

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Entidade Associada da Universidade de São Paulo
Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular

**Variabilidade de LDL-C e HDL-C como preditor de
risco cardiovascular em pacientes submetidos à
cirurgia de revascularização miocárdica no
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia**

Pós-Graduando: Marcos Henrique Feital Nunes

Orientador: Dr. André Árpád Faludi

São Paulo
2020

Marcos Henrique Feital Nunes

Variabilidade de LDL-C e HDL-C como preditor de risco cardiovascular em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Trabalho apresentado ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Mestrado profissional associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Dr. André Árpád Faludi

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Nunes, Marcos Henrique Feital

Variabilidade de LDL-C e HDL-C como preditor de risco cardiovascular em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, 2020.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada a Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. André Árpád Faludi

Descritores: 1. Variação Biológica Intrapopulacional 2. Colesterol 3. Doenças Cardiovasculares 4. Revascularização Miocárdica

USP/IDPC/Biblioteca/20/20

Normalização Adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação:

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals indexed in Index Medicus.

Agradecimentos

À minha família, que mesmo distante, sempre me estimulou a percorrer os caminhos da sabedoria. À minha noiva Carla, que me apoiou em todas as ocasiões da minha jornada acadêmica, desde a faculdade, e compreendeu os momentos de ausência para que este trabalho pudesse ser realizado. Ao Dr. André Faludi, orientador desta dissertação, que dividiu comigo seu amplo conhecimento em Cardiologia. À Dra. Adriana Bertolami que esteve presente na construção deste trabalho desde o início até o fim, ajudando e orientando em todas as etapas, sempre disponível para que o trabalho ficasse da melhor maneira possível. Ao meu amigo Fluvio Moreira, que foi de muita ajuda para que este trabalho se tornasse realidade. À Marcia Olandosky, responsável pela análise estatística do trabalho, que se dedicou intensamente para que pudéssemos compreender os complexos conceitos que envolvem variabilidade. A Deus, que me permite ter saúde e me abençoa sempre, alimentando minha paixão pela Medicina diariamente.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 Epidemiologia e fatores de risco cardiovascular.....	10
1.2 Novas perspectivas em fatores de risco cardiovascular	15
2. METODOLOGIA.....	17
2.1 Objetivo	17
2.2 Critérios de inclusão	18
2.3 Critérios de exclusão	18
2.4 Definição e medidas de variabilidade	20
2.5 Análise estatística	20
3. RESULTADOS	22
3.1 Variabilidade de colesterol total e risco de desfechos clínicos	27
3.2 Variabilidade de HDL-C e risco de desfechos clínicos	27
3.3 Variabilidade de LDL-C e risco de desfechos clínicos	27
3.4 Variabilidade de triglicerídeos e risco de desfechos clínicos	28
4. DISCUSSÃO	34
5. CONCLUSÃO	38
6. ANEXO	39
Anexo A: ficha pré-operatória do setor de Coronariopatia Hospitalar	39
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFIP	Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa
Apo	Apoproteínas
ApoA1	Apolipoproteína A1
ApoB	Apolipoproteína B
AVE	Acidente vascular encefálico
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> - Síndrome da imunodeficiência adquirida
CRM	Cirurgia de revascularização miocárdica
CV	Coeficiente de variação
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cVIM	Variabilidade independente da média corrigida
DAC	Doença arterial coronária
DCBV	Doença cerebrovascular
DCV	Doença cardiovascular
DHIP	Doença hipertensiva
DIC	Doença isquêmica do coração
DM	Diabetes mellitus
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL-C	<i>High density lipoprotein cholesterol</i> – colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade
HR	Hazard ratio

IAM	Infarto agudo do miocárdio
LDL-C	<i>Low density lipoprotein cholesterol</i> – colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade
LDLR	Receptor de LDL
MACE	<i>Major adverse cardiovascular events</i> – eventos cardiovasculares adversos maiores
mg/dL	miligrama por decilitro
OutrasCir	Outras doenças circulatórias
OR	Odds ratio
PIB	Produto interno bruto
RR	Risco relativo
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SHR	Subdistribution hazard ratio
VLDL-C	<i>Very low density lipoprotein</i> – colesterol ligado à lipoproteína de muito baixa densidade

LISTA DE GRÁFICOS, TABELAS E FIGURAS

Gráfico 1 - Morte por Doenças Cardiovasculares no Brasil de 2004-2016 (dados estimados para os anos 2015 e 2016)	11
Gráfico 2 - Mortalidade por 100 mil habitantes por causas circulatórias no Brasil, de 2004-2014	11
Tabela 1 - Número óbitos de acordo com os grupos de causas no Brasil, 2004 a 2014	12
Figura 1 - Página da internet para acesso aos resultados de exames laboratoriais (AFIP)	19
Figura 2 - Interface do programa de prontuário eletrônico GESTHOS®	19
Figura 3 - Fluxograma do estudo	23
Tabela 2 - Variáveis clínicas basais de acordo com MACE	24
Tabela 3 – Número de casos do MACE e cada um dos eventos	25
Tabela 4 – Variabilidade lipídica de acordo com presença de MACE	25
Figura 4 – Curvas de Kaplan-Meier para a incidência geral dos eventos	26
Figura 5 - Curvas de Kaplan-Meier para incidência cumulativa de MACE de acordo com variabilidade de colesterol total (A-B), LDL-C (C) e triglicérides (D)	29
Tabela 5 - Variabilidade lipídica e o risco de desfechos clínicos	30
Tabela 6 - Variabilidade lipídica e o risco de desfechos clínicos (análise pela mediana)	31
Tabela 7 - Variabilidade lipídica e o risco de desfechos clínicos (análise pelo terceiro quartil)	32
Figura 6 – Hazard ratio e intervalo de confiança de 95% relativos a MACE para as medidas de variabilidade quantitativas	33

RESUMO

Introdução e objetivo: Estudos têm demonstrado que a maior variabilidade nas medidas de parâmetros cardiovasculares, como perfil lipídico, está associada a maior taxa de eventos adversos. Entretanto, nenhum estudo até o momento avaliou o grupo específico de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM). Assim, elaborou-se este estudo com o intuito de avaliar se a maior variabilidade lipídica em pacientes submetidos à CRM está associada com eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), definidos como: infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal, acidente vascular encefálico (AVE) não fatal, nova revascularização e morte. **Métodos:** Foram incluídos 344 pacientes submetidos à CRM em 2012. Os exames analisados foram: colesterol total, HDL-C LDL-C e triglicerídeos. Os índices de variabilidade foram: desvio padrão (DP), coeficiente de variação e variabilidade independente da média corrigida. **Resultados:** Durante um período de seguimento médio de 75 meses, 68 pacientes (19,7%) tiveram MACE: 31 (9,0%) morte, 20 (5,8%) IAM não fatal, 11 (3,2%) AVE não fatal e 25 (73%) nova revascularização. A variabilidade de colesterol total, de LDL-C e de triglicerídeos foi significativamente maior no grupo MACE em relação ao grupo não-MACE, e se mostrou um preditor independente para MACE mesmo após ajuste de potenciais fatores confundidores. A cada aumento de um DP do colesterol total e LDL-C elevou-se o risco de MACE em 2% (HR: 1,02 [IC95%: 1,002-1,03]; $p = 0,028$) e 2% (HR: 1,02 [IC95%: 1,002-1,04]; $p = 0,028$), respectivamente. Os pacientes que tiveram o DP de triglicerídeos acima da mediana, apresentaram aumento de 78% no risco de MACE (HR: 1,78 [IC95%: 1,07- 2,95] $p = 0,026$). **Conclusão:** Em pacientes submetidos à CRM a maior variabilidade lipídica ao longo dos anos está relacionada à piores desfechos cardiovasculares. Este é o primeiro estudo a mostrar tal associação nessa população específica.

ABSTRACT

Introduction and aims: Studies have shown that the greatest variability in the measurement of cardiovascular parameters, such as lipid profile, is associated with a higher rate of adverse events. However, no study to date has evaluated the specific group of patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery. Thus, this study was developed in order to assess whether the greater lipid variability in patients undergoing CABG is associated with major adverse cardiovascular events (MACE), defined as non-fatal myocardial infarction (MI), non-fatal stroke, new revascularization and death. **Methods:** Data from 344 patients submitted to CABG in 2012 were included. The tests analyzed were total cholesterol, HDL-C LDL-C and triglycerides. The variability indices were standard deviation (SD), coefficient of variation and corrected variability independent of the mean. **Results:** During an average follow-up period of 75 months, 68 patients (19.7%) had MACE: 31 (9.0%) death, 20 (5.8%) non-fatal MI, 11 (3.2%) non-fatal stroke and 25 (73%) new revascularization. The variability of total cholesterol, LDL-C and triglycerides was significantly greater in the MACE group compared to the non-MACE group, and proved to be an independent predictor for MACE even after adjusting for potential confounding factors. Each 1-SD increase of total cholesterol and LDL-C increased the risk of MACE by 2% (HR: 1.02 [95% CI: 1.002-1.03]; $p = 0.028$) and 2% (HR: 1.02 [95% CI: 1.002-1.04]; $p = 0.028$), respectively. Patients who had triglycerides standard deviation above the median, showed a 78% increase in the risk of MACE (HR: 1.78 [95% CI: 1.07-2.95] $p = 0.026$). **Conclusion:** In patients undergoing CABG the high lipid variability over the years is related to worse cardiovascular outcomes. This is the first study to show such an association in this specific population.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia e fatores de risco cardiovascular

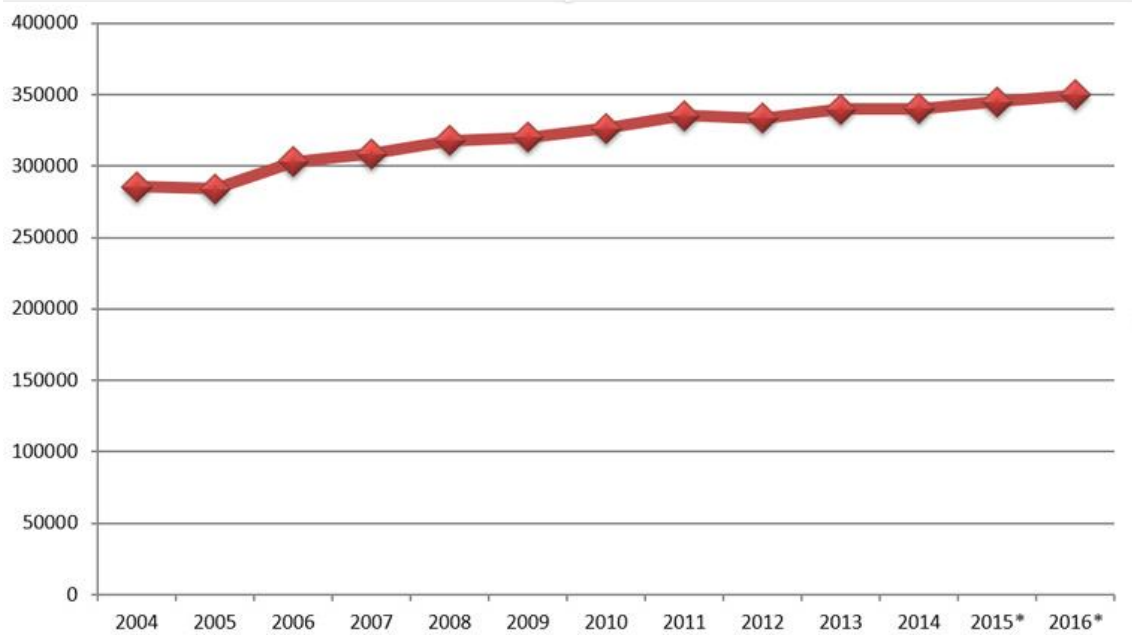
As doenças cardiovasculares (DCV) são um problema de saúde pública no mundo todo. Apesar da redução no número de óbitos de causa cardiovascular em países desenvolvidos nas décadas anteriores, houve aumento nas taxas de morte por DCV nos países em desenvolvimento, causado principalmente pelo envelhecimento populacional e pelo aumento na expectativa de vida nesses países.^{1,2}

Dados da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) estimam que no Brasil em 2017 ocorreram 383.961 mortes por DCV, dentre as quais se destacaram a doença arterial coronária (DAC) e o acidente vascular encefálico (AVE) (Gráficos 1 e 2). Até o fim de agosto de 2020 ocorreram aproximadamente 270 mil mortes por DCV, e a SBC estima que ao final do ano, serão 400 mil óbitos. São mais de mil e cem mortes por dia, cerca de 46 por hora, 1 morte a cada 90 segundos.³ Conforme dados do DATASUS (Tabela 1) as DCV causam o dobro de mortes que aquelas devidas a todos os tipos de câncer juntos, 2,3 vezes mais que todas as causas externas (acidentes e violência), três vezes mais que as doenças respiratórias e 6,5 vezes mais que todas as infecções incluindo a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS, na sigla em inglês).⁴ Os números impressionam, mas ainda mais surpreendente é o fato de que a maioria dessas mortes poderia ser evitada, através do bom controle de fatores de risco cardiovascular.

O impacto socioeconômico das DCV é crescente, sendo considerado um problema para a saúde pública mundial. Além das mortes prematuras, as DCV são responsáveis por incapacidade laboral, redução das rendas familiares e redução da produtividade. A mortalidade por DCV representa 28% do total de óbitos ocorridos no Brasil nos últimos cinco anos e atinge 38% dos óbitos na faixa etária produtiva (18 a 65 anos). Os custos estimados por DCV foram de R\$ 37,1 bilhões de reais no ano de 2015, um aumento percentual de 17% no período de 2010 a 2015. Os custos estimados pela morte prematura por DCV representam 61% do total de custo por DCV. Já os custos diretos com internações e consultas foram de 22% e os custos pela perda da produtividade relacionados à doença foram de 15% do total. Os gastos com saúde

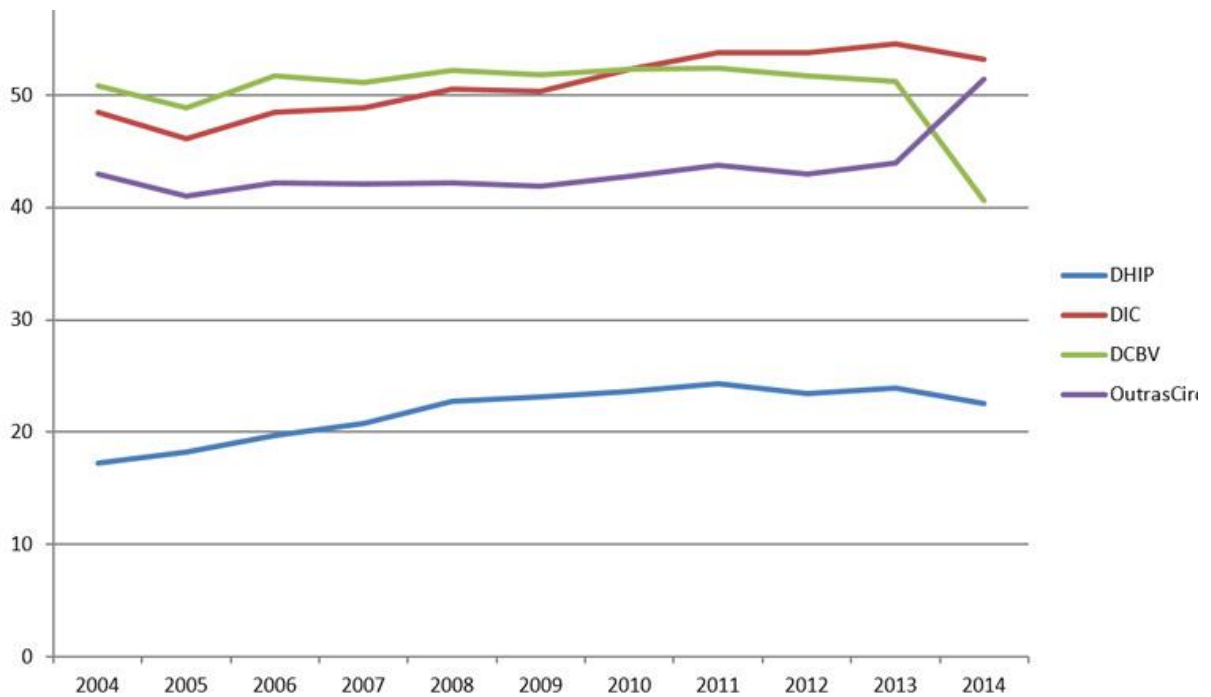
no Brasil são estimados em 9,5% do produto interno bruto (PIB) e o custo médio relacionado às DCV foi estimado em 0,7% do PIB.⁵

Gráfico 1 – Número de mortes por ano por DCV no Brasil de 2004-2016 (dados estimados para os anos 2015 e 2016)



Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia

Gráfico 2 - Mortalidade por 100 mil habitantes por causas circulatórias no Brasil, de 2004-2014



Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia. Legenda: DHIP: Doença Hipertensiva; DIC: Doença Isquêmica do Coração; DCBV: Doença Cerebrovascular; OutrasCir.: Outras causas de doenças circulatórias.

Tabela 1 – Número total de óbitos de acordo com os grupos de causas no Brasil, 2004 a 2014

GRUPO DE CAUSAS	TOTAL DE ÓBITOS (%)
IAM e outras doenças isquêmicas do coração	1.069.653 (8,80%)
AVE e outras doenças cerebrovasculares	1.055.643 (8,68%)
Doenças hipertensivas e HAS	457.305 (3,76%)
Outras doenças circulatórias	910.858 (7,49%)
Neoplasias	1.899.311 (15,62%)
Externas (acidentes e violência)	1.538.892 (12,66%)
Respiratórias	1.276.345 (10,50%)
Mal definidas	931.234 (7,66%)
Digestivas	618.854 (5,09%)
Diabetes	560.300 (4,61%)
Outras causas endócrinas	164.594 (1,35%)
Infeciosas	531.291 (4,37%)
Gravidez e perinatal	279.498 (2,30%)
Sistema nervoso	259.390 (2,13%)
Genito-urinárias	254.490 (2,09%)
Mentais	126.663 (1,04%)
Malformações congênitas	114.821 (0,94%)
Osteomusculares	45.744 (0,38%)
Pele e subcutâneas	33.023 (0,27%)
Olhos, ouvidos e mastóide	1.733 (0,01%)
Total	12.158.232 (100,00%)

Fonte: DATASUS. Legenda: AVE: acidente vascular encefálico; IAM: infarto agudo do miocárdio; HAS: hipertensão arterial sistêmica;

Dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), tabagismo e obesidade são alguns dos fatores de risco mais conhecidos e relacionados com DCV. Dentre estes, cabe ressaltar a grande importância do fator dislipidemia na gênese da doença aterosclerótica. As apoproteínas (Apo) são o principal componente protéico de partículas ligadas a lípidos. A Apolipoproteína B (ApoB) se associa ao aterogênico colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (do inglês *low density lipoprotein cholesterol* ou LDL-C), enquanto a Apolipoproteína A1 (ApoA1) está relacionada com o antiaterogênico colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (do inglês *high density lipoprotein cholesterol* ou HDL-C).

Yusuf *et al.*, no estudo INTERHEART, analisaram fatores de riscos modificáveis associados com infarto agudo do miocárdio (IAM) em 52 países e demonstraram que o aumento da relação ApoB/ApoA1 é o fator de risco mais impactante para surgimento de IAM em ambos os sexos e em todas as idades (OR 3,25; Risco atribuível populacional 49,2%).⁶ Lanas *et al.*, ao analisar especificamente a população da América Latina incluída no estudo INTERHEART, demonstraram que o aumento da relação ApoB/ApoA1 foi associado com aumento do risco de IAM (OR 2,31; IC 95% [1,83-2,94])⁷. Em análise restrita à amostra brasileira do referido estudo, o fator dislipidemia, analisado novamente pela relação ApoB/ApoA1 alterada, foi ainda mais significativo na associação com IAM (OR para primeiro versus terceiro tercil 2,5; IC 95% [1,4-4,6]).⁷

Até o presente momento, a redução de LDL-C pelo uso de estatinas permanece a terapia mais validada por estudos clínicos para diminuir a incidência de eventos cardiovasculares.⁸ A depleção intracelular de colesterol estimula a liberação de fatores transcricionais e, conseqüentemente, a síntese e a expressão na membrana celular de receptores para captação do colesterol circulante, como o LDLR (receptor de LDL). Assim, a ação das estatinas tem o potencial de influenciar em todo conjunto das lipoproteínas circulantes que interagem com o LDLR, como o LDL-C, o VLDL-C (do inglês *very low density lipoprotein* - colesterol ligado à lipoproteína de muito baixa densidade) e os remanescentes de quilomícrons.

A metanálise do CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*) publicada em 2005, que englobou 90.056 pacientes em 14 ensaios clínicos randomizados, revelou que a terapia com estatinas pode reduzir com segurança a incidência em 5 anos de eventos

cardiovasculares maiores, revascularização coronária e AVE em cerca de um quinto a cada 40 mg/dL de redução no LDL-C, independentemente do perfil lipídico inicial ou da presença de outras características.⁹ O benefício absoluto relaciona-se principalmente com o risco cardiovascular de cada indivíduo e com a redução absoluta do LDL-C alcançada. Esses achados reforçam a necessidade de considerar o tratamento prolongado com estatinas e objetivar reduções substanciais do LDL-C em todos os pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular. Em outra metanálise com 170 mil pacientes de 26 ensaios clínicos randomizados, para cada 40 mg/dL de redução do LDL-C com estatinas, ocorreu diminuição da mortalidade por todas as causas em 10%, refletindo, em grande parte, a redução no número de mortes por DAC (-20%).¹⁰

Estudos demonstram que o HDL-C está inversamente relacionada ao aparecimento de DAC. O clássico estudo de Framingham demonstrou que havia relação estatisticamente significativa entre número de eventos cardiovasculares e pacientes com HDL-C baixo ($p < 0,001$) em homens e mulheres.¹¹ Metanálise¹² de quatro grandes estudos (*Framingham Heart Study*¹¹, *Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study*¹³, *Coronary Primary Prevention Trial*¹⁴ e *Multiple Risk Factor Intervention Trial*¹⁵) revelou que o aumento de 1 mg/dL nos níveis de HDL-C se associou com redução significativa no risco de DAC de 2% em homens e de 3% em mulheres, independente de outros fatores.

Entretanto, ao contrário das robustas evidências associando redução de LDL-C e melhora dos desfechos cardiovasculares, ao analisar estudos que testaram fármacos que aumentam a HDL-C percebe-se que os dados são conflitantes. Barter *et al.* no estudo ILLUMINATE (2007) mostraram que o uso de torcetrapib, um inibidor da CETP (cholesteryl ester transfer protein), resultou em aumento do risco de mortalidade e morbidade, apesar do aumento nos níveis de HDL-C.¹⁶ No estudo ACCELERATE (2017) Lincoff *et al.* demonstraram que o grupo de pacientes que usou evacetrapib, fármaco inibidor da CETP, teve um aumento de HDL-C de 133,2% e redução de LDL-C 31,1% em três meses. Porém, apesar destes efeitos benéficos sobre o perfil lipídico, o tratamento com evacetrapib não resultou em menor taxa de eventos cardiovasculares em relação ao placebo em pacientes de alto risco cardiovascular.¹⁷ Já o estudo REVEAL (2017) demonstrou que, em pacientes com doença aterosclerótica que estavam recebendo terapia intensiva com estatina, o uso

de anacetrapib, outra medicação que inibe a CETP, resultou em menor incidência de eventos coronarianos em relação ao placebo (RR 0,91; IC 95% [0,85-0,97]; $p=0.004$).¹⁸

Apesar de toda a evidência sobre fatores de risco cardiovasculares, estudos mostram que estamos aquém das metas de prevenção preconizadas pelas diretrizes. Dados do estudo EUROASPIRE IV (2016), que investigou pacientes de prevenção secundária de 24 países europeus, mostraram que após um evento coronariano 16% dos pacientes continuavam fumando, 58,9% praticavam pouca ou nenhuma atividade física, 37,6% eram obesos (índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²), 42,7% tinham pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg e 80,5% tinham LDL-C maior que 70 mg/dL.¹⁹ Os resultados demonstram que a maioria dos pacientes com DAC não atinge as metas das diretrizes, e que, apesar do uso de medicações, o controle dos fatores de risco é inadequado. Os pacientes com DAC necessitam um moderno programa de prevenção cardiovascular, apropriadamente adaptado para o cenário cultural e médico de cada país, com o objetivo de atingir um estilo de vida mais saudável e melhor controle dos fatores de risco.

1.2 Novas perspectivas em fatores de risco cardiovasculares

Além dos tradicionais fatores de risco, novos fatores têm surgido como preditores de desfecho em longo prazo. A variabilidade nas medidas do sistema cardiovascular é um desses novos marcadores de prognóstico. Por exemplo, a menor variabilidade na frequência cardíaca e a maior variabilidade na pressão arterial têm sido associados a desfechos adversos como eventos vasculares, prejuízo cognitivo e mortalidade.²⁰⁻²⁴

Nesse contexto, estudos têm demonstrado que a maior variabilidade lipídica está associada com piores desfechos cardiovasculares²⁵⁻³¹. Mecanismos postulados para explicar essa associação incluem a maior variabilidade levando à instabilidade na espessura da capa fibrosa e maior vulnerabilidade da placa aterosclerótica. Além disso, a variabilidade refletiria fragilidade generalizada e falta de aderência aos regimes medicamentosos.²⁵

A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) é um tratamento sedimentado para pacientes que possuem doença arterial coronária grave ou que possuem lesões multiarteriais em estudo de cineangiocoronariografia.³²⁻³⁵ Apesar das evidências sobre variabilidade lipídica e desfechos cardiovasculares, nenhum estudo até o momento avaliou especificamente o grupo de pacientes que foram submetidos à CRM. Assim, a hipótese desse estudo é que a maior variabilidade lipídica esteja relacionada à maior taxa de novos eventos cardiovasculares em indivíduos previamente submetidos à CRM, ou seja, uma população de muito alto risco cardiovascular.

2. METODOLOGIA

O estudo desenvolvido foi do tipo observacional, analítico e retrospectivo. A população do estudo foi composta de uma coorte retrospectiva dos pacientes que foram submetidos à CRM isolada no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo-SP, no período compreendido entre 01 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2012, e que sobreviveram à alta hospitalar. Este período foi definido para permitir que todos os pacientes pudessem ter cinco anos de seguimento quando a coleta de dados foi iniciada em 2018.

Para todos os pacientes submetidos à CRM no IDPC foi preenchida uma ficha pré-operatória padronizada pelo setor de Coronariopatia Hospitalar (Anexo A). Essa ficha alimentou um banco de dados disponível no setor de estatística da Instituição. Com a autorização da chefia médica do setor de Coronariopatia, tivemos acesso a este banco de dados, disponível em documento do programa *Microsoft® Excel*.

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IDPC e aprovado sob o número do parecer 2.986.538 no dia 29/10/2018. Todos os procedimentos foram realizados segundo os preceitos da Declaração de Helsinki e Código de Nuremberg, respeitando as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS 196/96).

2.1 Objetivo

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da variabilidade lipídica sobre a taxa de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE, da sigla em inglês, *major adverse cardiovascular events*) em pacientes submetidos à CRM isolada no IDPC dentro do período de seguimento.

Definiu-se como MACE: infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal, acidente vascular encefálico (AVE) não fatal, nova revascularização e morte. IAM foi definido como um aumento de marcadores de necrose miocárdica, com variação maior que 20% entre duas medidas, associado a sintomas típicos de isquemia miocárdica ou alterações eletrocardiográficas típicas em duas derivações contíguas. AVE foi definido com base em déficits neurológicos e estudos de imagem. Nova revascularização foi

definida como angioplastia coronária ou novo procedimento de revascularização cirúrgica. Morte foi definida por óbito de qualquer causa.

2.2 Critérios de inclusão

- Pacientes submetidos à CRM isolada no IDPC de 01/01/2012 a 31/12/2012;
- Ambos os sexos;
- Idade maior ou igual a 18 anos;
- Pacientes que tiveram 2 ou mais consultas registradas no sistema GESTHOS®;
- Pacientes que tiveram 2 ou mais coletas de lípidos registradas no sistema AFIP (Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa).

2.3 Critérios de exclusão

- Pacientes que tiveram outro procedimento cirúrgico associado à CRM (por exemplo, troca valvar ou aneurismectomia);
- Pacientes que não sobreviveram à alta hospitalar após o procedimento de revascularização miocárdica cirúrgica;
- Pacientes que não tiveram seguimento pós-cirúrgico no IDPC (mínimo de 2 consultas registradas no sistema GESTHOS® no período de seguimento);
- Pacientes que não tiveram no mínimo 2 coletas de lípidos séricos registradas no sistema AFIP no período de seguimento;

O sistema AFIP (Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa), acessado através do site www.afip.com.br, foi usado para consulta aos resultados laboratoriais dos pacientes, inserindo o número de registro de cada paciente na Instituição (Figura 1). A base de dados consultada para se estabelecer a presença de eventos adversos foi

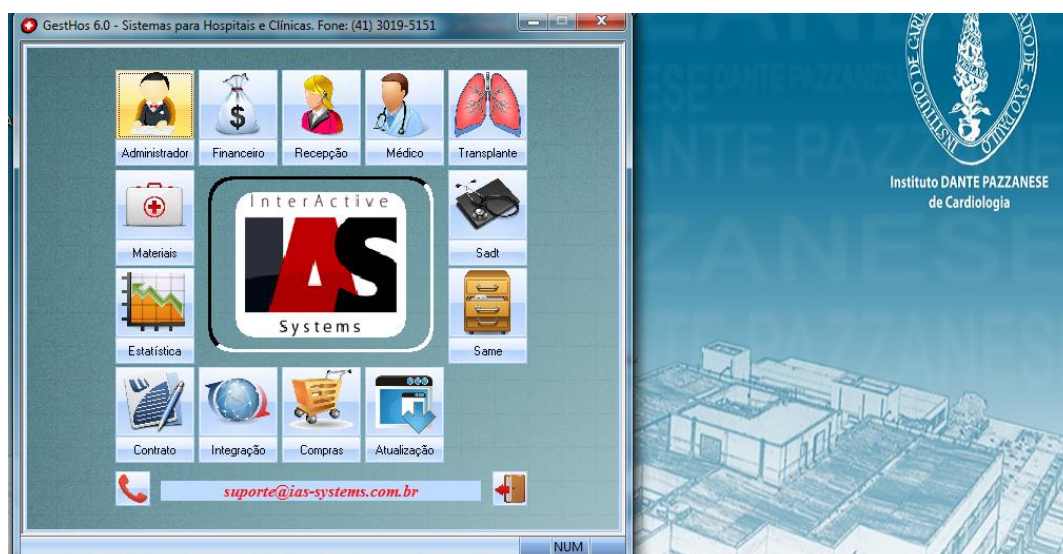
o prontuário físico de cada paciente e o prontuário eletrônico acessado através do sistema GESTHOS®, disponível nos computadores da Instituição (Figura 2). As informações necessárias para o estudo que não estavam disponíveis na base de dados citada acima foram coletadas através de ligação telefônica para o número registrado no cadastro de cada paciente. Nesses casos, conforme orientação do CEP do IDPC, primeiramente foi questionado ao paciente ou familiar sua aceitação na participação da pesquisa. Nenhum paciente ou familiar recusou a participação.

Figura 1 – Página da internet para acesso aos resultados de exames laboratoriais (AFIP).



Disponível em: www.afip.com.br

Figura 2 - Interface do programa de prontuário eletrônico GESTHOS® disponível nos computadores da instituição



2.4 Definição e medidas de variabilidade

Os exames laboratoriais analisados neste estudo foram: **colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicerídeos**, todos medidos na unidade mg/dL. A média de cada paciente foi calculada de acordo com o valor médio dos exames durante o período de seguimento. Vários índices de variabilidade foram usados: 1) **Variabilidade Independente da Média corrigida (cVIM)**, em que VIM foi calculado pela fórmula: $100 \times \text{desvio padrão} / \text{média}^{\text{beta}}$, onde beta é o coeficiente de regressão, com base no logaritmo natural do desvio padrão sobre o logaritmo natural da média, e então corrigido usando a fórmula $[\text{VIM não corrigido} \times \text{média do coeficiente de variação}] / (\text{média do VIM não corrigido})$; 2) **Coeficiente de Variação (CV)**; 3) **Desvio Padrão (DP)**. Os índices CV e DP estão relacionados com a média, e isso pode ser problemático na análise multivariada. Portanto cVIM, uma medida que independe da média, foi usada para esse fim. Devido à inexistência de valores de referência para variabilidade lipídica, os pacientes foram divididos em grupos com maior e menor variabilidade, com base na mediana e terceiro quartil de cada índice de variabilidade. Além disso, como não existe na literatura a definição de qual o melhor índice de variabilidade, neste trabalho foi considerado positivo para o desfecho ter apresentado significância estatística em qualquer um dos índices de variabilidade analisados.

2.5 Análise estatística

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, desvios padrões e medianas. Variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais. Para a comparação entre os grupos definidos pela ocorrência de eventos, em relação a variáveis quantitativas, foi usado o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. A condição de normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Em relação a variáveis categóricas as comparações foram feitas usando-se o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. Para avaliar a associação entre os índices de variabilidade e o risco de MACE e óbito, foram ajustados modelos de Regressão de Cox (univariados e multivariados). A medida de associação hazard ratio (HR) foi calculada para 1 unidade de acréscimo do desvio padrão (DP) ou para 0,01 unidade de acréscimo do CV e de cVIM. Os modelos também foram ajustados considerando os índices de

variabilidade categorizados pela mediana e terceiro quartil. Curvas de Kaplan-Meier foram apresentadas para resultados com significância estatística. Para avaliar a condição de riscos proporcionais foi feita a análise de resíduos de Schoenfeld. Para a análise dos desfechos de IAM não fatal, AVE não fatal e nova revascularização foram ajustados modelos de Fine e Gray (univariados e multivariados), incluindo o óbito como risco competitivo. A medida de associação estimada foi a subdistribution hazard ratio (SHR). Em todos os modelos foi usado o teste de Wald para avaliação da significância das variáveis. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

3. RESULTADOS

Entre o dia 01/01/2012 e 31/12/2012, um total de 568 pacientes foram submetidos à CRM isolada no IDPC. Destes pacientes, ao todo 34 pacientes (6%) foram à óbito ainda na mesma internação. Para os 534 pacientes restantes buscou-se os resultados das coletas de lípides séricos desde a alta hospitalar até o ano de 2018, período em que o estudo foi iniciado. Após essa etapa, foram excluídos 133 pacientes que não tiveram nenhuma coleta de lípides séricos e mais 57 pacientes que só tiveram uma coleta registrada no sistema AFIP durante o período de seguimento, totalizando assim **344 pacientes** incluídos no estudo (Fluxograma da Figura 3). Todos estes 344 pacientes tiveram pelo menos 2 consultas de seguimento registradas no IDPC.

A maioria dos pacientes incluídos nesse estudo foi do sexo masculino (249 pacientes, representando 72,4%). A média de idade dos pacientes analisados foi de 60,7 anos, sendo o paciente mais jovem com 29 anos e o mais idoso de 93 anos. Houve predomínio de pessoas da cor branca (266 pacientes, ou 77,4%), seguidos por pessoas pardas (57 pacientes, ou 16,5%), pessoas negras (17 pacientes, ou 5%) e amarelas (4 pacientes, ou 1,1%). Dentre os incluídos, a grande maioria tinha hipertensão arterial (83,1%). O número de diabéticos foi de 152 pessoas (44,2%). Setenta e quatro pacientes (21,5%) eram tabagistas ativos na época da cirurgia e 112 pessoas eram ex-tabagistas (32,6%). A maioria dos pacientes já tinha sofrido infarto agudo do miocárdio previamente (184 pessoas totalizando 53,5%). Em relação ao perfil lipídico dos pacientes incluídos no estudo 47,7% (164 pacientes) tinham colesterol total acima de 200 mg/dL nos exames pré-operatórios, e 13,1% (45 pacientes) tinham valores de triglicerídeos maiores que 200 mg/dL antes da cirurgia.

A Tabela 2 mostra as variáveis demográficas e clínicas basais da população geral do estudo e dividida de acordo com a presença de MACE. Os pacientes que apresentaram MACE eram mais velhos que os pacientes que não apresentaram o desfecho ($p = 0,011$). Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação às demais características.

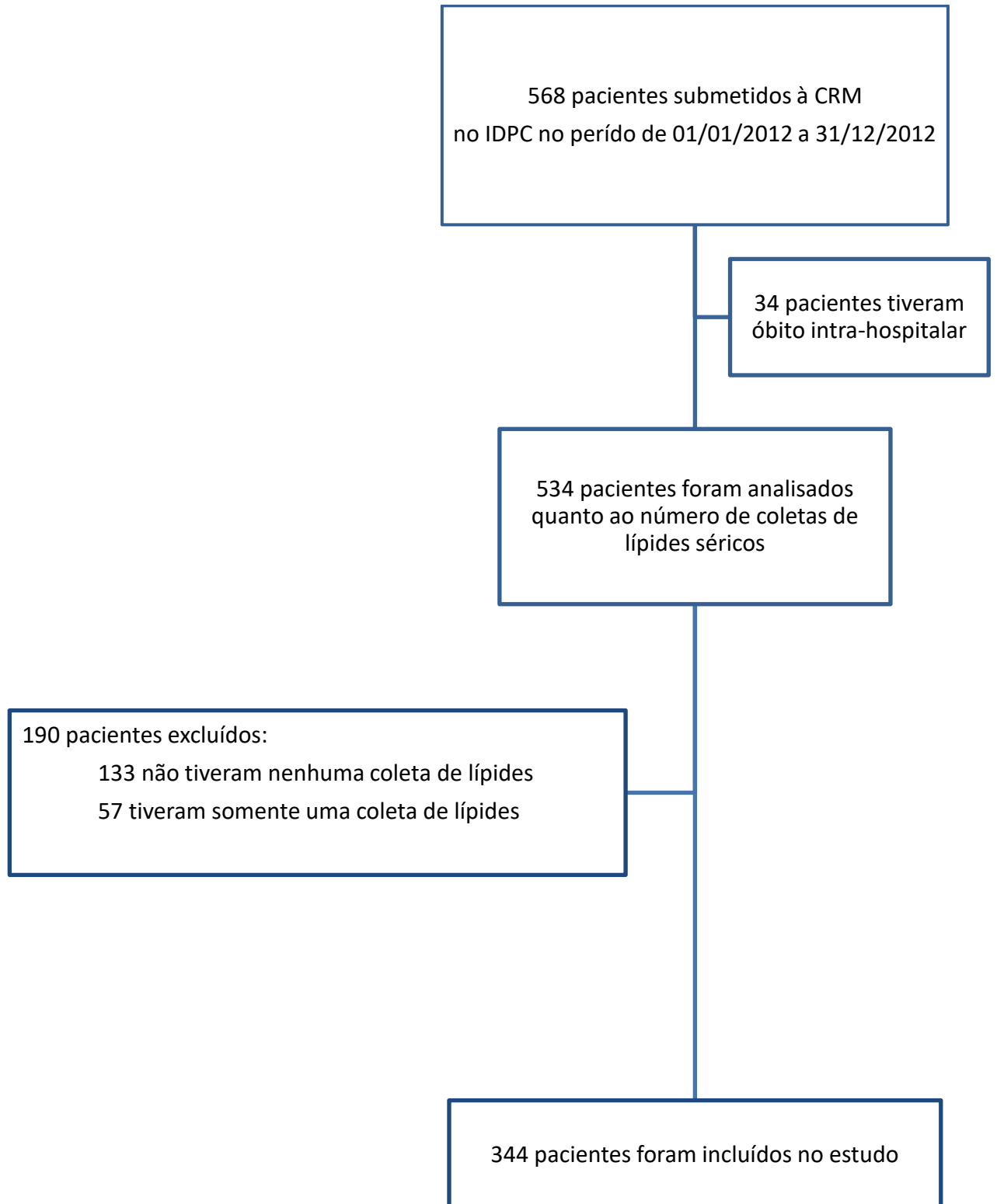
Figura 3 - Fluxograma do estudo

Tabela 2 - Variáveis clínicas basais de acordo com MACE

Variável	Geral (n=344)	Sem MACE (n=276)	Com MACE (n=68)	p*
Idade – anos (DP)	60,7 ± 9,2	60,1 ± 9,1	63,3 ± 9,1	0,011
IMC - kg/m ² (DP)	27,8 ± 4,2	27,7 ± 4,1	28,3 ± 4,8	0,301
Sexo Masculino – n. (%)	249 (72,4)	197 (71,4)	52 (76,5)	0,451
Hipertensão – n. (%)	286 (83,1)	226 (81,9)	60 (88,2)	0,278
Diabetes – n. (%)	152 (44,2)	121 (43,8)	31 (45,6)	0,892
Tabagismo atual – n. (%)	74 (21,5)	60 (21,7)	14 (20,6)	0,707
DPOC* – n. (%)	16 (4,7)	10 (3,6)	6 (8,8)	0,100
AVE prévio – n. (%)	12 (3,5)	9 (3,3)	3 (4,4)	0,711
Creatinina > 1,5 mg/dL – n. (%)	13 (3,8)	9 (3,3)	4 (5,9)	0,297
Doença carotídea – n. (%)	14 (4,1)	10 (3,6)	4 (5,9)	0,489
Vasculopatia periférica	31 (9)	22 (8)	9 (13,2)	0,234
Colesterol > 200 mg/dL* – n. (%)	164 (47,7)	137 (49,6)	27 (39,7)	0,175
Triglicerídeos > 200 mg/dL* – n. (%)	45 (13,1)	40 (14,5)	5 (7,4)	0,159
IAM prévio – n. (%)	184 (53,5)	144 (52,2)	40 (58,8)	0,345
Ventriculograma – n. (%)				
Moderado/severo	112 (32,5)	87 (31,5)	25 (36,8)	0,470

*DP: desvio padrão; n.: número; IMC: índice de massa corporal; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; AVE: acidente vascular encefálico; IAM: infarto agudo do miocárdio;

O tempo médio de seguimento foi de 75 meses, com um mínimo de 5 e máximo de 95 meses. O colesterol médio entre os 344 pacientes incluídos no estudo foi de 156,5 mg/dL. A média de HDL-C foi 41,7 mg/dL, a de LDL-C 84,7 mg/dL e a de triglicerídeos foi 158 mg/dL. O intervalo médio entre os exames foi de 11,8 meses, com um follow up médio de 49,6 meses. Na Tabela 3 são apresentados frequência e percentuais de casos de acordo com a ocorrência de cada um dos eventos. Durante o período de seguimento, 68 pacientes (19,7%) apresentaram MACE (composto de IAM não-fatal, AVE não-fatal, nova revascularização ou morte). O desfecho isolado que teve maior frequência foi óbito, com 31 pacientes (9,0%). Vinte e quatro pacientes passaram pelo procedimento de angioplastia coronária percutânea e 1 paciente teve que ser submetido à nova CRM, totalizando 25 pacientes que apresentaram o

desfecho nova revascularização (7,3%). Na sequência de eventos pela frequência ficaram: IAM não fatal (20 pacientes ou 5,8%) e AVE não fatal (11 pacientes ou 3,2%). A média do colesterol total no grupo que teve e que não teve MACE foi respectivamente 162,5 mg/dL e 155,1 mg/dL ($p = 0,095$), e o LDL-C médio foi respectivamente 87,8 mg/dL e 83,9 mg/dL ($p = 0,237$).

Tabela 3 – Número de casos do MACE e cada um dos eventos

Evento	n.	%*
MACE	68	19,7
Morte	31	9,0%
Infarto agudo do miocárdio não fatal	20	5,8%
Acidente vascular encefálico não fatal	11	3,2%
Nova revascularização	25	7,3%

*Calculado sobre o total de casos (n=344); n.: número; MACE: *Major adverse cardiovascular events*;

A Tabela 4 traz a análise da variabilidade de cada um dos exames de acordo com a presença de MACE. Nela, é possível notar que a variabilidade de colesterol total e de LDL-C foram significativamente maiores em pacientes com MACE comparados aqueles sem MACE.

Tabela 4 – Variabilidade lipídica de acordo com presença de MACE

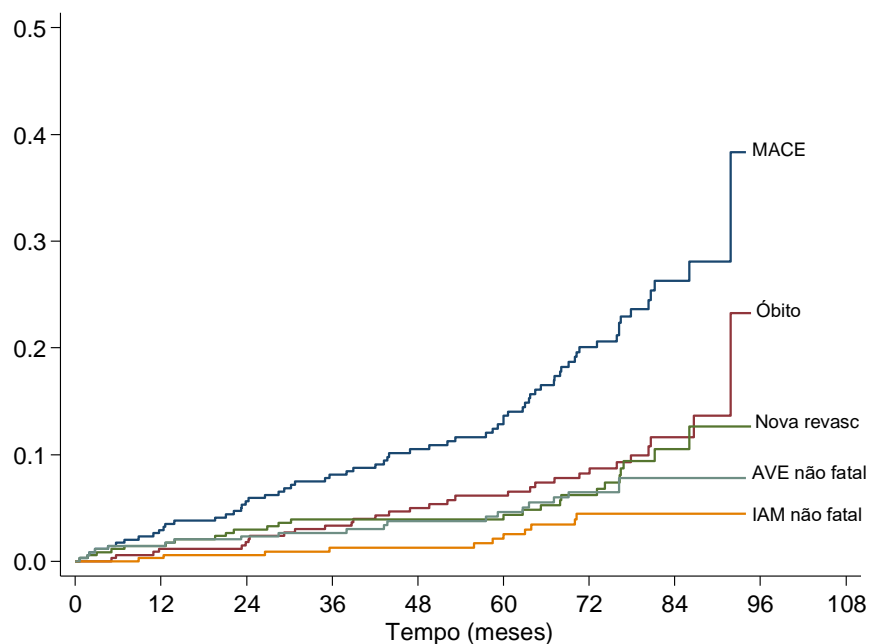
Marcador	Medidas	NÃO MACE (n=276)		MACE (n=68)		p*
		Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
Colesterol total	DP	23,4 ± 15,6	19,1 (0,7 - 91,9)	27,6 ± 14,8	22,5 (4,90 - 74,6)	0,048
	CV	0,14 ± 0,08	0,13 (0 - 0,48)	0,17 ± 0,08	0,15 (0,04 - 0,35)	0,053
	cVIM	0,15 ± 0,08	0,13 (0 - 0,63)	0,16 ± 0,07	0,15 (0,05 - 0,37)	0,226
HDL-C	DP	5,06 ± 3,71	4,27 (0 - 32,6)	5,50 ± 3,50	4,6 (0 - 15,7)	0,298
	CV	0,12 ± 0,07	0,11 (0 - 0,69)	0,13 ± 0,07	0,12 (0 - 0,41)	0,325
	cVIM	0,12 ± 0,07	0,11 (0 - 0,64)	0,13 ± 0,07	0,12 (0 - 0,43)	0,362
LDL-C	DP	18,8 ± 12,5	16,2 (0,7 - 70,9)	22,5 ± 12,1	19,8 (4,90 - 53)	0,029
	CV	0,22 ± 0,11	0,20 (0,01 - 0,54)	0,25 ± 0,12	0,24 (0,08 - 0,61)	0,015
	cVIM	0,22 ± 0,12	0,21 (0,01 - 1,02)	0,25 ± 0,12	0,23 (0,07 - 0,60)	0,042
Triglicerídeos	DP	48,0 ± 66,7	31 (0 - 648)	47,3 ± 55,0	36 (3,50 - 437,5)	0,275
	CV	0,27 ± 0,15	0,24 (0 - 1,3)	0,26 ± 0,11	0,25 (0,02 - 0,59)	0,494
	cVIM	0,27 ± 0,13	0,25 (0 - 0,81)	0,26 ± 0,11	0,26 (0,02 - 0,6)	0,919

MACE: *Major adverse cardiovascular events*; HDL-C: *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C: *low density lipoprotein cholesterol*; DP: Desvio padrão; CV: Coeficiente de variação; cVIM: Variabilidade independente da média corrigida;

As Tabelas 5, 6 e 7 trazem a análise não ajustada e a análise multivariada da variabilidade de cada um dos exames (colesterol total, HDL-C, LDL-C e triglicerídeos) e o risco de MACE e de cada um dos desfechos clínicos isolados. Para o desfecho MACE e óbito, foram ajustados modelos levando-se em consideração os fatores idade, DPOC e colesterol total > 200 mg/dL nos exames pré-operatórios (pois apresentaram significância na análise univariada). Já para os desfechos IAM não fatal, AVE não fatal e nova revascularização, foram ajustados modelos levando-se em consideração o fator idade. A Tabela 6 faz a análise dos desfechos pela mediana, ou seja, divide os pacientes em dois grupos com o mesmo número de indivíduos: os que tiveram variabilidade maior e menor de acordo com a mediana. A análise por quartis divide os pacientes entre quatro grupos de acordo com a variabilidade. A Tabela 7 faz a análise pelo terceiro quartil, dividindo os pacientes em dois grupos: o primeiro, que corresponde aos 25% que apresentaram maior variabilidade (ou seja, estão acima do terceiro quartil), e o segundo grupo que corresponde aos 75% dos pacientes que apresentaram menor variabilidade (ou seja, estão dentro dos três primeiros quartis).

A Figura 4 mostra as curvas de Kaplan-Meier para a incidência geral dos eventos ao longo dos meses.

Figura 4 – Curvas de Kaplan-Meier para a incidência geral dos eventos



MACE: *Major adverse cardiovascular events*; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico; Nova revasc: nova revascularização.

3.1 Variabilidade de colesterol total e risco de desfechos clínicos

A variabilidade de colesterol total foi significativamente associada com MACE, nova revascularização e IAM não fatal, sendo um fator independente mesmo após ajuste de potenciais fatores confundidores (Tabelas 5, 6 e 7). A cada aumento de um desvio padrão do colesterol total elevou-se o risco em 2% de apresentar MACE (HR: 1,02 [IC95%: 1,002-1,03]; $p = 0,028$), IAM não fatal (HR: 1,02 [IC95%: 1,002-1,04]; $p = 0,033$) e nova revascularização (HR: 1,02 [IC95%: 1,001-1,03]; $p = 0,042$). Além disso, ter o CV e DP de colesterol total acima do quartil 3, aumentou o risco de ter MACE em 72% (HR: 1,72 [IC95%: 1,03-2,87]; $p = 0,038$) e 86% (HR: 1,86 [IC95%: 1,11 – 3,11]; $p = 0,019$) respectivamente.

Nas curvas de Kaplan-Meier a incidência cumulativa do quartil mais alto foi comparada com os três menores quartis como referência (Figura 8 A-B). O quartil mais alto do CV e DP de colesterol total mostrou um risco maior de MACE em relação aos menores quartis.

3.2 Variabilidade de HDL-C e risco de desfechos clínicos

A variabilidade de HDL-C foi significativamente associada com óbito, sendo um fator independente mesmo após análise multivariada (HR 2,20 [IC95%: 1,06 - 4,59] $p = 0,035$) (Tabelas 5, 6 e 7).

3.3 Variabilidade de LDL-C e risco de desfechos clínicos

A variabilidade de LDL-C foi significativamente associada com MACE, AVE não fatal e nova revascularização, sendo um fator independente mesmo após ajuste de potenciais fatores confundidores (Tabelas 5, 6 e 7). A cada aumento de um desvio padrão do LDL-C elevou-se o risco em 2% de apresentar MACE (HR: 1,02 [IC95%: 1,002-1,04]; $p = 0,028$) e nova revascularização (HR: 1,02 [IC95%: 1-1,05]; $p = 0,036$). Além disso, ter CV de LDL-C acima do quartil 3, aumentou o risco de apresentar MACE em 67% (HR: 1,67 [IC95%: 1,01 - 2,78]; $p = 0,047$).

Nas curvas de Kaplan-Meier a incidência cumulativa do quartil mais alto foi comparada com os três menores quartis como referência. O quartil mais alto do CV

de LDL-C mostrou um risco maior de MACE em relação aos menores quartis (Figura 8 C).

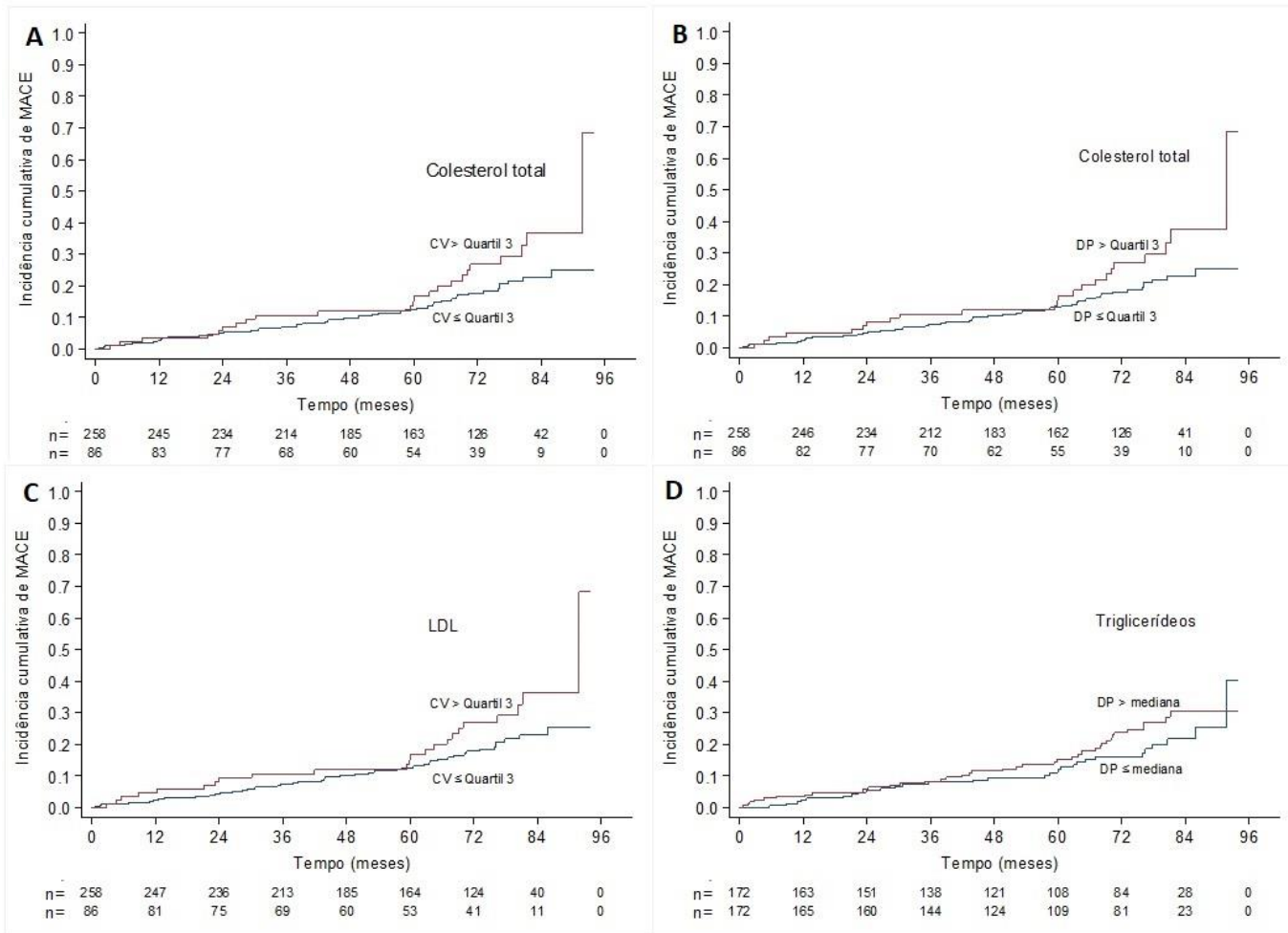
3.4 Variabilidade de triglicerídeos e risco de desfechos clínicos

A variabilidade de triglicerídeos foi significativamente associada com MACE e IAM não fatal, sendo um fator independente mesmo após análise multivariada (Tabelas 5, 6 e 7). Os pacientes que tiveram o desvio padrão de triglicerídeos acima da mediana, apresentaram aumento de 78% no risco de MACE (HR: 1,78 [IC95%: 1,07- 2,95] $p = 0,026$).

Nas curvas de Kaplan-Meier a incidência cumulativa do grupo com variabilidade acima da mediana foi comparada com o grupo abaixo da mediana como referência. Ter a variabilidade do DP de triglicerídeos acima da mediana mostrou um risco maior de MACE em relação ao outro grupo (Figura 8 D).

A Figura 6 mostra o gráfico "forest plot" para hazard ratio relativos a MACE para as medidas de variabilidade quantitativa (DP, CV e cVIM) de cada um dos exames analisados.

Figura 5 - Curvas de Kaplan-Meier para incidência cumulativa de MACE de acordo com variabilidade de colesterol total (A-B), LDL-C (C) e triglicerídeos (D).



CV: coeficiente de variação; DP: desvio padrão; MACE: *Major adverse cardiovascular events*;

Tabela 5 - Variabilidade lipídica e o risco de desfechos clínicos

Variabilidade	Desfecho	p*	HR ou SHR* (IC95%) Não ajustado	p**	HR ou SHR** (IC95%) Ajustado
Colesterol total					
cVIM	MACE	0,468	1,01 (0,98 – 1,04)	0,363	1,01 (0,98 - 1,05)
	Óbito	0,744	0,99 (0,94 - 1,04)	0,910	1 (0,95 - 1,05)
	IAM não fatal	0,887	1,00 (0,95 - 1,05)	0,887	1 (0,95 - 1,05)
	AVE não fatal	0,175	1,04 (0,98 - 1,10)	0,172	1,04 (0,98 - 1,10)
	Nova revasc	0,043	1,04 (1,001 - 1,07)	0,046	1,04 (1,001 - 1,07)
CV	MACE	0,144	1,02 (0,99 – 1,05)	0,065	1,03 (1 - 1,06)
	Óbito	0,839	1,00 (0,95 - 1,04)	0,775	1,01 (0,96 - 1,06)
	IAM não fatal	0,258	1,03 (0,98 - 1,07)	0,223	1,03 (0,98 - 1,07)
	AVE não fatal	0,168	1,05 (0,98 - 1,12)	0,168	1,05 (0,98 - 1,12)
	Nova revasc	0,022	1,05 (1,01 - 1,09)	0,025	1,05 (1,01 - 1,09)
Desvio padrão	MACE	0,106	1,01 (1,00 – 1,03)	0,028	1,02 (1,002 - 1,03)
	Óbito	0,821	1,00 (0,97 - 1,02)	0,629	1,01 (0,98 - 1,03)
	IAM não fatal	0,048	1,02 (1,00 - 1,05)	0,033	1,02 (1,002 - 1,04)
	AVE não fatal	0,200	1,02 (0,99 - 1,05)	0,220	1,02 (0,99 - 1,05)
	Nova revasc	0,031	1,02 (1,00 - 1,03)	0,042	1,02 (1,001 - 1,03)
HDL-C					
cVIM	MACE	0,538	1,01 (0,98 – 1,04)	0,435	1,01 (0,98 - 1,05)
	Óbito	0,610	1,01 (0,97 - 1,06)	0,332	1,03 (0,98 - 1,08)
	IAM não fatal	0,830	1,0 (0,96 - 1,05)	0,806	1,01 (0,96 - 1,05)
	AVE não fatal	0,887	1 (0,94 - 1,08)	0,876	1,01 (0,94 - 1,07)
	Nova revasc	0,696	1,01 (0,97 - 1,05)	0,700	1,01 (0,97 - 1,05)
CV	MACE	0,491	1,01 (0,98 – 1,04)	0,476	1,01 (0,98 - 1,04)
	Óbito	0,392	1,02 (0,98 - 1,06)	0,239	1,03 (0,98 - 1,08)
	IAM não fatal	0,789	1,01 (0,96 - 1,05)	0,812	1,01 (0,96 - 1,05)
	AVE não fatal	0,979	1,00 (0,93 - 1,07)	0,975	1 (0,93 - 1,07)
	Nova revasc	0,982	1,00 (0,95 - 1,05)	0,966	1 (0,95 - 1,05)
Desvio padrão	MACE	0,578	1,02 (0,96 – 1,08)	0,709	1,01 (0,95 - 1,08)
	Óbito	0,268	1,04 (0,97 - 1,13)	0,254	1,05 (0,97 - 1,15)
	IAM não fatal	0,843	1,01 (0,92 - 1,10)	0,921	1 (0,92 - 1,10)
	AVE não fatal	0,707	0,97 (0,84 - 1,12)	0,703	0,97 (0,83 - 1,13)
	Nova revasc	0,669	0,97 (0,87 - 1,10)	0,697	0,98 (0,87 - 1,10)
LDL-C					
cVIM	MACE	0,105	1,02 (1,00 – 1,04)	0,099	1,02 (1 - 1,04)
	Óbito	0,795	1,00 (0,96 - 1,03)	0,764	1 (0,97 - 1,03)
	IAM não fatal	0,269	1,02 (0,99 - 1,05)	0,266	1,02 (0,99 - 1,05)
	AVE não fatal	0,029	1,04 (1,00 - 1,07)	0,027	1,04 (1 - 1,07)
	Nova revasc	0,079	1,02 (0,99 - 1,05)	0,080	1,02 (0,99 - 1,05)
CV	MACE	0,055	1,02 (1,00 – 1,04)	0,040	1,02 (1,001 - 1,04)
	Óbito	0,926	1,00 (0,97 - 1,03)	0,993	1 (0,97 - 1,03)
	IAM não fatal	0,198	1,02 (0,99 - 1,06)	0,193	1,02 (0,99 - 1,06)
	AVE não fatal	0,077	1,05 (0,99 - 1,11)	0,074	1,05 (1 - 1,10)
	Nova revasc	0,052	1,03 (1,00 - 1,06)	0,054	1,03 (1 - 1,06)
Desvio padrão	MACE	0,072	1,02 (1,00 – 1,03)	0,028	1,02 (1,002 - 1,04)
	Óbito	0,881	1,00 (0,97 - 1,03)	0,562	1,01 (0,98 - 1,04)
	IAM não fatal	0,126	1,02 (0,99 - 1,04)	0,107	1,02 (1 - 1,04)
	AVE não fatal	0,067	1,03 (1 - 1,07)	0,072	1,03 (1 - 1,07)
	Nova revasc	0,032	1,02 (1,002 - 1,05)	0,036	1,02 (1 - 1,05)
Triglicerídeos					
cVIM	MACE	0,370	0,99 (0,97 – 1,01)	0,535	0,99 (0,97 - 1,01)
	Óbito	0,762	1,00 (0,97 - 1,02)	0,840	1 (0,97 - 1,03)
	IAM não fatal	0,722	1,00 (0,98 - 1,03)	0,647	1,01 (0,98 - 1,03)
	AVE não fatal	0,137	0,97 (0,92 - 1,01)	0,140	0,97 (0,93 - 1,01)
	Nova revasc	0,818	1,00 (0,97 - 1,02)	0,758	1 (0,97 - 1,02)
CV	MACE	0,496	0,99 (0,98 – 1,01)	0,917	1,00 (0,98 - 1,02)
	Óbito	0,448	0,99 (0,96 - 1,02)	0,899	1 (0,98 - 1,03)
	IAM não fatal	0,102	1,01 (1 - 1,03)	0,072	1,01 (1 - 1,03)
	AVE não fatal	0,269	0,98 (0,94 - 1,02)	0,289	0,98 (0,94 - 1,02)
	Nova revasc	0,858	1,00 (0,98 - 1,01)	0,735	1 (0,98 - 1,01)
Desvio padrão	MACE	0,797	1,00 (0,99 – 1,003)	0,661	1,001 (1,00 - 1,004)
	Óbito	0,238	0,99 (0,98 - 1,01)	0,745	1 (0,99 - 1,01)
	IAM não fatal	0,142	1,00 (1,00 - 1,01)	0,059	1 (0,999 - 1,06)
	AVE não fatal	0,482	1,00 (0,99 - 1,005)	0,547	1 (0,99 - 1,01)
	Nova revasc	0,699	1,00 (0,99 - 1,01)	0,532	1 (0,99 - 1,002)

HDL-C: *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C: *low density lipoprotein cholesterol*; CV: Coeficiente de variação; cVIM: Variabilidade independente da média corrigida; MACE: *Major adverse cardiovascular events*; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico; HR: hazard ratio; SHR: subdistribution hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

HR/SHR de 1 unidade de acréscimo na variabilidade (DP) ou HR/SHR de 0,01 unidade de acréscimo na variabilidade (CV e cVIM). *Modelo de Regressão de Cox sem ajuste (MACE e Óbito), modelo de Fine e Gray sem ajuste (IAM não fatal, AVE não fatal e nova revascularização); teste de Wald, $p < 0,05$. **Modelo de Regressão de Cox ajustado para idade, DPOC, colesterol > 200 (MACE e Óbito), modelo de Fine e Gray ajustado para idade (IAM não fatal, AVE não fatal e nova revascularização); teste de Wald, $p < 0,05$.

Tabela 6 - Variabilidade lipídica e o risco de desfechos clínicos (análise pela mediana)

Variabilidade	Desfecho	p*	HR ou SHR* (IC95%) Não ajustado	p**	HR ou SHR** (IC95%) Ajustado
Colesterol total					
cVIM (mediana = 0,14)	MACE	0,337	1,27 (0,78 - 2,05)	0,325	1,28 (0,80 - 2,07)
	Óbito	0,644	0,85 (0,42 - 1,71)	0,645	0,85 (0,42 - 1,72)
	IAM não fatal	0,565	0,77 (0,32 - 1,87)	0,596	0,79 (0,32 - 1,92)
	AVE não fatal	0,421	1,66 (0,48 - 5,70)	0,424	1,68 (0,47 - 5,96)
	Nova revasc	0,225	1,66 (0,73 - 3,76)	0,232	1,65 (0,73 - 3,74)
CV (mediana = 0,13)	MACE	0,587	1,14 (0,71 - 1,84)	0,448	1,21 (0,74 - 1,96)
	Óbito	0,203	0,63 (0,31 - 1,29)	0,346	0,70 (0,34 - 1,46)
	IAM não fatal	0,868	0,93 (0,39 - 2,23)	0,915	0,95 (0,41 - 2,24)
	AVE não fatal	0,436	1,64 (0,47 - 5,64)	0,442	1,67 (0,45 - 6,14)
	Nova revasc	0,053	2,36 (0,99 - 5,64)	0,055	2,34 (0,98 - 5,58)
Desvio padrão (mediana = 19,5)	MACE	0,169	1,41 (0,87 - 2,29)	0,075	1,57 (0,96 - 2,58)
	Óbito	0,347	0,71 (0,35 - 1,45)	0,745	0,89 (0,43 - 1,84)
	IAM não fatal	0,098	2,24 (0,86 - 5,82)	0,065	2,36 (0,95 - 5,91)
	AVE não fatal	0,064	4,25 (0,92 - 19,7)	0,063	4,43 (0,92 - 21,3)
	Nova revasc	0,021	2,92 (1,17 - 7,27)	0,021	2,89 (1,18 - 7,12)
HDL-C					
cVIM (mediana = 0,11)	MACE	0,902	1,03 (0,64 - 1,66)	0,949	1,02 (0,63 - 1,65)
	Óbito	0,712	1,14 (0,56 - 2,32)	0,598	1,21 (0,59 - 2,48)
	IAM não fatal	0,583	0,78 (0,32 - 1,89)	0,593	0,79 (0,32 - 1,90)
	AVE não fatal	0,428	1,64 (0,48 - 5,54)	0,420	1,64 (0,49 - 5,50)
	Nova revasc	0,438	0,73 (0,33 - 1,62)	0,438	0,73 (0,33 - 1,61)
CV (mediana = 0,11)	MACE	0,788	0,94 (0,58 - 1,51)	0,956	1,01 (0,62 - 1,65)
	Óbito	0,923	0,97 (0,48 - 1,96)	0,494	1,29 (0,62 - 2,67)
	IAM não fatal	0,561	0,77 (0,32 - 1,87)	0,583	0,78 (0,32 - 1,89)
	AVE não fatal	0,443	1,61 (0,48 - 5,45)	0,428	1,62 (0,49 - 5,38)
	Nova revasc	0,402	0,71 (0,32 - 1,58)	0,393	0,71 (0,32 - 1,56)
Desvio padrão (mediana = 4,33)	MACE	0,479	1,19 (0,74 - 1,92)	0,431	1,21 (0,75 - 1,97)
	Óbito	0,797	1,10 (0,54 - 2,23)	0,494	1,29 (0,62 - 2,67)
	IAM não fatal	0,734	1,17 (0,48 - 2,85)	0,742	1,16 (0,48 - 2,83)
	AVE não fatal	0,178	2,47 (0,66 - 9,18)	0,185	2,46 (0,65 - 9,31)
	Nova revasc	0,699	0,85 (0,39 - 1,89)	0,705	0,86 (0,39 - 1,89)
LDL-C					
cVIM (mediana = 0,21)	MACE	0,444	1,21 (0,75 - 1,95)	0,462	1,20 (0,74 - 1,95)
	Óbito	0,499	0,78 (0,39 - 1,59)	0,448	0,76 (0,37 - 1,56)
	IAM não fatal	0,847	0,92 (0,38 - 2,21)	0,871	0,93 (0,39 - 2,24)
	AVE não fatal	0,198	2,42 (0,63 - 9,26)	0,201	2,44 (0,62 - 9,54)
	Nova revasc	0,463	1,35 (0,60 - 3,02)	0,483	1,34 (0,59 - 3,03)
CV (mediana = 0,21)	MACE	0,182	1,39 (0,86 - 2,26)	0,209	1,37 (0,84 - 2,24)
	Óbito	0,810	0,92 (0,45 - 1,86)	0,686	0,86 (0,42 - 1,77)
	IAM não fatal	0,786	1,13 (0,47 - 2,72)	0,768	1,14 (0,47 - 2,74)
	AVE não fatal	0,188	2,46 (0,64 - 9,36)	0,191	2,47 (0,64 - 9,61)
	Nova revasc	0,244	1,63 (0,72 - 3,68)	0,252	1,61 (0,71 - 3,66)
Desvio padrão (mediana = 16,6)	MACE	0,367	1,25 (0,77 - 2,02)	0,290	1,30 (0,80 - 2,12)
	Óbito	0,557	0,81 (0,40 - 1,64)	0,780	0,9 (0,44 - 1,86)
	IAM não fatal	0,457	1,41 (0,57 - 3,45)	0,420	1,43 (0,60 - 3,42)
	AVE não fatal	0,186	2,45 (0,65 - 9,24)	0,184	2,49 (0,65 - 9,53)
	Nova revasc	0,116	1,96 (0,85 - 4,56)	0,121	1,95 (0,84 - 4,52)
Triglicerídeos					
cVIM (mediana = 0,25)	MACE	0,976	0,99 (0,62 - 1,60)	0,965	0,99 (0,61 - 1,60)
	Óbito	0,571	1,23 (0,60 - 2,51)	0,620	1,20 (0,58 - 2,47)
	IAM não fatal	0,520	1,34 (0,55 - 3,27)	0,508	1,35 (0,55 - 3,29)
	AVE não fatal	0,240	0,48 (0,14 - 1,63)	0,241	0,48 (0,14 - 1,63)
	Nova revasc	0,656	0,83 (0,37 - 1,86)	0,638	0,82 (0,37 - 1,85)
CV (mediana = 0,25)	MACE	0,842	1,05 (0,65 - 1,69)	0,637	1,12 (0,69 - 1,82)
	Óbito	0,873	1,06 (0,52 - 2,15)	0,473	1,30 (0,64 - 2,66)
	IAM não fatal	0,121	2,14 (0,82 - 5,58)	0,099	2,22 (0,86 - 5,74)
	AVE não fatal	0,570	0,71 (0,22 - 2,30)	0,581	0,72 (0,22 - 2,33)
	Nova revasc	0,475	1,34 (0,60 - 3,02)	0,489	1,32 (0,60 - 2,91)
Desvio padrão (mediana = 32)	MACE	0,224	1,35 (0,83 - 2,18)	0,026	1,78 (1,07 - 2,95)
	Óbito	0,969	1,01 (0,50 - 2,05)	0,133	1,78 (0,84 - 3,79)
	IAM não fatal	0,005	5,69 (1,67 - 19,4)	0,001	6,81 (2,12 - 21,9)
	AVE não fatal	0,834	1,13 (0,35 - 3,70)	0,795	1,18 (0,34 - 4,12)
	Nova revasc	0,187	1,73 (0,77 - 3,91)	0,167	1,71 (0,80 - 3,65)

HDL-C: *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C: *low density lipoprotein cholesterol*; CV: Coeficiente de variação; cVIM: Variabilidade independente da média corrigida; MACE: *Major adverse cardiovascular events*; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico; HR: hazard ratio; SHR: subdistribution hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

HR/SHR de 1 unidade de acréscimo na variabilidade (DP) ou HR/SHR de 0,01 unidade de acréscimo na variabilidade (CV e cVIM). *Modelo de Regressão de Cox sem ajuste (MACE e Óbito), modelo de Fine e Gray sem ajuste (IAM não fatal, AVE não fatal e nova revascularização); teste de Wald, $p < 0,05$. **Modelo de Regressão de Cox ajustado para idade, DPOC, colesterol > 200 (MACE e Óbito), modelo de Fine e Gray ajustado para idade (IAM não fatal, AVE não fatal e nova revascularização); teste de Wald, $p < 0,05$.

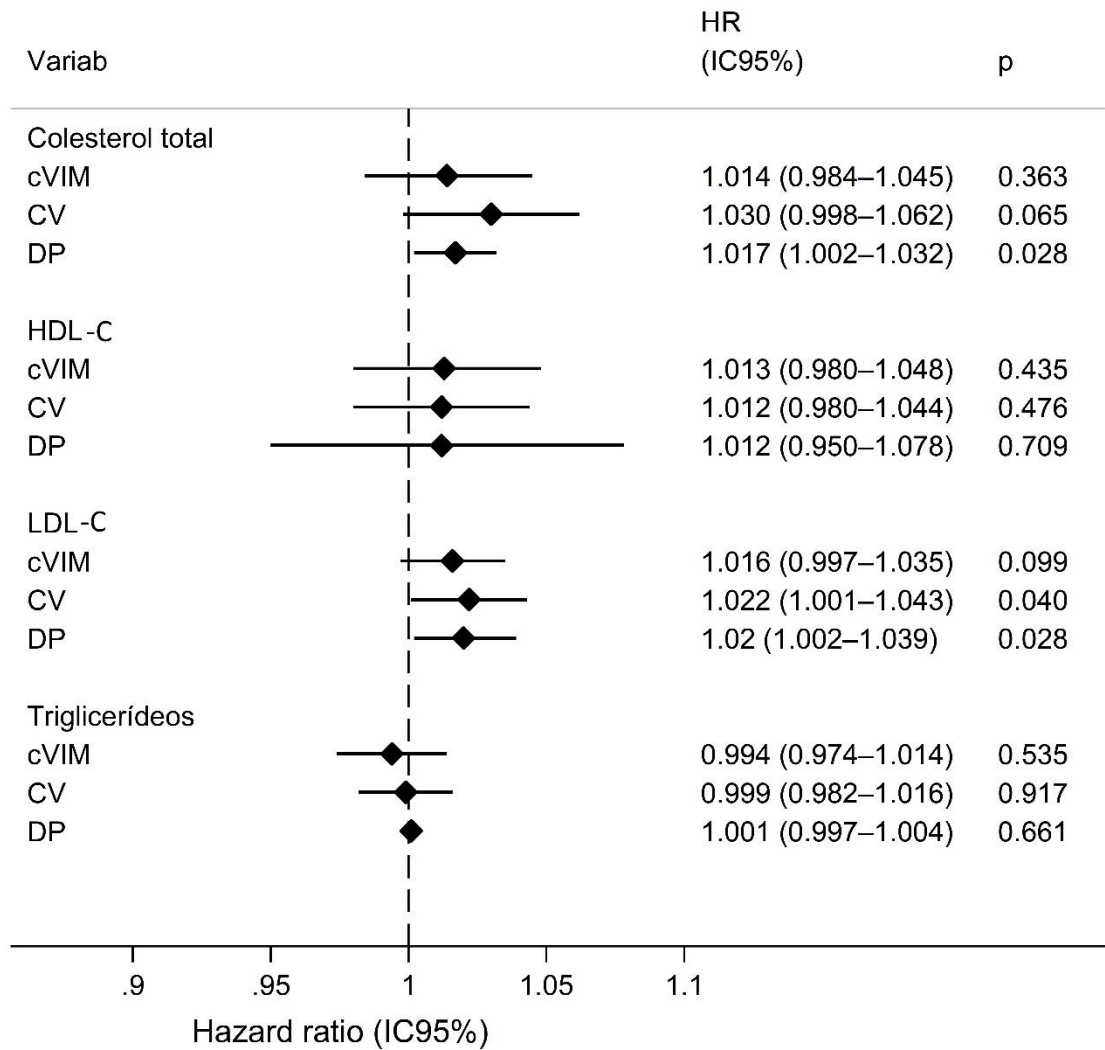
Tabela 7 - Variabilidade lipídica e o risco de desfechos clínicos (análise pelo terceiro quartil)

Variabilidade	Desfecho	p*	HR ou SHR* (IC95%) Não ajustado	p**	HR ou SHR** (IC95%) Ajustado
Colesterol total					
cVIM (Quartil 3 = 0,19)	MACE	0,554	1,17 (0,69 - 1,97)	0,704	1,11 (0,66 - 1,87)
	Óbito	0,370	0,67 (0,27 - 1,62)	0,279	0,61 (0,25 - 1,49)
	IAM não fatal	0,522	0,70 (0,23 - 2,09)	0,506	0,69 (0,23 - 2,08)
	AVE não fatal	0,163	2,34 (0,71 - 7,75)	0,163	2,33 (0,71 - 7,70)
	Nova revasc	0,114	1,90 (0,86 - 4,22)	0,107	1,92 (0,87 - 4,26)
CV (Quartil 3 = 0,19)	MACE	0,079	1,57 (0,95 - 2,59)	0,038	1,72 (1,03 - 2,87)
	Óbito	0,670	1,18 (0,55 - 2,57)	0,394	1,41 (0,64 - 3,11)
	IAM não fatal	0,296	1,63 (0,65 - 4,06)	0,292	1,63 (0,66 - 4,07)
	AVE não fatal	0,130	2,49 (0,76 - 8,14)	0,131	2,50 (0,76 - 8,25)
	Nova revasc	0,186	1,73 (0,77 - 3,92)	0,188	1,73 (0,76 - 3,92)
Desvio padrão (Quartil 3 = 32,5)	MACE	0,075	1,58 (0,95 - 2,61)	0,019	1,86 (1,11 - 3,11)
	Óbito	0,402	1,38 (0,65 - 2,93)	0,119	1,86 (0,85 - 4,04)
	IAM não fatal	0,309	1,61 (0,64 - 4,03)	0,280	1,65 (0,67 - 4,09)
	AVE não fatal	0,400	1,69 (0,50 - 5,78)	0,401	1,71 (0,49 - 6,02)
	Nova revasc	0,188	1,73 (0,77 - 3,90)	0,206	1,71 (0,74 - 3,93)
HDL-C					
cVIM (Quartil 3 = 0,14)	MACE	0,174	1,42 (0,86 - 2,36)	0,079	1,58 (0,95 - 2,65)
	Óbito	0,984	0,99 (0,44 - 2,22)	0,554	1,28 (0,57 - 2,90)
	IAM não fatal	0,595	1,30 (0,50 - 3,39)	0,532	1,36 (0,52 - 3,55)
	AVE não fatal	0,118	2,57 (0,79 - 8,38)	0,090	2,65 (0,81 - 8,20)
	Nova revasc	0,235	1,64 (0,72 - 3,71)	0,236	1,62 (0,73 - 3,59)
CV (Quartil 3 = 0,15)	MACE	0,410	1,25 (0,74 - 2,12)	0,514	1,19 (0,70 - 2,03)
	Óbito	0,266	1,53 (0,72 - 3,26)	0,313	1,48 (0,69 - 3,17)
	IAM não fatal	0,925	1,05 (0,38 - 2,88)	0,944	1,04 (0,37 - 2,88)
	AVE não fatal	0,096	2,72 (0,84 - 8,84)	0,103	2,71 (0,82 - 8,97)
	Nova revasc	0,331	0,60 (0,20 - 1,71)	0,338	0,59 (0,20 - 1,73)
Desvio padrão (Quartil 3 = 6,35)	MACE	0,426	1,24 (0,73 - 2,08)	0,585	1,16 (0,68 - 1,97)
	Óbito	0,031	2,20 (1,07 - 4,50)	0,035	2,20 (1,06 - 4,59)
	IAM não fatal	0,980	1,01 (0,37 - 2,79)	0,955	0,97 (0,36 - 2,63)
	AVE não fatal	0,831	1,15 (0,31 - 4,32)	0,855	1,13 (0,29 - 4,40)
	Nova revasc	0,056	0,25 (0,06 - 1,03)	0,055	0,25 (0,06 - 1,03)
LDL-C					
cVIM (Quartil 3 = 0,30)	MACE	0,113	1,50 (0,91 - 2,48)	0,124	1,49 (0,90 - 2,47)
	Óbito	0,946	0,97 (0,44 - 2,18)	0,755	0,88 (0,39 - 1,98)
	IAM não fatal	0,364	1,53 (0,61 - 3,79)	0,385	1,50 (0,60 - 3,72)
	AVE não fatal	0,166	2,34 (0,70 - 7,75)	0,166	2,33 (0,71 - 7,67)
	Nova revasc	0,259	1,60 (0,71 - 3,64)	0,249	1,62 (0,71 - 3,67)
CV (Quartil 3 = 0,21)	MACE	0,076	1,58 (0,95 - 2,60)	0,047	1,67 (1,01 - 2,78)
	Óbito	0,681	1,18 (0,54 - 2,56)	0,505	1,31 (0,60 - 2,86)
	IAM não fatal	0,625	1,27 (0,49 - 3,29)	0,625	1,27 (0,49 - 3,29)
	AVE não fatal	0,127	2,51 (0,77 - 8,20)	0,128	2,52 (0,77 - 8,27)
	Nova revasc	0,203	1,70 (0,75 - 3,85)	0,205	1,70 (0,75 - 3,85)
Desvio padrão (Quartil 3 = 26,1)	MACE	0,142	1,46 (0,88 - 2,43)	0,071	1,61 (0,96 - 2,71)
	Óbito	0,668	1,19 (0,55 - 2,58)	0,382	1,42 (0,65 - 3,14)
	IAM não fatal	0,322	1,59 (0,64 - 3,94)	0,315	1,59 (0,64 - 3,95)
	AVE não fatal	0,417	1,66 (0,49 - 5,64)	0,417	1,66 (0,49 - 5,69)
	Nova revasc	0,071	2,08 (0,94 - 4,61)	0,073	2,08 (0,93 - 4,62)
Triglicerídeos					
cVIM (Quartil 3 = 0,32)	MACE	0,325	0,75 (0,42 - 1,33)	0,450	0,80 (0,45 - 1,42)
	Óbito	0,767	1,13 (0,52 - 2,45)	0,488	1,32 (0,60 - 2,90)
	IAM não fatal	0,535	0,70 (0,23 - 2,15)	0,583	0,72 (0,23 - 2,31)
	AVE não fatal	0,515	0,60 (0,13 - 2,74)	0,522	0,61 (0,13 - 2,79)
	Nova revasc	0,784	0,88 (0,34 - 2,23)	0,761	0,86 (0,33 - 2,23)
CV (Quartil 3 = 0,32)	MACE	0,807	0,93 (0,54 - 1,62)	0,680	1,13 (0,64 - 1,99)
	Óbito	0,902	0,95 (0,43 - 2,13)	0,415	1,42 (0,61 - 3,26)
	IAM não fatal	0,642	1,26 (0,48 - 3,29)	0,556	1,38 (0,47 - 4,08)
	AVE não fatal	0,551	0,62 (0,14 - 2,87)	0,598	0,64 (0,12 - 3,36)
	Nova revasc	0,828	0,90 (0,36 - 2,27)	0,757	0,87 (0,34 - 2,16)
Desvio padrão (Quartil 3 = 50,1)	MACE	0,663	1,12 (0,66 - 1,91)	0,182	1,46 (0,84 - 2,53)
	Óbito	0,592	0,79 (0,34 - 1,84)	0,608	1,26 (0,52 - 3,03)
	IAM não fatal	0,042	2,48 (1,03 - 5,98)	0,021	2,95 (1,17 - 7,42)
	AVE não fatal	0,915	1,07 (0,29 - 3,98)	0,873	1,12 (0,27 - 4,65)
	Nova revasc	0,449	1,38 (0,60 - 3,20)	0,486	1,34 (0,59 - 3,06)

HDL-C: *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C: *low density lipoprotein cholesterol*; CV: Coeficiente de variação; cVIM: Variabilidade independente da média corrigida; MACE: *Major adverse cardiovascular events*; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico; HR: hazard ratio; SHR: subdistribution hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

HR/SHR de 1 unidade de acréscimo na variabilidade (DP) ou HR/SHR de 0,01 unidade de acréscimo na variabilidade (CV e cVIM). *Modelo de Regressão de Cox sem ajuste (MACE e Óbito), modelo de Fine e Gray sem ajuste (IAM não fatal, AVE não fatal e nova revascularização); teste de Wald, $p < 0,05$. **Modelo de Regressão de Cox ajustado para idade, DPOC, colesterol > 200 (MACE e Óbito), modelo de Fine e Gray ajustado para idade (IAM não fatal, AVE não fatal e nova revascularização); teste de Wald, $p < 0,05$.

Figura 6 – Hazard ratio e intervalo de confiança de 95% relativos a MACE para as medidas de variabilidade quantitativas



Variab: variabilidade; HDL-C: *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C: *low density lipoprotein cholesterol*; CV: Coeficiente de variação; cVIM: Variabilidade independente da média corrigida; DP: desvio padrão; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança. HR de 1 unidade de acréscimo na variabilidade (DP) ou HR de 0,01 unidade de acréscimo na variabilidade (CV e cVIM)

4. DISCUSSÃO

Os fatores de risco clássicos para doenças cardiovasculares são amplamente conhecidos e estudados. Entretanto, novos conceitos de fatores de risco estão surgindo nos últimos anos. Estudos recentes têm demonstrado que uma maior variabilidade do perfil lipídico está relacionada à piores desfechos cardiovasculares, porém nenhum estudo até o momento tinha avaliado especificamente a população de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica²⁵⁻³¹. O presente estudo demonstra que tal grupo de pacientes também evolui de maneira pior quando apresentam maior variabilidade lipídica ao longo do seguimento.

Os resultados são consistentes ao demonstrar que a maior variabilidade de colesterol total, de LDL-C e de triglicerídeos ao longo do seguimento foi um preditor para apresentar MACE. Ao analisarmos cada desfecho de maneira isolada observa-se que a maior variabilidade de HDL-C aumentou o risco de óbito. IAM não fatal esteve relacionado com maior variabilidade nas medidas de colesterol total e triglicerídeos. Além disso, a maior variabilidade de LDL-C aumentou o risco de apresentar AVE não-fatal. E por fim, a maior variabilidade de colesterol total e LDL-C aumentou o risco de nova revascularização.

Uma meta importante na prevenção secundária de pacientes portadores de doença arterial coronária é atingir baixos níveis de LDL-C. Na época em que os pacientes do nosso estudo foram submetidos à cirurgia (2012) as diretrizes vigentes da SBC estabeleciam uma meta de LDL-C menor que 70 mg/dL para pacientes em prevenção secundária.³⁶ Considerando-se a média dos exames disponíveis, os resultados mostram que 99 pacientes (28,8%) tinham valor médio abaixo de 70 mg/dL e 245 pacientes (71,2%) tinham valor médio maior ou igual a 70 mg/dL. A proporção de pacientes com LDL-C médio abaixo de 70 mg/dL para o grupo MACE e não MACE foi de 30,4% e 22,1% ($p = 0,182$), respectivamente.

Como observado na Figura 5, as curvas de Kaplan-Meier para o desfecho MACE começam a apresentar diferença estatística aproximadamente a partir do quinto ano (60 meses) de seguimento. Tal fenômeno chama a atenção, principalmente quando se comparam estes achados com o que foi encontrado no estudo STICH.³⁷ A primeira publicação do estudo, analisando os pacientes após o seguimento inicial de cinco anos, não mostrou significância estatística nos desfechos, porém o seguimento de dez anos, apresentado em um novo estudo (STICHES - 2016) demonstrou

superioridade da cirurgia de revascularização miocárdica em relação ao tratamento clínico otimizado isolado.³⁸

Os resultados do nosso estudo são semelhantes ao que a literatura médica já havia demonstrado. Análise do estudo *Treating to new Targets* (TNT-trial) demonstrou que a alta variabilidade de LDL-C é preditor independente de evento cardiovascular adverso maior.²⁵ Boey *et al.* (2015) associaram a maior variabilidade de LDL-C e de HDL-C com eventos adversos em uma população de 130 pacientes após IAM com supradesnívelamento do segmento ST.²⁶ Smit *et al.* (2016) revelaram que a maior variabilidade de LDL-C, independentemente do nível sérico ou de tratamento com estatina, está associada com menor performance cognitiva, menor fluxo sanguíneo cerebral, e maior carga de hiperintensidade da substância branca.²⁷ Ceriello *et al.* (2017) demonstraram que, em pacientes diabéticos, a variabilidade na pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, HDL-C, LDL-C e ácido úrico prediz declínio na taxa de filtração glomerular estimada. A concomitância de alta variabilidade de HbA1c e HDL-C confere maior risco de desenvolvimento de albuminúria.²⁸ Takenouchi *et al.* (2017), ao avaliar a espessura médio-intimal carotídea de 162 pacientes com diabetes mellitus tipo 2, concluíram que a variabilidade do LDL-C foi preditor de aterosclerose subclínica, independente dos níveis séricos médios de LDL-C e HDL-C.²⁹ Clark *et al.* (2018) revelaram que a maior variabilidade nos níveis séricos de lipídes aterogênicos se associa significativamente com progressão da placa de ateroma coronariano (avaliada através de ultrassom intracoronariano) e desfechos clínicos.³⁰ Lee *et al.* (2018) demonstraram que a variabilidade de LDL-C, HDL-C e colesterol não-HDL está associada com eventos adversos maiores em pacientes previamente submetidos à intervenção coronária percutânea.³¹ Entretanto, como dito anteriormente, nenhum destes estudos avaliou o grupo específico de pacientes submetidos à CRM.

O exato mecanismo entre maior variabilidade lipídica e risco cardiovascular ainda é incerto, existindo várias hipóteses que tentam explicar essa relação. As partículas de LDL-C podem penetrar o endotélio vascular e serem oxidadas, iniciando o processo de aterosclerose. Uma alta variabilidade de LDL-C poderia prejudicar o mecanismo colesterol-dependente de estabilidade de placa, levando à instabilidade na espessura da capa fibrosa e maior vulnerabilidade da placa aterosclerótica³⁹. Fatores genéticos relacionados ao metabolismo do colesterol, e que são associados com DCV também podem estar relacionados à variabilidade lipídica (polimorfismos

nos receptores de LDL-C e na enzima HMG-CoA redutase).³⁹⁻⁴² Além disso, a alta variabilidade lipídica é observada em pessoas com maior flutuação do peso corporal, fato que já foi relacionado com aumento de doença coronária.⁴³

Metanálise norte-americana documentou que somente 49,9% dos pacientes com doença aterosclerótica receberam tratamento com estatina, 20% receberam associação de outra medicação hipolipemiante, mas 27,9% não receberam nenhum tratamento para redução de colesterol.⁴⁴ Além disso, parcela significativa de pacientes, tanto em prevenção primária quanto secundária, abandona o tratamento com estatina, seja por apresentarem efeitos colaterais ou por não terem sido adequadamente orientados sobre a importância do uso contínuo da medicação. Estudo evidenciou que mais de 50% dos pacientes descontinuaram o uso de estatinas após 3-6 meses iniciais de tratamento.⁴⁵ Estes dados confirmam que proporção significativa dos pacientes não recebe tratamento hipolipemiante adequado, o que também pode implicar em maior variabilidade lipídica.

Este estudo tem algumas limitações. Primeiramente, trata-se de uma análise retrospectiva, permitindo assim, somente gerar hipóteses, mas sem o poder de confirmar uma associação causal. Além disso o tamanho da amostra foi relativamente pequeno, e isso se deve, em partes, ao fato de que o tempo para coleta de dados, análise estatística e produção da dissertação do Mestrado é limitado. Ademais, a rotina de coleta de exames e de consultas no seguimento pós-operatório não foram padronizados, ficando a critério clínico. O intervalo médio entre as coletas de exames foi de 11,8 meses, mas chama a atenção casos em que as coletas tiveram um intervalo de tempo muito curto, como no caso do paciente que teve duas coletas de perfil lipídico com diferença de nove dias. Uma das possíveis explicações para esse curto intervalo de tempo é o fato de o paciente acompanhar em diferentes setores do IDPC, acabando algumas vezes tendo exames repetidos de maneira muito precoce. As medidas de lípidos séricos foram coletadas através do sistema AFIP, que só contém os dados dos exames solicitados no IDPC. Outra limitação do estudo diz respeito aos desfechos, já que a análise de eventos clínicos foi baseada somente no prontuário físico e eletrônico disponível no IDPC. O departamento de emergência do IDPC é de livre atendimento e é sabido que a maioria dos pacientes em seguimento no IDPC procuram a nossa instituição na maior parte das vezes em que precisam de atendimento de urgência/emergência. Porém, isso não exclui a possibilidade de algum

paciente ter tido um evento adverso e ter sido atendido em outra instituição. A perda de dados tende a ser minimizada uma vez que nas consultas ambulatoriais sempre se questiona a ocorrência de eventos adversos, e anota-se em prontuário, mesmo que tenha ocorrido em outro hospital.

A análise estatística dos estudos que avaliaram variabilidade lipídica é um tanto quanto complicada, pois envolve termos e metodologia pouco frequentes na maioria dos estudos que o médico clínico está habituado, tornando por vezes o resultado mais difícil de ser aplicado na prática clínica diária.

Este estudo traz importantes informações a serem observadas no seguimento clínico de pacientes com doença arterial coronária. Esforço conjunto multidisciplinar de médicos, equipe de enfermagem, educadores físicos, nutricionistas deve ser feito para que se atinjam as metas de prevenção secundária. Entretanto, o estudo mostra que não basta somente reduzir os níveis de lípides séricos, mas também mantê-los baixos.

5. CONCLUSÃO

Em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica uma maior variabilidade lipídica ao longo dos anos está relacionada à piores desfechos cardiovasculares. Este é o primeiro estudo a mostrar tal associação nessa população específica. Outros estudos são necessários para melhor elucidar essa relação e examinar se esse fenômeno é consistentemente observado.

6. ANEXO

Anexo A: ficha pré-operatória do setor de Coronariopatia Hospitalar

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PIZZANESI DE CARDIOLOGIA
Coronária - Setor Hospitalar

FICHA PRÉ OPERATÓRIA - CORONÁRIA

1. IDENTIFICAÇÃO:
NOME: _____
REGISTRO: _____ DATA DE INTERNAÇÃO: ____/____/____
SEXO: M F IDADE: _____ DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____
COR: Branco Preto Pardo Amarelo
PESO: _____ Kg ALTURA: _____ cm IMC (____/____)
ENDEREÇO: _____
BARRIO: _____ CIDADE: _____ ESTADO: _____
CEP: _____ TELEFONE: (____) _____ (____) _____

2. ANTECEDENTES PESSOAIS:

- HAS DM AF (evento cor. Pai < 55, Mãe < 65, irmãos/irmãs)
- Tabagismo: Atual Intermitente (> 1 ano)
- DPOC
- AVC Prévio AIT Prévio
- Insuficiência Renal (CREAT. > 1,5) Lesão Carotídea (Int. > 50%)
- Vasculopatia Arterial Periférica Outra
- Dislipidemia: Colesterol (> 200 mg/dl) Triglicídeos (> 200 mg/dl)
 Sem Informação
- Infarto do Miocárdio Prévio
- Último IAM: < 48 h > 48 h - 7 dias > 7 - 30 dias > 30 dias
- Tipo IAM: Q Não Q Sem Informação
 Anterior Lateral Inferior Distal
- Tratamento: Trombolítico ATC Primária STENT Primário
 Conservador Sem Informação

Av. Dr. Dante Pizzanesi, 551 - Itapicoba - São Paulo - SP - CEP: 04012-000 - Fone: (11) 5585-8332
FORM 632NT Pav11 rev. 6 FV Pág. 14

3. CIRURGIA CARDIACA OU VASCULAR PRÉVIA

1ª Data: ____/____/____ Hospital: IDPC Outro
Tipo: _____

2ª Data: ____/____/____ Hospital: IDPC Outro
Tipo: _____

3ª Data: ____/____/____ Hospital: IDPC Outro
Tipo: _____

4. ESTUDO HEMODINÂMICO ATUAL:
Data: ____/____/____ Nº Exame: _____
Hospital: IDPC Outro
Grau de Lesão: 1. NORMAL 2. DISCRETA 3. MODERADA
4. SEVERA 5. OCLUIDA

CORONÁRIA	GRAU DE LESÃO
<input type="checkbox"/> TCE	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> DESCENDENTE ANTERIOR	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> DIAGONAL	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> DIAGONALIS	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> CIRCUNFLEXA	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> MARGINAL 1	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> MARGINAL 2	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> MARGINALIS	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> CORONÁRIA DIREITA	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> VENTRICULAR POSTERIOR (CD)	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> DESCENDENTE POSTERIOR (CD)	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5

Exertos Realizados: _____ Grau de Lesão: _____

Av. Dr. Dante Pizzanesi, 551 - Itapicoba - São Paulo - SP - CEP: 04012-000 - Fone: (11) 5585-8332
FORM 632NT Pav11 rev. 6 FV Pág. 15

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PIZZANESI DE CARDIOLOGIA
Coronária - Setor Hospitalar

Cite: _____
Cite: _____
Cite: _____
Cite: _____
Cite: _____

Lesão Associada:
Cite: _____
Cite: _____
Cite: _____

VENTRICULOGRAMA: Normal Discreto Moderado Severo

DIAGNÓSTICO ATUAL:

Angina estável
Angina instável IA IIA IIB IIBB IIC IIC IIC

Isquemia Silenciosa
Indicação Anatômica

Outros: _____
Cite: _____
Cite: _____

GRAU FUNCIONAL:
GRAU FUNCIONAL ICC (NYHA): I II III IV
GRAU FUNCIONAL ANGINA (CANADIAN): I II III IV

Av. Dr. Dante Pizzanesi, 551 - Itapicoba - São Paulo - SP - CEP: 04012-000 - Fone: (11) 5585-8332

7. CIRURGIA ATUAL:

Eletiva Urgência Emergência
Data: ____/____/____ Cirurgião:
Extracorpórea Sim Não
 Minimamente Invasiva
Tempo: Anódia: min CEC: min

PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

a) Revascularização
Cite: _____
Cite: _____
Cite: _____
Cite: _____
Cite: _____
 ENDARTERECTOMIA

b) Outros Procedimentos
Cite: _____
Cite: _____
Cite: _____

8. UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA:
Tempo UTI: h Drenagem Torax: ml
PROCEDIMENTOS ESPECIAIS NA UTI: SIM NÃO

- Cardio/Desf. Ultrafiltração
- Swan-Ganz Diálise Peritoneal
- BIA Nutr. Enteral
- Biopump Nutr. Parenteral
- Hemo Pump U. S. Abdômen

Av. Dr. Dante Pizzanesi, 551 - Itapicoba - São Paulo - SP - CEP: 04012-000 - Fone: (11) 5585-8332
FORM 632NT Pav11 rev. 6 FV Pág. 16

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PIZZANESI DE CARDIOLOGIA
Coronária - Setor Hospitalar

Marcapasso Endoscopia Digestiva
 Estudo Hemodinâmico Broncoscopia
 Ecocardiografia Traqueostomia
 Hemodiálise

Ressonância: Crânio Tórax Abdômen
Tomografia: Crânio Tórax Abdômen

COMPLICAÇÕES NA UTI: SIM NÃO

Baixo Débito: Hipovolemia Insuf. Ventricular Sindr. Vasopélgica
Arritmias Graves: BAVT TPSV FAFL RJ
 TV FV Assístolia Bradicardia Sinusal

IAM Peri-Operatório: Anterior Lateral Inferior VD

- Tamponamento Cardíaco
- Sup. Resp. Prolong. (>48h)
- Infecção Respiratória
- Pneumotórax
- Hemotórax
- Embolia Pulmonar
- Sara
- EAP
- Sonoência / Agitação
- AVC Moderado (Paresia/Plegia) Grave (Coma)
- Convulsões
- Insuf. Renal (Creat. > 1,9)
- Abdômen Agudo
- Hemorragia Digestiva
- Isquemia / Trombose Mesentérica
- Insuf. Art. Periférica
- Coagulopatia
- Sepsis

Av. Dr. Dante Pizzanesi, 551 - Itapicoba - São Paulo - SP - CEP: 04012-000 - Fone: (11) 5585-8332
FORM 632NT Pav11 rev. 6 FV Pág. 17

9. EM CASO DE OUTRA OPERAÇÃO NA ATUAL INTERNAÇÃO:
Data: ____/____/____
Cite: ____/____/____
Cite: _____

10. EVOLUÇÃO NA ENFERMARIA

Complicação: Sim Não
Cardíaco: ICC
Arritmias: BAVT TPSV FAFL RJ Assístolia Bradicardia Sinusal
Pulmonar: Infecção Respiratória Embolia Ruptura
Desequilíbrio: Tórax Ressutura: Pele + SC Esterno
 MMII FV Ressutura
 MMSS Ressutura
 Mediastino

Digestiva Renal Urológica
 AIT AVC Insuficiência Arterial Periférica

11. RETORNO A UTI:
Cite: _____

12. ALTA:
Data: ____/____/____ Dias após Cirurgia:
ÓBITO:
Data: ____/____/____
 UTI Enfermaria Centro Cirúrgico
DOENÇA / ESTADO MÓRBIDO QUE CAUSOU DIRETAMENTE O ÓBITO:
Cite: _____
DEVIDO OU COMO CONSEQUÊNCIA DE:
Cite: _____

PIC·COLLAGE

FORM 632NT Pav11 rev. 6 FV Pág. 18

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray CJL, Lopez AD, eds. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard School of Public Health, 1996.
2. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases, part I: general considerations, the epidemiological transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104:2746-53.
3. Cardiômetro – Mortes por Doenças Cardiovasculares no Brasil. Site da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Disponível em: www.cardiometro.com.br
4. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. Informações de Saúde. Morbidade e informações epidemiológicas. Disponível em: www.datasus.gov.br.
5. SIQUEIRA, Alessandra de Sá Earp; SIQUEIRA-FILHO, Aristarco Gonçalves de; LAND, Marcelo Gerardin Poirot. Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo , v. 109, n. 1, p. 39-46, Julho 2017 .
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *J Cardiopul Rehabil Prev.* 2005;25(1):56–7
7. Lanas F., Avezum A., Bautista L.E. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation.* 2007;115:1067–1074.
8. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment. *Lancet.* 2005;366:1267-1278
10. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
11. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707-714
12. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.

13. Jacobs DR (for the Lipid Research Clinics Follow-Up Study): High density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease, cardiovascular disease, and all-cause mortality (abstract). *Circulation* 1985;72(suppl III):III-85
14. Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, Superko R, Tyroler HA (for the Lipid Research Clinics Program): High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation* 1986;74:1217-1225
15. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Group: Statistical design considerations in the NHLBI Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *J Chronic Dis* 1977; 30:261-275
16. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22.
17. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1933-42
18. HPS TIMI REVEAL Collaborative Group Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1217–1227.
19. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:636–48. 10.1177/2047487315569401
20. Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, Lu JL, Yessayan LT, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of systolic blood pressure variability with mortality, coronary heart disease, stroke, and renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68: 1375–1386.
21. Kim DH, Lipsitz LA, Ferrucci L, Varadhan R, Guralnik JM, Carlson MC, Fleisher LA, Fried LP, Chaves PH. Association between reduced heart rate variability and cognitive impairment in older disabled women in the community: women’s health and aging study I. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1751–1757.
22. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension* 2011;57:160–166.
23. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr., Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850–2855.
24. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, McManus RJ. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i4098. 6.

25. Bangalore S, Breazna A, DeMicco DA, Wun CC, Messerli FH; TNT Steering Committee and Investigators. Visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability and risk of cardiovascular outcomes: insights from the TNT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(15):1539-1548
26. Boey E, Gay GMW, Poh K-K, Yeo T-C, Tan H-C, Lee C-HJA. Visit-to-visit variability in LDL-and HDL-cholesterol is associated with adverse events after ST-segment elevation myocardial infarction: A 5-year follow-up study. *Atherosclerosis*.2016;244:86-92.10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.110.
27. Smit RA, Trompet S, Sabayan B, et al. Higher visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability is associated with lower cognitive performance, lower cerebral blood flow, and greater white matter hyperintensity load in older subjects. *Circulation*. 2016;134:212–221.
28. Ceriello A, De Cosmo S, Rossi MC, et al. Variability in HbA1c, blood pressure, lipid parameters and serum uric acid, and risk of development of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1570–1578.
29. Takenouchi A, Tsuboi A, Kitaoka K et. al. Visit-to-Visit Low-Density Lipoprotein Cholesterol Variability Is an Independent Determinant of Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Med Res*. 2017 Apr;9(4):310-316. doi: 10.14740/jocmr2871w. Epub 2017 Feb 21.
30. Clark D 3rd, Nicholls SJ, St John J, Elshazly MB, Kapadia SR, Tuzcu EM, Nissen SE, Puri R. Visit-to-visit cholesterol variability correlates with coronary atheroma progression and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2018 Jul 14;39(27):2551-2558.
31. Lee EY¹, Yang Y¹, Kim HS¹, Cho JH¹, Yoon KH², Chung WS³, Lee SH⁴, Chang K⁵. Effect of visit-to-visit LDL-, HDL-, and non-HDL-cholesterol variability on mortality and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2018 Dec;279:1-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.012.
32. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de Doença Coronária Estável. *Arq Bras Cardiol* 2014; 103(2Supl.2): 1-59
33. Takaro T, Hultgren HN, Lipton MJ, Detre KM, Participants in the VA Study Group: The VA Cooperative Randomized Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease: II. Subgroup with significant left main lesions. *Circulation* 1976;54(suppl III):III-107-III-117.
34. Varnauskas E. European coronary surgery study. *Z Kardiol*. 1985;74 Suppl 6:73-8.
35. Coronary artery surgery study (CASS) A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Quality of life in patients randomly assigned to treatment groups. *Circulation*. 1983;68:951–960. doi: 10.1161/01.CIR.68.5.951.

36. Xavier H. T., Izar M. C., Faria Neto J. R., Assad M. H., Rocha V. Z., Sposito A. C., Fonseca F. A., dos Santos J. E., Santos R. D., Bertolami M. C., Faludi A. A., Martinez T. L. R., Diament J., Guimarães A., Forti N. A., Moriguchi E., Chagas A. C. P., Coelho O. R., Ramires J. A. F.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013
37. Velazquez EJ, Lee KL, DeJa MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011;364:1607–16. doi: 10.1056/NEJMoa1100356
38. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. ; STICHES Investigators . Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2016;374(16):1511-1520.
39. M. Navab, S.T. Reddy, B.J. Van Lenten, A.M. Fogelman, HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms, *Nat. Rev. Cardiol.* 8 (2011) 222–232.
40. P. Couture, L.D. Brun, F. Szots, M. Lelièvre, D. Gaudet, J.-P. Després, et al., Association of specific LDL receptor gene mutations with differential plasma lipoprotein response to simvastatin in young French Canadians with heterozygous familial hypercholesterolemia, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18 (1998) 1007–1012.
41. K.E. Heath, V. Gudnason, S.E. Humphries, M. Seed, The type of mutation in the low density lipoprotein receptor gene influences the cholesterol-lowering response of the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia, *Atherosclerosis* 143 (1999) 41–54.
42. S. Lussier-Cacan, M. Xhignesse, A.M. Kessling, J. Davignon, C.F. Sing, Sources of variation in plasma lipid and lipoprotein traits in a sample selected for health, *Am. J. Epidemiol.* 150 (1999) 1229–1237.
43. L. Lissner, P.M. Odell, R.B. D'Agostino, J. Stokes III, B.E. Kreger, A.J. Belanger, et al., Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population, *N. Engl. J. Med.* 324 (1991) 1839–1844.
44. Hirsh BJ, Smilowitz NR, Rosenson RS, et al. Utilization of and adherence to guideline-recommended lipid-lowering therapy after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:184–192.
45. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:667–674.