

# Nível Alto de Lipoproteína (a) como Preditor de Insuficiência Cardíaca Recorrente em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica: um Estudo de Coorte

*High Level of Lipoprotein(a) as Predictor for Recurrent Heart Failure in Patients with Chronic Heart Failure: a Cohort Study*

Jianlong Yan,<sup>1\*</sup> Yanbin Pan,<sup>2\*</sup> Junhui Xiao,<sup>1</sup> Wenxue Ma,<sup>1</sup> Li Li,<sup>1</sup> Mingjiang Zhong,<sup>1</sup> Haiquan Long,<sup>1</sup> Fanliang Kong,<sup>1</sup> Wenming Shao<sup>3</sup>

Huadu District People's Hospital, Southern Medical University – Cardiology,<sup>1</sup> Guangzhou – China

Huadu District People's Hospital, Southern Medical University - Intensive Care Unit,<sup>2</sup> Guangzhou – China

The First Affiliated Hospital of Jinan University – Emergency,<sup>3</sup> Guangzhou – China

\* Jianlong Yan e Yanbin Pan contribuíram igualmente para este estudo

## Resumo

**Fundamento:** Níveis plasmáticos elevados de lipoproteína (a) [Lp(a)] são reconhecidos como um fator de risco significativo para doença vascular aterosclerótica. No entanto, existem dados limitados sobre a associação entre a Lp(a) e insuficiência cardíaca (IC) recorrente em pacientes com IC crônica causada por doença arterial coronariana (DAC).

**Objetivo:** Níveis elevados de Lp(a) podem ter um impacto prognóstico na IC recorrente em pacientes com IC crônica por DAC.

**Métodos:** Um total de 309 pacientes com IC crônica causada por DAC foram consecutivamente incluídos neste estudo. Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com os níveis de Lp(a), acima ou abaixo do nível mediano de toda a coorte (20,6 mg/dL): o grupo Lp(a) alto (n = 155) e o grupo Lp (a) baixo (n = 154). Um  $p < 0,05$  bicaudal foi considerado estatisticamente significativo.

**Resultados:** Durante a mediana do período de seguimento de 186 dias, 31 casos de um total de 309 pacientes (10,03%) não puderam ser contatados durante o acompanhamento. A análise de Kaplan-Meier demonstrou que pacientes com níveis mais elevados de Lp(a) apresentavam maior incidência de IC recorrente do que aqueles com níveis mais baixos de Lp(a) (log-rank  $< 0,0001$ ). Uma análise de regressão multivariada de Cox revelou que os níveis de Lp(a) foram independentemente correlacionados com a incidência de IC recorrente após ajuste de potenciais fatores de confusão (hazard ratio 2,720, intervalo de confiança de 95%: 1,730-4,277,  $p < 0,0001$ ).

**Conclusões:** Em pacientes chineses com IC crônica causada por DAC, níveis elevados de Lp(a) estão associados de forma independente à IC recorrente. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):197-204)

**Palavras-chave:** Lipoproteínas; Apolipoproteínas; Insuficiência Cardíaca; Doença da Artéria Coronariana; Hipertensão; Diabetes Mellitus; Ecocardiografia/métodos; Estudos de Coortes.

## Abstract

**Background:** Elevated plasma levels of Lipoprotein(a) [Lp(a)] are recognized as a significant risk factor for atherosclerotic vascular disease. However, there are limited data regarding association between Lp(a) and recurrent heart failure (HF) in patients with chronic HF caused by coronary heart disease (CHD).

**Objective:** Elevated levels of Lp(a) might have a prognostic impact on recurrent HF in patients with chronic HF caused by CHD.

**Methods:** A total of 309 patients with chronic HF caused by CHD were consecutively enrolled in this study. The patients were divided into 2 groups according to whether Lp(a) levels were above or below the median level for the entire cohort (20.6 mg/dL): the high Lp(a) group (n = 155) and the low Lp(a) group (n = 154). A 2-sided  $p < 0.05$  was statistically considered significant.

**Results:** During the median follow-up period of 186 days, 31 cases out of a total of 309 patients (10.03%) could not be reached during follow-up. A Kaplan-Meier analysis demonstrated that patients with higher Lp(a) levels had a higher incidence of recurrent HF than those with lower Lp(a) levels (log-rank  $< 0.0001$ ). A multivariate Cox regression analysis revealed that Lp(a) levels were independently correlated with the incidence of recurrent HF after adjustment of potential confounders (hazard ratio: 2.720, 95 % confidence interval: 1.730-4.277,  $p < 0.0001$ ).

**Conclusions:** In Chinese patients with chronic HF caused by CHD, elevated levels of Lp(a) are independently associated with recurrent HF. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):197-204)

**Keywords:** Lipoproteins; Apolipoproteins; Heart Failure; Coronary Artery Disease; Hypertension; Diabetes Mellitus; Echocardiography/methods; Cohort Studies.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Junhui Xiao •

Huadu District People's Hospital, Southern Medical University, 48 Xinhua Road, Huadu, Guangzhou, Guangdong, 510800 - China.

E-mail: xiaojunhui2009@hotmail.com

Artigo recebido em 18/09/2018, revisado em 03/11/2018, aceito em 14/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190120

## Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é um problema grave e global de saúde pública.<sup>1</sup> De acordo com relatos anteriores, a prevalência de IC é estável em aproximadamente 1% a 2% da população em geral, mas esse número aumenta acentuadamente para 20% dos idosos acima dos 80 anos de idade.<sup>2</sup> Na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, o crescente número de pacientes com IC já se tornou uma epidemia significativa e uma das principais causas de hospitalizações, morbidade e mortalidade, apesar dos avanços no tratamento da IC.<sup>3-6</sup>

Níveis plasmáticos elevados de lipoproteína (a) [Lp(a)] são reconhecidos como um fator de risco significativo para doença cardíaca aterosclerótica e cerebrovascular.<sup>7-11</sup> A Lp(a) consiste em uma molécula semelhante à partícula da lipoproteína de baixa densidade (LDL), contendo apolipoproteína B-100 (apoB) e uma molécula de uma glicoproteína grande, altamente polimórfica, denominada apolipoproteína (a) (apoA), que são ligadas por uma única ligação de dissulfeto.<sup>12</sup> Estudos mostraram que a Lp(a) contribui para o risco de doença cardiovascular via múltiplos mecanismos, como mecanismos pró-aterogênicos, pró-inflamatórios e potencialmente, antifibrinolíticos.<sup>13-15</sup>

Nos estudos correntes, os níveis elevados de Lp(a) demonstraram ser um fator de risco independente para infarto do miocárdio,<sup>8</sup> acidente vascular cerebral (AVC),<sup>7</sup> estenose aórtica,<sup>16</sup> e, como demonstrado agora, IC.<sup>17</sup> No entanto, nenhum estudo mostrou uma associação significativa entre os níveis de Lp(a) e IC recorrente em participantes com IC crônica causada por doença arterial coronariana (DAC). Portanto, nosso estudo procurou avaliar a associação entre os níveis plasmáticos de Lp(a) e IC recorrente em pacientes com IC crônica causada por DAC.

## Métodos

### Desenho e população do estudo

No total, 309 pacientes hospitalizados e diagnosticados com IC crônica devido a DAC, tratados no *First Affiliated Hospital of Jinan University*, Guangzhou, China, foram consecutivamente incluídos em um período contínuo entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016. A IC crônica foi diagnosticada por dois cardiologistas com base nas diretrizes da *European Society of Cardiology* de 2016.<sup>18</sup> Os pacientes foram incluídos com base nos seguintes critérios: 1) a etiologia relacionada à IC crônica e a DAC; 2) os pacientes apresentavam IC na classe funcional II a IV da *New York Heart Association*. Os seguintes critérios foram utilizados para exclusão de pacientes: 1) presença de IC crônica secundária a outras cardiopatias, como cardiopatia valvar, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, miocardite e doença pericárdica; 2) pacientes com complicações devido a doenças infecciosas, doenças autoimunes, tumor maligno, doença hepática grave, doença renal terminal com diálise e doença sistêmica, como hipertireoidismo; 3) pacientes sem dados clínicos; 4) pacientes em uso de medicamentos que afetam os níveis de Lp(a) (ácido nicotínico, incluindo niceritrol, nicotinato de tocoferol e nicomol).

Os dados na primeira admissão foram coletados para pacientes com múltiplas hospitalizações. A hipertensão foi definida como pressão arterial (PA) sistólica  $\geq 140$  mmHg ou PA diastólica  $\geq 90$  mmHg em medidas repetidas, ou o uso de medicação anti-hipertensiva. A diabetes mellitus (DM) foi definida de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde.<sup>19</sup> Avaliamos a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de acordo com a equação *Chinese Modification of Diet in Renal Diseases*, considerando a creatinina sérica, idade e sexo.<sup>20</sup> Este estudo foi aprovado pela Comitê de Ética do *First Affiliated Hospital of Jinan University* e está de acordo com a Declaração de Helsinque. O consentimento informado por escrito foi obtido dos participantes incluídos no estudo.

### Medidas laboratoriais

De forma geral, as amostras de sangue venoso foram obtidas na 2ª manhã de internação após 8 horas de jejum. Os níveis séricos de Lp(a) foram medidos por imunoenaios de aglutinação em látex e as apolipoproteínas foram determinadas por imunonefelometria de taxa fixa (*fixed-rate immunonephelometry*) utilizando um analisador de química clínica HITACHI 7600 (Hitachi High-Technologies Corporation, Tóquio, Japão).

### Ecocardiografia

O exame ecocardiográfico transtorácico foi realizado em cada paciente incluído no estudo por um ultrassonografista experiente, utilizando um sistema de ultrassom cardíaco Philips IE33 (Philips Healthcare, Holanda) no período de 24 a 48 horas após a internação e 24 horas após a intervenção coronária percutânea (ICP) primária. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi estimada pelo método de Simpson modificado.

### Desfecho clínico e seguimento

O desfecho primário avaliado no presente estudo foi a recorrência de IC. Os pacientes incluídos neste estudo foram acompanhados por 1, 3, 6, 9 e 12 meses após a alta, com acesso a: 1) prontuários médicos, *workstations* eletrônicas ambulatoriais e sistema de seguro de saúde; 2) telefone ou visitas presenciais. No caso de falhas no seguimento, contactamos a família ou vizinhos do paciente ou até mesmo o seu local de trabalho.

### Análise estatística

Primeiramente, as variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média (desvio padrão [DP]); as variáveis não-normais foram relatadas como mediana (intervalo interquartil [IIQ]). As variáveis categóricas foram descritas como números e/ou porcentagens. As médias de 2 variáveis contínuas normalmente distribuídas foram comparadas pelo teste *t* de Student para amostras independentes. O teste U de Mann-Whitney foi empregado para comparar médias de dois grupos de variáveis não distribuídas normalmente. As frequências das variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste  $\chi^2$  de Pearson.

Em segundo lugar, os pacientes foram divididos em 2 grupos, de acordo com os níveis de Lp(a), acima ou abaixo do nível mediano de toda a coorte (20,6 mg/dL): o grupo Lp(a) alto (n = 155) e o grupo Lp(a) baixo (n = 154). A taxa livre de eventos para a IC recorrente foi plotada em um gráfico utilizando o método de Kaplan-Meier com o teste de log-rank.

Em terceiro lugar, analisamos a relação dos níveis plasmáticos da Lp(a) como uma variável contínua e como variáveis categóricas com a IC recorrente. Os modelos de riscos proporcionais de Cox foram utilizados para avaliar essas relações, tanto com ajuste quanto sem ajuste para as variáveis de confusão. No modelo I de regressão ajustado, foram incluídos o número de stents, lesões múltiplas, antagonistas de aldosterona, LN-NT-proBNP, pressão arterial sistólica (PAS), e classe NYHA. O modelo II foi ajustado para as mesmas variáveis do modelo I, acrescentando-se os seguintes fatores de riscos: sexo, DM, fibrilação atrial (FA), hipertensão, lesão de artéria descendente anterior, ICP anterior, duas lesões, uso de diuréticos, inibidor da enzima conversora de angiotensina/bloqueador do receptor da angiotensina II (BRAs), digoxina, betabloqueadores, medicamentos antidiabéticos, frequência cardíaca, colesterol total, potássio, lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-C), lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-C), triglicérides, hemoglobina, FEVE, idade, índice de massa corporal (IMC), e TFGc.

O software MedCalc versão 15.2.2 foi utilizado para calcular os resultados clínicos com risco relativo e intervalo de confiança de 95% (IC95%). A análise de modelos de riscos proporcionais de Cox foi realizada utilizando o software estatístico EmpowerStats (<http://www.empowerstats.com>, X&Y Solutions, Inc. Boston, MA) e o pacote estatístico R (<http://www.R-project.org>). Um  $p < 0,05$  bicaudal foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

### Características basais

Um total de 309 pacientes com IC crônica causada por DAC foram incluídos neste estudo. Trinta e um pacientes (10,03%) não puderam ser contactados durante o seguimento. A média de idade dos pacientes foi de  $68,6 \pm 11,6$  anos, sendo 174 (56,3%) do sexo masculino. As medianas (IIQ) dos dois grupos, de nível baixo e alto de Lp(a), foram 12,0 (7,6-16,6) mg/dL e 35,3 (25,4-52,0) mg/dL, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

As características basais e os resultados laboratoriais, históricos médicos e medicamentos na alta hospitalar são mostrados na Tabela 1. Houve diferenças na classe NYHA, FEVE, NT-proBNP, Lp(a), IM anterior, ICP anterior, múltiplas lesões e número de stents entre os 2 grupos. Entretanto, não houve diferenças na medicação na alta hospitalar, idade, sexo masculino, tabagismo atual, IMC, frequência cardíaca, TFGc, perfil lipídico convencional, DM, FA, hipertensão, cirurgia de revascularização miocárdica anterior.

### Desfechos clínicos

O período mediano de acompanhamento foi de 186 dias, com um máximo de 365 dias. Os desfechos clínicos dos

grupos estão resumidos na Tabela 2. A IC recorrente foi significativamente diferente entre os dois grupos, mas a morte cardíaca, a síndrome coronariana aguda e o acidente vascular cerebral isquêmico não foram. A presença da Lp(a) elevada foi associada a uma taxa maior de IC recorrente (51,3% vs. 78,1%,  $p < 0,0001$ ).

### Análise de sobrevida de Kaplan-Meier

A análise de sobrevida de Kaplan-Meier demonstrou que os pacientes do grupo com nível alto de Lp(a) apresentaram uma taxa de incidência significativamente maior de IC recorrente do que o grupo com nível baixo de Lp(a) (log-rank  $p < 0,0001$ ) (Figura 1).

### Hazard ratio (intervalo de confiança de 95%) para eventos recorrentes de HF

Considerando o grupo com Lp(a)  $< 20,6$  como grupo de referência, o grupo com Lp(a)  $\geq 20,6$  apresentou maiores riscos para IC recorrente, com HR de 3,071 (IC 95%, 2,283-4,130,  $p < 0,0001$ ). Quando ajustada para parâmetros clínicos, como o número de stents, lesões múltiplas, antagonistas de aldosterona, LN-NT-proBNP, PAS, classe NYHA, o HR do grupo com Lp(a)  $\geq 20,6$  foi de 2,244 (IC 95%, 1,493-3,371,  $p = 0,0001$ ). O HR do grupo com ajuste II aumentou após ajuste adicional para outras variáveis de confusão conhecidas. Em comparação com o grupo de referência, o HR do grupo com Lp(a)  $\geq 20,6$  foi de 2,720 (IC 95%, 1,730-4,277,  $p = 0,0001$ ). Além disso, análises com os níveis plasmáticos de Lp(a) como uma variável contínua foram realizadas para a população total, o que mostra que essas associações permaneceram estatisticamente significativas após os ajustes I e II (tabela 3).

## Discussão

Que seja de nosso entendimento, este é o primeiro estudo a analisar a associação entre os níveis basais de Lp(a) e a IC recorrente em pacientes com IC crônica por DAC. Descobrimos que um nível mais alto de Lp(a) é um preditor independente da ocorrência de IC recorrente em pacientes com IC crônica causada por DAC.

Vários estudos anteriores demonstraram a associação entre os níveis de Lp(a) e eventos cardíacos e cerebrovasculares. Altos níveis de Lp(a) estão associados com risco aumentado de infarto do miocárdio em um estudo prospectivo da população em geral com 16 anos de seguimento.<sup>8</sup> Um estudo revelou que os níveis de Lp(a) na hospitalização eram independentemente correlacionados com a ocorrência de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (ECCAM) em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST)<sup>21</sup> Outro estudo sugeriu que um nível elevado de Lp(a) estava significativamente associado à mortalidade em longo prazo após angiografia coronariana ou intervenção coronariana percutânea.<sup>22</sup> Embora muitos estudos tenham demonstrado que a Lp(a) é um dos fatores de risco independentes para desfechos cardíacos e cerebrovasculares adversos, há poucos dados basais disponíveis a respeito dos níveis de Lp(a) e a IC recorrente. Em nosso estudo, mostramos que os níveis basais de Lp(a)  $\geq 20,6$  mg/dL estavam associados

**Tabela 1 – Características basais da população estudada**

Variáveis	Todos os pacientes (n = 309)	Grupo Lp(a) baixo (n = 154)	Grupo Lp(a) alto (n = 155)	Valor de p
Idade (anos)	68,6 ± 11,6	68,5 ± 11,7	68,8 ± 11,6	0,833
Sexo masculino (%)	174 (56,3)	79 (51,3)	95 (61,3)	0,077
Fumante atual (%)	72 (23,3)	31 (20,1)	41 (26,5)	0,189
Consumo de álcool (%)	15 (4,9)	6 (3,9)	9 (5,8)	0,435
Frequência cardíaca (batimentos/min)	81,6 ± 18,5	81,7 ± 18,0	81,5 ± 19,1	0,920
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,9 ± 4,5	22,4 ± 4,5	21,5 ± 4,5	0,087
PAS (mmHg)	142,5 ± 28,1	146,0 ± 29,3	139,0 ± 26,4	0,801
<b>Classe NYHA (%)</b>				<b>&lt; 0,001</b>
II	154 (49,8)	103 (66,9)	51 (32,9)	
III	102 (33,0)	32 (20,8)	70 (45,2)	
IV	53 (17,2)	19 (12,3)	34 (21,9)	
Potássio (mmol/L)	3,9 ± 0,4	3,9 ± 0,4	4,0 ± 0,4	0,754
Sódio (mmol/L)	141,1 ± 4,2	141,2 ± 3,9	141,0 ± 4,4	0,633
Hemoglobina (g/dL)	131,0 ± 17,8	130,6 ± 16,3	131,2 ± 19,2	0,760
NT-proBNP (pg/mL)	3109,0 (1500,0-6313,0)	1534,5 (1075,0-2523,5)	5977,0 (3222,0-8835,0)	< 0,001
LN-NT-proBNP (pg/mL*)	8,0 ± 0,8	7,4 ± 0,7	8,6 ± 0,6	< 0,001
FEVE (%)	48,3 ± 4,2	49,2 ± 3,8	47,4 ± 4,4	< 0,001
TFGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	85,3 ± 29,8	88,4 ± 28,1	82,1 ± 31,1	0,063
CT (mg/dL)	156,7 (129,7-190,4)	161,0 (135,3-187,9)	156,0 (127,3-191,9)	0,974
Lp(a) (mg/dL)	20,6 (12,0-35,3)	12,0 (7,6-16,6)	35,3 (25,4-52,0)	< 0,001
HDL-C (mg/dL)	42,6 (36,4-50,3)	42,8 (36,1-50,3)	42,6 (37,0-49,5)	0,762
LDL-C (mg/dL)	90,3 (72,6-118,1)	92,1 (74,9-111,2)	88,4 (64,3-121,8)	0,609
TG (mg/dl)	117,8 (82,3-167,3)	125,7 (81,5-189,5)	112,5 (83,7-155,4)	0,133
Lesão ADA (%)	278 (90,0)	137 (89,0)	141 (91,0)	0,557
Duas lesões (%)	91 (29,4)	41 (26,6)	50 (32,3)	0,277
Lesões múltiplas (%)	89 (28,8)	34 (22,1)	55 (35,5)	0,009
<b>Número de stents (%)</b>				<b>&lt; 0,001</b>
0	141 (45,6)	87 (56,5)	54 (34,8)	
1	96 (31,0)	47 (30,5)	49 (31,6)	
2	50 (16,2)	11 ( 7,1)	39 (25,2)	
3	14 (4,5)	5 ( 3,2)	9 ( 5,8)	
4	8 (2,6)	4 ( 2,6)	4 ( 2,6)	
<b>Histórico de</b>				
DM (%)	130 (42,1)	57 (37,0)	73 (47,1)	0,073
FA (%)	32 (10,4)	18 (11,7)	14 (9,0)	0,444
Hipertensão (%)	251 (81,2)	131 (85,1)	120 (77,4)	0,085
IM prévia (%)	91 (29,4)	33 (21,4)	58 (37,4)	0,002
CRM prévia (%)	2 (0,6)	2 (1,3)	0 (0,0)	0,475
ICP prévia (%)	164 (53,1)	66 (42,9)	98 (63,2)	< 0,001
<b>Medicamentos na alta hospitalar</b>				
Diuréticos (%)	183 (59,2)	88 (57,1)	95 (61,3)	0,458
Digoxina (%)	12 (3,9)	5 (3,2)	7 (4,5)	0,564
IECA/BRA (%)	285 (92,2)	140 (90,9)	145 (93,5)	0,386

### Continuação

Bloqueadores beta (%)	276 (89,3)	133 (86,4)	143 (92,3)	0,093
Antagonistas de aldosterona (%)	171 (55,3)	83 (53,9)	88 (56,8)	0,611
Medicamentos antiplaquetários (%)	296 (95,8)	146 (94,8)	150 (96,8)	0,389
Estatinas (%)	303 (98,1)	150 (97,4)	153 (98,7)	0,405
Drogas antidiabéticas (%)	125 (40,5)	55 (35,7)	70 (45,2)	0,091

FA: fibrilação atrial; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HDL-C: lipoproteína de alta densidade-colesterol; Lp(a): lipoproteína (a); LDL-C: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ADA: lesão da artéria descendente anterior esquerda; Classe NYHA: classe New York Heart Association; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; IM prévio: infarto do miocárdio prévio; CRM prévia: Cirurgia de revascularização do miocárdio prévia; ICP prévia: intervenção coronária percutânea prévia; PAS: pressão arterial sistólica; CT: colesterol total; TG: triglicérides. \* LN-NT-proBNP: logaritmo natural do NT-proBNP. Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão (DP), mediana (intervalo interquartil [IIQ]) ou n (%).

**Tabela 2 – Desfechos clínicos**

Variáveis	Grupo Lp(a) baixo (n = 154)	Grupo Lp(a) alto (n = 155)	RR	IC95%	Valor de p
IC recorrente	79 (51,3)	121 (78,1)	1,52	1,28-1,81	< 0,0001
AVC isquêmico	1 (0,6)	3 (1,9)	2,98	0,31-28,34	0,3419
SCA	1 (0,6)	5 (3,2)	4,97	0,59-42,03	0,1412
IAMSS-ST	0 (0)	2 (1,3)	4,97	0,24-102,65	0,2995
IAMCS-ST	1 (0,6)	3 (1,9)	2,98	0,31-28,34	0,3419
Morte cardíaca	0 (0)	2 (1,3)	4,97	0,24-102,65	0,2995

IC: insuficiência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral; SCA: síndrome coronariana aguda; IC: intervalo de confiança; IC: insuficiência cardíaca; IAMSS-ST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; RR: risco relativo; IAMCS-ST: infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. Os dados são apresentados como n (%).

a um risco significativamente aumentado de IC recorrente, com HR de 2.720 (IC95%, 1.730-4.277;  $p < 0,0001$ ) em pacientes com IC crônica devido a DAC durante o seguimento de um ano, mesmo após o ajuste para covariáveis maiores. Essa associação observada é consistente com os achados de um estudo prospectivo em larga escala em uma população dinamarquesa com 98.097 participantes, com idades entre 48 e 67 anos na linha basal e acompanhados por até 21 anos (média 7). O risco de IC atribuível à população foi de 9% para níveis elevados de Lp(a).<sup>17</sup>

Atualmente, existem algumas possíveis razões para a IC. Dois possíveis mecanismos podem explicar essa relação entre a ocorrência de Lp(a) e IC: 1) O aumento do risco de IC devido aos níveis elevados de Lp(a) foi parcialmente mediado pelo infarto do miocárdio e/ou estenose da valva aórtica,<sup>17,23</sup> cujo fenômeno também pode ser observado em nosso estudo. No entanto, a maior parte ainda não pode ser explicada por essas vias. 2) Devido às suas propriedades pró-aterogênicas, o aumento da rigidez arterial, incluindo a não complacência vascular na aorta, foi fortemente associado ao aumento do risco de IC.<sup>24</sup> Como os dados ecocardiográficos não foram coletados, não foi possível examinar as associações dos níveis de Lp(a), estenose aórtica, rigidez arterial e IC em nosso estudo. Em comparação com estudos anteriores, nosso estudo incluiu pacientes com histórico de IC crônica. Além disso, os pacientes apresentavam função sistólica ventricular esquerda deficiente. Os fatores citados acima são possíveis causas de recorrência de IC.

Além disso, o valor mediano de Lp(a) também é diferente entre diferentes etnias, como caucasianos não-hispânicos (mediana, 12 mg/dL [IIQ, 5-32 mg/dL]) e japoneses (mediana, 13 mg/dL [IIQ, 5-26 mg/dL]).<sup>25</sup> Em nosso estudo, a Lp(a) foi maior do que em outras populações (mediana, 20,6 mg/dL [IIQ, 12,0-35,5 mg/dL]). A Apo(a) contém 10 subtipos de KIV repetidos, compostos por uma única cópia de KIV1, múltiplas cópias de KIV2, uma única cópia de KIV3 ~ 10.<sup>12</sup> Os níveis de Lp(a) são geneticamente determinados pela variação do número de cópias repetidas do *kringle* IV tipo 2 (KIV-2) no gene *LPA* e em vários polimorfismos de nucleotídeo único.<sup>25</sup> O número de repetições foi inversamente associado aos níveis de Lp(a).<sup>25</sup> Além disso, Frischmann et al.,<sup>26</sup> observaram que níveis plasmáticos aumentados de LP(a) estão associados com disfunção renal. Em nosso estudo, os indivíduos incluídos apresentaram taxas mais baixas de filtração glomerular, o que leva a uma *clearance* (depuração) menor de Lp(a) e níveis plasmáticos mais elevados do que em outras populações chinesas estudadas anteriormente.

Em nosso estudo, as taxas de uso de estatinas foram de até 97,4% e 98,7% em pacientes dos grupos com Lp(a) baixo e Lp(a) alto, respectivamente, e a maioria dos pacientes recebeu terapia com estatinas durante o seguimento, embora o uso das estatinas tenha sido originalmente proposto para diminuir os níveis de LDL-C. Além disso, estudos anteriores mostraram que a terapia com estatinas não alterou facilmente os níveis de Lp(a).<sup>27,28</sup> Sobre o tratamento de redução da Lp(a), o

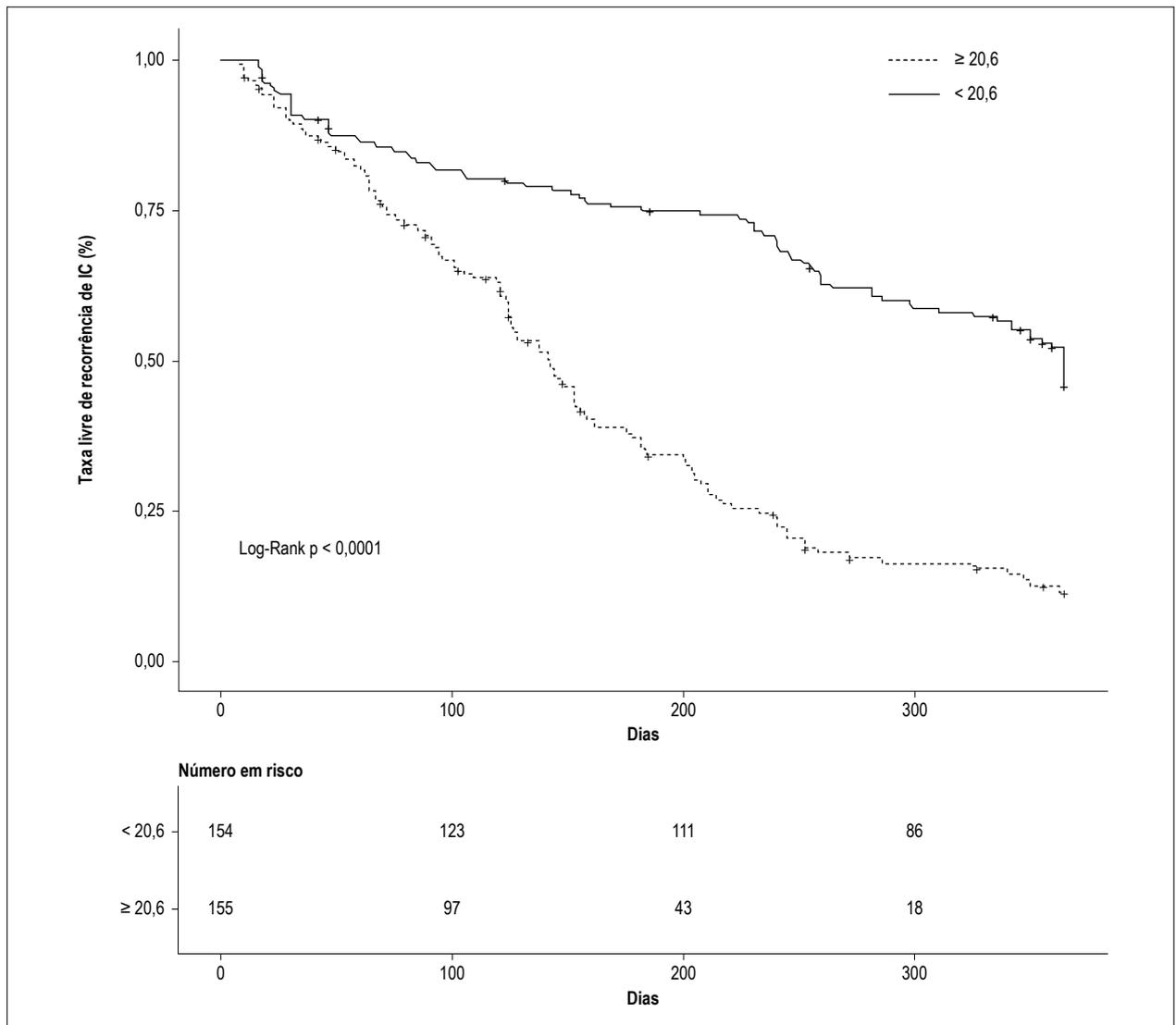


Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier para taxa livre de recorrência de IC de acordo com os níveis de Lp (a). IC: insuficiência cardíaca.

Tabela 3 – Associações entre níveis basais de LP(a) e a insuficiência cardíaca recorrente

Exposure	HR Não-ajustado (IC95%)	Valor de p	HR Ajuste I (95%CI)	Valor de p	HR Ajuste II (95%CI)	Valor de p
LP(a)	1,022 (1,016-1,028)	< 0,0001	1,014 (1,006-1,023)	0,0008	1,018 (1,009-1,027)	0,0001
LP(a)						
<math>< 20,6</math>	1,0		1,0		1,0	
<math>\ge 20,6</math>	3,071 (2,283-4,130)	< 0,0001	2,244 (1,493-3,371)	0,0001	2,720 (1,730-4,277)	< 0,0001

AF: fibrilação atrial; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HDL-C: lipoproteína de alta densidade-colesterol; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; ADA: lesão da artéria descendente anterior esquerda; Lp (a): lipoproteína (a); Classe NYHA: classe New York Heart Association; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; ICP anterior: intervenção coronária percutânea anterior; PAS: pressão arterial sistólica; CT: colesterol total; TG: triglicérides. Modelo não ajustado, ajustado para: nenhum. Ajuste I do modelo ajustado para: número de stents, lesões múltiplas, antagonistas da aldosterona, LN-NT-proBNP, SBP, classe NYHA.

tratamento inicial com ácido nicotínico, com o aumento da dose, também resultou em níveis séricos mais baixos de Lp(a) e a uma redução máxima nos níveis de Lp(a) de até 30-40%.<sup>29</sup>

Devido aos efeitos colaterais significativos, como rubor facial e toxicidade hepática, o ácido nicotínico não é mais utilizado de forma ampla.<sup>30</sup> Recentemente, surgiram novos tratamentos de

redução da Lp(a). A nova droga hipolipemiante Mipomersen é um inibidor sintético da apoB que indiretamente reduz a síntese de Lp(a) através da redução da síntese de apo B, o que pode reduzir significativamente os níveis de Lp(a) em pacientes com doença cardíaca coronariana.<sup>31</sup> Os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) reduzem o nível de Lp(a) ao inibir a degradação dos receptores de lipoproteínas de baixa densidade.<sup>32</sup> No presente estudo, nenhum dos indivíduos utilizou as drogas acima mencionadas. Para pacientes com IC crônica devido à DAC, mais ensaios multicêntricos, prospectivos, controlados e randomizados são necessários para confirmar se a redução do nível sérico de Lp(a) pode reduzir o risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares.

### Conclusão

Em conclusão, em pacientes chineses com IC crônica causada por DAC, nosso estudo demonstrou que níveis elevados de Lp(a) podem prever significativamente a IC recorrente.

### Limitações

Nosso estudo tem várias limitações. Primeiro, foi um estudo retrospectivo, observacional e de centro único, com viés de seleção. Portanto, se as relações entre LPA, B e IC existem de fato, mais ensaios multicêntricos, prospectivos, randomizados e controlados são necessários para confirmá-las no futuro. Segundo, embora tenhamos ajustado diversas variáveis de confusão conhecidas nos modelos de riscos proporcionais multivariados de Cox, outros fatores desconhecidos podem ter desempenhado alguma função na IC recorrente. Terceiro, a detecção de eventos pode ter sido incompleta devido a falhas de seguimento. Trinta e um casos de um total de 309 pacientes (10,03%) não puderam ser contatados durante o seguimento. Em quarto lugar, nosso estudo não

diferenciou entre IC com fração de ejeção preservada e reduzida ao avaliar a associação entre Lp(a) e IC recorrente em pacientes com IC crônica com doença coronariana.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Yan J, Pan Y, Xiao J; Obtenção de dados: Yan J, Pan Y; Análise e interpretação dos dados: Yan J, Pan Y, Xiao J, Zhong M, Long H; Análise estatística: Yan J, Pan Y, Xiao J, Ma W, Li L, Zhong M, Long H, Kong F; Redação do manuscrito: Yan J, Pan Y, Shao W; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yan J, Pan Y, Ma W, Li L, Kong F, Shao W.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do The First Affiliated Hospital of Jinan University sob o número de protocolo 017. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

### Referências

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(12):1123-1133.
2. Udelson JE, Stevenson LW. The Future of Heart Failure Diagnosis, Therapy, and Management. *Circulation*. 2016; 133(25):2671-86.
3. Desai AS. Intensive Management to Reduce Hospitalizations in Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2016; 133(17):1704-7.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012; 33(14):1787-847.
5. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol*. 2013; 168(2):1186-94.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128(16):1810-52.
7. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di AE, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009; 302(4):412-23.
8. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009; 301(22):2331-9.
9. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, Nambi V, Hoogeveen RC, Sharrett AR, et al. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2012; 125(2):241-9.
10. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(26):2518-28.

11. Erqou S, Thompson A, Di AE, Saleheen D, Kaptoge S, Marcovina S, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(19):2160-7.
12. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016; 57(8):1339-59.
13. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul JD, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation*. 2016; 134(8):611-24.
14. Hancock MA, Boffa MB, Marcovina SM, Nesheim ME, Koschinsky ML. Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein(a): critical domains in apolipoprotein(a) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces. *J Biol Chem*. 2003; 278(26):23260-9.
15. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(12):2219-26.
16. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bossé Y, Dumesnil JG, et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(11):1236-1246.
17. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail*. 2016; 4(1):78-87.
18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(8):891-975.
19. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15(7):539-53.
20. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(10):2937-44.
21. Mitsuda T, Uemura Y, Ishii H, Takemoto K, Uchikawa T, Koyasu M, et al. Lipoprotein(a) levels predict adverse vascular events after acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2016; 31(12):1923-9.
22. Feng Z, Li HL, Bei WJ, Guo XS, Wang K, Yi SX, et al. Association of lipoprotein(a) with long-term mortality following coronary angiography or percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 2017; 40(9):674-678.
23. Feng Z, Li HL, Bei WJ, Guo XS, Wang K, Yi SX. Association of lipoprotein(a) with long-term mortality following coronary angiography or percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 2017; 40(9):674-8.
24. Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(16):1455-69.
25. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010; 31(23):2844-53.
26. Frischmann ME, Kronenberg F, Trenkwalder E, Schaefer JR, Schweer H, Dieplinger B, et al. In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007; 71(10):1036-43.
27. Nicholls SJ, Tang WH, Scoffone H, Brennan DM, Hartiala J, Allayee H, et al. Lipoprotein(a) levels and long-term cardiovascular risk in the contemporary era of statin therapy. *J Lipid Res*. 2010; 51(10):3055-61.
28. Kostner GM, Gavish D, Leopold B, Bolzano K, Weintraub MS, Breslow JL. HMG CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels. *Circulation*. 1989; 80(5):1313-9.
29. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther*. 2010; 126(3):314-45.
30. Cooper DL, Murrell DE, Roane DS, Harirforoosh S. Effects of formulation design on niacin therapeutics: mechanism of action, metabolism, and drug delivery. *Int J Pharm*. 2015; 490(1-2):55-64.
31. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, Witztum JL, Steinhagen-Thiessen E, Tsimikas S. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(3):689-99.
32. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372(16):1489-99.

