCUD adequado com datas bem definidas com início e final dos prontuários a serem pesquisados.

**Recomendações:**

Nenhum

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_699700.pdf	18/05/2016 19:20:10		Aceito
Declaração de Pesquisadores	CURRICULUM_LATTES_E_CONTATO_PESQUISADORES.docx	18/05/2016 19:19:06	Jose Rocha Faria Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD_assinado_por_todos.pdf	18/05/2016 19:17:48	Jose Rocha Faria Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCUD_original.pdf	18/05/2016 19:16:51	Jose Rocha Faria Neto	Aceito

Continuação do Parecer: 1.574.626

Justificativa de Ausência	TCUD_original.pdf	18/05/2016 19:16:51	Jose Rocha Faria Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	texto_projeto_ultima_versao.docx	18/05/2016 19:16:35	Jose Rocha Faria Neto	Aceito
Orçamento	Declaracao_Custos_assinada.pdf	18/05/2016 19:15:52	Jose Rocha Faria Neto	Aceito
Folha de Rosto	Plataforma_Brasil_assinada.pdf	18/05/2016 19:14:19	Jose Rocha Faria Neto	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 04 de Junho de 2016

Assinado por:  
NAIM AKEL FILHO  
(Coordenador)

## APÊNDICE D - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP SMS

SECRETARIA MUNICIPAL DA  
SAÚDE DE CURITIBA & SMS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação do impacto dos níveis plasmáticos de LDL-colesterol na mortalidade pós infarto do miocárdio em Curitiba

**Pesquisador:** Jose Rocha Faria Neto

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 56449316.7.3001.0101

**Instituição Proponente:** Pontifícia Universidade Católica do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.647.450

#### Apresentação do Projeto:

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morbimortalidade em todo o mundo, o que também ocorre em Curitiba-PR. O estudo pretende, através de um estudo de coorte retrospectiva avaliar, através da base de dados da Prefeitura Municipal de Curitiba, os registros de saúde de 4.400 indivíduos que internaram por IAM entre 2008 a 2015.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:**

-Avaliar o impacto do LDL-C da população de pacientes pós infarto na cidade de Curitiba, entre 2008 a 2015, na sobrevida a longo prazo.

**Objetivo Secundário:**

- Estimar a incidência de IAM em Curitiba, caracterizando-os de acordo com sexo, faixa etária e suas comorbidades

- Estimar os índices de LDL-C nos pacientes que receberam alta hospitalar por motivo de internamento de IAM

-Identificar a mortalidade do pós IAM

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

**Riscos:**

Continuação do Parecer: 1.647.450

Não haverá riscos visto que se trata de um estudo de coorte retrospectivo e os dados individuais não serão abertos quanto a informações confidenciais.

**Benefícios:**

A associação entre os níveis de LDL-C e a mortalidade da população pós IAM de Curitiba atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) não é conhecida. A determinação de indicadores que avaliem essa relação pode contribuir para o entendimento clínico dos cuidados nessa população, bem como para a identificação de pacientes de maior risco os quais devem ter intensificadas às ações de prevenção secundária. Investigações sobre níveis de colesterol pós infarto e sua relação de mortalidade são escassos. Um estudo de base populacional sobre a doença coronariana, com análise de níveis de LDL-C e de mortalidade pode ter competitividade na literatura nacional e estrangeira.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Há interesse da Instituição SMS-Curitiba. Porém o pesquisador teve que esclarecer: através de quais sistemas da SMS vai obter a listagem de pacientes para o pré-processamento dos casos? quais sistemas deseja acessar para realizar a pesquisa? se deseja acessar o SIM (sistema de mortalidade) para pesquisa ou solicitar listagem?

O pesquisador André Bernardi compareceu aos setores de TI e epidemiologia da SMS e conheceu as possibilidades dos Sistemas de Informação; realizou adequações ao projeto, tendo o mesmo a viabilidade autorizada por Juliane Oliveira da Epidemiologia e Rosane Tumelero Fanchim da TI referentes ao acesso SIM e prontuário eletrônico, respectivamente.

No caso do prontuário eletrônico do paciente, foi esclarecido que não é possível a elaboração de relatórios para exportação dos dados, mas sim a consulta mediante autorização dentro da SMS. Também esclarecemos que as UPAs não estavam interligadas ao e-saúde (prontuário eletrônico) no período a ser pesquisado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Deve ser reforçada a necessidade de confidencialidade tendo em vista o acesso a prontuários e dados nominais. O pesquisador assumiu formalmente o Termo de Compromisso de sigilo e confidencialidade.

**Recomendações:**

Sugestão ao pesquisador de fazer contato com os setores responsáveis pelos sistemas de informação existentes como SIH, SIA e E-saúde, na auditoria; e SIM, na epidemiologia, a fim de processar as informações contidas nos mesmos e adequar a metodologia da pesquisa,

Continuação do Parecer: 1.647.450

preservando a confidencialidade e segurança dos dados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Colegiado do CEP/SMS-Curitiba acompanha o parecer do relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_699700.pdf	18/05/2016 19:20:10		Aceito
Declaração de Pesquisadores	CURRICULUM_LATTES_E_CONTATO_PESQUISADORES.docx	18/05/2016 19:19:06	Jose Rocha Faria Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD_assinado_por_todos.pdf	18/05/2016 19:17:48	Jose Rocha Faria Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD_original.pdf	18/05/2016 19:16:51	Jose Rocha Faria Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	texto_projeto_ultima_versao.docx	18/05/2016 19:16:35	Jose Rocha Faria Neto	Aceito
Orçamento	Declaracao_Custos_assinada.pdf	18/05/2016 19:15:52	Jose Rocha Faria Neto	Aceito
Folha de Rosto	Plataforma_Brasil_assinada.pdf	18/05/2016 19:14:19	Jose Rocha Faria Neto	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**APÊNDICE E – DISPENSA DO TCLE****SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E  
ESCLARECIDO – TCLE**

Título do Projeto: Avaliação do impacto dos níveis plasmáticos de LDL-  
colesterol na mortalidade pós infarto do miocárdio em Curitiba

Os pesquisadores do presente projeto solicitam a dispensa do Termo de Compromisso Livre e Esclarecido-TCLE, visto tratar-se de pesquisa realizada a partir de dados que serão coletados na base de dados em saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba-PR como Esaude, SIH e SIM. Concordam, igualmente, que essas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. Comprometem-se, igualmente, a fazer divulgação dessas informações coletadas somente de forma anônima.

Curitiba, 07 de Junho de 2016.



André Bernardi

CRM PR 24957

Cardiologista / Medicina Interna