

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Risco cardiovascular residual em doentes seguidos numa consulta multidisciplinar de dislipidemias: marcadores de risco para além do colesterol LDL

Joana Maria de Almeida Madanelo

M

2021



Risco cardiovascular residual em doentes seguidos numa consulta multidisciplinar de dislipidemias: marcadores de risco para além do colesterol LDL

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Joana Maria de Almeida Madanelo

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: joanamadanelo@gmail.com

Orientadora: Dra. Isabel Maria Gonçalves Mangas Neto da Palma

Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia no CHUPorto. Licenciatura em Medicina (Pré-Bolonha)

Professora auxiliar convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Coorientadoras:

Dra. Liliana Cecília Martins Fonseca

Especialista em Endocrinologia e Nutrição.

Professora Doutora Maria Helena Cardoso

Assistente Hospitalar Sénior de Endocrinologia no CHUPorto. Doutorada em Endocrinologia.

Professora auxiliar convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Porto, junho de 2021

Risco cardiovascular residual em doentes seguidos numa consulta multidisciplinar de dislipidemias: marcadores de risco para além do colesterol LDL

Estudante: Joana Madanelo

Joana Maria de Almeida Madanelo

Orientadora: Dra. Isabel Palma

Isabel Paula Palma

Coorientadora: Doutora Helena Cardoso

Helena Cardoso

Coorientadora: Dra. Liliana Fonseca

Liliana Fonseca

Porto, junho de 2021

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Isabel Palma, e às minhas coorientadoras, Prof. Dra. Helena Cardoso e Dra. Liliana Fonseca, pelo apoio, simpatia, disponibilidade e todo o conhecimento partilhado durante a elaboração desta dissertação. Obrigada pela visão crítica e por me motivarem a fazer sempre melhor.

À minha família e amigos pela compreensão, palavras de confiança e apoio incondicional.

RESUMO

Introdução: A elevação do colesterol presente nas lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL) está associado ao aumento do risco de doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica. No entanto, apesar da redução dos níveis de c-LDL para os valores preconizados pelas *guidelines*, com a dose máxima tolerada de estatinas e com outros agentes hipolipemiantes, pode ainda prevalecer um risco residual, sendo que vários doentes experienciam eventos cardiovasculares ou progressão da aterosclerose. Estudos têm demonstrado a necessidade de avaliar outros parâmetros para além do c-LDL, como a apolipoproteína B (ApoB), o colesterol não-HDL (c-não-HDL) e o c-LDL oxidado, que podem constituir novos alvos terapêuticos.

Objetivos: Avaliar, nos doentes seguidos numa consulta multidisciplinar de dislipidemias do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto), entre setembro de 2019 e setembro de 2020, aqueles que atingiram o alvo do c-LDL de acordo com as *guidelines* de 2019 da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e da Sociedade Europeia de Aterosclerose (EAS) para o tratamento das dislipidemias, mas que mantiveram outros parâmetros, como o c-não-HDL, a ApoB e o c-LDL oxidado, fora do alvo, e, portanto, mantêm um risco cardiovascular residual.

Metodologia: Estudo de coorte observacional retrospectivo, que incluiu os doentes seguidos na consulta multidisciplinar de dislipidemias entre setembro de 2019 e setembro de 2020. Foram excluídos os doentes com dislipidemia genética e com ausência de estudo analítico com os parâmetros lipídicos. Foram aplicadas as *guidelines* de 2019 da ESC/EAS para estabelecer o alvo do c-LDL. A informação clínica foi obtida através da consulta do processo clínico eletrónico. Utilizou-se o software SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 26.0 para Windows® para a análise estatística e considerou-se estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

Resultados: Dos 195 doentes em estudo, 80% (n=156) eram do sexo masculino, com uma idade média de $58,7 \pm 10,9$ anos. Relativamente a fatores de risco cardiovascular, 43,7% (n=69) eram sedentários, 42,4% (n=81) apresentavam hipertensão arterial (HTA), 26,9% (n=46) tinham um índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ e 21% (n=41) tinham diabetes *mellitus*. Apresentavam risco cardiovascular muito alto 85,1% (n=166) dos doentes, alto 3,1% (n=6) e moderado 11,8% (n=23). Apenas 37,4% (n=73) dos doentes apresentavam os níveis de c-LDL dentro do alvo. Destes, 28,2% (n=20), 16,4% (n=12) e 60% (n=9) apresentavam valores acima do alvo de ApoB, c-não-HDL e c-LDL oxidado, respetivamente. O modelo de regressão logística multivariada evidenciou que níveis mais baixos de ApoB e c-não-HDL são preditores independentes de c-LDL dentro do alvo.

Conclusões: A ApoB e o c-não HDL podem ser parâmetros valiosos para estimar o risco de DCV e devem ser considerados na avaliação e terapêutica destes doentes.

PALAVRAS-CHAVE: Dislipidemias; Colesterol, LDL; Apolipoproteína B; Colesterol, HDL; Doenças cardiovasculares; Risco cardiovascular

ABSTRACT

Introduction: Higher levels of low-density-lipoprotein cholesterol (LDL-c) are associated with higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Despite LDL-c reduction to the recommended levels according to guidelines, with maximally tolerated statin-based therapy and other drugs for treatment of dyslipidaemias, a residual cardiovascular risk might persist, with multiple patients still experiencing cardiovascular events or atherosclerosis progression. Several studies have shown the benefit of evaluating other parameters besides LDL-c, namely apolipoprotein B (ApoB), non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-c) and oxidized LDL-c.

Objectives: We aimed to evaluate, in the patients followed in a multidisciplinary consultation for dyslipidaemias in Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto), between September 2019 and September 2020, those who presented with LDL-c concentration within target according to the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, but had elevated parameters such as non-HDL-c, ApoB and oxidized LDL-c, persisting a residual cardiovascular risk.

Methods: Retrospective cohort study of patients followed in a multidisciplinary consultation for dyslipidaemias between September 2019 and September 2020. Patients with genetic dyslipidaemia and patients without a lipid profile were excluded. The 2019 ESC/EAS guidelines were used to define LDL-c targets. The information was collected from the electronic medical records. All statistical analysis was performed using SPSS® software version 26.0 for Windows® and statistical significance was defined at $p < 0.05$.

Results: The final cohort included 195 patients, 80% (n=156) males, with a mean age of 58.7 ± 10.9 years. Regarding cardiovascular risk factors, 43.7% (n=69) were sedentary, 42.4% (n=81) had hypertension, 26.9 % (n=46) had a body mass index ≥ 30 Kg/m² and 21% (n=41) had diabetes mellitus. Most of the patients had very-high cardiovascular risk, 85.1% (n=166), 3.1% (n=6) had high risk and 11.8% (n=23) had moderate risk. Only 37.4% (n=73) of the patients presented with LDL-c within target. Of these, 28.2% (n=20), 16.4% (n=12) and 60% (n=9) presented levels above the recommended range for ApoB, non-HDL-c and oxidized LDL-c, respectively. The logistic regression model evidenced that lower levels of ApoB and non-HDL-c were predictors of having LDL-c within target.

Conclusion: ApoB and non-HDL-c can be valuable parameters to better estimate cardiovascular risk and should be considered in the assessment and treatment of these patients.

KEYWORDS: Dyslipidemias; Cholesterol, LDL; Cholesterol, HDL; Apolipoproteins B; Cardiovascular Diseases; Risk Assessment

LISTA DE ABREVIATURAS

aGLP-1	Agonistas do peptídeo-1 semelhante ao glucagon
ApoA1	Apolipoproteína A1
ApoB	Apolipoproteína B
Apo-CII	Apolipoproteína CII
Apo-CIII	Apolipoproteína CIII
ASCVD	<i>Atherosclerotic cardiovascular disease</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
c-HDL	Colesterol presente nas lipoproteínas de alta densidade
CHUPorto	Centro Hospitalar Universitário do Porto
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
c-LDL	Colesterol presente nas lipoproteínas de baixa densidade
c-não-HDL	Colesterol não-HDL
DCI	Doença cardíaca isquémica
DCV	Doença cardiovascular
DEFI	Departamento de Ensino, Formação e Investigação
DRC	Doença Renal Crónica
EAM-STEMI	Enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento ST
EAS/ESC	Sociedade Europeia de Aterosclerose/Sociedade Europeia de Cardiologia
HbA1c	Hemoglobina glicada A1c
HTA	Hipertensão arterial
IDL	Lipoproteínas de densidade intermédia
iDPP4	Inibidores da dipeptidil peptidase 4
IMC	Índice de massa corporal
iSGLT2	Inibidores do co-transportador de sódio e glicose do tipo 2
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
LDL-c	<i>Low-Density-Lipoprotein cholesterol</i>
Lp (a)	Lipoproteína (a)
MACE	Risco de eventos cardiovasculares major
non-HDL-c	<i>Non-high-density lipoprotein cholesterol</i>
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
PCR ultra	Proteína C reativa ultrassensível
SCORE	<i>Systemic Coronary Risk Evaluation</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TSH	Hormona estimulante da tiroide
VLDL	Lipoproteínas de densidade muito baixa

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	1
METODOLOGIA.....	2
Desenho do estudo e seleção da amostra	2
Colheita de dados e variáveis analisadas	3
Análise Estatística	4
Considerações éticas	4
RESULTADOS	4
Seleção da amostra	4
Caracterização da amostra.....	5
Comparação entre os parâmetros clínicos, laboratoriais e terapêutica realizada entre os doentes com o c-LDL dentro e fora do alvo	5
Comparação do perfil lipídico entre os doentes com o c-LDL dentro e fora do alvo.....	6
Fatores preditores do c-LDL dentro do alvo.....	7
DISCUSSÃO	7
C-não-HDL e ApoB	8
ApoA1	10
Rácio ApoB/ApoA1	10
C-LDL oxidado.....	11
Lp (a).....	11
Preditores do c-LDL dentro do alvo.....	12
Limitações do estudo	13
Conclusão	13
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14
ANEXOS	17

LISTA DE TABELAS

Tabela I - Caracterização da amostra	18
Tabela II - Comparação entre os parâmetros clínicos e laboratoriais entre os doentes com o c-LDL dentro e fora do alvo	19
Tabela III - Comparação das terapêuticas realizadas entre os doentes com o c-LDL dentro e fora do alvo	20
Tabela IV - Comparação do perfil lipídico entre os doentes com o c-LDL dentro e fora do alvo	21
Tabela V - Alvo dos parâmetros lipídicos nos doentes com o c-LDL dentro do alvo	22
Tabela VI - Modelo de regressão logística para determinação de preditores do c-LDL dentro do alvo	23

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Seleção de doentes incluídos no estudo.....	17
---	----

INTRODUÇÃO

De acordo com os dados da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), tem-se verificado em Portugal um aumento na esperança média de vida, alcançado maioritariamente através da redução nas taxas de mortalidade em DCV, como acidente vascular cerebral (AVC) e doença cardíaca isquémica (DCI). No entanto, estas permanecem a causa principal de morte em Portugal.¹ A etiologia das DCV é aterosclerótica na maioria dos casos, sendo que cerca de 75% podem ser atribuídos a fatores de risco modificáveis, onde se inclui a dislipidemia, mas também a hipertensão arterial (HTA), a diabetes *mellitus*, a obesidade, o tabagismo, o sedentarismo, os hábitos alimentares, o alcoolismo, o *stress*, entre outros.²

Múltiplos estudos demonstraram de forma consistente que o c-LDL está associado ao risco de DCV aterosclerótica, e que a redução do risco cardiovascular é proporcional à redução absoluta alcançada no c-LDL.^{3,4} No entanto, apesar da redução dos níveis de c-LDL para os valores preconizados pelas *guidelines*, com a dose máxima tolerada de estatinas e com outros agentes hipolipemiantes, pode ainda prevalecer um risco residual, sendo que vários doentes experienciam eventos cardiovasculares ou progressão da aterosclerose.^{5,6}

Tendo em conta as limitações de considerar apenas o c-LDL para estimar o risco cardiovascular, a ApoB e o c-não-HDL têm sido propostos como alvos secundários no tratamento da dislipidemia.^{4,7-12} O c-não-HDL inclui todo o colesterol, presente em todas as lipoproteínas que causam DCV aterosclerótica, isto é, LDL, lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), remanescentes de VLDL e lipoproteína (a) (Lp (a)).¹³ Quando o perfil lipídico é realizado sem jejum, o colesterol não-HDL inclui adicionalmente o colesterol das partículas quilomicra e das suas partículas remanescentes, que não são contabilizadas nos perfis lipídicos de jejum tradicionais.^{13,14} Este colesterol remanescente incluído no colesterol não-HDL representa um marcador de risco adicional.^{13,14} Relativamente à ApoB, a sua concentração plasmática é uma medida direta do número total de partículas aterogénicas de ApoB em circulação, visto que cada lipoproteína contendo ApoB tem apenas uma única molécula de ApoB na sua composição.¹⁵ O mesmo não acontece quando doseamos o c-LDL no perfil lipídico tradicional, que consiste numa estimativa do conteúdo total de colesterol transportado pelas partículas de LDL, ou seja, numa estimativa da concentração das partículas de LDL em circulação.¹⁵ Em certas condições estes podem ser discordantes, devido à predominância de partículas de LDL pequenas e densas, altamente aterogénicas. Nestes, a concentração de ApoB pode refletir com mais precisão o efeito causal do LDL na doença vascular aterosclerótica.^{3,7,8}

De acordo com as *guidelines* de 2019 ESC/EAS para o tratamento das dislipidemias⁴, estes dois parâmetros podem ser preferidos, em particular em doentes com valores altos de triglicerídeos, diabetes *mellitus*, obesidade ou síndrome metabólica, ou valores muito baixos de c-LDL. Estas populações apresentam uma dislipidemia aterogénica, caracterizada por outras alterações para além do aumento do c-LDL, nomeadamente aumento dos triglicerídeos, diminuição do c-HDL e aumento de partículas de LDL pequenas e densas, e portanto, apesar de poderem apresentar níveis otimizados de c-LDL, mantêm elevados outros marcadores aterogénicos, tal como a ApoB.^{7,8,16} À semelhança do que é estabelecido para o c-LDL, são definidos diferentes alvos para o c-não-HDL e para a ApoB, consoante o risco cardiovascular do doente.⁴

O stress oxidativo é considerado um importante fator de risco para variadas patologias, uma vez que de múltiplas formas influencia o risco de DCV. Outro parâmetro emergente de risco cardiovascular é o c-LDL oxidado; a oxidação das partículas de LDL no endotélio vascular é apontada como um evento inicial na formação da placa aterosclerótica.¹⁷ Doentes com doença coronária apresentam valores mais elevados deste marcador, sendo estes proporcionais à gravidade do evento.¹⁸ Mais recentemente tem sido avaliado o potencial do c-LDL oxidado como marcador útil para identificar indivíduos com alto risco cardiovascular.¹⁹⁻²¹

Assim, o risco cardiovascular pode ser subestimado avaliando os doentes apenas através dos parâmetros lipídicos convencionais, que geralmente incluem o c-LDL, o colesterol total, os triglicerídeos e o c-HDL. Com este estudo pretendemos avaliar, nos doentes seguidos numa consulta multidisciplinar de dislipidemias do CHUP entre setembro de 2019 e setembro de 2020, aqueles que atingiram o alvo do c-LDL, mas que mantiveram outros parâmetros como o c-não-HDL, a ApoB e o c-LDL oxidado fora do alvo, e, portanto, mantêm um risco cardiovascular residual.

METODOLOGIA

Desenho do estudo e seleção da amostra

Estudo de coorte observacional retrospectivo realizado no Serviço de Endocrinologia do CHUPorto, após aprovação da Comissão de Ética para a Saúde (197-DEFI/198-CE).

Foram considerados para a inclusão no estudo os doentes seguidos na consulta multidisciplinar de dislipidemias do CHUPorto entre setembro de 2019 e setembro de 2020. Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: 1) dislipidemia genética; 2) ausência de estudo analítico com os parâmetros lipídicos; 3) não comparecimento às consultas.

Colheita de dados e variáveis analisadas

A colheita dos dados foi realizada entre fevereiro e março de 2021, através da consulta do processo clínico eletrónico. Foram retiradas as seguintes informações: caracterização demográfica (género e idade), parâmetros antropométricos (altura, peso e perímetro abdominal), fatores de risco cardiovascular (obesidade, HTA, tabagismo, sedentarismo, microalbuminúria, hiperuricemia, doença renal crónica (DRC), diabetes *mellitus* e respetivos anos de diagnóstico), complicações macrovasculares (DCI, doença cerebrovascular e doença arterial periférica) e microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia diabéticas), diagnóstico e tipo de dislipidemia genética, antecedentes pessoais de neoplasia, antecedentes familiares (dislipidemia, doença coronária e morte prematura), resultados do estudo analítico (colesterol total, triglicerídeos, colesterol HDL, c-LDL, colesterol VLDL, c-LDL oxidado, ApoB, apolipoproteína A1 (ApoA1), razão ApoB/ApoA1, apolipoproteínas C-II (ApoCII) e C-III (ApoCIII), Lp(a), homocisteína, proteína C reativa ultrasensível (PCR ultra), hormona estimulante da tiroide (TSH), glicose, hemoglobina glicada A1c (HbA1c), ácido úrico, creatinina e albuminúria) e medicação habitual (hipolipemiente e antidiabéticos).

Para obter uma estimativa da taxa de filtração glomerular foi aplicada a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). Foi considerada obesidade se IMC ≥ 30 Kg/m², HTA se tensão arterial sistólica > 140 mmHg e/ou tensão arterial diastólica > 90 mmHg em pelo menos dois momentos ou tratamento farmacológico com anti-hipertensivos, consumo de álcool se ingestão ≥ 2 unidades padrão e sedentarismo se < 150 minutos/semana de exercício moderado ou < 75 minutos/semana de exercício intenso. Foram considerados fumadores os doentes com hábitos tabágicos ativos e ex-fumadores os doentes que tivessem cessado há pelo menos 6 meses. Valores de glicose plasmática ≥ 126 mg/dl em pelo menos duas determinações, HbA1c $\geq 6.5\%$ em pelo menos duas determinações, glicose plasmática ≥ 126 mg/dl e HbA1c $\geq 6.5\%$ em associação ou tratamento farmacológico com antidiabéticos definiram a presença de diabetes e valores de glicose plasmática ≥ 100 e < 126 mg/dl foram considerados para pré-diabetes.

Para estabelecer os alvos terapêuticos do perfil lipídico e o risco cardiovascular foram utilizadas as *guidelines* de 2019 da ESC/EAS⁴ para o tratamento das dislipidemias: c-LDL < 55 , < 70 , < 100 mg/dL para doentes de muito alto risco, alto risco ou risco moderado, respetivamente; ApoB < 65 , < 80 e < 100 mg/dL para doentes de risco muito alto, alto risco e risco moderado respetivamente; c-não-HDL < 85 , < 100 e < 130 mg/dL para doentes de muito alto risco, alto risco e risco moderado, respetivamente. Para estabelecer os alvos da ApoA1 e da Lp(a) foram aplicadas as *guidelines* de 2016 da ESC/EAS²² para o tratamento das dislipidemias, considerando-se: Lp(a) < 105 nmol/L (50mg/dL), ApoA1 baixa se < 120 mg/dL no sexo masculino e < 140 mg/dL no sexo feminino.

Para os restantes parâmetros foram usados os seguintes valores de referência: rácio ApoB/ApoA1: 0,35-1,15, c-LDL oxidado: 26-117 mg/dL, Apo-CII: 1,9-4,1 mg/dL e Apo-CIII: 5,6-10,20 mg/dL.

Análise Estatística

A análise estatística foi conduzida com recurso ao IBM SPSS® versão 26.0. As variáveis categóricas estão apresentadas sob a forma de valor absoluto (n) e em percentagem (%). As variáveis quantitativas apresentam-se na forma de média $\pm$ desvio-padrão se distribuição normal ou mediana e intervalo interquartil (P_{25} - P_{75}) se distribuição não normal. A normalidade da distribuição foi avaliada com o teste de Kolmogorov-Smirnov e com a análise do histograma. O teste Qui-Quadrado e o teste Exato de Fisher foram aplicados para analisar diferenças entre os grupos (c-LDL dentro ou acima do alvo) relativamente às variáveis categóricas. Para comparar variáveis quantitativas entre os grupos, foi usado o teste t de Student para amostras independentes se distribuição normal e o teste de Mann-Whitney se distribuição não normal. Foi efetuado um modelo de regressão logística de forma a avaliar os preditores de ter o c-LDL no alvo. Foram incluídas no modelo as variáveis: sexo, idade, HTA, PCR ultra, terapêutica com estatina, colesterol total, c-não-HDL, ApoB, ApoB/ApoA e c-LDL oxidado. Considerou-se como estatisticamente significativo um valor de p inferior a 0,05.

Considerações éticas

O estudo obteve parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde, do Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação (DEFI) do CHUP e do Conselho de Administração do CHUPorto.

RESULTADOS

Seleção da amostra

De um total de 229 doentes seguidos na consulta multidisciplinar de dislipidemias entre setembro de 2019 e setembro de 2020, foram incluídos 195 doentes na coorte final do estudo. Dos 34 doentes excluídos, 21 foram-no por terem dislipidemia genética, 8 por não terem comparecido às consultas e 5 por não estar disponível o estudo analítico.

Caracterização da amostra

A caracterização da amostra encontra-se na tabela I. Esta incluiu 195 doentes, dos quais 80% (n=156) eram do sexo masculino, com uma idade média de $58,7 \pm 10,9$ anos. Relativamente a fatores de risco cardiovasculares, verificou-se que 43,7% (n=69) dos doentes eram sedentários, 42,4% (n=81) apresentavam HTA, 26,9% (n=46) tinham um IMC ≥ 30 Kg/m², 21% (n=41) tinham diabetes *mellitus* e 10,8% (n=21) tinham DRC entre os estádios 3 a 5. Relativamente ao número de doentes com eventos cardiovasculares, 81% (n=158) apresentavam DCI e 5,1% (n=10) doença cerebrovascular.

A maioria dos doentes, 85,1% (n=166), apresentava um risco muito alto ($\geq 10\%$) de doença cardiovascular fatal aos 10 anos, 3,1% (n=6) apresentava um risco alto ($\geq 5\%$ e $< 10\%$) e 11,8% (n=23) um risco moderado ($\geq 1\%$ e $< 5\%$). Apenas 37,4% (n=73) apresentavam o c-LDL dentro do alvo estabelecido de acordo com o risco, 35,4% (n=69) a ApoB e 49,2% (n=96) o c-não-HDL.

A média de c-LDL apresentado foi de $74,2 \pm 34,7$ mg/dL, estando 96,4% (n=188) sob terapêutica antidislipidémica. A maioria dos doentes encontrava-se medicado com a terapêutica combinada estatinas mais ezetimiba, 43,6% (n=85), ou só com estatinas, 43,6% (n=84). Estavam sob estatinas mais fibratos 5,1% (n=10) dos doentes, sob estatinas combinadas com ezetimiba mais fibratos 2,1% (n=4), apenas com ezetimiba 1% (n=2) e apenas com fibratos 1% (n=2). Dos 94,4% (n=184) dos doentes sob estatinas, 63% (n=116) estavam sob estatinas de alta intensidade, 36,4% (n=67) de moderada intensidade e 0,5% (n=1) sob estatinas de baixa intensidade.

Comparação entre os parâmetros clínicos, laboratoriais e terapêutica realizada entre os doentes com o c-LDL dentro e fora do alvo

De acordo com as *guidelines* de 2019 da ESC/EAS⁴ para o tratamento das dislipidemias, a amostra foi dividida em dois grupos: doentes com valores de c-LDL dentro do alvo (n=73) e doentes com valores de c-LDL acima do alvo (n=122).

A comparação entre os parâmetros clínicos e laboratoriais de acordo com esta divisão apresenta-se na tabela II. Relativamente à idade e ao género não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos. O mesmo se verificou com vários fatores de risco cardiovascular, nomeadamente com o IMC, perímetro abdominal, presença de diabetes, sedentarismo, ingestão de álcool, tabagismo e DRC nos estádios 3 a 5. Os valores de homocisteína e de ácido úrico não apresentaram uma diferença entre os grupos. Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa relativamente à presença de HTA ($p=0,024$), estando presente em 52,8% (n=38) dos

doentes com o c-LDL dentro do alvo e em 36,1% (n=43) dos doentes do grupo fora do alvo. Relativamente ao c-HDL, no sexo masculino foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,01$), sendo que o grupo que apresenta o c-LDL dentro do alvo tem valores mais baixos de c-HDL [40,0 (35,0-46,8) versus 46,0 (38,0-57,0) mg/dL].

Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,035$) relativamente à PCR ultra, apresentando o grupo com o c-LDL fora do alvo valores mais elevados em comparação com o grupo com o c-LDL dentro do alvo [1,5 (0,8-4,9) versus 0,9 (0,4-2,1) mg/L].

A comparação entre as terapêuticas realizadas apresenta-se na tabela III. Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,047$) entre os grupos relativamente à utilização de terapêutica hipolipemiente, sendo que todos os doentes com o c-LDL dentro do alvo, 73 (100%), se encontravam sob terapêutica hipolipemiente, versus 115 (94,3%) dos doentes fora do alvo. No entanto, o mesmo não ocorreu quando realizada a comparação entre as diferentes classes farmacológicas e terapêuticas combinadas (estatinas e intensidade das estatinas, ezetimiba e fibratos). Dos doentes com o c-LDL fora do alvo, 67,3% (n=76) estavam sob estatinas de alta intensidade, 32,7% (n=37) sob estatinas de moderada intensidade e 1,4% (n=1) baixa intensidade, e nos doentes com o c-LDL dentro do alvo, 56,3% (n=40) estavam sob estatinas de alta intensidade e 42,3% (n=30) sob estatinas de moderada intensidade. Relativamente à terapêutica antidiabética (Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP4), metformina, insulina, inibidores do cotransportador de sódio e glicose do tipo 2 (iSGLT2), agonistas do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (aGLP-1)), não foram encontradas diferenças.

Comparação do perfil lipídico entre os doentes com o c-LDL dentro e fora do alvo

A tabela IV apresenta o perfil lipídico dos doentes com o c-LDL dentro e fora do alvo. A mediana de c-LDL apresentada pelos doentes dentro do alvo (n=73) foi de 48,0 (41,5-52,5) mg/dL, sendo este valor inferior relativamente aos doentes com o c-LDL fora do alvo (n=122), no qual o valor apresentado foi de 76,5 (64,8-106,0) mg/dL. Os doentes com o c-LDL fora do alvo apresentavam valores mais elevados de c-LDL, colesterol total, ApoB, rácio ApoB/ApoA1 ($p<0,001$) e também c-LDL oxidado ($p=0,022$). Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa relativamente às variáveis ApoA1, Ip(a), Apo CII e CIII e VLDL.

Apesar de apresentarem o c-LDL dentro do alvo, alguns doentes apresentavam uma elevação de outros marcadores aterogénicos (tabela V). Nomeadamente, 60% (n=9) dos doentes

apresentavam valores de c-LDL oxidado acima do valor de referência, 45% (n=9) a lp(a) acima do alvo, e 28,2% (n=20) e 16,4% (n=12) a ApoB e o c-não-HDL acima do alvo, respetivamente.

Fatores preditores do c-LDL dentro do alvo

Foi efetuada uma regressão logística para identificar as variáveis que poderiam ser fatores preditores de ter o c-LDL dentro do alvo (Tabela VI). Na análise univariada, a presença de HTA, e os parâmetros lipídicos colesterol total, c-não-HDL, ApoB e c-LDL oxidado demonstraram uma associação estatisticamente significativa com o c-LDL dentro do alvo. Na análise multivariada, o colesterol total (OR: 0,957; CI 95% 0,928 – 0,988, $p=0,07$), o c-não-HDL (OR: 0,966; CI 95% 0,937-0,993, $p=0,040$) e a ApoB (OR: 0,909; CI95% 0,861 – 0,960, $p=0,001$) mantiveram esta associação. Portanto, o modelo de regressão logística evidenciou que níveis mais baixos de ApoB e c-não-HDL são preditores independentes de c-LDL dentro do alvo.

DISCUSSÃO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em Portugal, mesmo com a redução na taxa de mortalidade que se tem vindo a verificar nos últimos anos.¹ Desta forma, a identificação de doentes em risco e a redução deste é crucial e uma prioridade. Tendo em conta a relação bem estabelecida entre o aumento do colesterol, em particular o c-LDL, e a morbilidade e mortalidade devido a DCV aterosclerótica, as *guidelines* atuais recomendam o c-LDL na prática clínica como alvo primário para redução do risco cardiovascular, sendo que o valor a atingir de acordo com o risco apresentado é cada vez mais exigente.^{4,22} Mesmo assim, doentes que atingem estes alvos ainda experienciam eventos cardiovasculares, demonstrando a persistência de um risco cardiovascular residual que não é avaliado pelo c-LDL.²³ Outros parâmetros têm vindo a emergir como marcadores de risco cardiovascular, sendo que nas *guidelines* de 2019⁴ foram destacados a ApoB e o c-não-HDL. De facto, a ApoB também é recomendada para avaliar o risco cardiovascular, podendo representar uma alternativa ao c-LDL, especialmente em populações com hipertrigliceridemia, diabetes *mellitus*, obesidade, síndrome metabólica e quando os valores de c-LDL são muito baixos.^{4,7,8}

No presente estudo verificamos que há uma grande percentagem de doentes com dislipidemia que mantém elevados parâmetros indicadores de aterogénese, mesmo após estar dentro do alvo do c-LDL e por isso, estes doentes mantêm um risco cardiovascular residual.

Efetivamente, cerca de 28,2% apresentavam a ApoB acima do alvo e 16,4% o c-não-HDL, apesar de estarem dentro dos valores recomendados de c-LDL.

Relativamente a outros fatores de risco, tem sido demonstrado que com a redução dos valores de c-LDL e ácido úrico, há uma redução do risco de desenvolver HTA²⁴, sendo que num estudo prévio⁸ se verificou uma prevalência de HTA inferior nos doentes com o c-LDL no alvo. Apesar de no presente estudo haver uma prevalência superior de HTA nos doentes com o c-LDL no alvo, quando comparadas a tensão arterial sistólica e diastólica entre os dois grupos, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa. Estes doentes apresentam um bom controlo tensional, para o qual o controlo dos valores de c-LDL pode ter contribuído.

C-não-HDL e ApoB

A ApoB existe sob a forma de ApoB₄₈, presente nas partículas quilomicra e remanescentes de quilomicra, e sob a forma de ApoB₁₀₀, presente nas VLDL, IDL, LDL e Lp(a). Visto que o número de ApoB₄₈ é muito reduzido, até no estado pós-prandial, a ApoB total representa essencialmente a soma das partículas de VLDL, LDL e Lp(a).¹² Uma lipoproteína tem na sua composição colesterol, triglicerídeos e uma única molécula de ApoB₁₀₀, sendo que a VLDL, a remanescente de VLDL e a LDL apresentam concentrações progressivamente menores de triglicerídeos. No entanto, independentemente do seu conteúdo lipídico, uma lipoproteína com ApoB, com menos de 70nm de diâmetro, é capaz de atravessar a barreira endotelial, onde pode ficar retida na parede arterial, sendo este último processo, e a subsequente libertação do seu conteúdo em colesterol para os macrófagos, o passo necessário para a iniciação e progressão da placa aterosclerótica.^{15,25}

O c-não-HDL é uma estimativa indireta da concentração de partículas aterogénicas de ApoB em circulação, obtida através do c-LDL e dos triglicerídeos¹⁵, e inclui as LDL, IDL, VLDL, remanescentes de VLDL e Lp (a).¹³ Corresponde a uma estimativa do conteúdo total de colesterol transportado pelas lipoproteínas contendo ApoB, o que por si é uma estimativa da concentração total de todas as partículas de ApoB em circulação.¹⁵

Geralmente, o c-LDL, o c-não-HDL e a ApoB estão altamente relacionados entre si, fornecendo informações semelhantes acerca do risco cardiovascular^{26,27}, sendo que na maioria dos casos 90% das partículas de ApoB em circulação são das partículas de LDL.³ A ApoB e o c-não-HDL têm sido propostos como alvos secundários no tratamento da dislipidemia⁴, não sendo parâmetros avaliados no perfil lipídico convencional.

Há múltiplos estudos que demonstraram que estes dois parâmetros estão mais fortemente relacionados com a ocorrência de eventos cardiovasculares do que o c-LDL, permanecendo o debate sobre qual dos dois apresenta o melhor desempenho na predição de eventos.⁷⁻¹² O estudo “*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk*”⁹ incluiu 25 639 doentes com idades entre os 45 e os 79 anos, com mais de 11 anos de *follow-up* (início entre 1993 a 1997 até 2008), tendo excluído inicialmente os doentes com diabetes ou doença coronária. Um total de 12,1% (n=2066) desenvolveu durante o *follow-up* doença coronária, tendo-se verificado que o c-não-HDL, a ApoB e o c-LDL apresentam uma associação comparável relativamente ao risco futuro de doença coronária. Sniderman *et al.* numa meta-análise¹⁰ que inclui 23 455 doentes, demonstrou que o risco relativo para doença cardiovascular era 1,43 (95% CI, 1,35-1,51) relativamente à ApoB e 1,34 (95% CI, 1,24-1,44) para o c-não-HDL. Embora menos extensivamente, em estudos em doentes medicados com estatinas, têm-se verificado achados semelhantes. Nestes, os valores de c-LDL, c-não-HDL e ApoB durante o tratamento demonstraram estar associados ao risco de futuros eventos cardiovasculares, mas a força desta associação foi maior para o colesterol não-HDL.¹¹ Num estudo retrospectivo que avaliou 96 doentes com diabetes *mellitus* tipo 2⁸, com uma idade média de 58,9 ± 9,0 anos e valores médios de c-LDL 102,4 ± 38,6 mg/dL, após a divisão de doentes dentro e fora do alvo de c-LDL de acordo com as *guidelines* de 2019⁴, verificou-se que 50% e 39% dos doentes dentro do alvo para o c-LDL, apresentavam valores acima do alvo de c-não-HDL e ApoB, respetivamente. O c-LDL apresentou uma correlação forte com o c-não-HDL ($r=0,850$) e também com a ApoB ($r=0,656$), e estes dois últimos apresentaram do mesmo modo uma forte correlação entre si ($r=0,808$). Da mesma forma, numa população de 177 doentes com síndrome metabólica⁷, o c-LDL apresentou uma correlação forte com o c-não-HDL ($r=0,796$) e com a ApoB ($r=0,749$).

De acordo com as *guidelines*⁴ de 2019 para a abordagem das dislipidemias, nos doentes com níveis muito baixos de c-LDL, mas também nos doentes com aumento dos níveis de triglicéridos, diabetes *mellitus* ou obesidade, a análise da ApoB é recomendada. Nestes doentes, o c-LDL pode subestimar a concentração total de colesterol transportado pelas LDL e a concentração total de lipoproteínas que contêm ApoB, consequentemente subestimando o risco cardiovascular.

No nosso estudo, apesar de apresentarem o c-LDL dentro do alvo, 28,2% e 16,4% dos doentes apresentavam valores elevados de ApoB e de c-não-HDL, respetivamente. Estes achados sugerem que apenas a avaliação do c-LDL para avaliar o risco cardiovascular e guiar a terapêutica, pode resultar num não aproveitamento de todas as oportunidades para intervir, permanecendo um risco cardiovascular residual.

ApoA1

A ApoA1 é a apolipoproteína funcional chave das partículas de HDL e desempenha um papel central no efluxo de colesterol.²⁸ Este efluxo, que consiste na remoção de colesterol das células esponjosas (do inglês “*foam cells*” ou “*lipid-laden cells*”), tem vindo a emergir como a nova medida mais proeminente da ateroprotetividade relacionada com o HDL.²⁹ Apesar de ter sido demonstrado em estudos epidemiológicos observacionais que as concentrações de ApoA1 estão fortemente relacionadas de forma inversa com o risco de doença coronária³⁰, há falta de evidências que demonstrem que esta relação é causal. Há também falta de evidências robustas que demonstrem o papel protetor da ApoA1 na aterogénese.³¹ No nosso estudo, 36,9% dos doentes com o c-LDL dentro do alvo apresentaram valores baixos de ApoA1, no entanto, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os doentes dentro e fora do alvo.

Rácio ApoB/ApoA1

O rácio ApoB/ApoA1 representa o balanço entre as lipoproteínas aterogénicas e antiaterogénicas no plasma, e é considerado um marcador de risco cardiovascular.³²⁻³⁴ Múltiplos estudos demonstraram que este rácio está associado de forma independente ao risco cardiovascular, apresentando uma relação mais forte do que os lípidos do perfil tradicional.³⁵ Um rácio aumentado tem sido associado a um perfil lipídico mais aterogénico, com valores mais elevados de triglicéridos e mais baixos do rácio c-LDL/ApoB, mesmo em doentes com normolipidemia, podendo ser considerado um marcador sensível de risco aterogénico.³² Um estudo recente verificou uma associação mais forte entre o rácio ApoB/ApoA1 e o risco de enfarte agudo do miocárdio com supradesnívelamento ST (EAM-STEMI), relativamente ao c-LDL e ao c-não-HDL. No entanto, durante o follow-up em doentes medicados com estatinas após o primeiro EAM-STEMI, nenhum dos parâmetros lipídicos ou apolipoproteínas demonstrou associação com a recorrência de eventos cardiovasculares.³⁶ Foi também demonstrada uma associação independente entre a relação ApoB/ApoA1 e a espessura da camada íntima-média da carótida, sendo esta um marcador precoce de aterosclerose e fator de risco para enfarte agudo do miocárdio e AVC.³⁷

No nosso estudo, apesar de ambos os grupos se apresentaram com uma mediana de ApoB/ApoA1 dentro dos valores de referência, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa, com um rácio mais baixo nos doentes dentro do alvo de c-LDL. A importância clínica das informações acerca do risco fornecidas pelo rácio ApoB/ApoA1 deve ser reconhecida e possivelmente implementada em futuras orientações clínicas.

C-LDL oxidado

O c-LDL oxidado deriva da oxidação do c-LDL retido no espaço sub-endotelial da parede arterial, por múltiplos processos, sendo depois depositado nos macrófagos para formar as células esponjosas.³⁸ Estas células desempenham funções pró-inflamatórias, incluindo o recrutamento de monócitos, a libertação de citocinas, a ativação de células do músculo liso vascular, bem como a digestão de outros detritos celulares, levando à apoptose, desenvolvimento do núcleo lipídico necrótico e resultante crescimento da placa aterosclerótica.³⁹

Os doentes com doença coronária apresentam níveis aumentados de c-LDL oxidado, sendo que estes valores se correlacionam positivamente com a gravidade do evento, verificando-se valores mais elevados em síndromes coronárias agudas, como no enfarte agudo do miocárdio e na angina instável, em comparação com a angina estável.¹⁸ Dados mais recentes sugerem que o c-LDL oxidado pode ser um marcador útil para identificar indivíduos com alto risco cardiovascular e prever a ocorrência de eventos coronários.¹⁹⁻²¹

Doentes com níveis normais de c-LDL mas altos níveis de stress oxidativo, que leva à formação de c-LDL oxidado, tal como em doentes com HTA, diabetes *mellitus* tipo 2, DRC ou fumadores, também poderão estar sob risco acrescido de doença coronária. Apesar dos níveis de c-LDL não estarem elevados, o seu potencial aterogénico pode estar aumentado pela modificação oxidativa.⁴⁰⁻⁴³

Neste estudo, dentro dos doentes que se encontravam dentro do alvo para o c-LDL, 60% apresentaram valores de c-LDL oxidado acima dos valores de referência, o que representa uma elevada percentagem de doentes que poderão apresentar um alto risco cardiovascular.

Lp (a)

A Lp(a) é uma LDL que contém uma molécula de ApoB₁₀₀, como todas as LDL. Onde a Lp(a) difere do c-LDL é na presença de apolipoproteína(a) ligada covalentemente à molécula de ApoB.⁴⁴ Acredita-se que a Lp(a) apresente efeitos pleiotrópicos no desenvolvimento de DCV aterosclerótica: promovendo a aterosclerose por ser uma LDL, promovendo a trombose devido à sua homologia com o plasminogénio, conferida pela presença de apolipoproteína(a), e promovendo a inflamação vascular devido aos fosfolípidos oxidados.²³ Desta forma, a avaliação da Lp(a) pode acrescentar valor para além da diminuição dos valores de c-LDL.

Numerosos estudos estabeleceram a relação entre altas concentrações de Lp(a) com o aumento do risco de DCV aterosclerótica, havendo evidência crescente que este se trata de um fator de risco independente.²³

A Lp(a) tem vindo a ganhar destaque como marcador de risco residual naqueles com DCV estabelecida.⁴⁵ No estudo AIM-HIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes*), foi demonstrado que a Lp(a) contribui para o risco residual em doentes que atingiam os valores ótimos de c-LDL com estatinas.⁴⁶ Foram encontrados resultados semelhantes noutros estudos, como no ACCELERATE (*The assessment of the clinical effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition with Evacetrapib in patients at high risk for vascular outcomes*), onde níveis aumentados de Lp(a) estavam associados a aumento do risco de eventos cardiovasculares major (MACE), mesmo quando os níveis de c-LDL eram inferiores a 80 mg/dL sob terapêutica médica otimizada.⁴⁷

No nosso estudo, 45% dos doentes apresentaram valores de Lp(a) acima do alvo, apesar de se encontrarem dentro dos valores recomendados para o c-LDL. Não há atualmente terapêutica dirigida especificamente para a Lp(a), sendo que há evidência que as estatinas possam até contribuir para o seu aumento em cerca de 10-20%.⁴⁸ No entanto, novas terapêuticas promissoras estão em desenvolvimento, aumentando o interesse na Lp(a) como marcador de risco.⁴⁵

Preditores do c-LDL dentro do alvo

Mesmo com níveis ótimos de c-LDL, os doentes ainda experienciam eventos cardiovasculares⁵, o que sugere a necessidade de avaliar outros parâmetros. De acordo com o modelo de regressão logística multivariada criado, após ajustar para sexo, idade, PCR ultra, terapêutica com estatinas e rácio ApoB/ApoA1, os níveis de colesterol total, c-não-HDL e ApoB mostraram-se fatores independentes de c-LDL fora do alvo. A ApoB está presente em várias lipoproteínas aterogénicas¹⁵ e o c-não-HDL inclui todo o colesterol, presente em todas as lipoproteínas que causam DCV aterosclerótica e corresponde a uma estimativa do conteúdo total de colesterol transportado pelas partículas ApoB¹³. Isto sugere que estes dois parâmetros aterogénicos podem ser benéficos em combinação com o c-LDL de forma a melhor estimar o risco cardiovascular, e consequentemente melhorar a abordagem e reduzir este risco. De facto, apresentaram-se fora do alvo numa elevada percentagem de doentes, mesmo com níveis de c-LDL dentro do alvo terapêutico. Nas *guidelines* de 2019⁴ para a abordagem das dislipidemias, a análise de ApoB é recomendada para averiguar o risco, podendo ser uma alternativa ao c-LDL como

abordagem primária e preferível ao c-não-HDL, em particular em doentes com valores muito altos de triglicéridos, diabetes *mellitus*, obesidade ou síndrome metabólica, ou se valores muito baixos de c-LDL.

Limitações do estudo

O facto de se tratar de um estudo coorte transversal não permite obter a relação entre os parâmetros lipídicos e a ocorrência de eventos cardiovasculares a longo prazo. Também é de destacar o facto de se tratar de uma amostra pequena, em particular nos parâmetros analíticos que são menos frequentemente avaliados. Visto que 156 dos 195 doentes eram do sexo masculino, outra limitação é a baixa representatividade do sexo feminino. Assim sendo, seria importante em estudos futuros incluir uma amostra maior e com uma maior representatividade da população do sexo feminino, de modo a aumentar a validade dos resultados.

Conclusão

Apesar do c-LDL ser considerado o alvo primário para a redução do risco cardiovascular nos doentes com dislipidemia, este estudo demonstrou que um grande número de doentes mantém valores elevados de ApoB e c-não-HDL, mesmo encontrando-se dentro do alvo recomendado para o c-LDL. É assim reforçada a importância clínica de reconhecer estes parâmetros aterogénicos, que podem vir a ser avaliados com mais frequência e tornarem-se um alvo primário, à semelhança do c-LDL.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OECD, Systems EOoH, Policies. *Portugal: Perfil de Saúde do País 2019*. 2019.
2. Vaz D, Santos L, Carneiro AV. Risk factors: definitions and practical implications. *Rev Port Cardiol*. 2005;24(1):121-131.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
5. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(1):1-10.
6. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681.
7. Paredes S, Fonseca L, Ribeiro L, Ramos H, Oliveira JC, Palma I. Novel and traditional lipid profiles in Metabolic Syndrome reveal a high atherogenicity. *Sci Rep*. 2019;9(1):11792.
8. Fonseca L, Paredes S, Ramos H, Oliveira JC, Palma I. Apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol reveal a high atherogenicity in individuals with type 2 diabetes and controlled low-density lipoprotein-cholesterol. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):127.
9. Sondermeijer BM, Rana JS, Arsenault BJ, et al. Non-HDL cholesterol vs. apo B for risk of coronary heart disease in healthy individuals: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(10):1009-1015.
10. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):337-345.
11. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *Jama*. 2012;307(12):1302-1309.
12. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol*. 2019;4(12):1287-1295.
13. Langlois MR, Sniderman AD. Non-HDL Cholesterol or apoB: Which to Prefer as a Target for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease? *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(8):67.
14. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis*. 2020;294:46-61.
15. Ference BA, Kastelein JJP, Catapano AL. Lipids and Lipoproteins in 2020. *Jama*. 2020;324(6):595-596.
16. Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):483-495.
17. Poznyak AV, Nikiforov NG, Markin AM, et al. Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis. *Front Pharmacol*. 2020;11:613780.
18. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;103(15):1955-1960.

19. Nordin Fredrikson G, Hedblad B, Berglund G, Nilsson J. Plasma oxidized LDL: a predictor for acute myocardial infarction? *J Intern Med.* 2003;253(4):425-429.
20. Holvoet P, Harris TB, Tracy RP, et al. Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the well-functioning elderly: findings from the Health, Aging, and Body Composition study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(8):1444-1448.
21. Zhao X, Zhang HW, Xu RX, et al. Oxidized-LDL is a useful marker for predicting the very early coronary artery disease and cardiovascular outcomes. *Per Med.* 2018;15(6):521-529.
22. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
23. Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation. *Clin Chem.* 2021;67(1):143-153.
24. Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, Grandi E, D'Addato S, Borghi C. Interaction between low-density lipoprotein-cholesterolaemia, serum uric level and incident hypertension: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens.* 2019;37(4):728-731.
25. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Current Opinion in Lipidology.* 2016;27(5):473-483.
26. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *Jama.* 2012;307(23):2499-2506.
27. van den Berg MJ, van der Graaf Y, de Borst GJ, Kappelle LJ, Nathoe HM, Visseren FLJ. Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Triglycerides, and Apolipoprotein B and Cardiovascular Risk in Patients With Manifest Arterial Disease. *Am J Cardiol.* 2016;118(6):804-810.
28. Gillard BK, Rosales C, Xu B, Gotto AM, Jr., Pownall HJ. Rethinking reverse cholesterol transport and dysfunctional high-density lipoproteins. *J Clin Lipidol.* 2018;12(4):849-856.
29. Kuusisto S, Holmes MV, Ohukainen P, et al. Direct Estimation of HDL-Mediated Cholesterol Efflux Capacity from Serum. *Clin Chem.* 2019;65(8):1042-1050.
30. Holmes MV, Millwood IY, Kartsonaki C, et al. Lipids, Lipoproteins, and Metabolites and Risk of Myocardial Infarction and Stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(6):620-632.
31. Karjalainen MK, Holmes MV, Wang Q, et al. Apolipoprotein A-I concentrations and risk of coronary artery disease: A Mendelian randomization study. *Atherosclerosis.* 2020;299:56-63.
32. Kaneva AM, Potolitsyna NN, Bojko ER, Odland J. The apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio as a potential marker of plasma atherogenicity. *Dis Markers.* 2015;2015:591454.
33. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med.* 2004;255(2):188-205.
34. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence. *J Intern Med.* 2006;259(5):493-519.
35. Schmidt C, Bergstrom G. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I in vascular risk prediction - a review. *Curr Pharm Des.* 2014;20(40):6289-6298.
36. Bodde MC, Hermans MPJ, Jukema JW, et al. Apolipoproteins A1, B, and apoB/apoA1 ratio are associated with first ST-segment elevation myocardial infarction but not with recurrent events during long-term follow-up. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(5):520-538.
37. Huang F, Yang Z, Xu B, et al. Both serum apolipoprotein B and the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio are associated with carotid intima-media thickness. *PLoS One.* 2013;8(1):e54628.
38. Steinberg D, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation.* 1997;95(4):1062-1071.
39. Hartley A, Haskard D, Khamis R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis - Novel insights and future directions in diagnosis and therapy<sup/>. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(1):22-26.

40. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress? *Metabolism*. 1995;44(3):363-368.
41. Siems W, Quast S, Carluccio F, et al. Oxidative stress in chronic renal failure as a cardiovascular risk factor. *Clin Nephrol*. 2002;58 Suppl 1:S12-19.
42. Keaney JF, Jr., Larson MG, Vasan RS, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(3):434-439.
43. Maytin M, Leopold J, Loscalzo J. Oxidant stress in the vasculature. *Curr Atheroscler Rep*. 1999;1(2):156-164.
44. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016;57(8):1339-1359.
45. Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, et al. Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am J Cardiol*. 2020;126:94-102.
46. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1575-1579.
47. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1933-1942.
48. Tsimikas S, Gordts P, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2275-2284.

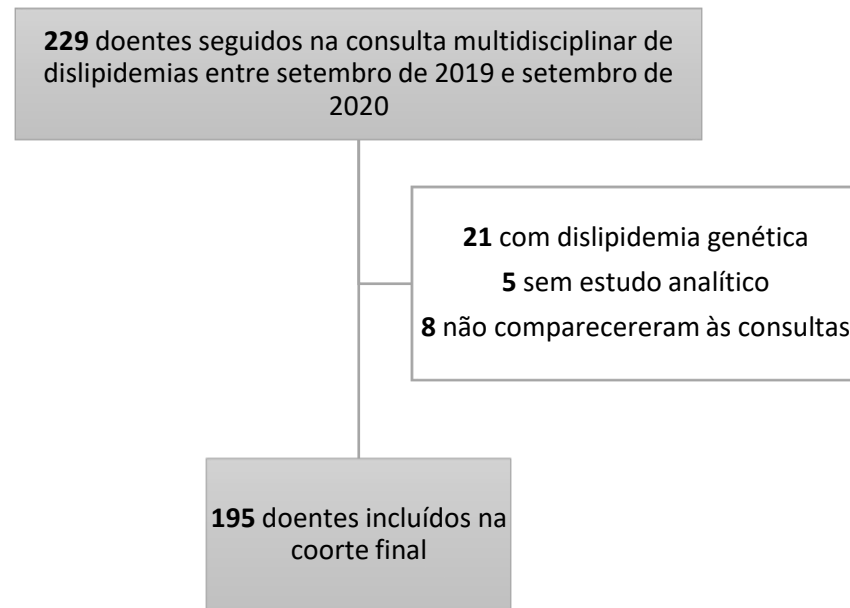


Figura 1- Seleção de doentes incluídos no estudo

Tabela I - Caracterização da amostra

N	
Idade	58,7 ± 10,9
Sexo masculino	80% (n=156)
Valor médio de c-LDL	74,2 ± 34,7
Sob terapêutica antidislipidémica	96,4% (n=188)
Sob estatinas	43,6%(n=84)
Sob ezetimiba	1% (n=2)
Sob fibratos	1% (n=2)
Sob estatinas + ezetimiba	43,6% (n=85)
Sob estatinas + fibratos	5,1% (n=10)
Sob estatinas + ezetimiba + fibratos	2,1% (n=4)
Sob estatinas intensidade baixa	0,5% (n=1)
Sob estatinas intensidade moderada	36,4% (n=67)
Sob estatinas intensidade alta	63% (n=116)
Fatores de risco cardiovascular	
HTA	42,4% (n=81)
Obesidade	26,9% (n=46)
Perímetro abdominal (H)	99,8 ± 10,5
Perímetro abdominal (M)	95,6 ± 11,0
Diabetes <i>mellitus</i>	21% (n=41)
Sedentarismo	43,7% (n=69)
Fumador	11% (n=19)
Ex-fumador	56,4% (n=97)
Doença renal crónica (Estádio 3-5)	10,8% (n=21)
Categoria de Risco Cardiovascular SCORE	
Risco moderado (≥1% e <5%)	11,8% (n=23)
Risco alto (≥5% e <10%)	3,1% (n=6)
Risco muito alto (≥10%)	85,1% (n=166)

Dados apresentados em média ± desvio-padrão ou em percentagem. M = mulheres; H = homens.

Tabela II - Comparação entre os parâmetros clínicos e laboratoriais entre os doentes com o c-LDL dentro e fora do alvo

	<i>n</i>	<i>c-LDL dentro do alvo</i>	<i>n</i>	<i>c-LDL fora do alvo</i>	<i>p</i>
Sexo masculino	73	60 (82,2%)	122	96 (78,7%)	0,554
Idade	73	57,4±10,5	122	59,4±11,2	0,206
Diabetes <i>mellitus</i>	73	17 (23,3%)	122	24 (19,7%)	0,549
HbA1c*	26	6,1 (5,5-6,9)	37	6,3 (5,8-6,9)	0,301
Glicose*	73	98,0 (89,5-108,0)	121	97,0 (89,0-107,0)	0,737
Duração da diabetes	10	12,7±12,5	17	12,5±9,0	0,967
Doença coronária	73	58 (79,5%)	122	100 (82%)	0,665
Doença cerebrovascular	73	3 (4,1%)	122	7 (5,7%)	0,746 ¹
Doença vascular periférica	73	29 (39,7%)	121	57 (47,1%)	0,316
IMC	60	28,0 ± 4,6	100	27,0 ± 3,7	0,132
Perímetro abdominal (H)	31	100,9 ± 10,5	43	99,1±10,6	0,476
Perímetro abdominal (M)	4	97,5 ± 12,6	16	95,1 ± 11,0	0,711
TA sistólica*	44	130,0 (120,0-140,0)	81	130,0 (120,0-143,5)	0,818
TA diastólica*	44	73,0 (68,5-79,8)	81	70,0 (63,0-80,0)	0,159
HTA	72	38 (52,8%)	119	43 (36,1%)	0,024
Sedentarismo	60	21(35%)	98	48 (49%)	0,086
Ingestão de álcool	53	19 (35,8%)	82	33 (40,2%)	0,608
Fumador	66	4(6,1%)	106	15 (14,2%)	0,100
Ex-fumador	66	36(54,5%)	106	61 (57,5%)	0,699
Ácido Úrico	21	5,7±1,7	39	5,6±2,0	0,890
Homocisteína*	14	11,0 (9,7-15,8)	28	12,1 (9,4-16,5)	0,841
PCR ultra*	16	0,9 (0,4-2,1)	31	1,5 (0,8-4,9)	0,035
c-HDL (H)*	60	40,0 (35,0-46,8)	96	46,0 (38,0-57,0)	0,001
c-HDL (M)*	13	54,0 (45,0-60,5)	26	53,5 (42,8-66,0)	0,811
Triglicerídeos*	73	106,0 (80,0-185,5)	122	100,0 (76,5-157,0)	0,357
DRC Estádio 3-5	8	4 (50%)	20	17 (85%)	0,142 ¹

Dados apresentados em média ± desvio-padrão ou em percentagem exceto os assinalados* que estão apresentados em mediana (P25-P75). ¹ corresponde ao teste exato de Fisher. M = mulheres; H = homens.

Tabela III - Comparação das terapêuticas realizadas entre os doentes com o c-LDL dentro e fora do alvo

	<i>n</i>	<i>c</i> -LDL dentro do alvo	<i>n</i>	<i>c</i> -LDL fora do alvo	<i>p</i>
Terapêutica hipolipemiante					
Sob terapêutica hipolipemiante	73	73 (100%)	122	115 (94,3%)	0,047 ¹
Sob estatinas	73	36 (49,3%)	122	49 (40,2%)	0,212
Sob ezetimiba	73	0 (0,0%)	122	2 (1,6%)	0,529 ¹
Sob fibratos	73	1(1,4%)	122	1(0,8%)	1,000 ¹
Sob estatinas+ezetimiba	73	29 (39,7%)	122	56 (45,9%)	0,400
Sob estatinas+fibratos	73	5 (6,8%)	122	5 (4,1%)	0,506 ¹
Sob estatinas+ezetimiba+fibratos	73	2 (2,7%)	122	2 (1,6%)	0,631 ¹
Estatinas intensidade baixa	71	0 (0%)	113	1(1,4%)	0,386 ¹
Estatinas intensidade moderada	71	30 (42,3%)	113	37 (32,7%)	0,192
Estatinas intensidade alta	71	40 (56,3%)	113	76 (67,3%)	0,135
Terapêutica antidiabética					
iDPP4	73	3 (4,1%)	122	6 (4,9%)	1,000 ¹
Metformina	73	26 (35,6%)	122	31 (25,4%)	0,129
Insulina	73	0 (0%)	122	1(0,8%)	1,000 ¹
Sulfonilureias	73	1(1,4%)	122	1(0,8%)	1,000 ¹
iSGLT2	73	7 (9,6%)	122	9 (7,4%)	0,586
aGLP-1	73	6 (8,2%)	122	4 (3,3%)	0,180 ¹

Dados apresentados em percentagem. ¹ corresponde ao teste exato de Fisher.

Tabela IV - Comparação do perfil lipídico entre os doentes com o c-LDL dentro e fora do alvo

	<i>n</i>	<i>c-LDL dentro do alvo</i>	<i>n</i>	<i>c-LDL fora do alvo</i>	<i>p</i>
c-LDL*	73	48,0 (41,5-52,5)	122	76,5 (64,8-106,0)	<0,001
Colesterol total*	73	118,0 (108,0-127,5)	122	148,0 (131,0-192,3)	<0,001
ApoB*	71	62,0 (56,0-72,0)	117	83,0 (70,0-102,0)	<0,001
ApoA1 (H)*	52	129,0 (113,3-137,5)	78	133,0 (120,0-149,3)	0,065
ApoA1 (M)*	13	138,0 (131,5-159,0)	22	151,0 (139,3-171,5)	0,147
ApoB/ApoA1*	65	0,5 (0,4-0,6)	101	0,6 (0,5-0,8)	<0,001
C-não-Hdl*	73	71,0 (65,0-92,5)	122	97,5 (81,8-128,0)	<0,001
c-LDL oxidado	15	137,9±46,5	26	188,0±72,9	0,022
Lp(a)*	20	67,6 (19,3-223,2)	31	123,5 (29,8-236,2)	0,452
Apo CII*	13	6,6 (5,4-7,5)	25	6,6 (5,4-8,5)	0,902
Apo CIII*	13	13,6 (10,15-17,5)	25	13 (10,5-18)	0,890
VLDL*	73	21,0 (16,0-37,0)	121	20,0 (15,0-31,0)	0,336

Dados apresentados em média ± desvio-padrão exceto os assinalados* que estão apresentados em mediana (P25-P75). M = mulheres; H = homens.

Tabela V - Alvo dos parâmetros lipídicos nos doentes com o c-LDL dentro do alvo

	<i>n</i>	<i>c-LDL dentro do alvo (n=73)</i>
ApoB acima do alvo	71	20 (28,2%)
c-não-HDL acima do alvo	73	12 (16,4%)
c-LDL oxidado acima do valor de referência	15	9 (60%)
ApoA1 baixa	41	24 (36,9%)
ApoB/ApoA1 acima do valor de referência	65	0 (0%)
Lp(a) acima do alvo	20	9 (45%)

Dados apresentados em percentagem.

Tabela VI - Modelo de regressão logística para determinação de preditores do c-LDL dentro do alvo

	Análise univariada OR (CI 95%)	p	Análise multivariada OR ajustado (CI 95%)	p
Sexo (masculino)	0,800 (0,382 – 1,676)	0,554		
Idade	0,983 (0,957 -1,010)	0,207		
HTA	0,506 (0,279 – 0,918)	0,025	0,562 (0,261 – 1,210)	0,141
PCR ultra	0,805 (0,590 – 1,098)	0,171		
Terapêutica com estatina	6,429 (0,806 – 51,295)	0,079		
Colesterol total	0,954 (0,939 – 0,970)	< 0,001	0,957 (0,928 – 0,988)	0,007
c-não-HDL	0,954 (0,937 – 0,970)	< 0,001	0,966 (0,937-0,993)	0,040
ApoB	0,926 (0,902 – 0,950)	< 0,001	0,909 (0,861 – 0,960)	0,001
ApoB/ApoA	1,000 (0,998 – 1,001)	0,649		
LDL ox	0,986 (0,973 – 0,999)	0,034	1,006 (0,981 – 1,031)	0,655

Exma. Sra. Joana Madanelo

Estudante do ICBAS

ASSUNTO: Trabalho Académico - MIM - “Risco cardiovascular residual em doentes seguidos numa consulta multidisciplinar de dislipidemias: marcadores de risco para além do c-LDL” – N/ REF.^a 2020.253(197-DEFI/198-CE)

O Conselho de Administração do CHUP autoriza a realização do estudo acima mencionado, a realizar no Serviço de Endocrinologia desta Instituição e tendo como Investigador Principal Joana Madanelo, estudante do ICBAS.

O estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética do CHUP|ICBAS, pelo Serviço de Investigação Clínica, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHUP e pelo Presidente do Conselho de Administração, tendo obtido parecer favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
17/2/2021

Dr. PAULO BARBOSA	Dr.ª RITA MOREIRA
Presidente	Vogal Executiva
Prof. Doutor JOSÉ BARROS	Dr.ª RITA VELOSO
Diretor Clínico	Vogal Executiva
Enf.º EDUARDO ALVES	
Enfermeiro Diretor	

* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.^a.