

Milena Novaes Cardoso Curiati

**Metabolismo da lipoproteína de alta densidade (HDL) na insuficiência cardíaca
com fração de ejeção reduzida**

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

Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Mucio Tavares de
Oliveira Júnior

São Paulo

2023

Milena Novaes Cardoso Curiati

**Metabolismo da lipoproteína de alta densidade (HDL) na insuficiência cardíaca
com fração de ejeção reduzida**

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

Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Mucio Tavares de
Oliveira Júnior

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Curiati, Milena Novaes Cardoso

Metabolismo da lipoproteína de alta densidade (HDL) na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida / Milena Novaes Cardoso Curiati. -- São Paulo, 2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Mucio Tavares de Oliveira Júnior.

Descritores: 1. Insuficiência cardíaca sistólica
2. Lipoproteínas de alta densidade 3. HDL-colesterol
4. Cardiomiopatia dilatada 5. Antagonistas
adrenérgicos beta 6. Metabolismo de lipídeos

USP/FM/DBD-417/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: CURIATI, Milena Novaes Cardoso

Título: Metabolismo da lipoproteína de alta densidade (HDL) na insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida

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

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição _____
Julgamento _____

Prof. Dr. _____
Instituição _____
Julgamento _____

Prof. Dr. _____
Instituição _____
Julgamento _____

DEDICATÓRIA

Às minhas filhas Camila e Juliana, que vieram para tornar tudo melhor e mais doce, que trouxeram um sentido maior a minha vida e que transformam cada minuto em momentos únicos de amor.

Ao meu marido Paulo Antonio, que acredita nos meus sonhos, me incentiva e está comigo incondicionalmente em cada passo da construção da nossa história.

Aos meus amados irmãos Juliano, Gustavo e Marilza que estão comigo desde sempre, acreditando, me inspirando e me apoiando.

Ao meu pai Rubens Júlio e à minha mãe Regina, meus exemplos maiores de amor, força, sabedoria e dedicação, que constroem possibilidades infinitas em nossas vidas.

A toda minha enorme e querida família, dos meus avós aos meus sobrinhos, que são a base e o futuro da nossa história.

A Deus e a Nossa Senhora que abrem todos os caminhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos pacientes, seus acompanhantes e familiares que acreditaram e caminharam juntos comigo neste projeto.

A toda equipe do Hospital Santa Marcelina, do Laboratório de Metabolismo e Lípidos e da Pós-graduação do Instituto do Coração que dedicaram tempo e experiência neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Múcio Tavares de Oliveira Júnior, meu orientador, toda minha gratidão por sua dedicação, seu apoio e seus ensinamentos. Sua expertise, paciência e compromisso com a excelência são inspiradores.

À Ana Carolina de Rezende, sempre presente e gentil, tornando possíveis tantos detalhes desta caminhada.

À Dra. Ana Elisa Marabini, pelo incentivo e amizade que me ajudaram a iniciar e a seguir em frente.

À Dra. Fátima Rodrigues Freitas e à Dra. Priscila Oliveira de Carvalho, que com tanta sabedoria, generosidade e carinho me ensinaram e me acompanharam durante toda a construção desta conquista.

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira-Barretto, grande exemplo de profissionalismo e humanismo, que abre caminhos e possibilidades para tantos alunos, médicos e pesquisadores.

Ao Prof. Dr. Raul Maranhão pelas oportunidades e orientações. E a toda sua dedicada equipe.

Aos professores e doutores da banca de qualificação, de defesa e coautores do artigo por todas as críticas construtivas e sugestões valiosas.

Aos professores de toda minha vida, desde a primeira infância até o Doutorado, que me trouxeram a paixão pelo ensino.

Aos meus alunos, pacientes e amigos pelo incentivo ao aprendizado contínuo.

RESUMO

Curiati MNC. Metabolismo da lipoproteína de alta densidade (HDL) na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome resultante do comprometimento estrutural ou funcional do enchimento ventricular ou da ejeção de sangue. Recentemente, alterações no metabolismo das lipoproteínas têm sido alvos de investigação em pacientes com IC. Apesar das evidências de que baixa concentração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) está relacionada com pior prognóstico da IC, outros aspectos funcionais da HDL devem ser levados em consideração. **OBJETIVO:** O objetivo deste estudo foi avaliar os aspectos funcionais da HDL, como a transferência de lípides para HDL, em pacientes com IC de etiologias isquêmica e não isquêmicas com fração de ejeção reduzida, sintomáticos e de classes funcionais II e III segundo a New York Heart Association, comparando-se com pacientes portadores de coronariopatia sem disfunção ventricular e com pacientes hipertensos. **MÉTODOS:** Estudo prospectivo que selecionou 101 pacientes divididos em quatro grupos: (1) pacientes com IC de etiologia isquêmica (n=24); (2) pacientes com IC de etiologia não isquêmica (n=24); (3) pacientes com coronariopatia sem IC (n=26); e (4) grupo controle composto por indivíduos hipertensos, sem IC e sem coronariopatia (n= 27). Todos os pacientes com IC apresentavam fração de ejeção inferior a 40%. As transferências de colesterol não esterificado e colesterol esterificado para a HDL foram medidas por ensaio in vitro, utilizando uma nanoemulsão artificial doadora de lípides. Foram também determinados os lípides plasmáticos, o diâmetro da HDL, a concentração da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) e a atividade da paraoxonase 1 (PON1). **RESULTADOS:** A transferência de colesterol esterificado foi menor nos dois grupos de pacientes com IC, em comparação aos grupos sem IC ($p<0,05$). A transferência de colesterol não esterificado foi menor no grupo de IC não isquêmica em comparação aos outros três grupos. Em todos os pacientes avaliados, as transferências de colesterol, tanto esterificado quanto não esterificado, foram menores nos pacientes em uso de bloqueadores beta adrenérgicos (betabloqueadores) em relação aos não usuários dessa medicação ($p<0,01$); naqueles sob doses maiores de betabloqueadores as transferências de colesterol foram ainda menores do que naqueles sob doses menores ($p<0,001$). Nos pacientes com IC, a redução das transferências de colesterol observada nos dois grupos foi independente do uso de betabloqueadores. Concentrações de triglicérides e do colesterol de não-HDL foram menores no grupo IC não isquêmica em comparação ao grupo DAC ($p<0,05$). O diâmetro da HDL, a atividade da PON1 e a concentração de CETP foram semelhantes entre os grupos. **CONCLUSÕES:** O fato da transferência de colesterol esterificado para a HDL ter surgido como marcador da presença de IC de maneira independente da sua etiologia e a constatação dos efeitos dose-dependentes dos betabloqueadores nas transferências de colesterol sugerem que

defeitos no metabolismo da HDL podem estar envolvidos tanto na IC quanto em usuários de betabloqueadores.

Palavras-chaves: Insuficiência cardíaca sistólica. Lipoproteínas de alta densidade. HDL-colesterol. Cardiomiopatia dilatada. Antagonistas adrenérgicos beta. Metabolismo de lipídeos.

ABSTRACT

Curiati MNC. High-density lipoprotein (HDL) metabolism in heart failure with reduced ejection fraction [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

INTRODUCTION: Heart failure (HF) is a syndrome resulting from structural or functional impairment of ventricular filling or blood ejection. Recently, alterations in lipoprotein metabolism have been investigated in HF. Despite evidence that low concentration of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol is related to a worse prognosis in HF, other functional aspects of HDL should be taken into consideration.

OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate the functional aspects of HDL, such as lipid transfer, in patients with HF of ischemic and non-ischemic etiologies, symptomatic, with reduced ejection fraction and functional classes II and III according to the New York Heart Association, compared with patients with coronary artery disease without ventricular dysfunction and with hypertensive patients. **METHODS:** Prospective study that selected 101 patients who were divided into four groups: (1) patients with ischemic HF (n=24); (2) patients with non-ischemic HF (n=24); (3) patients with coronary artery disease without HF (n=26); and (4) control group of hypertensive individuals without HF and without coronary artery disease (n= 27). All the patients with HF had an ejection fraction of less than 40%. The transfer of unesterified and esterified cholesterol to HDL was measured by an *in vitro* assay using an artificial lipid donor nanoemulsion. Plasma lipids, HDL diameter, cholesterol ester transfer protein (CETP) concentration and paraoxonase 1 (PON1) activity were also determined. **RESULTS:** Esterified cholesterol transfer was lower in the HF patients compared to the non-HF ($p<0.05$). Unesterified cholesterol transfer was lower in the non-ischemic HF group compared to the other three groups. In all evaluated patients, the transfer of both cholesterols, esterified and unesterified, was lower in patients taking beta adrenergic blockers (beta-blockers) compared to non-users ($p<0.01$); in those taking higher doses of beta-blockers, the transfers of unesterified and esterified cholesterol was even lower than in those taking lower doses ($p<0.001$). In patients with HF, the reduction in cholesterol transfers observed in two groups was independent of the use of beta-blockers. Triglyceride and non-HDL cholesterol concentrations were lower in the non-ischemic HF group compared to the CAD group ($p<0.05$). HDL diameter, PON1 activity and CETP concentration were similar between the groups. **CONCLUSIONS:** The fact that transfer of esterified cholesterol to HDL has emerged as a marker of the presence of HF independently of its etiology and the finding of dose-dependent effects of beta-blockers on cholesterol transfer suggest that defects in HDL metabolism may be involved both in HF and in beta-blocker users.

Keywords: Heart failure systolic. High-density lipoprotein. HDL-cholesterol. Cardiomyopathy dilated. Adrenergic beta-antagonists. Lipid metabolism.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABCA1	transportador A1 cassete ligante de adenosina trifosfato
APO	apolipoproteína
ATP	adenosina trifosfato
BNP	peptídeo natriurético tipo B
CETP	proteína de transferência de colesterol éster
CF	classe funcional
DAC	doença arterial coronária
DCV	doenças cardiovasculares
DDVE	diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo
DMT2	diabetes mellitus tipo 2
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HbA _{1c}	hemoglobina glicada
HDL	lipoproteína de alta densidade
IC	insuficiência cardíaca
ICFEi	insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária
ICFEp	insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr	insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IL	interleucina
IMC	índice de massa corpórea
InCor-HCFMUSP	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LCAT	enzima lecitina-colesterol aciltransferase
LDL	lipoproteínas de baixa densidade
NT-proBNP	fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
NYHA	New York Heart Association

PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PEG	polietilenoglicol
PLTP	proteína de transferência de fosfolípidos
PON1	paraoxonase 1
SR-BI	receptores scavenger classe B tipo 1
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
VLDL	lipoproteína de densidade muito baixa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Metabolismo da lipoproteína de alta densidade (HDL)	28
Figura 2 – Esquema representativo da população de estudo	36
Figura 3 – Esquema representativo dos pacientes incluídos no estudo	41
Figura 4 – Transferência de colesterol esterificado para HDL em pacientes com IC (não isquêmica e isquêmica) e sem IC, com HAS ou DAC	49
Figura 5 – Transferência de colesterol não esterificado para HDL em pacientes com IC (não isquêmica e isquêmica) e sem IC, com HAS ou DAC	50
Figura 6 – Transferência de colesterol esterificado para HDL, dividido pelo uso de beta bloqueadores.....	52

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação funcional da insuficiência cardíaca (IC), segundo a New York Heart Association.....26

Quadro 2 – Definição de insuficiência cardíaca, de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização dos pacientes com IC, não isquêmica ou isquêmica, e dos pacientes sem IC, com HAS ou DAC	43
Tabela 2 – Descrição das classes medicamentosas utilizadas pelos pacientes com IC, não isquêmica ou isquêmica, e dos pacientes sem IC, com HAS ou DAC	45
Tabela 3 – Características antropométricas e dados clínicos, bioquímicos e ecocardiográficos dos pacientes com IC, não isquêmica ou isquêmica, e dos pacientes sem IC, com HAS ou DAC	47
Tabela 4 – Perfil glicêmico e lipídico dos pacientes com IC, não isquêmica ou isquêmica, e dos pacientes sem IC, com HAS ou DAC	48
Tabela 5 – Diâmetro da HDL, atividade da PON1, transferência de colesterol para HDL e concentração de CETP de pacientes com IC (não isquêmica e isquêmica) e sem IC, com HAS ou DAC	49
Tabela 6 – Correlação entre transferências de colesterol para HDL com parâmetros bioquímicos, ecocardiográficos e clínicos de pacientes com IC (não isquêmica e isquêmica) e sem IC, com HAS ou DAC	51
Tabela 7 – Associação do uso de betabloqueadores com HDL-c e outros parâmetros relacionados com a HDL de pacientes com IC (não isquêmica e isquêmica) e sem IC, com HAS ou DAC	53
Tabela 8 – Comparação das transferências de lípidos segundo grupos e uso de betabloqueadores ajustado pelo sexo.....	54
Tabela 9 – Parâmetros relacionados com a HDL dos pacientes com IC, divididos de acordo com o tratamento otimizado para a doença	54
Tabela 10 – Parâmetros relacionados com a HDL dos pacientes com IC, divididos pela classe funcional NYHA	55

LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

>	maior que
≥	maior ou igual a
<	menor que
bpm	batimentos por minuto
cm	centímetro
Kg/m ²	kilograma por metro quadrado
mg	miligrama
mg/dL	miligrama por decilitro
mm/Hg	milímetro de mercúrio
mL	mililitro
mL/min	mililitro por minuto
mL/m ²	mililitro por metro quadrado
mm	milímetro
mmol/L	milimoles por litro
mmol/mL	milimoles por mililitro
M	molar
ng/L	nanograma por litro
nm	nanômetro
nMol/mL	nanomoles por mililitro
pg/mL	picograma por mililitro
rpm	rotações por minuto
U/L	atividade catalítica enzimática por litro
Mm	micrômetro
µg	micrograma

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	25
2. OBJETIVOS	32
3. MÉTODOS	34
3.1 Casuística	34
3.1.1 Critérios de inclusão	34
3.1.2 Critérios de exclusão.....	35
3.2 Visita médica e coleta sangue.....	36
3.3 Determinações bioquímicas séricas.....	37
3.4 Determinação do diâmetro da partícula de HDL	37
3.5 Atividade da Paraoxonase 1 (PON1)	37
3.6 Transferência de colesterol de uma nanopartícula lipídica para a HDL	37
3.7 Determinação da concentração de CETP	38
3.8 Análise Estatística	38
4. RESULTADOS	41
4.1 Caracterização dos Pacientes	41
4.2 Exames bioquímicos	47
4.3 Análises funcionais da HDL	48
4.4 Correlações	50
4.5 Influência do uso dos betabloqueadores e da classificação funcional da IC no metabolismo da HDL	52
5. DISCUSSÃO	57
5.1 Perfil lipídico e aspectos funcionais da HDL	57
5.2 Análise da influência das medicações no metabolismo da HDL	60
5.3 Limitações do estudo	62
5.4 Considerações finais	62
6. CONCLUSÕES	64
7. REFERÊNCIAS	66
APÊNDICES	72
ANEXOS	75

1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa com sinais e sintomas que resultam de qualquer comprometimento estrutural ou funcional do enchimento ventricular ou da ejeção de sangue. ¹ Considerada via final comum das cardiopatias, a IC é problema crescente de saúde pública, com estimativa de 38 milhões de pacientes no mundo. ¹⁻⁵

As alterações hemodinâmicas comumente encontradas na IC envolvem resposta inadequada do débito cardíaco, elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica. ⁶ Além desse modelo hemodinâmico, entendemos a importância dos seguintes mecanismos na fisiopatologia da síndrome: ativação neuro-hormonal, ativação do sistema renina angiotensina aldosterona, remodelamento ventricular, fatores inflamatórios e pró trombóticos. ⁷⁻⁸

Marcadores como etiologia, classe funcional (CF) avaliada pela classificação da New York Heart Association (NYHA) (Quadro 1), ⁹ anemia, disfunção renal, ¹⁰⁻¹² fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (Quadro 2), diâmetros do ventrículo esquerdo e níveis séricos do peptídeo natriurético tipo B (BNP) ou do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) ¹³⁻¹⁶ já estão bem estabelecidos na avaliação, seguimento e prognóstico desta síndrome.

Quadro 1 – Classificação funcional da insuficiência cardíaca (IC), segundo a New York Heart Association.

Classe	Definição	Descrição geral
I	Ausência de sintomas.	Assintomático
II	Atividades físicas habituais causam sintomas.	Sintomas leves
III	Atividades físicas menos intensas que as habituais causam sintomas. Limitação importante, porém, confortável no repouso.	Sintomas moderados
IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso.	Sintomas graves

Fonte: Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. ⁹

Quadro 2 – Definição de insuficiência cardíaca, de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tipo de IC de acordo com a FEVE	Crítérios
ICFEr	FEVE $\leq 40\%$
IC com FE melhorada	FEVE anterior $\leq 40\%$ e uma medição de acompanhamento de FEVE $> 40\%$
ICFEi	FEVE 41%-49%
ICFEp	FEVE $\geq 50\%$

Fonte: Adaptado do 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. ¹

IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEi: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Recentemente, tem se discutido sobre o papel do perfil lipídico, tais como o a concentração do colesterol total e do colesterol presente nas lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicérides, no desenvolvimento da IC. Em um estudo de coorte composto por 1134 pacientes encaminhados para avaliação de transplante cardíaco e seguidos por cinco anos, foi mostrado que o colesterol total mais baixo é preditor independente de mortalidade ou de necessidade de transplante de urgência.¹⁷ Já em outro estudo, de coorte observacional, prontuários informatizados de 260 pacientes internados por IC descompensada foram analisados, mostrando que o colesterol de HDL (HDL-c) abaixo de 30mg/dL foi único preditor independente de morte hospitalar.¹⁸

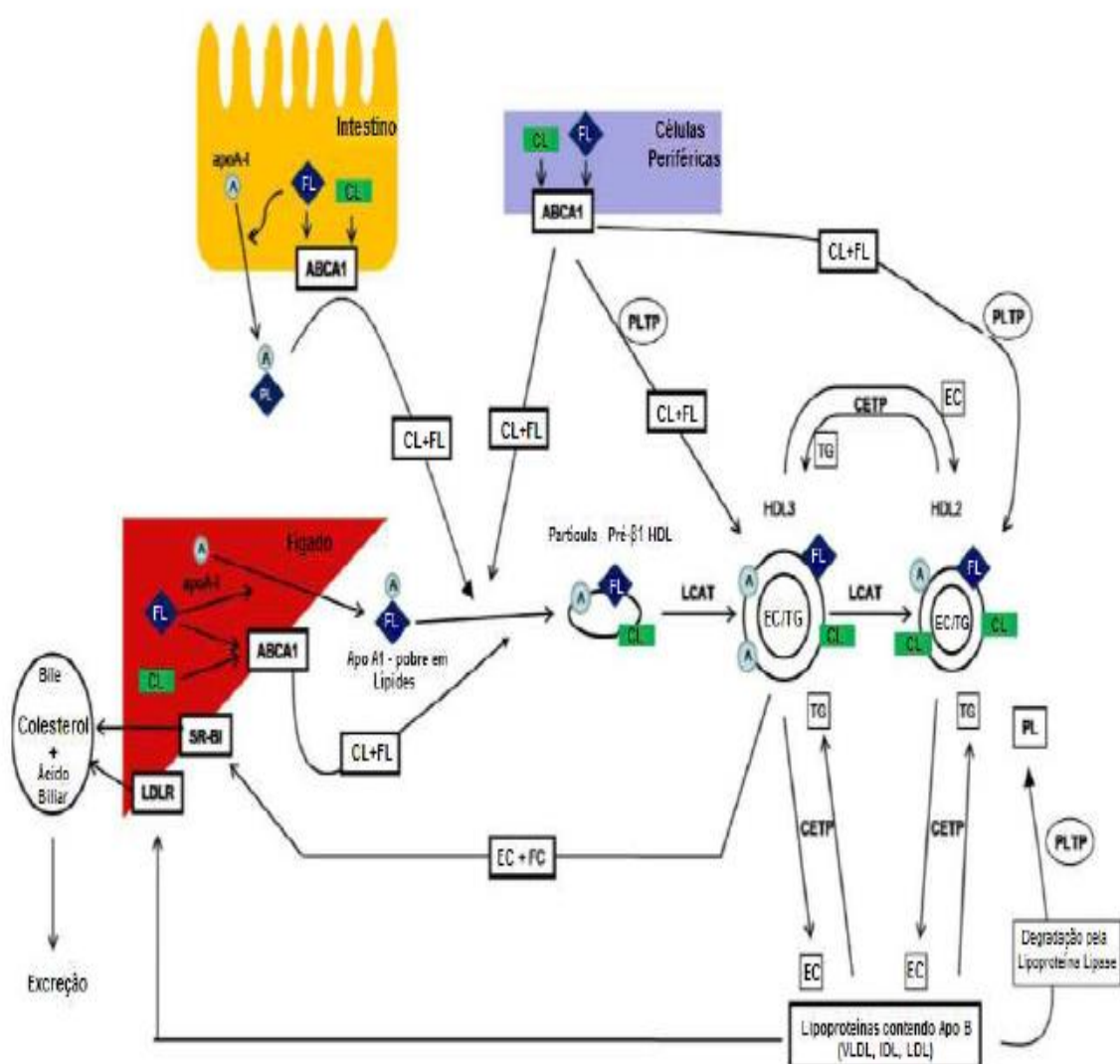
Para melhor elucidação da possível correlação das características do perfil lipídico com a IC, torna-se essencial apresentar alguns aspectos funcionais e do metabolismo das lipoproteínas.

As lipoproteínas são partículas compostas pela associação de lípidos com proteínas denominadas apolipoproteínas (apo), que permitem a solubilização e o transporte desses lípidos, geralmente hidrofóbicos, no meio aquoso plasmático.¹⁹⁻²¹ Elas se diferem pelo tamanho e pela constituição lipídica e proteica. Quanto maior a quantidade de proteínas, menor a quantidade de lípidos, conferindo maior densidade as partículas.²¹ Dentre as funções das lipoproteínas podemos destacar o transporte reverso do colesterol (Figura 1), processo pelo qual a HDL é responsável pela remoção de colesterol dos tecidos periféricos, incluindo o da íntima arterial, a fim de ser eliminado pelo fígado.²²

As partículas de HDL são formadas principalmente no fígado e no intestino, com o enriquecimento da apo A-I por colesterol não esterificado e fosfolípidos via o transportador A1 cassete ligante de adenosina trifosfato (ABCA1) presentes nas células dos tecidos periféricos, formando partículas de pré-beta HDL. Estas adquirem colesterol não esterificado e fosfolípidos da superfície das células de tecidos periféricos e de outras lipoproteínas ricas em triglicérides, se tornando as HDL3. A enzima lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), presente principalmente na HDL e que tem como co-fator a apo A-I, esterifica o colesterol, tornando-o colesterol esterificado, que então migra para o núcleo da lipoproteína, tornando-a uma partícula esférica, denominada HDL2. A HDL2 passa a adquirir mais lípidos da superfície celular via transportadores ABCA1. As partículas são eliminadas pelo fígado através

dos receptores scavenger classe B tipo 1 (SR-B1). Além disso, a HDL sofre constante remodelamento no compartimento vascular, recebendo ou doando lípides para outras lipoproteínas através de proteínas de transferências de lípides, denominadas proteína de transferência de colesterol éster (CETP) e proteína de transferência de fosfolípidos (PLTP).²³⁻²⁵

Figura 1 – Metabolismo da lipoproteína de alta densidade (HDL).



Fonte: Maranhão e Freitas.²²

Além do transporte reverso do colesterol, a HDL tem várias outras funções anti-aterogênicas, como antioxidante, anti-inflamatória, vasodilatadora, anti-apoptótica, antitrombótica e anti-infecciosa.²⁶ A função antioxidante pode ser explicada pela presença de enzimas antioxidantes, entre elas a paraoxonase 1 (PON1),²⁷ que hidrolisa ácidos graxos oxidados pelos fosfolípidos, prevenindo o acúmulo de lípidos oxidados nas lipoproteínas.²⁸⁻³¹ Já a atividade anti-inflamatória da HDL pode ser justificada pela diminuição da expressão de moléculas de adesão induzida por citocinas, e pela inibição à adesão de monócitos em células endoteliais,²³ atenuando a produção de interleucina-6 (IL-6) em células endoteliais expostas a estímulos pró-inflamatórios, tais como, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e endotoxina.³²

Considerando que a concentração baixa do HDL-c é fator de risco importante para doenças cardiovasculares (DCV), espera-se que concentrações mais elevadas deste colesterol possam favorecer as muitas habilidades protetoras dessa lipoproteína. Entretanto, aspectos funcionais da HDL podem ser independentes da concentração do seu colesterol. Estudos anteriores mostram baixa incidência de DCV, apesar da baixa concentração do HDL-c, o que pode talvez ser justificado por aspectos relacionados a troca lipídica entre as lipoproteínas, etapa fundamental no metabolismo da HDL e no transporte reverso do colesterol.²²

Considerando a importância de estudar os aspectos funcionais da HDL, o Laboratório de Metabolismo e Lípidos do Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP), desenvolveu uma metodologia para avaliar, simultaneamente e *in vitro*, as transferências para a HDL dos principais lípidos da circulação.³³ Nesse ensaio, uma nanopartícula artificial é usada como doadora de lípidos, marcados radioativamente. Após incubação da nanopartícula com o plasma, a HDL é separada por precipitação química das outras lipoproteínas e da nanopartícula artificial. A transferência de colesterol esterificado e não esterificado da nanopartícula para a fração HDL é avaliada, quantificando-se a radioatividade no sobrenadante.³³

Esta abordagem foi utilizada para investigar o metabolismo da HDL em diversas situações.³⁴⁻⁴³ Neste contexto, foi demonstrado que a transferência de colesterol não esterificado para a HDL está reduzida em pacientes com doença arterial coronária (DAC) precoce,⁴⁰ em pacientes submetidos a transplante cardíaco, onde há prevalência de doença coronária de evolução rápida,⁴¹ em pacientes com DAC e diabetes mellitus tipo 2,⁴² entre outras situações, sugerindo importância de

fenômenos ligados ao metabolismo da HDL e ao transporte reverso do colesterol como fatores pró-aterogênicos.

A transferência de colesterol para HDL foi avaliada em pacientes com IC de acordo com a CF da síndrome. Apesar de não ter se observado diferença nas transferências de colesterol entre as classes funcionais mais leves (I/II) em comparação as classes mais graves (III/IV), a concentração de CETP foi menor nos pacientes com classe III/IV. Assim, esses resultados mostraram que a concentração de CETP está associada com a IC de maior gravidade.⁴³

Apesar de alguns estudos terem mostrado que níveis mais baixos de HDL-c estão relacionados com pior prognóstico da IC, outros aspectos funcionais e metabólicos da HDL devem ser levados em consideração. A compreensão mais profunda destes aspectos pode ter implicações prognósticas e proporcionar descobertas de novas terapêuticas para IC, doença que ainda apresenta índices de morbidade e mortalidade elevados.^{5,44}

2. OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo foi explorar os aspectos funcionais da HDL, como diâmetro das partículas de HDL, atividade da PON1 e transferência de lípidos para HDL em pacientes com diagnóstico de IC com FEVE reduzida, sintomáticos e em CF II e III de acordo com a NYHA. Além disso, investigar se os indivíduos com IC de etiologia isquêmica diferiram da não isquêmica em relação aos parâmetros acima. Para tal, foram também realizadas comparações com pacientes com coronariopatia sem disfunção ventricular e com pacientes hipertensos sem coronariopatia e sem disfunção ventricular.

3. MÉTODOS

Este projeto foi submetido à análise da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP, tendo sido aprovado em 22 de fevereiro de 2018, conforme parecer número 2.506.257.

3.1 Casuística

Os pacientes foram selecionados no Serviço Ambulatorial do Hospital Santa Marcelina. Os pacientes foram informados sobre o objetivo do estudo, procedimentos e duração da pesquisa. Após todos os esclarecimentos, eles assinaram voluntariamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 1) aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os pacientes foram incluídos de maneira prospectiva, entre março de 2021 e março de 2023, e alocados em 4 grupos, conforme apresentado na Figura 2.

Os pacientes portadores de IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), ou seja <40%, sintomáticos CF II e III da NYHA foram separados de acordo com etiologia da síndrome, os de etiologia isquêmica e os de etiologia não-isquêmica (ou seja, de todas as outras origens). Para comparação, foram avaliados pacientes portadores de DAC sem disfunção sistólica e pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) sem IC e sem coronariopatia.

3.1.1 Critérios de inclusão:

- Idade acima de 18 anos;

a) Para os pacientes com IC:

- fração de ejeção <40% confirmada por ecocardiografia,

- CF NYHA II e III (limitação leve e limitação importante respectivamente, mas conforto no repouso).

b) Para pacientes com IC etiologia isquêmica:

- exame complementar que apresente alterações isquêmicas prévias ou anatômicas (ecocardiograma, cintilografia do miocárdio ou cineangiocoronariografia).

c) Para pacientes com IC etiologia não isquêmica:

- teste negativo para isquemia e/ou anatômico sem lesões coronarianas significativas (tronco de coronária esquerda >50%, demais coronárias >70%).

d) Para pacientes do grupo DAC:

- presença de lesões coronarianas significativas em, pelo menos, uma artéria (tronco de coronária esquerda >50% e/ou demais coronárias >70%) em cineangiocoronariografia ou angiotomografia;

- fração de ejeção >50% confirmada por ecocardiografia.

e) Para pacientes do grupo HAS:

- diagnóstico de HAS estágio I, II ou III;

- fração de ejeção >50% confirmada por ecocardiografia;

- teste negativo para isquemia e/ou anatômico sem lesões coronarianas significativas (tronco de coronária esquerda >50%, demais coronárias >70%).

3.1.2 Critérios de exclusão:

- Neoplasias;

- Presença de caquexia e/ou anorexia importante (IMC <18 Kg/m²);

- Doenças com processos infiltrativos;

- Insuficiência renal (clearance de creatinina menor que 30 ml/min);

- Insuficiência hepática;

- Disfunção da tireoide;

- Cirurgia recente (procedimento moderado a altamente invasivo);

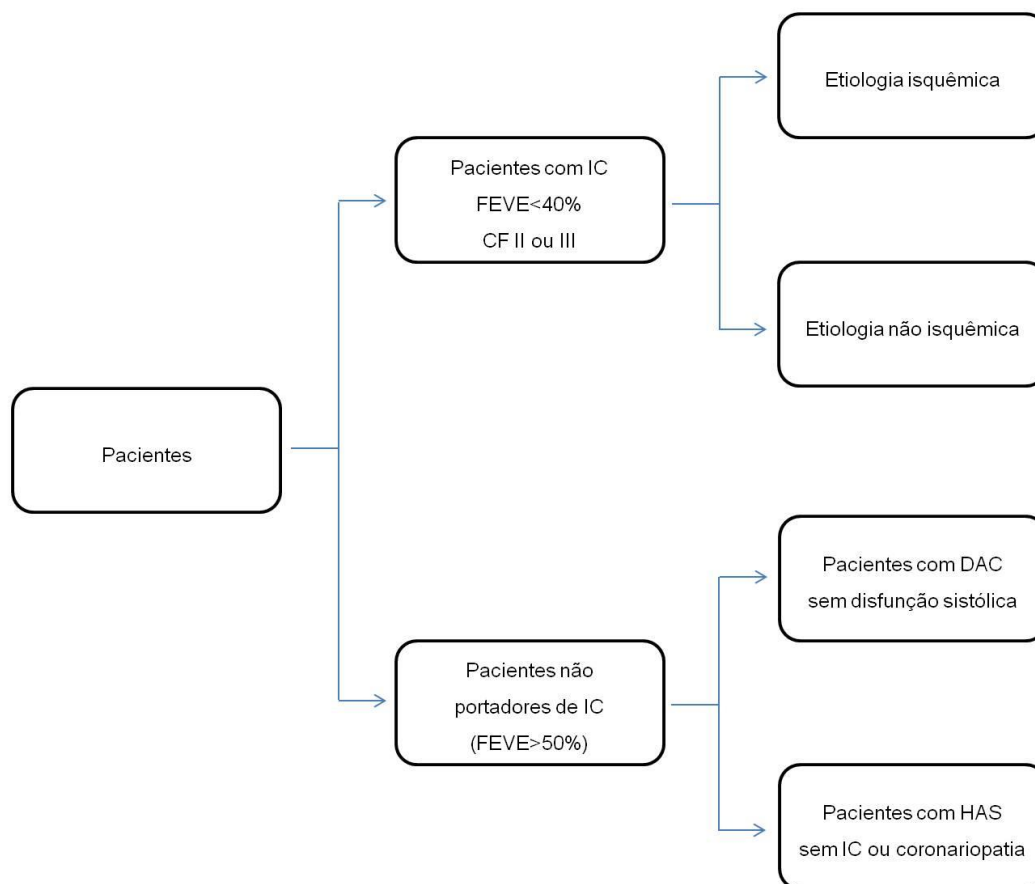
- Diabetes mellitus dependente de insulina;

- Uso de droga vasoativa na triagem;

- Eventos recentes por DCV aguda (no período de 90 dias antes ou durante a triagem), incluindo síndrome coronariana aguda, AVC isquêmico, revascularização coronariana cirúrgica ou percutânea, revascularização arterial periférica, endarterectomia de carótida ou angioplastia de carótida;

- Angina estável no período de 90 dias antes ou durante a triagem.

Figura 2 – Esquema representativo da população de estudo.



3.2 Visita médica e coleta de sangue

Na primeira visita médica, foram coletados os seguintes dados: peso, altura, circunferência de quadril e de cintura, pressão arterial e frequência cardíaca, medicações em uso e informações sobre os fatores de risco (Ficha do Paciente, ANEXO 2). Os dados de FEVE e diâmetro do ventrículo esquerdo foram obtidos no prontuário no mais recente exame de ecocardiograma do paciente. Nesta visita, foi suspenso o uso de medicamentos hipolipemiantes (estatinas e fibratos) por um período de 30 dias, antes da coleta de sangue.

As coletas de sangue foram realizadas após jejum de 12h, no Hospital Santa Marcelina por profissional habilitado. Os tubos de sangue foram transportados, de maneira adequada, para o Laboratório de Metabolismo e Lípidos (InCor-HCFMUSP), onde foi centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos para separação do plasma e do soro, armazenados em freezer -80°C, para posteriores análises.

3.3 Determinações bioquímicas séricas

As determinações bioquímicas séricas de BNP, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides, glicose, hemoglobina glicada, hemograma foram realizadas no Hospital Santa Marcelina.

3.4 Determinação do diâmetro da partícula de HDL

Em 500 μ L de plasma fresco, a HDL foi separada das lipoproteínas que contêm apo B por meio da adição de 500 μ L de polietilenoglicol (PEG 8000), e posteriormente homogeneizadas vigorosamente durante 30 segundos e posteriormente centrifugadas a 5.000 rpm durante 10 minutos. Quinhentos μ L do sobrenadante contendo HDL foram adicionados a 1.500 μ L de solução salina 10mmol/L e, em seguida, passada em filtro 0,22 μ m de diâmetro.

O diâmetro da HDL foi mensurado por espalhamento dinâmico de luz (Zetasizer Nano-ZS, Malvern, Reino Unido) em ângulo de 90° e 658nm, e expresso pelo resultado médio obtidos em 10 corridas de 1 minuto cada.⁴⁵

3.5 Atividade da paraoxonase 1 (PON1)

A atividade da PON1 foi medida pela adição de 500 μ L de tampão Tris-HCl 0,1M e pH 8,05, contendo 2mmol/L de CaCl₂ e 1,1mmol/L de paraoxon (Sigma-Aldrich, St Louis, EUA) a 25 μ L de soro de cada paciente. Em seguida, foram pipetados 200 μ L da mistura (tampão+soro) em placa de 96 poços com fundo chato, em duplicata. Foram feitas 6 leituras em intervalos de 1 minuto cada, em comprimento de onda de 405nm e temperatura de 37°C (Multilabel Reader Victor TMX3, PerkinElmer, Massachusetts, EUA). O resultado foi obtido multiplicando-se a média da variação das absorbâncias pelo fator 1163,43nMol/mL⁻¹.^{46,47}

3.6 Transferência de colesterol de uma nanopartícula lipídica para a HDL

O ensaio *in vitro* de transferência de lípidos foi realizado utilizando-se uma nanopartícula lipídica artificial preparada segundo a técnica modificada por Maranhão e colaboradores (1993).⁴⁸

Para a produção da nanopartícula lipídica, em um frasco, foram pipetados 40mg de fosfatidilcolina, 20mg de oleato de colesterol, 1mg de trioleína e 0,5mg de colesterol. Posteriormente, foram adicionados à mistura os isótopos ^{14}C -colesterol esterificado e ^3H -colesterol não esterificado. Após a adição de 10mL de tampão Tris-HCl 0,01M, pH 8,0, a mistura de lípidos foi emulsificada por irradiação ultra-sônica, utilizando-se equipamento Branson, modelo 450A (Arruda Ultra-Som, São Paulo, Brasil) potência 125 watts, durante 3 horas, sob atmosfera de nitrogênio, com temperatura variando entre 51 a 55°C. A solução lipídica foi purificada em duas etapas de ultracentrifugação Beckman Coulter Life Sciences, Indiana, EUA) com ajuste da densidade com brometo de potássio. Após a segunda centrifugação, a nanopartícula lipídica foi recuperada do topo do tubo por aspiração. O excesso de KBr foi removido por diálise, em tampão Tris-HCl. Finalmente, a nanopartícula foi esterilizada por filtração em membrana Milipore de 0,22 μm sob fluxo laminar e armazenada a 4°C para uso em até 15 dias.

O ensaio de transferência de lípidos para HDL foi realizado segundo descrito por Lo Prete e colaboradores.³³ Uma alíquota de 200 μL de plasma foi incubada com 50 μL da nanopartícula marcada com os lípidos radioativos acima mencionados, a 37°C, sob agitação, durante 1 hora. Então, foram adicionados 250 μL de solução precipitante (0,2% dextran/0,3 mol/L MgCl_2) seguida de agitação por 30 segundos e centrifugação por 10 minutos a 3.000 rpm. No sobrenadante, que contém a HDL, foi contada a radioatividade em contador de cintilação líquida (Hidex, Turku, Finlândia), que corresponde à transferência de colesterol da nanopartícula para a HDL dos participantes. A percentagem de transferência de cada um dos lípidos radioativos foi calculada, considerando como 100% a radioatividade total utilizada na incubação.

3.7 Determinação da concentração de CETP

A concentração de CETP foi determinada pelo ensaio de imunoabsorção enzimática utilizando-se kit comercial (método ELISA, Cloud-clone Corp, Katy, EUA).

3.8 Análise Estatística

Para realização das análises foi utilizado o *software* IBM-SPSS *for Windows* versão 22.0 e para tabulação dos dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel 2013.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade de distribuição. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

Os parâmetros quantitativos, descritos como média \pm desvio padrão, foram ajustados pelo sexo com uso de modelos lineares e comparados entre os grupos por análises de variâncias (ANOVA) seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni.⁴⁹ Apenas os dados de BNP foram comparados entre os grupos com uso de modelos lineares generalizados com distribuição gama e função de ligação identidade.⁵⁰

Os parâmetros qualitativos foram descritos como frequências absolutas e relativas e analisados pelo teste qui-quadrado (χ^2) ou testes da razão de verossimilhanças.

Foram analisadas as correlações entre os dados de transferências de colesterol com parâmetros cardiovasculares e clínicos.

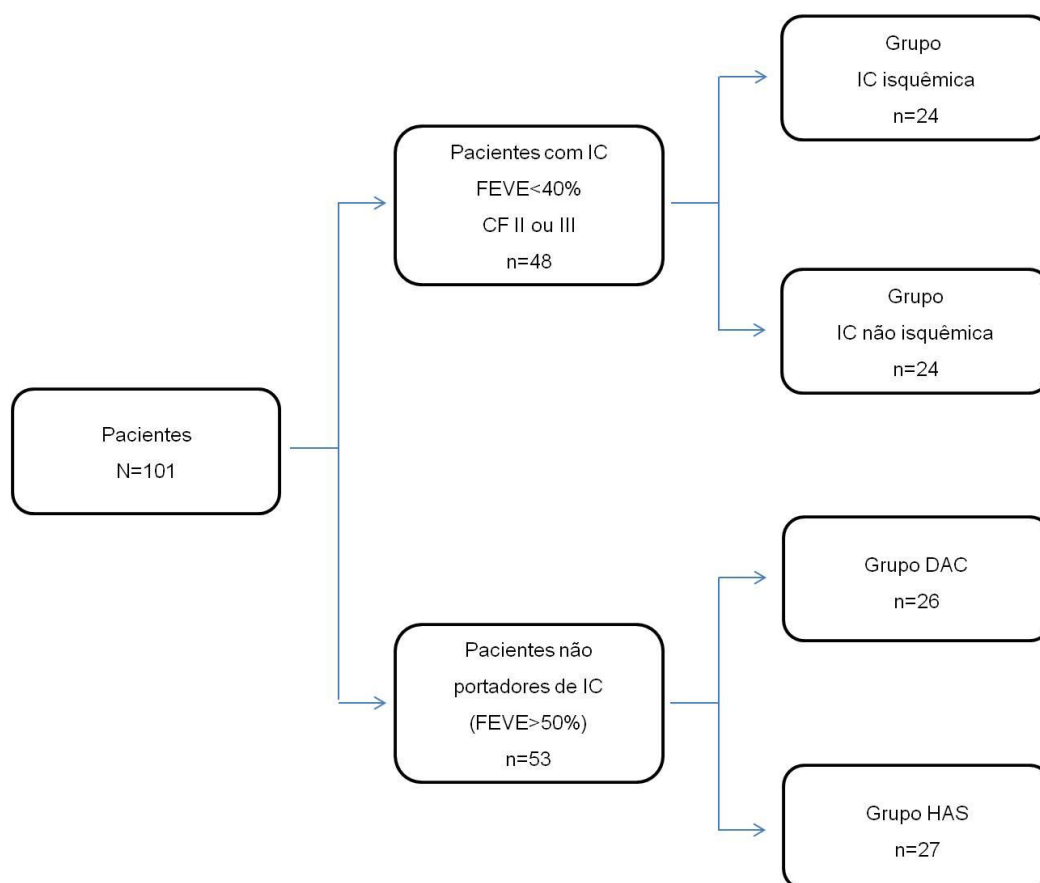
Os parâmetros funcionais da HDL, de todos os pacientes, também foram analisados segundo o uso bloqueadores beta-adrenérgicos (betabloqueadores) e de dose alta de betabloqueadores, avaliados pelo teste *t*-Student não pareado.⁵¹

4. RESULTADOS

4.1 Caracterização dos pacientes

Foram incluídos 101 pacientes, alocados em 4 grupos e considerando a presença de ICFer, etiologia da IC, presença de DAC ou HAS, conforme o esquema mostrado na Figura 3.

Figura 3 – Esquema representativo dos pacientes incluídos no estudo.



Divisão dos pacientes em quatro grupos: IC isquêmica (n=24), IC não isquêmica (n=26), DAC (n=26) e HAS (n= 27). FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC, insuficiência cardíaca; CF, classe funcional II ou III da classificação da New York Heart Association; DAC, doença arterial coronária; HAS, hipertensão arterial sistêmica.

As características clínicas dos 101 pacientes incluídos no estudo estão apresentadas na Tabela 1. A distribuição da idade dos pacientes foi semelhante, com média de 63 anos (55-71). Entretanto, a distribuição dos sexos foi diferente entre os grupos, devido à maior quantidade de mulheres no grupo HAS, apesar da predominância do estudo ser do sexo masculino (63,4%). Essa diferença foi corrigida nas análises estatísticas dos dados com uso de modelos lineares.

Dos 48 pacientes com IC 50% tinham etiologia isquêmica e 50% não isquêmica. As etiologias não isquêmicas da IC foram idiopática (41,7%), chagásica (20,8%), hipertensiva (16,7%) e outras (20,8%), como alcoólica, valvar, taquicardiomiopatia e cardiotoxicidade (Tabela 1).

Dos fatores de risco para DCV analisados, apenas a presença de dislipidemia mostrou-se diferente entre os grupos, sendo maior a frequência nos grupos IC isquêmica e DAC ($p=0,002$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Caracterização dos pacientes com IC, não isquêmica ou isquêmica, e dos pacientes sem IC, com HAS ou DAC.

	Sem IC HAS (n=27)	Sem IC DAC (n=26)	IC não- isquêmica (n=24)	IC isquêmica (n=24)	Valor de <i>p</i>
Idade (anos)	60±9	63±12	64±14	64±9	0,652
Sexo, n (%)					<0,001
Masculino	8 (29,6)	17 (65,4)	20 (83,3)	19 (79,2)	
Feminino	19 (70,4)	9 (34,6)	4 (16,7)	5 (20,8)	
Etnia, n (%)					0,298
Branca	16 (59,3)	18 (69,2)	15 (62,5)	17 (70,8)	
Parda	6 (22,2)	6 (23,1)	4 (16,7)	1 (4,2)	
Negra	5 (18,5)	2 (7,7)	5 (20,8)	6 (25,0)	
DAC, n (%)	0 (0)	26 (100)	0 (0)	24 (100)	<0,001
HAS, n (%)	27 (100)	24 (92,3)	12 (50)	22 (91,7)	<0,001 ^e
DM, n (%)	5 (18,5)	8 (30,8)	8 (33,3)	10 (41,7)	0,345
DLP, n (%)	6 (22,2)	14 (53,8)	4 (16,7)	14 (58,3)	0,002
Tabagismo, n (%)	6 (22,2)	7 (26,9)	3 (12,5)	4 (16,7)	0,589 ^e
Sedentarismo, n (%)	24 (88,9)	24 (92,3)	20 (83,3)	23 (95,8)	0,504 ^e
Etiologia IC, n (%)					<0,001
Isquêmica			0 (0)	24 (100)	
Idiopática			10 (41,7)	0 (0)	
Chagásica			5 (20,8)	0 (0)	
Hipertensiva			4 (16,7)	0 (0)	
Outras			5 (20,8)	0 (0)	
Classificação da IC, n (%) ^o					0,525
NYHA II			16 (66,7)	18 (75)	
NYHA III			8 (33,3)	6 (25)	

Variável quantitativa expressa em média±desvio padrão, utilizando teste ANOVA. Distribuição de frequência expressa em números brutos e percentagem (%), usando teste χ^2 . ^e Teste da razão de verossimilhanças. ^o de acordo com a New York Heart Association (NYHA). IC: insuficiência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronária; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia.

A Tabela 2 mostra as classes medicamentosas utilizadas pelos pacientes. Em relação ao uso dos medicamentos, foi analisado o uso de betabloqueadores em todos os pacientes incluídos no estudo e o tratamento otimizado apenas nos pacientes com IC. Procuramos avaliar assim, a influência do uso de betabloqueadores e do tratamento otimizado na IC sob o metabolismo da HDL.

O uso de betabloqueadores nos quatro grupos de pacientes, sua dose diária e a separação por dose alta, também pode ser observada na Tabela 2. Foi considerada alta dose de betabloqueadores as seguintes doses diárias (igual ou superior): carvedilol 25mg; atenolol 50mg; succinato de metoprolol 75mg; propranolol 80mg; bisoprolol 5mg.

O tratamento otimizado estava presente em 47,9% dos pacientes com IC (58,3% para o grupo IC isquêmica e 37,5% para o grupo IC não isquêmica (Tabela 2). Foi considerado tratamento otimizado para IC o uso das seguintes medicações, com suas respectivas doses diárias (igual ou superior): carvedilol 25mg; enalapril 20mg ou hidralazina 150mg e mononitrato de isossorbida 60mg ou sacubitril valsartana 194mg/206mg; espironolactona 25mg.

Tabela 2 – Descrição das classes medicamentosas utilizadas pelos pacientes com IC, não isquêmica ou isquêmica, e dos pacientes sem IC, com HAS ou DAC.

	Sem IC HAS (n=27)	Sem IC DAC (n=26)	IC não- isquêmica (n=24)	IC isquêmica (n=24)	Valor de p
Betabloqueador	8 (29,6)	22 (84,6)	23 (95,8)	23 (95,8)	<0,001
Dose alta de betabloqueador	3 (11,1)	11 (42,3)	19 (79,2)	17 (70,8)	<0,001
BRA	12 (44,4)	7 (26,9)	8 (33,3)	5 (20,8)	0,303
IECA	11 (40,7)	11 (42,3)	10 (41,7)	14 (58,3)	0,554
MRA	4 (14,8)	3 (11,5)	18 (75,0)	14 (58,3)	<0,001
Diurético de alça	0 (0)	2 (7,7)	18 (75,0)	15 (62,5)	<0,001
Tiazídico	11 (40,7)	4 (15,4)	3 (12,5)	3 (12,5)	0,041 ^e
Mononitrato de isossorbida	1 (3,7)	2 (7,7)	6 (25,0)	6 (25,0)	0,042 ^e
Hidralazina	2 (7,4)	2 (7,7)	6 (25)	4 (16,7)	0,230 ^e
Sacubitril/Valsartana	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)	0 (0)	0,406 ^e
Digitálico	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)	0 (0)	0,406 ^e
AAS	1 (3,7)	25 (96,2)	5 (20,8)	22 (91,7)	<0,001
Bloqueador dos canais de cálcio	7 (25,9)	9 (34,6)	0 (0)	1 (4,2)	<0,001 ^e
Agonista adrenérgico	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,406 ^e
Tratamento otimizado IC			14 (58,3)	9 (37,5)	0,149

Distribuição de frequência expressa em números brutos e percentagem (%), usando teste χ^2 . ^e Teste da razão de verossimilhanças. IC: insuficiência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronária; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; MRA: antagonistas dos receptores de aldosterona; AAS: ácido acetilsalicílico.

As características antropométricas, parâmetros cardiovasculares, BNP e medidas ecocardiográficas estão apresentados na Tabela 3. Como era de se esperar, a concentração de BNP foi maior nos dois grupos com IC em comparação aos grupos sem IC ($p < 0,001$).

A FEVE e o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) diferiram entre grupos com IC e sem IC ($p < 0,001$), sendo FEVE menor e DDVE maior nos dois grupos de pacientes com IC.

A frequência cardíaca (FC) e a circunferência de cintura (CC) apesar de terem apresentado diferenças entre os grupos, não foi possível identificar entre quais grupos ocorreram as diferenças ($p > 0,05$).

A pressão arterial diastólica (PAD) foi maior no grupo HAS que nos demais grupos ($p < 0,05$).

A circunferência de quadril (CQ) foi maior no grupo HAS, em comparação aos outros grupos ($p < 0,01$).

Pressão arterial sistólica (PAS), circunferência de cintura (CC) e índice de massa corpórea (IMC) não diferiram entre os grupos, apesar da média do IMC no grupo HAS ser de 33 e a dos demais grupos estar entre 28 e 29 ($p = 0,052$).

Vale ressaltar que não houve nenhuma diferença entre os grupos IC isquêmica e não isquêmica, em nenhum destes parâmetros (Tabela 3).

Tabela 3 – Características antropométricas e dados clínicos, bioquímicos e ecocardiográficos dos pacientes com IC, não isquêmica ou isquêmica, e dos pacientes sem IC, com HAS ou DAC.

	Sem IC HAS (n=27)	Sem IC DAC (n=26)	IC não-isquêmica (n=24)	IC isquêmica (n=24)	Valor de p^{Ω}
BNP (pg/mL)	5,0 (5,0-30,3)	19,0 (5,0-49,4)*	240,3 (121,5-542,9)***###	104,6 (38,0-255,6)***###	<0,001 [∞]
FEVE (%)	63,4±5,1	60,8±6,6	32,3±5,4***###	33,9±4,2***###	<0,001
DDVE (mm)	46,0±5,3	48,5±5,5	62,2±7,5***###	63,0±9,6***###	<0,001
FC (bpm)	68±13	65±10	75±17	66±9	0,007 ^α
PAD (mm/hg)	84±14	73±13*	69±13**	73±11*	0,009
PAS (mm/hg)	138±23	128±27	120±18	122±16	0,084
CC (cm)	106,1±10,3	96,5±12,5	102,0±14,2	100,6±17,0	0,035 ^α
CQ (cm)	112,0±10,9	101,7±10,2**	104,4±9,3	104,8±12	0,019
IMC (kg/m ²)	33,0±5,0	28,3±4,3	28,4±4,8	29,2±6,4	0,052

Dados expressos pela média±desvio padrão, utilizando teste ANOVA, seguido de pós-teste de Bonferroni. [∞] Valores de BNP expressos em mediana (25%-75%), utilizando modelos lineares generalizados com distribuição gama e função de ligação identidade. ^Ω Valores ajustados pelo sexo. ^α diferença não significativa no pós-teste de Bonferroni. IC: insuficiência cardíaca; HAS: hipertensão arterial; DAC: doença arterial coronária; BNP: peptídeo natriurético tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; IMC: índice de massa corporal. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ e *** $p<0,001$ versus HAS; ## $p<0,01$ e ### $p<0,001$ versus DAC.

4.2 Exames bioquímicos

Os perfis glicêmico e lipídico estão apresentados na Tabela 4. As concentrações de não-HDL-c e triglicérides foram maiores no grupo DAC do que no grupo IC não isquêmica ($p<0,05$). Por outro lado, HDL-c, LDL-c, colesterol total, glicemia e hemoglobina glicada não foram diferentes entre os grupos.

Tabela 4 – Perfil glicêmico e lipídico dos pacientes com IC, não isquêmica ou isquêmica, e dos pacientes sem IC, com HAS ou DAC.

	Sem IC HAS (n=27)	Sem IC DAC (n=26)	IC não- isquêmica (n=24)	IC isquêmica (n=24)	Valor de p^{Ω}
Glicemia (mg/dL)	128±60	114±35	103±21	124±51	0,218
HbA _{1c} (%)	6,6±1,7	6,5±1,9	6,8±2,1	7,1±2,5	0,573
Triglicérides (mg/dL)	173±93	170±58	122±64 [#]	140±54	0,023
Colesterol (mg/dL)					
Total	206±40	195±48	179±50	182±32	0,085
LDL	126±39	121±48	111±43	114±31	0,270
Não-HDL	160±39	155±49	135±48 [#]	142±33	0,031
HDL	46±13	39±10	44±8	40±9	0,209

Dados expressos pela média±desvio padrão, utilizando teste ANOVA seguido de pós-teste de Bonferroni. ^Ω Valores ajustados pelo sexo. IC: insuficiência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronária; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; LDL: lipoproteína de densidade baixa; HDL: lipoproteína de densidade alta. [#] $p < 0,05$ versus DAC.

4.3 Aspectos funcionais da HDL

Os parâmetros relacionados ao metabolismo da HDL estão apresentados na Tabela 5 e Figuras 4 e 5. A transferência de colesterol esterificado para HDL foi menor nos grupos IC isquêmica ($p < 0,001$) e IC não isquêmica ($p < 0,05$) em comparação aos grupos HAS e DAC. A transferência de colesterol não esterificado foi menor no grupo IC não isquêmica que nos demais grupos ($p < 0,05$ versus IC isquêmica e $p < 0,001$ versus HAS e DAC).

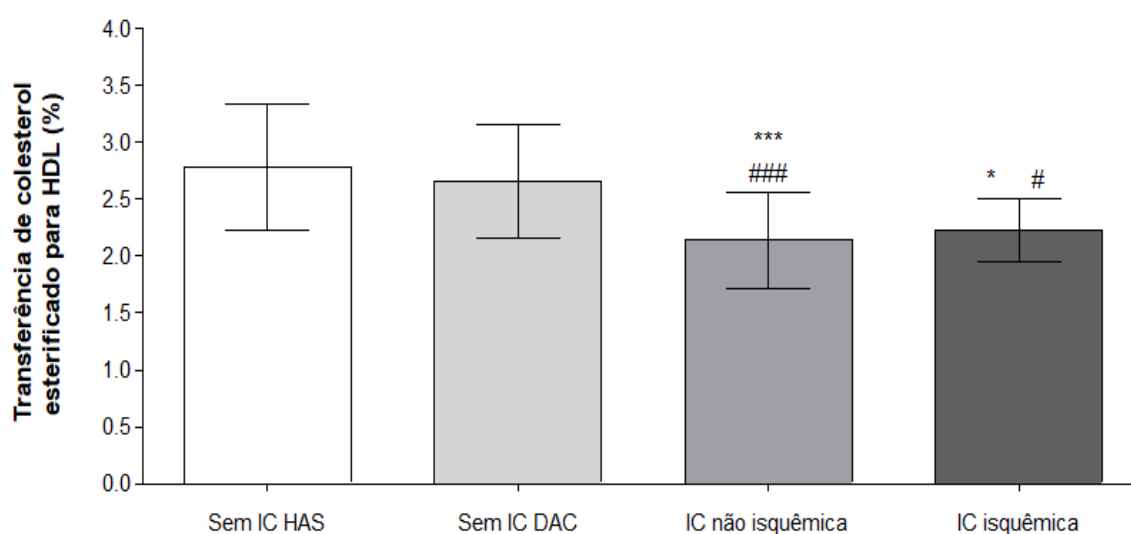
O diâmetro da HDL, atividade da PON1, e concentração de CETP não apresentaram diferença entre os grupos.

Tabela 5 – Diâmetro da HDL, atividade da PON1, transferência de colesterol para HDL e concentração de CETP de pacientes com IC (não isquêmica e isquêmica) e sem IC, com HAS ou DAC.

	Sem IC HAS (n=27)	Sem IC DAC (n=26)	IC não- isquêmica (n=24)	IC isquêmica (n=24)	Valor de p^{Ω}
Diâmetro da HDL (nm)	9,11±0,41	9,03±0,69	9,13±0,33	9,14±0,35	0,792
Atividade da PON1 (U/L)	62,9±39,8	51,7±27,7	56,6±47,0	46,4±30,2	0,709
Concentração de CETP (µg/mL)	0,60±0,44	0,37±0,18	0,60±0,28	0,58±0,31	0,104
Transferência para HDL (%)					
Colesterol esterificado	2,78±0,55	2,66±0,5	2,14±0,42***###	2,23±0,28*#	<0,001
Colesterol não esterificado	5,85±0,71	5,55±0,7	4,80±0,61***###	5,00±0,57+	<0,001

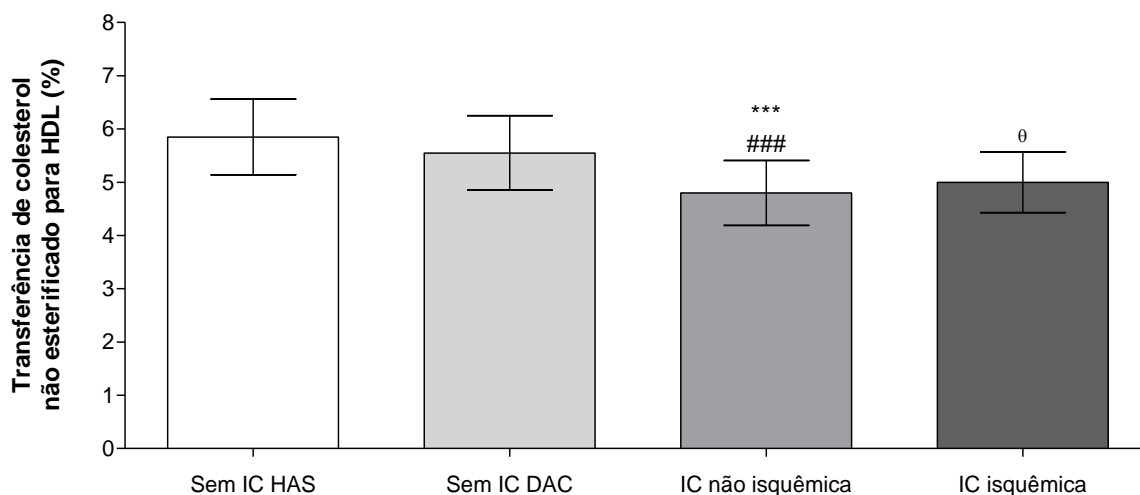
Dados expressos pela média±desvio padrão utilizando teste ANOVA, seguido de pós-teste de Bonferroni. Ω Valores ajustados pelo sexo. IC: insuficiência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronária; HDL: lipoproteína de densidade alta; CETP: proteína de transferência de colesterol esterificado; PON1: paraoxonase 1. * $p<0,05$ e *** $p<0,001$ versus HAS; # $p<0,05$ e ### $p<0,001$ versus DAC; + $p<0,05$ versus IC não-isquêmica.

Figura 4 – Transferência de colesterol esterificado para HDL em pacientes com IC (não isquêmica e isquêmica) e sem IC, com HAS ou DAC.



Dados expressos pela média±desvio padrão utilizando teste ANOVA, seguido de pós-teste de Bonferroni. Valores ajustados pelo sexo. IC: insuficiência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronária; HDL: lipoproteína de densidade alta. * $p<0,05$ e *** $p<0,001$ versus HAS; # $p<0,05$ e ### $p<0,001$ versus DAC.

Figura 5 – Transferência de colesterol não esterificado para HDL em pacientes com IC (não isquêmica e isquêmica) e sem IC, com HAS ou DAC.



Dados expressos pela média±desvio padrão utilizando teste ANOVA, seguido de pós-teste de Bonferroni. Valores ajustados pelo sexo. IC: insuficiência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronária; HDL: lipoproteína de densidade alta. *** $p < 0,001$ versus HAS; ### $p < 0,001$ versus DAC; ^θ $p < 0,05$ versus IC não-isquêmica.

4.4 Correlações

As análises de correlação também foram realizadas em todos os grupos de pacientes. As correlações mais importantes foram as correlações positivas das transferências de colesterol para HDL com FEVE, PAD, PAS e IMC ($p < 0,05$) e as correlações negativas com BNP ($p < 0,001$) e DDVE ($p < 0,05$), conforme mostrado na Tabela 6.

Tabela 6 – Correlação entre transferências de colesterol para HDL com parâmetros bioquímicos, ecocardiográficos e clínicos de pacientes com IC (não isquêmica e isquêmica) e sem IC, com HAS ou DAC.

Correlação		Transferência de colesterol esterificado	Transferência de colesterol não esterificado
BNP (pg/mL)*	r	-0,547	-0,554
	p	<0,001	<0,001
FEVE (%)	r	0,485	0,482
	p	<0,001	<0,001
DDVE (mm)	r	-0,337	-0,372
	p	0,001	<0,001
PAD (mmHg)	r	0,276	0,251
	p	0,006	0,012
PAS (mmHg)	r	0,337	0,310
	p	0,001	0,002
IMC (kg/m ²)	r	0,247	0,235
	p	0,013	0,018

Correlação de Pearson, *Correlação de Spearman.

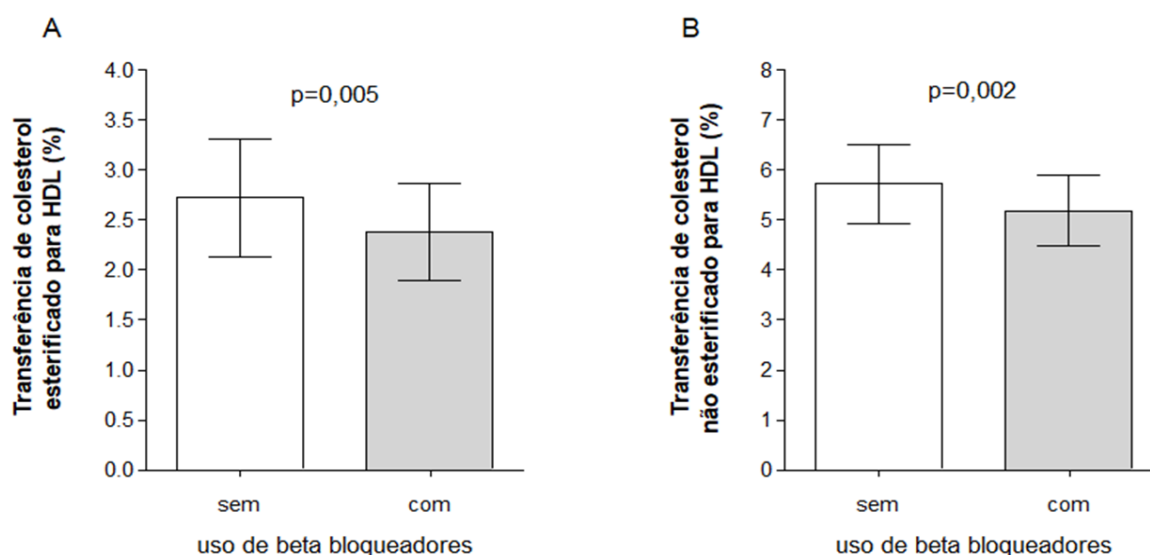
BNP: peptídeo natriurético tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDV: diâmetro diastólico ventrículo esquerdo; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; IMC: índice de massa corporal.

4.5 Influência do uso dos betabloqueadores e da classificação funcional da IC no metabolismo da HDL

A Figura 6 e a Tabela 7 mostram a associação do uso de betabloqueadores nos parâmetros relacionadas à HDL. Foram feitas duas análises estatísticas, nas quais todos os pacientes do estudo foram divididos em dois grupos: os que usam e os que não usam betabloqueadores (análise 1), e dos que estão em uso, se dose alta ou não (análise 2), conforme descrito anteriormente (vide página 44).

Tanto para uso de betabloqueadores quanto para dose alta desta medicação, HDL-c, diâmetro da HDL, atividade da PON1, CETP não apresentaram diferença entre os dois grupos. Entretanto, as transferências de colesterol esterificado e de colesterol não esterificado para HDL foram menores tanto nos pacientes em uso de betabloqueador (Figura 6, Tabela 7), quanto naqueles com dose alta dessa medicação (Tabela 7).

Figura 6 – Transferências de colesterol esterificado e de colesterol não esterificado para HDL, dividido pelo uso de betabloqueadores.



Dados expressos pela média±desvio padrão utilizando teste *t*-Student não pareado. HDL: lipoproteína de densidade alta.

Tabela 7 – Associação do uso de betabloqueadores com HDL-c e outros parâmetros relacionados com a HDL de pacientes com IC (não isquêmica e isquêmica) e sem IC, com HAS ou DAC.

	Betabloqueadores		Valor de <i>p</i>	Dose alta dos Betabloqueadores		Valor de <i>p</i>
	Não	Sim		Não	Sim	
	(n=25)	(n=76)		(n=51)	(n=50)	
HDL-c (mg/dL)	43±12	42±10	0,610	43±11	41±10	0,292
Diâmetro da HDL (nm)	8,95±0,67	9,15±0,36	0,053	9,07±0,58	9,13±0,32	0,546
Atividade da PON1 (U/L)	51,2±36,2	55,8±37,3	0,587	56,3±37,0	52,9±37,1	0,640
CETP massa (µg/mL)	0,61±0,40	0,52±0,3	0,314	0,61±0,37	0,47±0,27	0,069
Transferência lipídica para HDL (%)						
Colesterol esterificado	2,72±0,59	2,38±0,48	0,005	2,66±0,58	2,27±0,37	<0,001
Colesterol não esterificado	5,72±0,80	5,19±0,72	0,002	5,58±0,83	5,06±0,61	<0,001

Dados expressos pela média±desvio padrão utilizando teste *t*-Student não pareado. IC: insuficiência cardíaca; HDL: lipoproteína de densidade alta; HDL-c: colesterol de HDL; PON1: paraoxonase 1; CETP: proteína de transferência de colesterol esterificado.

Com este novo achado do uso do betabloqueador ter diminuído as transferências de colesterol esterificado e não esterificado e, como nas análises anteriores, comparando-se os 4 grupos de estudo, também encontramos que a transferência de lípidos para HDL estava diminuída na IC, optamos por fazer nova análise para esclarecer se a redução das transferências encontradas nos pacientes com IC foi influenciada pelo uso dos betabloqueadores. Nesta nova análise, ao se comparar conjuntamente o uso de betabloqueadores com cada grupo avaliado, encontramos que a IC influenciou nas transferências de colesterol esterificado e não esterificado independente do uso de betabloqueadores ($p=0,002$ e $p=0,006$ respectivamente), conforme apresentado na Tabela 8.

Tabela 8 – Comparação das transferências de lípides segundo grupos e uso de betabloqueadores ajustado pelo sexo.

Fator	Colesterol esterificado	Colesterol não esterificado
	<i>p</i>	<i>p</i>
Grupo	0,002	0,006
Sexo	0,139	0,070
Betabloqueador	0,470	0,540
Betabloqueador dose alta	0,350	0,621

Comparando-se os pacientes com IC, o tratamento otimizado desses pacientes não teve influência sob os lípides ou sob o metabolismo da HDL, conforme mostrado na Tabela 9.

Tabela 9 – Parâmetros relacionados com a HDL dos pacientes com IC, divididos de acordo com o tratamento otimizado para a doença.

	Tratamento otimizado para IC		Valor de <i>p</i>
	Não (n=25)	Sim (n=23)	
HDL-c (mg/dL)	41±7	43±11	0,469
Diâmetro da HDL (nm)	9,13±0,37	9,13±0,30	0,985
Atividade da PON1 (U/L)	45,6±31,5	57,9±46,5	0,288
CETP massa (µg/mL)	0,63±0,29	0,56±0,30	0,537
Transferência lipídica para HDL (%)			
Colesterol esterificado	2,17±0,35	2,20±0,37	0,738
Colesterol não esterificado	4,87±0,59	4,93±0,62	0,734

Dados expressos pela média±desvio padrão utilizando teste *t*-Student não pareado. IC: insuficiência cardíaca; HDL: lipoproteína de densidade alta; HDL-c: colesterol de HDL; PON1: paraoxonase 1; CETP: proteína de transferência de colesterol esterificado.

Do mesmo modo, quando separamos os pacientes com IC pela CF, apenas o HDL-c e o diâmetro da HDL foram maiores nos pacientes IC em CF III comparados aos pacientes IC em CF II ($p=0,015$ e $p=0,032$ respectivamente), conforme mostrado na Tabela 10.

Tabela 10 – Parâmetros relacionados com a HDL dos pacientes com IC, divididos pela classe funcional NYHA.

	Classe funcional NYHA		Valor de <i>p</i>
	II (n=34)	III (n=14)	
HDL-c (mg/dL)	40±7	48±11	0,015
Diâmetro da HDL (nm)	9,07±0,30	9,29±0,37	0,032
Atividade da PON1 (U/L)	54,4±44,2	44,5±24,5	0,327
CETP massa (µg/mL)	0,60±0,27	0,58±0,36	0,824
Transferência lipídica para HDL (%)			
Colesterol esterificado	2,18±0,39	2,20±0,28	0,821
Colesterol não esterificado	4,86±0,57	4,98±0,66	0,527

Dados expressos pela média±desvio padrão utilizando teste *t*-Student não pareado. HDL: lipoproteína de densidade alta; HDL-c: colesterol de HDL; PON1: paraoxonase 1; CETP: proteína de transferência de colesterol esterificado.

5. DISCUSSÃO

Os principais achados do nosso estudo foram: (1) a transferência de colesterol esterificado para HDL está reduzida nos pacientes com IC em comparação aos pacientes sem IC, (2) a transferência de colesterol não esterificado foi menor nos pacientes com IC de etiologia não isquêmica em comparação aos demais pacientes, (3) o uso de betabloqueadores reduziu as transferências de colesterol esterificado e não esterificado para HDL, com redução maior em doses elevadas da medicação, (4) o tratamento otimizado da IC não influenciou os aspectos funcionais da HDL, (5) o diâmetro de HDL, a atividade da PON1 e a concentração de CETP não apresentaram diferenças significativas entre os grupos avaliados, e (6) as concentrações de não-HDL-c e de triglicérides foram maiores no grupo DAC do que no grupo IC não isquêmica.

O aumento na incidência da IC, que acompanha o envelhecimento populacional sendo um problema crescente na saúde, justifica a necessidade de estudos e investimentos na busca por ferramentas diagnósticas e terapêuticas para esta síndrome.

Estudos recentes sugerem que o metabolismo das lipoproteínas plasmáticas está alterado nos pacientes com IC. Em relação ao HDL-c, evidências crescentes demonstram que baixas concentrações estão relacionadas com pior prognóstico da IC, entretanto outros aspectos funcionais da HDL devem ser levados em consideração, como seu tamanho e transferência de lípidos. Acreditamos que estudos sobre o metabolismo da HDL na IC podem esclarecer o papel desta lipoproteína como marcador de risco nesta população com implicações prognósticas e terapêuticas.

5.1 Perfil lipídico e aspectos funcionais da HDL

A concentração de não-HDL-c e de triglicérides foi maior no grupo DAC que no grupo IC não isquêmica. O diâmetro da HDL, a atividade da PON1 e a concentração de CETP não apresentaram diferenças entre os grupos do nosso estudo. Por outro lado, a transferência de colesterol esterificado foi menor nos pacientes portadores de IC e a transferência de colesterol não esterificado foi menor no grupo IC não isquêmica que nos demais grupos.

A avaliação do perfil lipídico em pacientes com IC foi também realizada por Horwich e colaboradores ¹⁷ em uma coorte de 1134 pacientes encaminhados para avaliação de transplante cardíaco, com seguimento de cinco anos, com o objetivo de correlacionar o perfil lipídico com o prognóstico da IC (isquêmica em 48% dos pacientes e outras etiologias em 52%). Após análise multivariada, o colesterol total foi o único parâmetro do perfil lipídico que permaneceu como preditor independente de mortalidade ou de necessidade de transplante de urgência. Dessa forma, os autores concluíram que a níveis mais baixos do colesterol total era fator concomitante nos pacientes de pior prognóstico com IC avançada, embora não tenham afirmado que essa baixa concentração de colesterol total fosse a causa desse pior prognóstico, sendo provavelmente consequência da IC. ¹⁷ Resultados diferentes do nosso estudo, onde não houve diferença nos níveis séricos de colesterol total entre os grupos, podem ser justificados pela nossa inclusão ter contemplado pacientes em CF II e III de NYHA, excluindo a CF IV, incluída no estudo anterior citado.

Por outro lado, nosso estudo mostrou correlação direta entre as transferências de colesterol esterificado e de não esterificado com FEVE, PAD, PAS e IMC e correlação negativa com BNP e DDVE. Portanto, podemos sugerir uma concordância com estudo de Horwich e colaboradores ¹⁷ em relação a influência dos quadros mais graves no metabolismo lipídico, já que encontramos a transferência de colesterol reduzida nos pacientes com IC e ainda menores nos pacientes mais graves, marcados por BNP e diâmetros de ventrículo esquerdo maiores, além de FEVE, pressão arterial e IMC menores. Em relação à etiologia da IC, observamos que apenas a transferência do colesterol não esterificado sofreu influência da causa da síndrome.

Em estudo anterior, Martinelli e colaboradores ⁴³ avaliaram além do perfil lipídico e aspectos funcionais da HDL, o perfil inflamatório de pacientes com IC divididos de acordo com a severidade da doença (grupos CF I/II e CF III/IV). Os autores mostraram que a concentração de LDL-c, não-HDL-c e CETP estava menor nos pacientes com IC mais severa (CF III/IV) do que nos pacientes com IC leve (CF I/II), além da correlação negativa entre BNP e CETP, sugerindo que os níveis de CETP mais baixos poderiam ser um marcador de agravamento da IC e possivelmente de pior prognóstico. ⁴³ Nossos achados corroboram com os resultados deste estudo anterior, se observamos novamente aqui que, as transferências de colesterol para a HDL estavam reduzidas nos pacientes com pior prognóstico na IC, marcado pelos

nossos achados de correlações diretas entre transferências com FEVE e inversas com BNP e DDVE.

Em relação à CF, em nosso trabalho não houve diferença nas transferências, justificada provavelmente pela inclusão apenas de pacientes em classes próximas, CF II e CF III, diferente da inclusão no estudo anterior que incluiu também os extremos CF I e CF IV.⁴³

Em nosso estudo, consideramos importante investigar se a IC influencia no metabolismo lipídico independente da presença de DAC. Para isso, dividimos os grupos contemplando apenas um com portadores de coronariopatia e sem disfunção de VE e dividimos os portadores de IC entre dois grupos, um com etiologia isquêmica e outro com não isquêmica. Encontramos redução da transferência de colesterol esterificado nos portadores de IC, independente da etiologia, concluindo que a IC influenciou nesta transferência de forma independente da DAC. Por outro lado, encontramos transferência de colesterol não esterificado menor no grupo IC não isquêmica em comparação aos demais grupos, sugerindo que as etiologias não isquêmicas influenciaram nessa redução.

Estudos anteriores mostraram alteração das transferências de colesterol na presença de DAC. Sprandel e colaboradores⁴² analisaram a transferência de colesterol para HDL em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e com DAC comparados com pacientes apenas com DMT2. Nos pacientes com DMT2+DAC, a concentração de LDL-c e de apo B foram mais altas do que nos pacientes com DMT2, assim como as transferências de colesterol não esterificado e de esterificado estavam diminuídas. Ainda, o colesterol esterificado sérico foi maior e a concentração de CETP foi menor em pacientes com DMT2+DAC, enquanto a atividade de LCAT, tamanho e a composição lipídica da HDL foram iguais.⁴² Portanto, no trabalho de Sprandel diferente do nosso, a presença DAC estava relacionada a menor transferência para HDL e maiores níveis séricos de LDL-c e apo B.

A relação da DAC com as transferências de lípidos para HDL também foi alvo de outros estudos. Maranhão e colaboradores,⁴⁰ que compararam pacientes com DAC precoce (idade inferior a 50 anos) com sujeitos saudáveis, encontraram níveis séricos de LDL-c e HDL-c semelhantes nos dois grupos, resultados que coincidem com os nossos, apesar das transferências de colesterol não esterificado estarem reduzidas nos pacientes com DAC. Portanto, sinalizando que os portadores de

coronariopatia precoce apresentam alterações nas transferências lipídicas para HDL, mesmo na presença de concentrações normais de lípidos plasmáticos.⁴⁰

Couto e colaboradores⁵² desenvolveram estudo com o objetivo de verificar se o colesterol esterificado e não esterificado eram absorvidos de forma diferente pelos vasos. Para tal, uma nanoemulsão rica em colesterol, marcada com colesterol esterificado e não esterificado, foi injetada em pacientes com DAC 24 horas antes da revascularização miocárdica eletiva. A cinética plasmática de ambos os radiomarcadores foi determinada e foi encontrada uma maior remoção do plasma e notavelmente maior absorção pelo tecido dos vasos de colesterol não esterificado em comparação com colesterol esterificado, sugerindo deposição relativamente maior do colesterol não esterificado nos tecidos vasculares.⁵²

Em nosso trabalho, os resultados não mostraram influência da DAC nas transferências de colesterol, mas sim da IC e do uso de betabloqueadores.

5.2 Análise da influência das medicações no metabolismo da HDL

Os betabloqueadores formam a classe terapêutica que apresentam como mecanismo de ação o bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos. O carvedilol, o bisoprolol e o succinato de metoprolol são os betabloqueadores considerados de primeira linha no tratamento da ICFeR, pois determinam benefícios clínicos na mortalidade global, na morte por IC e por morte súbita, além de melhorarem sintomas e reduzirem taxas de re-hospitalizações por IC.⁹

Apesar dos seus benefícios, alguns estudos sugerem possíveis efeitos adversos dos betabloqueadores, incluindo impacto no perfil lipídico. Esta classe de medicação pode influenciar no metabolismo lipídico por mecanismos ainda não esclarecidos, mas a hipótese mais aceita é que ocorra o bloqueio dos receptores B3 adrenérgicos, nos quais as ações específicas incluem a estimulação da lipólise do tecido adiposo.⁵³⁻⁵⁸

Considerando tal hipótese, avaliamos a correlação do uso de betabloqueador com o perfil lipídico e os aspectos funcionais da HDL. Como mostramos que os pacientes em uso de betabloqueadores apresentaram menor taxa de transferências de colesterol esterificado e não esterificado para HDL, dividimos os usuários de betabloqueadores em dois grupos, um grupo em uso de altas doses e outro em uso de baixas doses. Mostramos que a transferência de colesterol esterificado e de não

esterificado para HDL foi menor no grupo com altas doses dessa medicação, sugerindo que os betabloqueadores influenciaram negativamente as transferências de maneira dose-dependente. As influências da redução das transferências pela IC e pelos betabloqueadores foram independentes.

Os efeitos dos betabloqueadores no metabolismo foram avaliados em alguns estudos, ⁵³⁻⁵⁹ com destaque para o GEMINI (Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives), estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e multicêntrico que comparou os efeitos do carvedilol e do tartarato de metoprolol no tratamento de pacientes hipertensos com diabetes. Não foram observadas diferenças entre os grupos nos níveis de LDL-c e HDL-c, o que talvez possa ser justificado pelo fato de que não havia restrições quanto ao uso de medicamentos hipolipemiantes em ambos os grupos. O uso preexistente de estatina ocorreu em quase metade dos pacientes, além de muitos participantes do grupo do metoprolol terem iniciado terapia com estatina ou terem sua dose de estatina aumentada durante o estudo GEMINI. ⁵⁹ Diferente do estudo anterior, suspendemos estatinas e fibratos 30 dias antes das coletas, eliminando possíveis interferências destas medicações em nossos resultados.

Alguns estudos são divergentes quanto ao efeito dos betabloqueadores no perfil lipídico. Enquanto alguns mostram que especificamente o carvedilol não afetou o metabolismo lipídico, ^{53,54} outros mostraram que o carvedilol, independentemente, melhorou o perfil lipídico significativamente. ⁵⁵⁻⁵⁸

Como nosso estudo não foi desenhado inicialmente para avaliação da influência dos betabloqueadores no metabolismo da HDL, consideramos essencial novos estudos, comparando diferentes tipos de betabloqueadores, com doses otimizadas e com grupos de estudo adequados para fazer nova avaliação e esclarecer sobre nossos achados.

Analisamos também as diferenças no metabolismo da HDL em relação ao tratamento da IC estar otimizado ou não e mostramos que o tratamento otimizado da IC não alterou perfil lipídico, as transferências de lípidos para HDL e os demais aspectos funcionais da HDL avaliados. Mais uma vez, novos estudos são importantes para esclarecer os efeitos do tratamento otimizado da IC no metabolismo da HDL.

5.3 Limitações do estudo

Este estudo tem algumas limitações. Houve dificuldade de inclusão de pacientes devido à pandemia de Covid-19, e o grupo controle HAS apresentou número superior de pacientes do sexo feminino. Entretanto, essa diferença foi considerada na análise estatística, com ajuste dos resultados pelo sexo.

Este é um estudo com um número relativamente pequeno de pacientes. Apesar disso, é o maior estudo avaliando características e aspectos funcionais da HDL em pacientes com IC até o momento, sendo o primeiro com informações que permitem estabelecer uma associação destes aspectos entre os pacientes com IC de etiologias diferentes e entre pacientes com coronariopatia e hipertensão, além da análise da influência dos betabloqueadores neste metabolismo da HDL.

Como os pacientes foram selecionados em um hospital terciário, pode ter ocorrido viés de referência, com o encaminhamento e, conseqüentemente, a inclusão no estudo de pacientes com quadros clínicos mais avançados, além da dificuldade de inclusão de pacientes no grupo controle.

Por fim, os critérios de inclusão e exclusão do estudo podem limitar a validação externa em cenários envolvendo pacientes com comorbidades prevalentes na população, mas que não estão presentes na população analisada, como portadores de diabetes mellitus dependentes de insulina e portadores de insuficiência renal. Não obstante, tais critérios permitiram minimizar o surgimento de variáveis confundidoras e fortaleceram a hipótese das alterações encontradas no metabolismo da HDL na IC e as alterações em relação ao uso de betabloqueadores encontradas na população estudada, reforçando, assim, sua importância.

5.4 Considerações finais

Este estudo prospectivo, que avaliou o metabolismo da HDL em quatro grupos diferentes de pacientes, mostrou relevantes resultados sobre o perfil das transferências de colesterol para HDL na IC e da influência dos betabloqueadores nestas transferências, independente da IC. Da mesma forma, futuros estudos poderão validar as aplicações clínicas desses achados e determinar novos marcadores prognósticos na IC.

6 – CONCLUSÕES

Os pacientes com IC apresentaram diminuição da transferência de colesterol esterificado para HDL, independente da etiologia da IC, isquêmica ou não isquêmica. A diminuição da transferência de colesterol não esterificado ocorreu apenas nos pacientes com IC de etiologia não isquêmica.

Outro achado marcante foi a diminuição da transferência de colesterol, tanto a forma esterificada quanto a não esterificada, nos pacientes em uso de betabloqueadores, com e sem IC, e que ocorreu de maneira dose dependente.

Esses resultados sugerem que as transferências de colesterol podem estar relacionadas com fatores que determinam o desenvolvimento da IC ou serem afetadas pelo estabelecimento dessa síndrome, marcando o surgimento de um provável novo marcador e de interessantes novas perspectivas de pesquisa. Além disso, as alterações nas transferências de colesterol provocadas pelos betabloqueadores são instigantes como pauta para futuros estudos, tendo em vista o amplo e disseminado uso dessa classe medicamentosa.

7. REFERÊNCIAS

- 1 Heidenreich PA, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May;79(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
- 2 Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. 2015 Feb;385(9970):812-24. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61889-4.
- 3 Ambrosy AP, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr;63(12):1123-33. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.053.
- 4 Nichols M, et al. Trends in age -specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3017-27. doi: 10.1093/eurheartj/eh159.
- 5 Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013 Aug 30;113(6):646-59. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300268.
- 6 Bocchi EA, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 Supl.1):1-71.
- 7 Mann DL, et al. New therapeutics for chronic heart failure. *Annu Rev Med*. 2002;53:59-74. doi: 10.1146/annurev.med.53.082901.104004.
- 8 Abraham WT, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure. Insights from the organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul;52(5):347-56. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.028.
- 9 Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Sep;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
- 10 Smith GL, et al. Race and renal impairment in heart failure: Mortality in black versus whites. *Circulation*. 2005 Mar;111(10):1270-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000158131.78881.D5.
- 11 Akhter MW, et al. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2004 Oct;94(7):957-60. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.041.
- 12 Cardoso JN. Estratégias farmacológicas para preservação de função renal em insuficiência cardíaca aguda descompensada. In: *Insuficiência cardíaca congestiva: visão atual e perspectivas futuras*. Revista da Socesp. 2015; 25(2):100-4.

- 13 Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Burnett JC. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of chronic heart failure. *Heart Fail Clinic*. 2009 Oct;5(4):501-14. doi: 10.1016/j.hfc.2009.04.002.
- 14 Zaya M, Phan A, Schwarz ER. Predictors of re-hospitalization in patients with chronic heart failure. *World J Cardiol*. 2012 Feb;4(2):23-30. doi: 10.4330/wjc.v4.i2.23.
- 15 McKie PM, et al. Predictive utility of atrial, N-terminal pro atrial, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides for mortality and cardiovascular events in the general community: a 9-year follow-up study. *Mayo Clin Proc*. 2011 Dec;86(12):1154-60. doi: 10.4065/mcp.2011.0437.
- 16 Volpe M, et al. Prediction of long-term survival in chronic heart failure by multiple biomarker assessment: a 15-year prospective follow-up study. *Clin Cardiol*. 2010 Nov;33(11):700-7. doi: 10.1002/clc.20813.
- 17 Horwich TB, et al. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail*. 2002 Aug;8(4):216-24. doi: 10.1054/jcaf.2002.0804216.
- 18 Cardoso MN, et al. HDL como fator prognóstico na insuficiência cardíaca descompensada. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(3 Supl 1):94.
- 19 Faludi AA, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Jul;109(2 Supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.
- 20 Rader DJ, Hobbs HH. Capítulo 356. Disorders of Lipoprotein Metabolism. In: Longo DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
- 21 Nelson DL, Cox MM. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 3^a. ed. São Paulo: Savier; 2002. 975p.
- 22 Maranhão RC, Freitas FR. HDL metabolism and atheroprotection: predictive value of lipid transfers. *Adv Clin Chem*. 2014;65:1-41.
- 23 Farbstein D, Levy AP. HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012 Mar;10(3):353-61. doi: 10.1586/erc.11.182.
- 24 Savel J, et al. Very low levels of HDL cholesterol and atherosclerosis, a variable relationship – a review of LCAT deficiency. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:357-61. doi: 10.2147/VHRM.S29985.
- 25 Tall AR. Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J Lipid Res*. 1993;34(8):1255-74.

- 26 Bowry VW, Stanley KK, Stocker R. High density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in human blood plasma from fasting donors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1992 Nov;89(21):10316-20. doi: 10.1073/pnas.89.21.10316.
- 27 Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev.* 2006 Sep;58(3):342-74. doi: 10.1124/pr.58.3.1.
- 28 Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet.* 1983 Nov;35(6):1126-38.
- 29 Aviram M, et al. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J. Clin. Invest.* 1998 Apr;101(8):1581-90. doi: 10.1172/JC11649.
- 30 Mackness B, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Sep;21(9):1451-7. doi: 10.1161/hq0901.094247.
- 31 Six DA, Dennis EA. The expanding superfamily of phospholipase A(2) enzymes: classification and characterization. *Biochim Biophys Acta.* 2000 Oct;1488(1-2):1-19.
- 32 Gomaschi M, et al. High-density lipoproteins attenuate interleukin-6 production in endothelial cells exposed to pro-inflammatory stimuli. *Biochim Biophys Acta.* 2005 Sep;1736(2):136-43. doi: 10.1016/j.bbaliip.2005.08.003.
- 33 Lo Prete AC, et al. In vitro simultaneous transfer of lipids to HDL in coronary artery disease and in statin treatment. *Lipids.* 2009 Oct;44(10):917-24. doi: 10.1007/s11745-009-3342-2.
- 34 Giribela AH, et al. HDL concentration, lipid transfer to HDL, and HDL size in normolipidemic nonobese menopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 Feb;104(2):117-20. doi: 10.1016/j.ijgo.2008.10.001.
- 35 Feitosa-Feitosa-Filho GS, et al. Lipid transfer to HDL in type-2 diabetic patients: associations with microalbuminuria, statin, and insulin. *Arq Bras Cardiol.* 2009 Feb;92(2):94-106. doi: 10.1590/s0066-782x2009000200005.
- 36 Vaisberg M, et al. Lipid transfer to HDL is higher in marathon runners than in sedentary subjects but is acutely inhibited during the run. *Lipidis.* 2012 Jul;47(7):679-86. doi: 10.1007/s11745-012-3685-y.
- 37 Vinagre JC, et al. Plasma kinetics of chylomicron-like emulsion and lipid transfers to high-density lipoprotein (HDL) in lacto-ovo vegetarian and in omnivorous subjects. *Eur J Nutr.* 2014 Apr;53(3):981-7. doi: 10.1007/s00394-013-0602-y.

- 38 De Oliveira WPC, et al. Lipid transfers to HDL are diminished in long-term bedridden patients: association with low HDL-cholesterol and increased inflammatory markers. *Lipidis*. 2017 Aug;52(8):703-709. doi: 10.1007/s11745-017-4274-x.
- 39 Silva JL, et al. Aerobic training in young men increases the transfer of cholesterol to high density lipoprotein in vitro: impact of high density lipoprotein size. *Lipids*. 2019 Jun;54(6-7):381-388. doi: 10.1002/lipd.12155.
- 40 Maranhão RC, et al. Lipid transfers to HDL are predictors of precocious clinical coronary heart disease. *Clin Chim Acta*. 2012 Feb;413(3-4):502-5. doi: 10.1016/j.cca.2011.11.011.
- 41 Puk CG, et al. Transfer of cholesterol and other lipids from a lipid nanoemulsion to high- density lipoprotein in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Oct;28(10):1075-80. doi: 10.1016/j.healun.2009.05.024.
- 42 Sprandel MC, et al. Alterations in lipid transfers to HDL associated with the presence of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Aug;14:107. doi: 10.1186/s12933-015-0270-8.
- 43 Martinelli AEM, et al. Cholesteryl ester transfer protein (CETP), HDL capacity of receiving cholesterol and status of inflammatory cytokines in patients with severe heart failure. *Lipids Health Dis*. 2018 Oct;17(1):242. doi: 10.1186/s12944-018-0888-0.
- 44 Pereira-Barretto AC, et al. Re-hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca: índices ainda alarmantes. *Arq Bras Cardiol*. 2008 Nov; 5(91):335-41. doi.org/10.1590/S0066-782X2008001700009.
- 45 Lima ES, Maranhão RC. Rapid, simple laser-light-scattering method for HDL particle sizing in whole plasma. *Clin Chem*. 2004 Jun;50(6):1086-8. doi: 10.1373/clinchem.2004.032383.
- 46 Sentí M, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov;88(11):5422-6. doi: 10.1210/jc.2003-030648.
- 47 Mackness MI, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 1991 Feb;86(2-3):193-9. doi: 10.1016/0021-9150(91)90215-o.
- 48 Maranhão RC, et al. Metabolic behavior in rats of a nonprotein microemulsion resembling LDL. *Lipids* 1993 Aug;28(8):691-6. doi: 10.1007/BF02535988.
- 49 Neter J, et al. *Applied Linear Statistical Models*. 4th ed. Illinois: Richard D. Irwing; 1986.1408p.

- 50 Mccullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2nd ed. Chapman and Hall: New York, USA; 1989. 511p.
- 51 Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential medical statistics. 2nd ed. Blackwell Science: Massachusetts, USA; 2006. 502p.
- 52 Couto RD, et al. Deposition of free cholesterol in the blood vessels of patients with coronary artery disease: a possible novel mechanism for atherogenesis. *Lipids*. 2007 May;42(5):411-8. doi: 10.1007/s11745-007-3041-9.
- 53 Goto Y, et al. Effects of carvedilol on serum lipids in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18 Suppl 4:S45-50.
- 54 Uzunlulu M, Oguz A, Yorulmaz E. The effect of carvedilol on metabolic parameters in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J*. 2006 May;47(3):421-30. doi: 10.1536/ihj.47.421.
- 55 Torp-Pedersen C, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007 Aug;93(8):968-73. doi: 10.1136/hrt.2006.092379.
- 56 Giugliano D, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997 Jun;126(12):955-9. doi: 10.7326/0003-4819-126-12-199706150-00004.
- 57 Langdon CG, Baxter GA, Young PH. A multicenter comparison of carvedilol with hydrochlorothiazide in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18 Suppl 4:S51-6.
- 58 Refsgaard J, et al. Carvedilol does not alter the insulin sensitivity in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002 Aug;4(4):445-53. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00035-1.
- 59 Bakris GL, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Nov;292(18):2227-36. doi: 10.1001/jama.292.18.2227.

APÊNDICE A – Resumo do trabalho aceito no 42º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (2022)

LÍPIDES PLASMÁTICOS E DIÂMETRO DA LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDADE (HDL) NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ISQUÊMICA E NÃO-ISQUÊMICA

Milena N. C. Curiati, Priscila O. Carvalho, Fatima R. Freitas, Bruna M. O. Silva, Thauany M. Tavoni, Antonio Carlos Pereira Barreto, Roberto Kalil-Filho, Raul C. Maranhão, Múcio Tavares de Oliveira Junior

Introdução: O metabolismo das lipoproteínas plasmáticas pode estar alterado na insuficiência cardíaca (IC), via comum das cardiopatias. Apesar das evidências de que baixas concentrações de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) estão relacionadas com pior prognóstico da IC, outros aspectos funcionais da HDL devem ser levados em consideração. Dessa forma, assim como a definição da etiologia da IC é etapa fundamental para a avaliação dos pacientes, o estudo de aspectos metabólicos da HDL pode servir de ferramenta prognóstica e terapêutica para a doença. O objetivo deste estudo foi avaliar os lípides plasmáticos e o tamanho da partícula da HDL em pacientes portadores de IC, com etiologias isquêmica e não isquêmica.

Métodos: Estudo prospectivo com pacientes portadores de IC, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <40% e em classe funcional II e III da classificação da “New York Heart Association”. Foram incluídos 30 pacientes, selecionados no período de março a dezembro de 2021, divididos em 2 grupos de acordo com a etiologia da IC: isquêmica (n=19) e não isquêmica (n=11). Para definição da etiologia da IC, todos os pacientes realizaram exames complementares, como ecocardiograma, cintilografia do miocárdio ou cineangiocoronariografia. A etiologia isquêmica foi confirmada por alterações isquêmicas prévias ou anatômicas, e a etiologia não isquêmica por teste negativo ou ausência de lesões significativas. Perfil lipídico, BNP, glicose e hemoglobina glicada foram determinados por kits comerciais. O diâmetro da HDL foi determinado por espalhamento dinâmico de luz laser, em plasma fresco, após separação da HDL por precipitação química das lipoproteínas contendo apo B.

Resultados: FEVE, frequência cardíaca e IMC não foram diferentes nos dois grupos de pacientes com IC. Do mesmo modo, não houve diferença entre isquêmicos e não-isquêmicos nas concentrações de BNP (225±337 vs 313±367 pg/mL), glicemia (120±39 vs 114±50 mg/dL), hemoglobina glicada (7,5±3,1 vs 6,9±2,4%), colesterol total (176±33 vs 177±41 mg/dL), HDL-C (39±8 vs 44±9 mg/dL), LDL-C (111±34 vs 106±36 mg/dL) e triglicérides (132±57 vs 133±75 mg/dL). Em relação ao diâmetro da HDL, os resultados também não diferiram entre os 2 grupos (9,15±0,28 vs 9,15±0,30 nm).

Conclusão: Os resultados mostram que a etiologia da IC isquêmica ou não-isquêmica não determina diferenças nos lípides plasmáticos ou no tamanho da HDL, apesar desses parâmetros serem fatores de risco para aterosclerose e não para as outras doenças que evoluíram para IC.

	IC não-isquêmica (n=19)	IC isquêmica (n=11)	p-value
Idade (anos)	62±12	66±8	0,2391
FEVE (%)	35(28-38)	31(29-39)	0,8628
Freq cardíaca (bpm)	77±18	67±10	0,1177
Circ cintura (cm)	98(90-107)	103 (91-110)	0,8221
Circ quadril (cm)	99 (96-110)	104 (102-114)	0,2817
IMC (kg/m ²)	29,0±5,3	28,4±6,4	0,8633
Glicemia (mg/dL)	102 (93-109)	105 (92-156)	0,7144
HbA1c (%)	5,9 (5,7-7,7)	6,1 (5,6-8,5)	0,7304
BNP (pg/mL)	160,2 (106,4-464,7)	96,8 (51,9-234,0)	0,2121
Colesterol Total (mg/dL)	177±41	176±33	0,9531
LDL-C (mg/dL)	106±36	111±34	0,7570
HDL-C (mg/dL)	42 (38-50)	36 (34-45)	0,1693
Triglicérides (mg/dL)	105 (70-205)	106 (90-177)	0,5905
Diâmetro HDL (nm)	9,15±0,30	9,15±0,28	0,9740

APÊNDICE B – Resumo do trabalho aceito no XIX Congresso Brasileiro de Aterosclerose (2023)

TRANSFERÊNCIA DE COLESTEROL PARA HDL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

Milena N. C. Curiati, Priscila O. Carvalho, Fatima R. Freitas, Josefa M.H. S.Lima, Antonio Carlos Pereira Barreto, Roberto Kalil-Filho, Raul C. Maranhão, Múcio Tavares de Oliveira Junior

Introdução

Evidências sugerem que baixas concentrações de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) estão relacionadas com pior prognóstico da Insuficiência Cardíaca (IC), entretanto outros aspectos funcionais da HDL devem ser avaliados. Em estudos prévios, mostramos que a transferência de lípidos, um passo importante no metabolismo da HDL, está alterada em várias condições, como a doença arterial coronária (DAC), diabetes e estilo de vida sedentário. O objetivo deste estudo foi avaliar aspectos funcionais da HDL, como seu diâmetro, atividade da enzima paraoxonase 1 (PON1) e transferência de lípidos, em pacientes diagnosticados com IC, sendo de etiologias isquêmica e não isquêmica.

Métodos

Estudo prospectivo com pacientes portadores de IC, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <40% e em classe funcional II e III da classificação da “New York Heart Association”. Foram incluídos 101 pacientes, pareados por idade e sexo, divididos em quatro grupos: (1)pacientes com IC isquêmica (n=24), (2)pacientes com IC não isquêmica (n=24), (3)pacientes com DAC mas sem IC (n=26), e (4)pacientes hipertensos (HAS), sem IC e sem coronariopatia (n=27). Foram determinados o perfil lipídico, o tamanho da partícula de HDL, a atividade anti-oxidante da PON1. Transferência de colesterol esterificado e não esterificado para HDL foi determinada por ensaio in vitro, no qual uma emulsão artificial doadora foi incubada com plasma total e a transferência de lípidos foi mensurada na fração HDL após precipitação química das lipoproteínas ricas em apolipoproteína B.

Resultados

As concentrações de colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicérides estavam semelhantes nos quatro grupos avaliados. O diâmetro da HDL e a atividade da PON1 não diferiram entre os grupos. Por outro lado, as transferências de colesterol esterificado e não-esterificado para HDL estavam menores nos dois grupos de pacientes IC ($p<0,001$), em comparação aos grupos DAC e HAS.

Conclusões

Os resultados indicam que, apesar do diâmetro e atividade antioxidante da partícula não terem sido afetados, houve redução na transferência de lípidos para HDL nos pacientes com IC, em comparação aos pacientes sem IC e não foi relacionado a etiologia da IC.

Palavras-chave

insuficiência cardíaca, etiologia, lipoproteínas, colesterol, HDL, transferência de lípidos, emulsão lipídica artificial

ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO –
HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: LÍPIDES PLASMÁTICOS E FATORES INFLAMATÓRIOS NO PROGNÓSTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.

PESQUISADOR PRINCIPAL: Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barretto

CARGO/FUNÇÃO: Diretor do Serviço de Prevenção e Reabilitação do InCor - FMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: No 14921

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Prevenção e Reabilitação

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos.

1 – Gostaríamos de convidar o(a) senhor (a) a participar voluntariamente dessa pesquisa, que tem por objetivo definir o papel do lípidos (gorduras) presentes no sangue dos pacientes com Insuficiência Cardíaca e também traçar um perfil desses pacientes em todos os estágios da doença.

2 – Vamos coletar sangue de uma veia do braço, o senhor (a) vai sentir uma picadinha e a região pode ficar um pouco dolorida e com um roxinho. A quantidade de sangue coleta será de 20 ml, e essa quantidade não vai lhe causar nenhum dano, é quase a mesma quantidade de sangue que é retirada em CHECK-UP de rotina. No outro braço também vamos medir a pressão arterial, além de medir a altura, o peso e sua cintura;

3 – Vamos também perguntar sobre os medicamentos em uso, sobre sua doença e se algum familiar já esteve doente da mesma forma. Vamos olhar seus exames, relacionados a essa doença, anteriores e futuros até 18 meses após esse contato inicial;

4 – Ao final da pesquisa talvez possamos destacar outros alvos terapêuticos para melhorar a terapia do paciente com Insuficiência Cardíaca;

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____ Rubrica do pesquisador _____

ANEXO 1 – TCLE (CONTINUAÇÃO)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

5 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barretto** que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Bloco II, 1ºsubsolo sala 17 – Cerqueira César – São Paulo – CEP 05403-900 Telefone: 2661- 5417. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – tel: 2661-7585 / 2661-1548 / 2661-1549 – e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

6 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

7 – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, essa pesquisa será realizada com pacientes do InCor e do Hospital Santa Marcelina, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

8 – Caso seja verificada alguma anormalidade nos resultados obtidos, seu médico responsável será informado.

9 – Não há despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional por sua parte nós a ressarciremos e ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

10 – Seu sangue ficará armazenado em nosso laboratório por um período de até 5 anos de acordo com a resolução 441/2011.

11 – Você receberá uma via deste documento assinada pelo pesquisador responsável caso participe desta pesquisa para poder consultar os dados aqui informados sempre que precisar.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____ Rubrica do pesquisador_____

ANEXO 1 – TCLE (CONTINUAÇÃO)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “LÍPIDES PLASMÁTICOS E FATORES INFLAMATÓRIOS NO PROGNÓSTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA”.

Eu discuti com o Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barretto sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____ Rubrica do pesquisador _____

ANEXO 1 – TCLE (CONTINUAÇÃO)

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
HCFMUSP**

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :

SEXO: M F

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

ENDEREÇO No
 APTO: BAIRRO:
 CIDADE CEP:..... TELEFONE: DDD
 (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc.):

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:.....No
 APTO:..... BAIRRO:.....
 CIDADE:.....CEP:

TELEFONE: (.....).....

ANEXO 2 – Ficha do paciente

Nome: _____

() Feminino () Masculino

Data da coleta: ___/___/___

Data nascimento: ___/___/___

() HSM () InCor

Nº prontuário: _____ Telefone: () _____

Grupo () A () B () IC () D

IC FEVE < 40%: () sim, etiologia _____, CF NYHA ____; () não

ECO data (/ /): FEVE (método): AO: AE: VE: septo: pp:

Valvas: _____ alteração segmentar: _____

DAC () sim () não, documentado por:

RVM () sim () não, qual? _____

HAS () sim () não

Medicamentos em uso:

Dados antropométricos:

Idade: _____ Sexo: _____ Tabagismo: _____ Etilismo: _____ Etnia: _____

Diabetes: _____ Dislipidemia: _____ atividade física: _____

Peso: _____ Altura: _____ PA: _____ FC: _____

Circ cintura: _____ Circ quadril: _____ IMC: _____

Exames laboratoriais (/ /):

CT _____ HDL _____ LDL _____ triglicérides _____ Glicemia _____

Hb glicada _____ Leuco: _____ Hb: _____ Ht: _____ Ur: _____ Cr: _____

Na: _____ K: _____ BNP: _____