

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

Iana Rosa Alves de Moraes

Avaliação dos aspectos metabólicos e funcionais da lipoproteína de alta densidade (HDL) em pacientes fumantes submetidos ao tratamento de cessação do fumo: estudos preliminares

São Paulo

2025

Iana Rosa Alves de Moraes

Avaliação de aspectos metabólicos e funcionais da lipoproteína de alta densidade (HDL) em pacientes fumantes submetidos ao tratamento de cessação do fumo: estudos preliminares

Tese apresentada a Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para título de Doutora em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Profa. Dra. Jaqueline
Ribeiro Scholz

São Paulo

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Moraes, Iana Rosa Alves de

Avaliação de aspectos metabólicos e funcionais da lipoproteína de alta densidade (HDL) em pacientes fumantes submetidos ao tratamento de cessação do fumo : estudos preliminares / Iana Rosa Alves de Moraes; Jaqueline Ribeiro Scholz, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1. Metabolismo de lípidos 2. HDL-C 3. Cessação do tabagismo 4. Transferência de nanopartícula de colesterol 5. Paraoxonase 1 (PON1) I. Scholz, Jaqueline Ribeiro, orient.
II. Título

USP/FM/DBD-305/25

Nome: De Moraes, Iana Rosa Alves

Título: Avaliação de aspectos metabólicos e funcionais da lipoproteína de alta densidade (HDL) em pacientes fumantes submetidos ao tratamento de cessação do fumo: estudos preliminares.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr

Instituição

Julgamento

Prof. Dr

Instituição

Julgamento

Prof. Dr

Instituição

Julgamento

In memoriam, à Belarci Rosa da Silva, minha amada e admirável mãe, dedico esta tese. Ela, que semanas antes da conclusão desta obra, trocou sua existência terrena por outra morada, sempre me inspirou a não me conformar com aquilo, que é condicionado nesta vida, e sempre buscar saciar os desejos de minha alma. Em honra à sua memória e a memória de todas as mulheres que vieram antes de mim, debruçei-me sobre todo conhecimento que me coube, para que nenhuma de nós seja privada de alcançar aquilo que temos natural inclinação de ser.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof.^a Dra. Jaqueline Ribeiro Scholz, expresso minha profunda gratidão pela oportunidade, em ser sua aluna e companheira de estudos. Seu conhecimento e competência moldaram a pesquisadora, que me tornei ao longo deste doutorado. Obrigada por acreditar em mim.

Ao Prof. Dr. Raul Maranhão Cavalcante, um dos idealizadores deste projeto e a quem agradeço o privilégio em poder trabalhar e adquirir tanto conhecimento em nossos encontros. Sua generosidade é inspiradora.

À minha fiel escudeira, que contribuiu para além da fronteira acadêmica e profissional. Dra. Fatima Freitas, sua participação foi fundamental para a minha formação e conclusão deste trabalho.

Aos meus queridos amigos de jornada acadêmica — Fabiana Juliani, Aline Silva, Maurício Tavares, Pedro Senger e Roberta Vanalli. Agradeço profundamente pelas valiosas contribuições durante nossas discussões. Vocês tornaram este processo não apenas enriquecedor, mas também acolhedor e familiar.

À equipe do Programa de Tabagismo, essencialmente Regina Enedina que contribuiu para o recrutamento e triagem dos participantes, além de deixar nossos dias mais leves e divertidos. À Dra. Patrícia Gaya pela contribuição durante o atendimento aos participantes do estudo, à Dra. Tânia Abe que contribuiu para revisão da tese, apresentações e aulas.

À equipe do Laboratório de Metabolismo e Lípidos – Wander, Josefa, Dra. Carol e Dra. Elaine, pelo suporte e acolhimento ao longo desta jornada.

Ao suporte estatístico prestado pela Prof.^a Julia Fukushima e Prof. Guilherme da Fonseca. À equipe do laboratório de análises clínicas do InCor que contribuiu para as coletas de rotina dos participantes do estudo.

Aos docentes do programa de pós-graduação, que tive o privilégio de conviver, aprender e compartilhar experiências, meus sinceros agradecimentos.

Ao Prof. Dr. Fredi Alexander, supervisor do programa de estágio PAE da Faculdade de Saúde Pública, em que tive a oportunidade de aprender a lecionar na graduação durante o estágio, muito obrigada.

Aos funcionários da coordenação de pós-graduação do InCor, Val, Mônica, Luana, Sidnei e Cintia, pela dedicação e suporte durante estes anos de doutorado.

Aos participantes do Programa de Tratamento do Tabagismo do InCor que, de forma voluntária e consentida, colaboraram para obtenção dos resultados desta tese.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Aos meus pais, Belarci Rosa (*in memoriam*) e Saturnino Alves, que, mesmo sem ter tido acesso a uma alfabetização, fez da educação prioridade para minha formação como mulher e profissional, o que fez com que se inspirasse em mim para iniciar seus estudos. Mostrando que o conhecimento só tem um sentido, para frente.

À minha irmã Viviane Rosa, minha primeira professora, que desde muito cedo compartilhava todo conhecimento que adquirira na escola, quando eu ainda nem sabia ler. Obrigada por ser os gigantes ombros onde apoiei meus pés para ir mais longe.

À minha sobrinha Melanie Rosa, por ser um dos principais motivos de não me deixar desistir. Você é o propósito de minhas conquistas.

Ao meu esposo Ricardo de Moraes, agradeço apoio, incentivo, compreensão e partilha dessa longa jornada. Obrigada por estar aqui.

Agradeço aos meus sogros, Neusa e João por me acolherem mesmo nos momentos de ausência. Aos meus cunhados e minha sobrinha Yasmin pelo apoio e torcida para o sucesso deste projeto.

À minha amiga pessoal e professora, Dra. Luciana Bento de Souza, pelo incentivo e apoio incondicional, antes e durante o período deste doutorado, minha sincera gratidão.

A todos os meus amigos e colegas de trabalho, pelas trocas generosas e torcida para o sucesso deste projeto, expresso ao longo da minha formação acadêmica.

*"Se me vi mais longe, foi por estar de pé sobre os
ombros de gigantes."*

Isaac Newton.

RESUMO

Moraes IRA. Avaliação de aspectos metabólicos e funcionais da lipoproteína de alta densidade (HDL) em pacientes fumantes submetidos ao tratamento de cessação do fumo: estudos preliminares [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025

Introdução: O tabagismo é uma condição crônica causada pela dependência da nicotina, uma das mais de cinco mil substâncias presentes no cigarro, e representa, globalmente, a principal causa evitável de morte. Está associado ao desenvolvimento de doenças crônicas, principalmente as doenças cardiovasculares decorrentes da aterosclerose. Estima-se que oito milhões de mortes anuais no mundo estejam relacionadas ao tabaco. No Brasil, estima-se que 100 mil mortes por doença cardiovascular são atribuídas ao tabagismo por ano. Apesar da redução do número de fumantes, de 15,7% em 2006 para 9,3% em 2023, o país registra 20 milhões de fumantes. A cessação do tabagismo está associada à redução do risco cardiovascular. Um dos efeitos metabólicos benéficos da cessação é o aumento das concentrações plasmáticas de HDL-c e apolipoproteína A-I (apo A-I). Contudo, evidências sugerem que parâmetros quantitativos não refletem integralmente a funcionalidade da HDL, que inclui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e de transporte reverso de colesterol. Essas funções estariam comprometidas pelo estresse oxidativo e inflamação, induzidos pelo tabagismo. A avaliação funcional da HDL, por meio da técnica de transferência de colesterol a partir de uma nanopartícula artificial, pode contribuir para a compreensão dos mecanismos reversíveis da disfunção lipídica associada ao tabagismo. **Objetivo:** Avaliar a funcionalidade da HDL em relação à transferência do colesterol, antes e após a cessação do tabagismo. **Métodos:** 30 fumantes, sem comorbidades, foram submetidos ao tratamento para cessação do tabagismo com vareniclina e/ou bupropiona associadas a técnica comportamental. A cessação foi confirmada após 12 semanas pela concentração do monóxido de carbono exalado ($\text{COex} \leq 3 \text{ ppm}$). As variáveis analisadas no início do tratamento (pré-teste) e após 12 semanas de cessação (pós-teste), foram, HDL-c, apo A-I, atividade da paraoxonase-1 (PON-1),

concentração de proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP), diâmetro da HDL e a taxa de transferência de colesterol esterificado (CE) e não esterificado (CNE) para HDL. **Resultados:** Os 22 participantes que cessaram o tabagismo, apresentaram aumento nas taxas de transferência de CE ($1,97 \pm 0,3$ para $2,21 \pm 0,6\%$; $p = 0,029$) e CNE ($3,55 \pm 0,7$ para $3,98 \pm 0,8\%$; $p = 0,007$), nas concentrações de HDL-c (50 ± 13 para 56 ± 15 mg/dL; $p < 0,001$) e apo A-I ($1,51 \pm 0,27$ para $1,59 \pm 0,33$ g/L; $p = 0,02$) e na atividade da PON-1 (57 ± 40 para 63 ± 47 U/L; $p < 0,001$). Os participantes que não cessaram o tabagismo ($n = 8$), não apresentaram alterações em HDL-c, apo A-I, e transferência de CE e CNE. Entretanto, apresentaram aumento da atividade da PON-1 (45 ± 41 para 50 ± 42 U/L; $p < 0,001$). Ambos os grupos, não apresentaram alterações nas concentrações de CETP ou diâmetro das partículas de HDL. **Conclusão:** A cessação do tabagismo contribuiu para incrementar a função anti-aterosclerótica da HDL, aumentando sua capacidade de captar colesterol não esterificado quanto o esterificado, e a atividade antioxidante da PON-1. A melhora da funcionalidade da partícula de HDL pode ser um dos fatores que contribuem para redução do risco cardiovascular associado a cessação do tabagismo.

Palavras chave: Metabolismo de lípides. HDL-C. Cessação do tabagismo. Transferência de nanopartícula de colesterol. Paraoxonase 1 (PON1).

ABSTRACT

Moraes IRA. Evaluation of the Metabolic and Functional Aspects of High-Density Lipoprotein (HDL) in Smoking Patients Undergoing Smoking Cessation Treatment: preliminary studies [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2025.

Introduction: Smoking is a chronic condition caused by nicotine dependence, one of more than five thousand substances present in cigarettes, and represents the main preventable cause of death worldwide. It is associated with the development of chronic diseases, especially cardiovascular diseases resulting from atherosclerosis. It is estimated that eight million annual deaths worldwide are related to tobacco use. In Brazil, approximately 100,000 deaths from cardiovascular disease are attributed to smoking each year. Despite the reduction in the number of smokers—from 15.7% in 2006 to 9.3% in 2023 around 20 million Brazilians still smoke. Smoking cessation is associated with a reduction in cardiovascular risk. One of the beneficial metabolic effects of cessation is the increase in plasma concentrations of HDL-c and apolipoprotein A-I (apo A-I). However, evidence suggests that quantitative parameters do not fully reflect HDL functionality, which includes antioxidant, anti-inflammatory, and reverse cholesterol transport properties. These functions may be impaired by oxidative stress and inflammation induced by smoking. Functional evaluation of HDL, using the cholesterol transfer technique from an artificial nanoparticle, may contribute to understanding the reversible mechanisms of lipid dysfunction associated with smoking. **Objective:** Evaluate HDL functionality regarding cholesterol transfer, before and after smoking cessation. **Methods:** Thirty smokers, without comorbidities, underwent smoking cessation treatment with varenicline and/or bupropion associated with behavioral therapy. The cessation confirmed after 12 weeks by exhaled carbon monoxide concentration ($\text{COex} \leq 3$ ppm). Variables analyzed at the beginning of treatment (pre-test) and after 12 weeks of cessation (post-test) were HDL-c, apo A-I, paraoxonase-1 (PON-1) activity, CETP concentration, HDL diameter, and the rate of esterified (EC) and unesterified cholesterol (UC) transfer to HDL. **Results:** Among the 22 participants who quit smoking, there was an increase in EC transfer (1.97 ± 0.3 to $2.21 \pm 0.6\%$; $p =$

0.029) and UC transfer (3.55 ± 0.7 to $3.98 \pm 0.8\%$; $p = 0.007$), in HDL-c concentration (50 ± 13 to 56 ± 15 mg/dL; $p < 0.001$), apo A-I (1.51 ± 0.27 to 1.59 ± 0.33 g/L; $p = 0.02$), and in PON-1 activity (57 ± 40 to 63 ± 47 U/L; $p < 0.001$). The participants who did not quit smoking ($n = 8$), did not present changes of HDL-c, apo A-I, or EC and UC transfer. However, an increase in PON-1 activity was observed (45 ± 41 to 50 ± 42 U/L; $p < 0.001$). No significant changes were observed in CETP concentration or in HDL particle diameter in either group.

Conclusion: Smoking cessation contributed to enhancing the anti-atherosclerotic function of HDL, increasing its ability to capture both unesterified and esterified cholesterol and boosting the antioxidant activity of PON-1. Improvement in HDL functionality may be one of the factors that contributes to the reduction in cardiovascular risk associated with smoking cessation.

Keywords: Lipid metabolism. HDL-C. Smoking cessation. Nanoparticle transfer cholesterol. Paraoxonase 1 (PON1).

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1. Introdução	13
1.1. Epidemiologia.....	13
1.2. Tabagismo e risco cardiovascular	15
1.3. HDL.....	19
1.4. Transferências de lipídicas de uma nanopartícula lipídica artificial para HDL	24
1.5. Fundamento	26
2. Justificativa.....	29
3. Hipótese	31
4. Objetivos	33
4.1. Objetivo primário	33
4.2. Objetivos secundários	33
5. Métodos.....	35
5.1. Delineamento do estudo.....	35
5.2. Critérios de elegibilidade	35
5.2.1. Critérios de inclusão	35
5.2.2. Critérios de exclusão	36
5.3. Participantes da pesquisa	36
5.4. Caracterização da amostra	37
5.5. Cálculo amostral.....	37
5.6. Determinações bioquímicas	38
5.7. Determinação do diâmetro de HDL	38
5.8. Preparo da nanopartícula lipídica artificial.....	38
5.9. Ensaio de transferência de lípidos da nanopartícula lipídica artificial para HDL	39

5.10. Determinação da atividade de paraoxonase 1 (PON1)	39
5.11. Determinação da concentração de CETP	40
5.12. Análise estatística	40
6. Resultados	43
6.1. Características da população	43
6.2. Variáveis biológicas	47
6.3. Transferência de lípides para HDL	47
7. Discussão	52
8. Conclusão	63
9. Referências	65
10. Anexos	77
Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP	77
Anexo B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	80
Anexo C – Questionário EQ-5D - Avaliação de Ganhos em Saúde	83
Anexo D – IPAQ – Questionário internacional de atividade física	85
Anexo E – Questionário de dependência a nicotina – Teste de Fargeström....	87
Anexo F – Questionário de dependência a nicotina – Escore de Consumo Situacional ISSA.....	88

LISTAS

Listas de siglas e abreviaturas

ABCA1	<i>ATP-binding cassette transporter A1</i> (Transportador de cassete de ligação de ATP A1)
ABCG1	<i>ATP-binding cassette transporter G1 A</i> (Transportador de cassete de ligação de ATP G1)
Apo	Apolipoproteína
AVC	Acidente vascular cerebral
bpm	batimentos por minuto
CETP	Proteína de transferência de colesterol esterificado
COex	Monóxido de carbono exalado
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
EQ-5D	Questionário de Avaliação de ganhos em saúde
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IPAQ	Questionário internacional de atividade física–versão curta
LCAT	Lecitina-colesterol aciltransferase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
PLTP	Proteína de transferência de fosfolípídes
PON1	Paraxonase 1

ppm	partes por milhão
NO	Óxido nítrico
TAO	Tromboangeíte obliterante
TG	Triglicérides
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa

Lista de símbolos

%	porcentagem
<	menor
>	maior
°C	graus Celsius
KBr	brometo de potássio
M	molar
mg	miligrama
MgCl₂	cloreto de magnésio
mL	mililitros
U/L	unidades por litro
mol/L	mol por litro
N=	número de amostra
pH	potencial hidrogeniônico
μm	micrômetro
μL	microlitro
σ	desvio padrão
$\bar{X}$	média
mmHg	milímetro de mercúrio

Lista de tabelas

Tabela 1 - Dados basais, demográficos e características clínicas dos participantes	45
Tabela 2 - Dados de tratamento medicamentoso.....	45
Tabela 3 - Dados clínicos nos períodos de avaliação Basal e final para os grupos de tratamento	46
Tabela 4 - Concentrações plasmáticas dos participantes entre os períodos de avaliação basal e final para os grupos de tratamento.	47
Tabela 5 - Diâmetro da HDL, concentração de CETP, transferência de colesterol para HDL e atividade antioxidante da PON1 em participantes do estudo	48

Listas de figuras

Figure 1. Metabolismo de HDL	20
Figure 2. Ligação entre HDL e o receptor SR-BI, ativando a enzima eNOS	22
Figure 3. Transferências de lipoproteínas	26
Figure 4. Fluxograma do processo de recrutamento do estudo	44
Figure 5. Correlação de Pearson para diferenças delta na atividade da Paraoxonase 1 e o número de cigarros consumidos em 30 participantes	49
Figure 6. Gráfico cascata (Waterfall) sobre o delta das variáveis, HDL-c, colesterol esterificado, colesterol não esterificado e paraoxonase 1.....	50

1. Introdução

1.1 . Epidemiologia

Estima-se que atualmente aproximadamente 1,25 bilhão de pessoas no mundo fumam¹. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a epidemia do tabaco uma das maiores ameaças à saúde pública, responsável por cerca de 8 milhões de mortes relacionadas ao tabaco e 1,3 milhões de mortes de não tabagistas devido à exposição ao fumo passivo a cada ano².

De acordo com o relatório da OMS, *WHO report on the global tobacco epidemic, 2023*, em 2008 somente 5% da população global tinham cobertura de leis anti-tabagismo. Atualmente esse percentual abrange aproximadamente um quarto de toda a população, como parte das políticas que integram o MPOWER, políticas públicas compostas por sete eixos para reduzir o impacto negativo do consumo de tabaco no mundo: 1) monitorar o uso do tabaco e suas políticas de prevenção; 2) proteger a população da fumaça do tabaco; 3) oferecer programas de auxílio à cessação do tabagismo; 4) alertar sobre os perigos relacionados ao tabagismo; 5) impor proibições à publicidade relacionada ao tabaco; 6) aumentar os impostos sobre o tabaco e 7) reduzir a venda de cigarros comerciais. Tais medidas têm contribuído para a redução da prevalência global de tabagistas, que foi de 22.8% em 2007 para 17% registrados em 2021³.

Em 2020, 21,7% da população mundial acima dos 15 anos de idade eram tabagistas ativo; do total 35,5% eram tabagistas do gênero masculino e 7,9% do gênero feminino². Dentre as faixas etárias de maior prevalência do tabagismo esteve entre as de 45 e 54 anos. Na população mais jovem entre 15 e 24 anos, a prevalência foi de 13,8%, apesar de todas as informações veiculadas sobre os efeitos nocivos do consumo do cigarro.

Para 2025, projeta-se que a prevalência de tabagismo no mundo seja de 19.8%; destes, 32,9% no sexo masculino e 6,7% no sexo feminino. Esta projeção está 1,1% acima do esperado de acordo com o relatório *WHO Global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2030* que estimou uma redução de 30% na prevalência de fumantes, resultando em uma taxa de 18,1%, na

prevalência projetada para 2025. Para tabagistas do sexo feminino essa taxa de redução foi alcançada com 7,8% em 2021¹.

No Brasil, o “Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil” (2021-2030)⁴ determinou como meta nacional a redução da prevalência do tabagismo em 40% até 2023. De acordo com os dados VIGITEL Brasil 2006-2023⁵, sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, realizado para avaliação de fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, em 2006, 15,7% da população brasileira acima de dezoito anos se declarava fumante; em 2023 foram registrados 9,3%. Considerando o período de 1989 a 2019, a queda do percentual de fumantes no Brasil foi de 64%, como consequência das Políticas de Controle do Tabagismo implementadas, mas ainda em nosso país contamos com mais de 20 milhões de fumante⁵.

Seguindo uma tendência mundial, atualmente o Brasil apresenta maior prevalência de tabagistas em fumantes do gênero masculino com 10,2% e 7,2% em fumantes do gênero feminino⁵. Segue também uma diferença relevante para o consumo do tabaco entre as faixas etárias. De acordo com os dados do relatório Vigitel Brasil 2006-2023⁵, a menor taxa de prevalência de fumantes foi a de idade entre 18 e 24 com 6,7% em 2023, a maior foi a de faixa etária entre 35 a 44 anos com 10,4%, seguindo com 9,7% e 9,1% entre as idades de 55 a 64 anos e mais de 65 anos respectivamente.

A taxa de fumantes também é maior na população em anos de escolaridade reduzidos, sendo a maior taxa, 12,2% de fumantes na população entre 0 e 8 anos de escolaridade em comparação a uma taxa de 7,4% na população com 12 anos ou mais de escolaridade⁵.

O uso de dispositivos eletrônicos para fumar tem representado uma ameaça à contínua redução no número de tabagistas, especialmente entre os mais jovens. Apesar da comercialização do produto ser proibida por lei no país desde 2009, percebeu-se aumento do uso de cigarros eletrônicos entre adultos jovens brasileiros no período posterior à pandemia de COVID-19, dados de

inquéritos nacionais apontam prevalência de 1,9% em 2019 e 2,6% em 2024. A maior concentração de usuários foi observada na faixa etária de 18 a 24 anos (7,4%), indicando um padrão de experimentação e adesão mais acentuado em adultos jovens⁵.

Tabagismo é uma doença crônica causada pela dependência à nicotina e está na Classificação Internacional das Doenças – décima edição (CID 10) sob o código de F17.2⁶, responsável pela diminuição da expectativa de vida de tabagista do gênero masculino em aproximadamente 10 anos.

1.2. Tabagismo e risco cardiovascular

De acordo com publicação do CDC intitulada - *“The Health Consequencies of Smoking – 50 years of Progress”* (2014)⁷, tabagismo ativo está associado com mais de 50 doenças. Entre as mais frequentes, doenças cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, doença arterial periférica, doença cerebrovascular), neoplásicas (pulmão, laringe, boca, esôfago, estômago, pâncreas, fígado, rim, bexiga, colo do útero e leucemia), doenças do trato respiratório (doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enfisema pulmonar e asma), também, degeneração macular, diabetes, desfechos adversos em pacientes sobreviventes à tuberculose, gravidez ectópica, fissuras orofaciais em bebês, comprometimento da função imunológica, doença de Alzheimer e outras demências⁸. O tabagismo passivo também eleva o risco para o desenvolvimento das mesmas condições já mencionadas.

Tabagismo é considerado a maior causa de morte evitável no mundo permanecendo como um dos mais relevantes fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose³. As doenças cardiovasculares (DCV) seguem em primeiro lugar como principal causa de mortalidade e de incapacidade, fortemente associadas a hábitos de vida inadequados e exposição ao tabagismo³. Estima-se que entre os mais de nove milhões de óbitos anuais por doença arterial coronariana (DAC) em todo o mundo mais de 15% estejam associadas ao consumo de tabaco⁹. Em 2019, houve 171.246 mortes atribuídas à DAC no Brasil, correspondendo a 12 % do total de óbitos no país¹⁰.

Tabagismo é fator de risco independente para diversas condições cardiovasculares, incluindo a doença cardiovascular aterosclerótica, (DAC), doença cerebrovascular e insuficiência cardíaca (IC)¹¹. Especificamente no caso de insuficiência cardíaca, estima-se que o tabagismo seja responsável por 14% do risco excessivo incidente¹².

Em um estudo com dados de mais de 5,3 milhões de participantes do banco de dados do Serviço Nacional de Seguro de Saúde da Coreia, observou que ex-fumantes com menos de 8 anos-maço, não apresentaram um aumento significativo no risco de DCV em comparação com participantes nunca fumantes. Por outro lado, para aqueles que acumulavam 8 anos-maço ou mais, calculou-se que um período superior a 25 anos seria necessário para que o risco residual de DCV associado ao tabagismo se desaparecesse¹³.

Estima-se que o risco de um infarto agudo do miocárdio (IAM) seja nove vezes maior em indivíduos que fumam mais de 40 cigarros ao dia¹⁴. Tabagistas podem apresentar um risco de morte súbita até três vezes maior a indivíduos nunca fumantes¹⁵.

Uma meta-análise¹⁶ demonstrou que a relevância da cessação do tabagismo na prevenção cardiovascular também é reforçada por dados populacionais. Um estudo demonstrou que a ausência de cinco fatores de risco clássicos aos 50 anos de idade esteve associada a uma expectativa de vida mais de dez anos maior em comparação à presença de todos esses fatores, tanto em homens quanto em mulheres. Entre esses fatores, a cessação do tabagismo na meia-idade foi uma das intervenções que mais contribuíram para o aumento dos anos de vida livres de doença cardiovascular e mortalidade por qualquer causa.

Pacientes com tromboangeíte obliterante (TAO), conhecida como “doença de Buerger”, que pararam de fumar, apresentaram menor risco de amputação quando comparados com pacientes fumantes. Cessar o tabagismo se mostrou como uma medida eficaz para evitar a amputação de membros¹⁷, pois o tabaco é considerado fator de risco para tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar¹⁸.

Nas doenças cerebrovasculares, o tabagismo pode aumentar em até quatro vezes o risco de desenvolver acidente vascular cerebral (AVC), quando comparado a não fumantes¹⁹. Acredita-se que o risco seja considerado dependente à exposição ao tabaco²⁰. Em uma meta-análise concluiu-se que não há relação direta de diagnóstico de AVC entre ex-tabagistas e nunca tabagistas, reforçando o efeito positivo da cessação do tabagismo²⁰.

Considera-se que a toxicidade do tabagismo esteja relacionada aos diversos componentes do cigarro sendo a nicotina, um alcaloide derivado da folha do tabaco *Nicotiana tabacum*, principal componente do cigarro que causa dependência²¹.

Atualmente o cigarro continua como o principal veículo de administração de nicotina. Durante a combustão queima do cigarro, são liberadas aproximadamente 7 mil substâncias químicas diferentes, das quais aproximadamente de 70 possuem potencial carcinogênico. Ao ser inalada, a nicotina entra em contato com as mucosas da boca e nariz, é rapidamente absorvida pela região alveolar dos pulmões e transportada pela circulação sanguínea podendo atingir o cérebro em aproximadamente 12 segundos²².

No cérebro a nicotina se liga aos receptores acetilcolinérgicos nicotínicos na área tegmental ventral, estimulando a liberação de dopamina, considerada o principal propulsor de nicotina-dependência²³.

A nicotina apresenta potencial risco para a aterosclerose por induzir a liberação das catecolaminas, resultando em aumentando da pressão arterial e frequência cardíaca. Além disso estimula a resposta inflamatória, induzindo a ativação de plaquetas, promovendo a cascata de coagulação e contribuindo para a formação de trombo²⁴. No tabagista, essa resposta inflamatória favorece a proliferação de células musculares lisas, processo envolvido na angiogênese muscular e na progressão da aterosclerose²⁵.

Um dos primeiros estágios da aterogênese é a disfunção endotelial, a fumaça liberada pelo cigarro provoca lesões no endotélio vascular antes mesmo do aparecimento de DCV clinicamente identificável²⁶.

Esse dano leva a um estado pró-inflamatório, aumentando adesão e migração de monócitos e linfócitos para a camada íntima das artérias, estimulando a produção de citocinas inflamatórias e substâncias trombogênicas. Como consequência desse processo, ocorre disfunção vasomotora, caracterizada pela redução da produção de óxido nítrico, contribuindo para o aumento da resposta vasoconstritora²⁷. Tal mecanismo depende da exposição ao tabaco sendo potencialmente reversível, estudos demonstraram melhora significativa da função endotelial após um ano de cessação do tabagismo^{28, 29,30}.

As concentrações plasmáticas de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) e de apolipoproteína (apo) A-I podem estar reduzidos no tabagista quando comparado a indivíduos que nunca fumaram. Tais efeitos podem estar associados à disfunção endotelial, causada pela função oxidativa da nicotina³¹.

Um estudo de análise transversal, conduzido com indivíduos avaliados entre 2005 e 2014, demonstrou que, fumantes apresentavam concentrações plasmáticas mais elevados de triglicerídeos e colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), além de concentrações reduzidas de HDL-colesterol em comparação a ex-fumantes e indivíduos que nunca fumaram, sugerindo possível associação entre o tabagismo e a síndrome metabólica³².

Estudos experimentais prévios demonstraram os efeitos deletérios do tabagismo sobre o metabolismo da HDL e a função enzimática associada. Em um estudo clássico com modelo animal, Mulligan et al. (1981)³³ investigaram os efeitos da inalação da fumaça do cigarro sobre a esterificação do colesterol plasmático mediada pela lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) em pombos White Carneau, suscetíveis à aterosclerose. Concluiu-se que os animais com dietas hipercalóricas e expostos à fumaça do cigarro, apresentaram redução significativa na atividade da LCAT, apesar da semelhança do perfil lipídico ao grupo controle. Essa redução foi atribuída à diminuição da eficiência enzimática e à redução do cofator da LCAT, a apolipoproteína A-I da HDL.

Esses achados sugerem que a fumaça do cigarro, pode comprometer diretamente a funcionalidade da HDL, independentemente das concentrações

lipídicas, por meio da alteração da atividade enzimática essencial para a esterificação e o transporte reverso do colesterol.³⁴

1.3. HDL

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) são as menores e mais densas dentre as lipoproteínas contidas no plasma. A apolipoproteína A-I (Apo A-I) é a principal proteína presente na partícula de HDL, sintetizada no intestino delgado e fígado. Sendo o fígado, o principal órgão onde essa apo é sintetizada, pela interação com o transportador ATP-binding cassette transporter A 1 (ABCA1) perde colesterol e assume uma forma discoide denominada HDL nascente, ou pré- β -HDL, composta de colesterol não esterificado e fosfolípide (Figura 1)³⁵.

Na circulação, a partícula de HDL nascente capta o excesso de colesterol em sua forma livre dos tecidos periféricos e da superfície das lipoproteínas ricas em triglicérides, formando uma partícula discóide e são convertidas em partículas menores e mais densas denominadas HDL3. Progressivamente, estas são transformadas em formas esféricas, denominadas HDL2, devido à contínua aquisição de lípidos e à esterificação do colesterol pela enzima LCAT, que utiliza a apo A-I como cofator. HDL é, portanto, constantemente remodelada e a transferência de lípidos é essencial para o papel dessa lipoproteína na esterificação e no transporte reverso do colesterol, que embora tenha uma participação nesse mecanismo, os valores séricos não refletem diretamente em sua eficiência³⁵.

As partículas de HDL, tanto discoidais quanto esféricas, promovem o efluxo adicional de colesterol a partir das células, um processo passivo facilitado por transportadores como o ABCG1 e o receptor *scavenger* do tipo B1 (SR-B1) uma proteína de membrana envolvida no metabolismo do colesterol, majoritariamente no mecanismo do transporte reverso do colesterol³⁶. Os lipídios plasmáticos são continuamente transferidos entre diferentes classes de lipoproteínas em um processo bidirecional, que depende da estrutura tanto da lipoproteína doadora quanto da receptora, além da atuação de proteínas de transferência³⁶.

Figure 1. Metabolismo de HDL

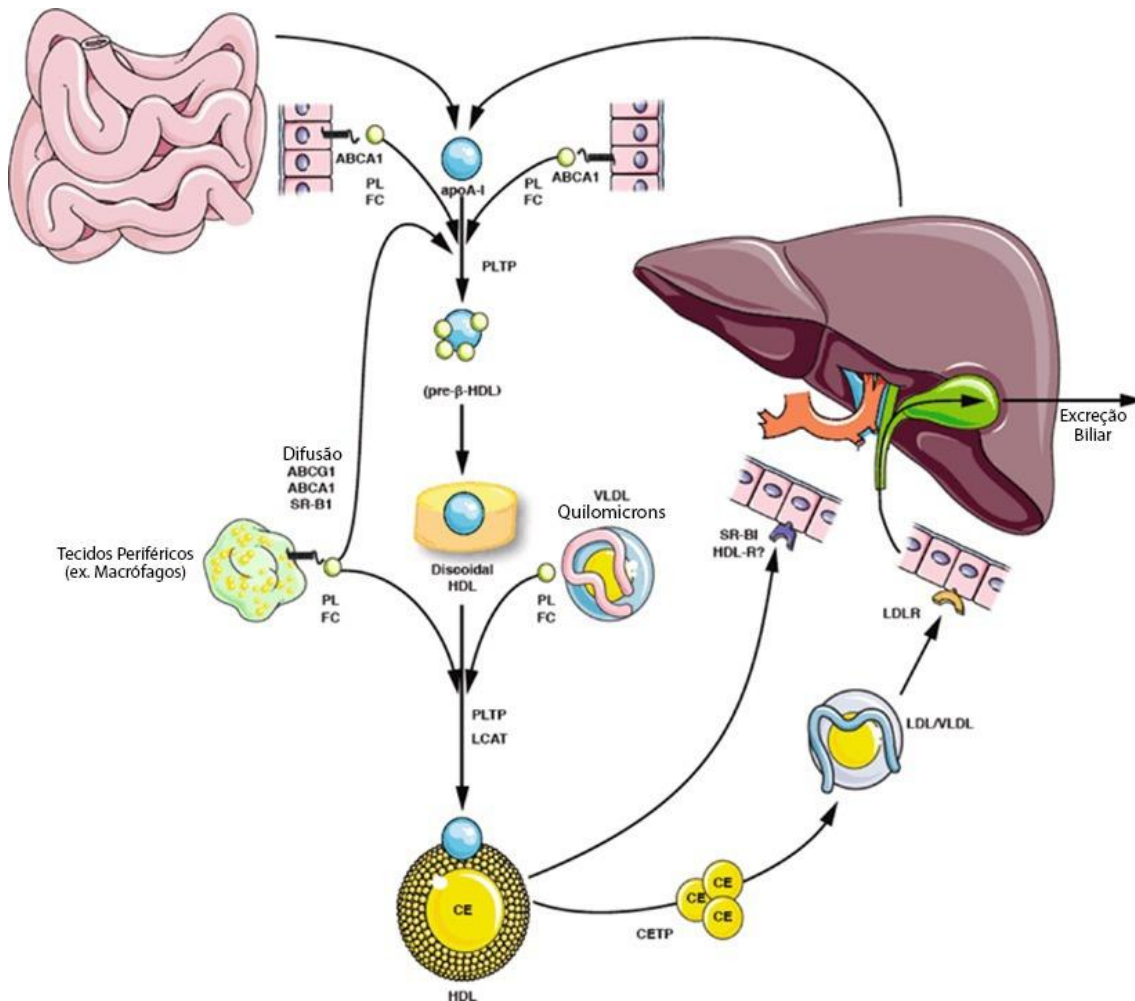


Figura 1. Metabolismo de HDL. ABCG1: *ATP-binding cassette transporter G1* (Transportador de cassete de ligação de ATP G1); ABCA1: *ATP-binding cassette transporter A1* (Transportador de cassete de ligação de ATP A1); PL: Fosfatidilcolina; FC: Colesterol livre; CETP: Proteína de transferência de ésteres de colesterol; LCAT: Lecitina-colesterol aciltransferase; PLTL: Proteína de transferência de fosfolípidios. Adaptado de MARZ W. et al (2017)³⁴

A HDL apresenta um papel importante na promoção da vasodilatação, função mediada pela ligação da apo A-I da HDL ao receptor SR-BI, que ativa a eNOS (sintase de óxido nítrico endotelial) por meio da mobilização de cálcio e fosforilação mediada por uma proteína quinase B, promovendo liberação de NO³⁶.

O óxido nítrico (NO) exerce efeitos antiaterogênicos e é crucial para a função endotelial. Esse efeito vasodilatador pode estar relacionado à lisofosfolípidos presentes na HDL, contribuindo para sua ação antiaterogênica.

A presença da apo A-I é essencial para o acoplamento da eNOS ao receptor SR-BI e a HDL estimula a expressão de ciclooxigenase-2, uma enzima induzível envolvida na produção de prostanóides, como prostaglandinas e prostaciclina (PGI₂) pelas células endoteliais, mecanismo adicional que contribui para a vasodilatação. A PGI₂ também atua inibindo a agregação plaquetária, que contribui para o trombo (figura 2)³⁷.

O tabagismo prejudica a capacidade de defesa enzimática contra aldeídos reativos o que favorece o acúmulo de lesões oxidativas na parede arterial. Lapenna et al. (2015)³⁸, em um estudo conduzido com participantes tabagistas e não tabagistas, correlacionou negativamente a carga tabágica com a atividade enzimática e positivamente com níveis de estresse oxidativo, entre os tabagistas.

Outro mecanismo relevante é o efeito antiapoptótico da HDL sobre células endoteliais expostas à LDL oxidada e ao fator de necrose tumoral (TNF- α do inglês *tumor necrosis factor alfa*), uma citocina envolvida na resposta imune e inflamatória. Esse efeito parece estar relacionado à presença de esfingolipídios e da apo A-I, que reduzem a geração intracelular de espécies reativas de oxigênio (ROS) e modulam vias de apoptose tanto mitocondriais quanto dependentes ou independentes de caspases³⁷.

Figure 2. Ligação entre HDL e o receptor SR-BI, ativando a enzima eNOS

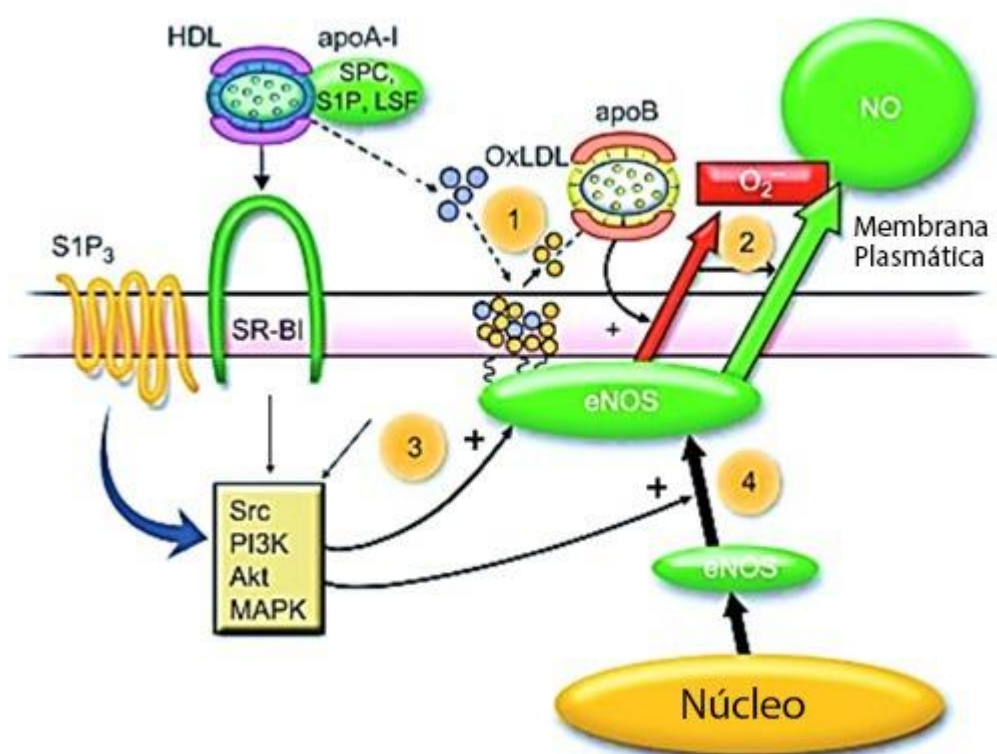


Figura 2. Ligação entre HDL e o receptor SR-BI, ativando a enzima eNOS. NO: óxido nítrico; OxLDL: LDL oxidada; SPC: Esfingosilfosforilcolina; S1P: Esfingosina-1-fosfato; LSF: Lisosulfatida Fonte: Adaptado de: Mineo C, Shaul PW. *Trends Cardiovasc Med*. 2007.

. Os processos de transporte reverso de colesterol e de transferência de lipídios estão interligados e são fundamentais para a manutenção da homeostase do colesterol no organismo, evitando seu acúmulo em tecidos e em macrófagos, e oferecendo proteção contra a aterogênese³⁷.

A proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) medeia a troca de ésteres de colesterol (CE), triglicerídeos (TG) e fosfolipídios (PL) entre HDL, LDL e VLDL, contribuindo para a formação de partículas de LDL, que são posteriormente captadas pelos receptores de LDL (LDLR) nos hepatócitos.

A proteína de transferência de fosfolipídios (PLTP), pertencente à mesma família da CETP, facilita o transporte de fosfolipídios entre HDL e VLDL, bem como entre diferentes subpopulações de HDL.

A enzima paraoxonase 1 (PON1), pertencente à família das paraoxonases (PON1, PON2, PON3), é uma hidrolase dependente de cálcio sintetizada no fígado e transportada no plasma está ligada à lipoproteína de alta densidade (HDL)³⁹. A associação entre PON1 e HDL é crítica para a preservação da funcionalidade antioxidante e anti-inflamatória da lipoproteína, desempenhando um papel protetor contra a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL), componente da gênese da aterosclerose⁴⁰.

A PON1 contribui para o efeito antiaterogênico da HDL por meio da degradação de lipoperóxidos em partículas LDL oxidadas, limitando a progressão de lesões ateroscleróticas. Além disso, essa enzima atua na inibição de moléculas de adesão endotelial e na modulação da resposta inflamatória vascular^{41, 42}. Evidências experimentais demonstram que animais deficientes em PON1 desenvolvem maior carga aterosclerótica, enquanto modelos com superexpressão da enzima apresentam proteção contra o desenvolvimento de placas.

Experimentos sobre a redução da atividade da PON1 em tabagistas, tem sido consistentemente descritos. Diversos estudos evidenciam que o tabagismo está associado à inibição funcional da PON1, contribuindo para o aumento do estresse oxidativo e da peroxidação lipídica, fatores centrais na fisiopatologia da aterosclerose⁴³.

Dentre as condições que reduzem as concentrações plasmáticas de HDL-c, o tabagismo destaca-se. Em um estudo de coorte⁴⁴, realizado com mais de 50 mil participantes obesos, avaliados entre os anos de 2006 e 2012, obesos fumantes, apresentavam concentrações plasmáticas reduzidas de HDL-c e Apo A-I em comparação à participantes obesos não fumantes. Estes participantes também apresentavam altas concentrações de Apo B e triglicérides em relação ao outro grupo, além de maior circunferência abdominal, o que contribui para a predisposição à síndrome metabólica⁴⁴. Outros fatores como, distúrbios genéticos, sedentarismo, dieta rica em gorduras trans e alguns medicamentos, contribuem para a redução da concentração plasmática de HDL.

Estudos reforçam que a apesar da correlação inversa entre HDL-colesterol e a incidência de doença cardiovascular ser amplamente reconhecida, aspectos funcionais ligados à proteção antiaterogênica de HDL podem estar alterados independentemente de suas concentrações plasmáticas. Além da esterificação e transporte reverso do colesterol, HDL exerce também outras funções antiaterogênicas, tais como antioxidante, anti-inflamatória, antitrombótica e vasodilatadora⁴⁵.

Entre as estratégias terapêuticas voltadas à modulação do metabolismo lipídico, destacam-se os inibidores de (CETP), inicialmente desenvolvidos com o objetivo de elevar as concentrações de HDL-colesterol (HDL-c)⁴⁶. No entanto, estudos mais recentes têm destacado seu potencial na redução de lipoproteínas contendo apolipoproteína B, em especial o LDL-colesterol (LDL-c), com possíveis implicações na prevenção de eventos cardiovasculares⁴⁷.

Evidências genéticas demonstram que indivíduos com atividade reduzida da CETP apresentam menor risco de doença aterosclerótica vascular, reforçando o racional biológico dessa abordagem⁴⁸. Apesar disso, os ensaios clínicos com inibidores da CETP mostraram resultados heterogêneos, com apenas um dos quatro grandes estudos conduzidos até o momento evidenciando redução significativa em desfechos clínicos⁴⁹.

Essa discrepância pode refletir a importância da exposição cumulativa ao LDL-c no processo aterosclerótico, sugerindo que intervenções capazes de promover reduções substanciais e sustentadas do LDL-c ao longo do tempo possam alcançar melhores resultados clínicos⁴⁸. Apesar dos resultados iniciais limitados, a inibição da CETP permanece como uma alternativa para a redução do risco cardiovascular, ensaios clínicos em andamento poderão fornecer novas evidências quanto à sua eficácia⁴⁷.

1.4. Transferências de lipídicas de uma nanopartícula lipídica artificial para HDL

No Laboratório de Metabolismo e Lipídeos do Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP) foi desenvolvida e amplamente divulgada metodologia para avaliar

simultaneamente as transferências lipídicas para a HDL, utilizando uma nanopartícula artificial como doadora de lípidos⁵⁰. Esta abordagem foi utilizada para investigar o metabolismo da HDL em diversas situações^{51, 52, 53, 54, 55} (Figura 3).

Neste contexto, foi demonstrado em um estudo com mais de 50 pacientes com DAC, tratados ou não com estatinas, apresentaram redução da transferência de colesterol não esterificado nestes pacientes, quando comparados ao grupo controle, sem a doença⁵⁶.

Em 20 pacientes submetidos a transplante cardíaco, onde há prevalência de DAC de evolução rápida, também demonstrou redução da capacidade de HDL em receber lípidos, em comparação aos 20 pacientes que não realizaram transplante cardíaco⁵⁷.

Em um ensaio com pacientes com DAC e diabetes tipo 2, a transferência de lípidos estava reduzida em comparação ao grupo sem ambas comorbidades⁵⁸. Esses resultados mostraram a importância de fenômenos ligados ao metabolismo da HDL e ao transporte reverso como fatores pró-aterogênicos.

Em situação de sedentarismo extremo, as transferências de lípidos mostraram-se diminuídas em pacientes acamados com imobilidade no leito em cuidados prolongados, comparado com indivíduos sedentários sem comorbidades conhecidas⁵⁹. Em conjunto, os estudos citados sobre as transferências lipídicas *in vitro* para HDL indicam que taxas reduzidas de transferência de colesterol estão associadas à presença de DAC e a condições não saudáveis, como o sedentarismo, que predispõe à DAC.

Entre os comportamentos que podem contribuir para a melhora da funcionalidade da HDL, destaca-se a prática regular de atividade física. Estudos demonstraram que maratonistas apresentaram aumento na transferência de lípidos para a HDL após 72h do exercício, quando comparados a indivíduos sedentários. Esses achados sugerem que o exercício físico intenso pode

potencializar a capacidade da HDL de receber lípides, refletindo em maior eficiência funcional dessa lipoproteína⁶⁰.

Figure 3. Transferências de lipoproteínas

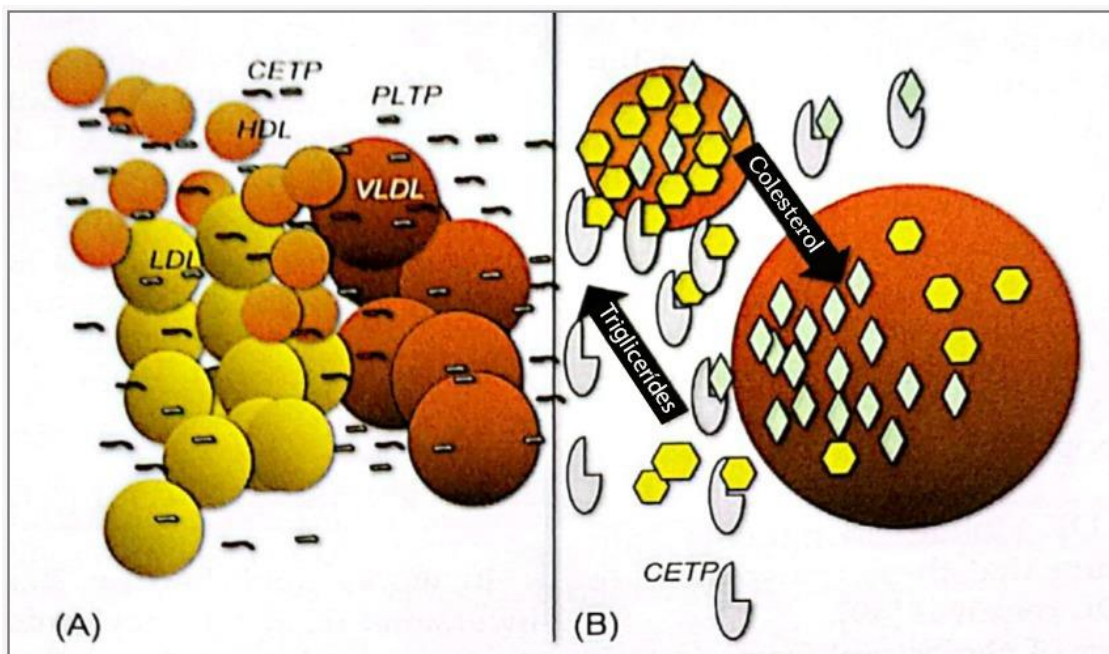


Figura 3. (A) Transferência lipídica entre lipoproteínas: os lipídios compõem diversas classes de lipoproteínas como o colesterol esterificado e não esterificado, triglicerídeos e fosfolípidos, que saltam de uma lipoproteína para a outra, transferência promovida pela CETP e PLTP. (B) O movimento dos lipídios é bidirecional, a CETP favorece a remoção de triglicerídeos do VLDL para HDL e a remoção de ésteres de colesterol de HDL para o VLDL. Fonte: Adaptado de *Endothelial dysfunction and clinical syndromes*, Elsevier, 2018. Pag. 326.

1.5. Fundamento

Tabagistas perdem aproximadamente uma década de expectativa de vida em comparação à indivíduos nunca fumantes. A cessação antes dos 40 (quarenta) anos reduz em aproximadamente 90% o risco de morte associado ao tabagismo contínuo⁶¹.

Redução de eventos cardiovasculares associados à cessação do tabagismo em indivíduos saudáveis varia entre 7% e 47%. Os riscos para doenças cardíacas associadas ao tabagismo reduzem em 50% após 2 anos após a cessação^{62, 63}. A cessação do tabagismo melhora desfechos em pacientes que tiveram síndrome coronariana aguda.

Uma metanálise de 20 estudos retrospectivos, que incluiu 12.603 fumantes, dos quais 5.659 deixaram de fumar e 6.944 continuaram a fumar, demonstrou redução do risco relativo (RR) de mortalidade para fumantes que pararam em comparação com aqueles que continuaram fumando foi de 0,64 [IC 95% 0,58-0,71]⁶⁴.

Em um estudo com 1893 pacientes com DAC e idade superior a 55 anos, a mortalidade após seis anos de acompanhamento foi significativamente maior entre os pacientes que continuaram tabagistas em comparação com os que pararam fumar (RR 1,7 [IC 95% 1,4-2,0]). Os benefícios foram equivalentes nas idades de 55 a 64 e acima de 65 anos e foram os mesmos observados em pacientes comparáveis entre 34 e 54 anos⁶⁵

A análise de mais de 15 mil participantes de um estudo por 30 anos, verificou que a cessação do tabagismo contribuiu, para a diminuição em 50% do risco de insuficiência cardíaca, para aqueles que mantiveram a abstinência por 30 anos, número semelhante ao risco de indivíduos nunca tabagistas⁶⁶.

Em um estudo prospectivo randomizado com 58 fumantes com e sem DAC, a cessação do tabagismo contribuiu para diminuição dos valores séricos de LDL-colesterol e aumento de HDL-colesterol logo nas primeiras semanas de cessação em ambos os grupos que pararam de fumar⁶⁷.

Uma coorte com 86 fumantes tratados com vareniclina para avaliar a alteração das concentrações lipídicas em participantes que atingiram 4 semanas de cessação, confirmada pela concentração do monóxido de carbono exalado (COex), demonstrou um aumento das concentrações de Apo A-I e HDL-c, com resultado significativo em comparação ao grupo que não atingiu a cessação⁶⁸.

Ainda que seja evidente a melhora das concentrações plasmáticas de Apo A-I e HDL-c⁶⁹, determinar se a cessação do tabagismo está envolvida no incremento da funcionalidade da HDL, como o transporte de lípidos para HDL, torna-se uma questão a ser investigada.

JUSTIFICATIVA

2. Justificativa

A avaliação da transferência lipídica para HDL em tabagistas antes de parar de fumar e após 12 semanas da cessação do tabagismo, busca identificar alterações positivas na funcionalidade da HDL, que pode ser um componente adicional de redução do risco cardiovascular associada à cessação do tabagismo.

3. Hipótese

A hipótese deste estudo é que a cessação do tabagismo em indivíduos fumantes clinicamente saudáveis promove uma melhora na funcionalidade da lipoproteína de alta densidade (HDL).

4. Objetivos

4.1. Objetivo primário

Avaliar os aspectos funcionais da HDL em tabagistas sem outras comorbidades conhecidas antes e depois de 12 semanas de cessação do tabagismo.

4.2. Objetivos secundários

Avaliar tabagistas que não apresentem outras comorbidades, em dois momentos, basal e após 12 semanas de cessação do tabagismo, comparando quem parou e quem não parou de fumar:

- Variáveis demográficas: sexo, cor/etnia, idade e escolaridade;
- Variáveis biológicas: perfil lipídico, apolipoproteínas; glicemia jejum; COex;
- Variáveis antropométricas: (peso corporal) e sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca);
- Histórico tabágico: dependência à nicotina, tempo do tabagismo, número de cigarros fumados/ dia;
- Qualidade de vida por meio de questionário
- Atividade física avaliada por meio de questionário
- Dados sobre uso de suplementos alimentares e dieta restritiva, histórico de depressão e ansiedade.

5. Métodos

Este estudo foi submetido à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), obtendo aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP) em 22 de agosto de 2019, sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAEE) de número: 17690919.0.0000.0068 (Anexo A).

Estudo realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001 (bolsa de doutorado direto).

5.1. Delineamento do estudo

Este é um estudo prospectivo de pré-teste/ pós-teste, para avaliar a funcionalidade da HDL em tabagistas submetidos ao tratamento para cessação do tabagismo, acompanhados no Programa de Tratamento do Tabagismo do Instituto do Coração no Departamento de Prevenção e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), coordenado pela Dra. Jaqueline Ribeiro Scholz. Os tabagistas foram convidados a participar, após terem conhecimento sobre o estudo e coleta da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Anexo B) no período de outubro de 2019 a agosto de 2024.

5.2. Critérios de elegibilidade

5.2.1. Critérios de inclusão

- a) Idade a partir de 18 anos;
- b) Tabagistas admitidos no Programa de Tratamento do Tabagismo do InCor;
- c) Em uso de cigarro convencional
- d) Sem outras comorbidades crônicas conhecidas, ainda que controladas;
- e) Com disponibilidade e interesse em participar do estudo, tendo conhecimento das etapas através do TCLE;

5.2.2. Critérios de exclusão

- a) Presença de comorbidades psiquiátricas instáveis (depressão e distúrbio de ansiedade);
- b) Uso de drogas ilícitas e alcoolismo;
- c) Uso de medicamentos antidiabéticos orais, hipolipemiantes e/ou qualquer medicação que interfira na avaliação do perfil lipídico;
- d) Utilização de dispositivos eletrônicos para consumo de nicotina.

5.3. Participantes da pesquisa

Foram selecionados tabagistas sem outras comorbidades conhecidas, maiores de 18 (dezoito) anos, que buscam cessação do tabagismo no Programa de Tratamento do Tabagismo do InCor.

O protocolo de tratamento para cessação do tabagismo utilizado neste estudo foi desenvolvido pelo Programa de Tratamento do Tabagismo do InCor e inclui: vareniclina como terapia de primeira linha, administrada na dose de 0,5 mg/dia nos três primeiros dias, seguida por 1 mg/dia a partir do quarto dia, mantida por 12 semanas consecutivas. Caso o participante não atinja abstinência em até 4 semanas, associa-se a bupropiona (150 mg/dia) em regime de terapia combinada⁷⁰. A técnica comportamental adotada é distinta do modelo convencional que estipula uma data fixa para a interrupção do cigarro: em vez disso, emprega-se a técnica de fumar restrito, que demonstrou duplicar a taxa de sucesso na cessação do tabagismo⁷¹, em comparação com o método tradicional baseado na definição prévia de uma data para parar de fumar.

A técnica comportamental para cessação do tabagismo, denominada “técnica de fumar restrito” utilizada no protocolo de tratamento, consiste em solicitar ao tabagista que no início do tratamento farmacológico, ao sentir vontade de fumar, o faça na posição ortostática, em local isolado, com a face para a parede, sem outros estímulos, como por exemplo: comer, beber, falar ao telefone, dirigir ou caminhar⁷².

5.4. Caracterização da amostra

Foram avaliados os dados demográficos, (idade, sexo, cor/etnia e escolaridade), antropométricos (peso (kg) e altura (cm)), sinais vitais (pressão arterial (mmHg) e frequência cardíaca (bpm)), histórico tabágico (tempo de tabagismo e número de cigarros consumidos por dia).

Foram aplicados os seguintes questionários: Fagerström de dependência à nicotina - (Anexo E)⁷³ e ISSA - Escore de Consumo Situacional⁷⁴ (Anexo F). EQ-5D - avaliação de ganhos em saúde - v2 (Anexo C) e IPAQ - questionário internacional de atividade física – versão curta (Anexo D). Histórico de depressão e ansiedade e dados sobre medicações concomitantes, também foram coletados nos dois períodos de observação, assim como declaração de uso de suplementos alimentares ou dietas especiais.

Os dados biológicos coletados no período pré tratamento para cessação do tabagismo e após 12 semanas de cessação foram: perfil lipídico (colesterol total, triglicérides, HDL-c, LDL-c, apo A-I e apo B); glicemia jejum; concentração de monóxido de carbono exalado (COex) obtido pelo aparelho eletrônico, monoxímetro e medidas de partes por milhão (ppm).

5.5. Cálculo amostral

Em função da ausência de dados pregressos da metodologia de transferência de lípidos de uma nanopartícula artificial para HDL na cessação do tabagismo, optou-se por utilizar dados preliminares de 9 participantes que alcançaram a abstinência por 12 semanas, para a realização do cálculo amostral, baseado no teste de hipótese, considerando a média ($\bar{X}$) de 0,45 e desvio padrão (σ) de 0,49 para o percentual de alteração da transferência do colesterol livre para a HDL após a cessação do tabagismo.

Para tanto, a amostra foi calculada em 13 indivíduos para o grupo cessação do tabagismo, com erro tipo alfa de 5% e poder de teste de 80%. Considerando a perda de seguimento de 10%, o N mínimo de participantes ficou

em 15 participantes que obtiveram sucesso no tratamento de cessação do tabagismo.

5.6. Determinações bioquímicas

Amostras de sangue foram obtidas de todos os participantes após um período de jejum de 12 horas, por punção de veia periférica. Para obtenção de plasma, foi utilizado um tubo contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e para obtenção do soro, foi utilizado tubo seco com gel.

A determinação das concentrações de colesterol total e de triglicérides foi realizada por método colorimétrico enzimático utilizando o kit comercial (kit Flex® reagente cartridge, Siemens Healthcare, Newark, EUA). A concentração plasmática do HDL-c foi determinada pelo mesmo método, após precipitação química das lipoproteínas que contém apolipoproteína B. Os valores de LDL-c foram determinados pela fórmula de Friedewald *et al.* (1972)⁷⁵ e os valores de não-HDL-c foram obtidos pela diferença entre o colesterol total e o HDL-c.

As concentrações plasmáticas de apo A-I e B foram determinadas pelo método imunonefelometria utilizando o kit comercial (Siemens Healthcare).

5.7. Determinação do diâmetro de HDL

A determinação do diâmetro da HDL foi realizada de acordo com Lima *et al.*, 2004. A técnica consiste em separação por precipitação química das lipoproteínas contendo Apo B, pela adição de 500 µL de polietilenoglicol 8000 (200 g/dL). Após a centrifugação, o sobrenadante (fração HDL) foi diluído em 1,5 mL de solução salina de NaCl (0,15M) e purificado em filtro Milipore 0,22 µm. O diâmetro da HDL foi obtido por espelhamento dinâmico de luz (Zetasizer-nano series – Nano-ZS90, Malvern Instr., Worcestershire, Reino Unido) que mede o movimento browniano das partículas e as converte em medidas de tamanho⁷⁶.

5.8. Preparo da nanopartícula lipídica artificial

A nanopartícula lipídica artificial foi preparada conforme técnica previamente descrita por Ginsburget *et al.*, (1982)⁷⁷ e modificada por Maranhão *et*

al., (1993)⁷⁸. Em um frasco foram pipetados 40 mg de fosfatidilcolina, 20 mg de oleato de colesterol, 1 mg de trioleína e 0,5 mg de colesterol, diluídos em clorofórmio: metanol (2:1). Foram adicionados a esta mistura, lípides marcados radioativamente: ³H-colesterol esterificado e ¹⁴C-colesterol não esterificado.

Após a adição de 10 mL de tampão Tris-HCl 0,01M pH=8, a mistura de lípides foi emulsificada por irradiação ultrassônica, durante 3 horas, entre 51 e 55°C. Posteriormente, a solução lipídica foi purificada em duas etapas de ultracentrifugação. Após a segunda centrifugação, a nanoemulsão lipídica artificial foi retirada no topo do tubo por aspiração. O excesso de KBr foi removido por diálise, overnight. Por fim, a emulsão foi esterilizada por filtração em membrana de 0,22 µm de porosidade sob fluxo laminar e armazenada a 4°C até a realização do ensaio de transferência, por período não superior a 15 dias.

5.9. Ensaio de transferência de lípides da nanopartícula lipídica artificial para HDL

Avaliação da transferência de colesterol, não esterificado e esterificado, para a HDL foi realizada através de ensaio *in vitro*, em que a nanopartícula artificial é utilizada como doadora de lípides para a HDL. Uma alíquota de 200 µL de plasma dos participantes foi incubada com 50 µL da nanopartícula marcada com os lípides radioativos (³H-colesterol esterificado e ¹⁴C-colesterol não esterificado), a 37°C, sob agitação, durante 1 hora. Após esse procedimento, foram adicionados 250 µL de reagente precipitante (0,2% Dextran/0,3 mol/LMgCl₂), seguida de agitação por 30 segundos e centrifugação a 3000rpm por 10 minutos. O sobrenadante contendo a HDL foi submetido à contagem da radioatividade presente, que corresponde à transferência dos lípides radioativos da nanopartícula para a HDL. Então foi calculada a porcentagem de transferência de cada um dos lípides, considerando como 100% a radioatividade total utilizada na incubação.

5.10. Determinação da atividade de paraoxonase 1 (PON1)

A atividade da PON1 foi determinada em soro por meio da adição de 500 µL de tampão Tris-HCl 0,1 mol/L, pH 8,05, contendo 2 mmol/L de CaCl₂ e

1,1 mmol/L de paraoxon, a 25 µL de soro. As amostras (200 µL) foram distribuídas em duplicata em placas de 96 poços. As leituras foram realizadas em um leitor de microplacas (Multilabel Reader Victor™ X3, PerkinElmer, Massachusetts, EUA), a 405 nm e 37 °C. Para o cálculo da atividade da PON1, foram feitas seis leituras com intervalo de um minuto entre cada uma. A atividade foi expressa a partir da média da variação das absorbâncias, multiplicada pelo fator descrito por Sentí et al (2003)⁷⁹.

5.11. Determinação da concentração de CETP

A concentração da CETP, foi determinada utilizando um kit comercial de ensaio imunoenzimático (ELISA) específico para CETP humano (Cloud Clone Corp., Wuhan, China), conforme as instruções do fabricante. As concentrações de CETP foram determinadas com base em uma curva padrão construída com soluções de referência de CETP e expressas em microgramas por mililitro (µg/mL).

5.12. Análise estatística

Análise estatística foi realizada para comparar os resultados dos dados dos tabagistas antes do início do tratamento para cessação e após 12 semanas de cessação (a datar do último cigarro consumido). Também foi realizada análise estatística no grupo não cessação, que são, os participantes que mesmo submetidos ao tratamento padrão, não atingiram a cessação e, após 12 semanas da coleta inicial foi realizada a coleta final.

O teste de normalidade Shapiro-Wilk foi aplicado para análise da distribuição Gaussiana. As variáveis numéricas contínuas foram expressas como média e desvio padrão para os dados paramétricos ou como mediana e intervalo interquartil para os dados não paramétricos. As variáveis discretas também foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absoluta (n) e relativa (%).

Para comparar as mudanças (valores delta calculados como dados pós subtraídos aos dados da pré-cessação), o teste t de pareado foi aplicado para

comparações antes e depois da cessação dentro dos grupos, o test t Student independente foi usado para comparações entre grupos. Utilizou-se a representação do gráfico em cascata (*Waterfall*) para o delta (Δ) das variáveis HDL, PON1, CE e CNE, considerando cessação e não cessação.

A análise de variância de medidas repetidas (ANOVA) foi empregada para comparações dentro do grupo, enquanto os testes qui-quadrado (χ^2) foram aplicados para variáveis categóricas.

A análise de correlação de Pearson foi conduzida para avaliar associações entre variáveis delta para a atividade de PON1 eo número de cigarros consumidos. As análises estatísticas foram realizadas usando o SPSS para Windows, versão 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Um valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

6. Resultados

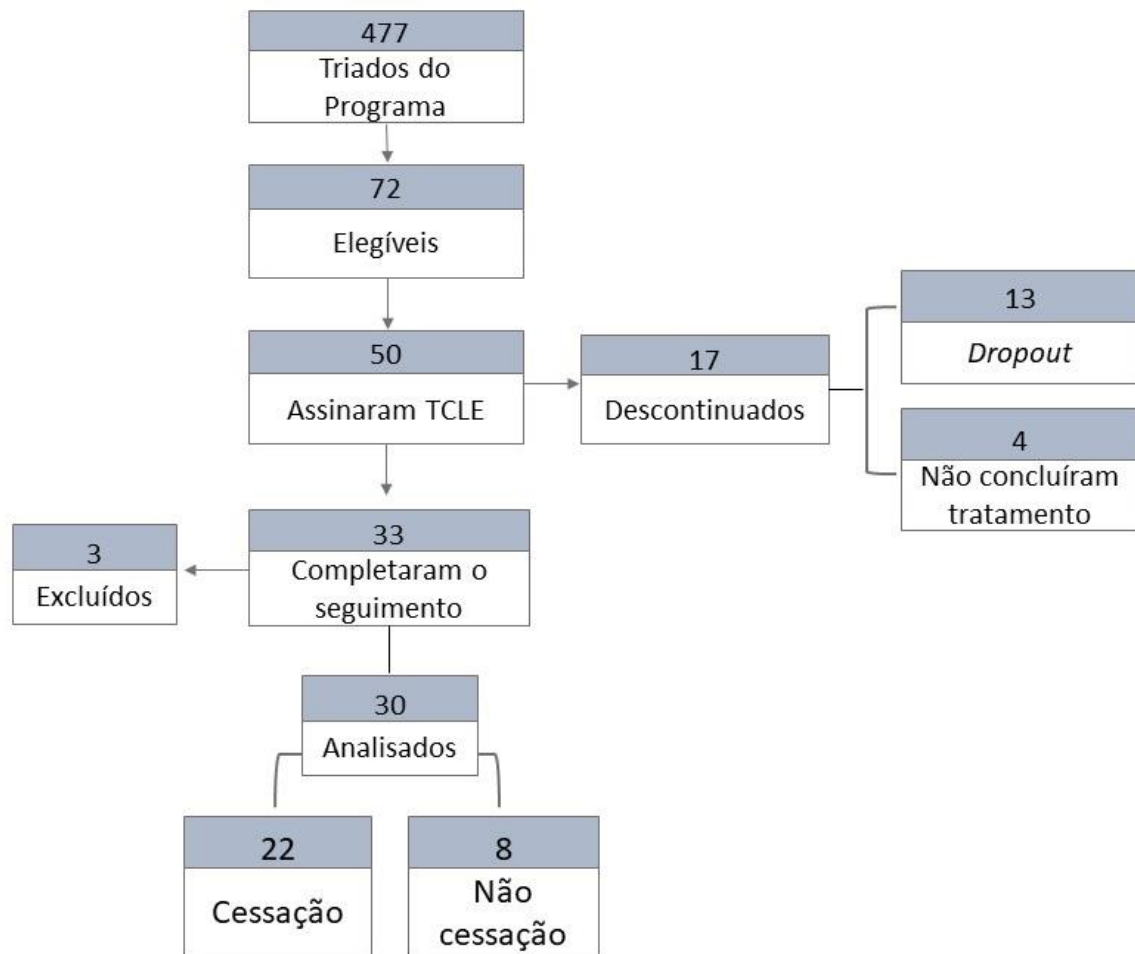
6.1. Características da população

Neste estudo, foram triados 477 participantes, acompanhados no Programa de Tratamento de Tabagismo do InCor, durante o período de outubro de 2019 a agosto de 2024. Após uma análise criteriosa da amostra foram identificados 72 participantes elegíveis aos critérios de inclusão no estudo e 50 participantes concordaram com a participação, realizando a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Desta amostra de 50 participantes elegíveis, 13 não iniciaram o tratamento e mesmo convocados não retornaram ao ambulatório para continuidade. Quatro participantes embora iniciados não concluíram o tratamento de 12 semanas e abandonaram o seguimento ambulatorial; os 3 participantes, apesar de terem alcançado a cessação foram excluídos, 1 deles, embora convocado não retornou para a coleta final do estudo e 2 participantes foram excluídos da coleta final, iniciaram tratamento com estatina, prescritos por profissionais de outro seguimento clínico.

Desta forma, 30 participantes completaram o período de acompanhamento, com avaliação basal e final, e foram classificados de acordo com o desfecho do estudo (cessação ou não). Entre os 30 participantes acompanhados, 22 atingiram as 12 semanas de cessação do tabagismo, ou seja, pararam de fumar. A cessação foi confirmada pela concentração do monóxido de carbono exalado (COex) e considerados valores iguais ou inferiores a 3 ppm (partes por milhão). Os demais foram considerados não cessação após 12 semanas do início do tratamento, que não atingiram a abstinência (Grupo não cessação n=8) (Figura 4).

Figure 4. Fluxograma do processo de recrutamento do estudo



Fonte: Dados do estudo.

Os dados basais demográficos e de história clínica dos participantes estão apresentados na Tabela 1. Prevalenceram participantes do sexo feminino, de escolaridade alta (ensino superior completo), cor/ etnia branca e média de idade entre 47 anos.

Tabela 1 - Dados basais, demográficos e características clínicas dos participantes

Características	Participantes (n= 30)		
	Cessação (n=22)	Não cessação (n=8)	p
G�nero (Fem.) (n, %)	(14) 64%	4 (50%)	0,445
Idade (em anos)	47 $\pm$ 11,16	48 $\pm$ 12	0,710
Escolaridade Superior (n, %)	(14) 64%	(7) 87,5%	0,205
Etnia branco (n, %)	(18) 81,8%	(8) 100%	0,015
Fagerstrom	6 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2	0,531
Issa	3 $\pm$ 1	3 $\pm$ 1	0,124
Tempo Tabagista em anos (n)	29 $\pm$ 11	23 $\pm$ 14	0,576

Dados expressos em média e desvio padrão para variáveis contínuas; frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas. Cor/Etnia: Branco; Pardo; Preto; Escolaridade: Média; Superior;

Na Tabela 2 estão representados os dados clínicos nos períodos de avaliação pré e pós-tratamento para cessação do tabagismo por 12 semanas. O protocolo de tratamento incluiu vareniclina ou vareniclina associada a bupropiona e excepcionalmente em função indisponibilidade temporária da vareniclina no mercado brasileiro, alguns participantes utilizaram a prescrição de bupropiona isolada.

Tabela 2 - Dados de tratamento medicamentoso

Tratamento	Cessação (n=22)	Não cessação (n=8)
Bupropiona	7 (31,8%)	4 (50%)
Vareniclina	9 (40%)	4 (50%)
Vareniclina + Bupropiona	6 (27,3%)	-

Dados expressos em valor absoluto e porcentagem.

Na Tabela 3 estão representados os dados clínicos nos períodos de avaliação pré e pós-tratamento para cessação do tabagismo por 12 semanas. Em relação às concentrações de COex, o grupo cessação atingiu medidas mais baixas, com redução significativa. O grupo não cessação apresentou uma

redução do COex e do número de cigarros consumidos ao dia, sem significância estatística (Tabela 3). Não houve alteração no perfil de atividade física, avaliado pelo questionário IPAQ em ambos os grupos. No entanto, os participantes que pararam de fumar que relataram melhora na qualidade de vida (avaliada pelo questionário EQ5-D), em relação período inicial do estudo, resultado estatisticamente significativo. Neste grupo também se observou ganho de peso e redução da frequência cardíaca. Esses parâmetros não estatisticamente significativo no grupo que não cessou o tabagismo. Cabe ressaltar que, entre os participantes que não cessaram o tabagismo, houve redução do consumo de cigarros em 5 participantes, manutenção do consumo em 2 participantes e em 1 aumento do consumo.

Tabela 3 - Dados clínicos nos períodos de avaliação Basal e final para os grupos de tratamento

Parâmetros	Cessação (n=22)			Não cessação (n=8)		
	Valor Pré	Valor Pós	p	Valor Pré	Valor Pós	p
Cigarros/ Dia	20 ± 8	0	<0,001	21±7	16±9	0,58
COex	10 ± 5	1,14± 0,8	<0,001	12±8	11±8	0,60
IPAQ	1	1	0,81	1	1	0,17
EQ5D (%)	75 %	97%	<0,001	74%	78%	0,11
PAS (mmH)	117 ± 10	114±10	0,07	116±5	117±10	0,71
PAD (mmH)	73 ± 8	70±10	0,08	74±7	74±8	0,94
FC (bpm)	83 ± 13	71±9	<0,001	83±16	79±13	0,24
Peso (kg)	69 ± 12	73±12	<0,001	78±11	76±14	0,15

Valores expressos em média e desvio padrão para variáveis contínuas; frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas. Grupo cessação: participantes que pararam de fumar; Grupo não cessação: participantes que não pararam de fumar; COex: Monóxido de carbono exalado; IPAQ: Questionário para atividade física; EQ5D: Questionário para qualidade de vida; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; FC: Frequência cardíaca.

6.2. Variáveis biológicas

Conforme apresentado na Tabela 4, o grupo cessação apresentou aumento das concentrações plasmáticas para HDL-colesterol e de apo A-I, estatisticamente significativa. Os outros parâmetros do perfil lipídico não foram alterados. Não foi observado resultado semelhante no grupo não cessação para o mesmo período de observação.

Tabela 4 - Concentrações plasmáticas dos participantes entre os períodos de avaliação basal e final para os grupos de tratamento.

Variáveis	Cessação (n=22)			Não Cessação (n=8)		
	Valor Pré	Valor Pós	p	Valor Pré	Valor Pós	p
Colesterol Total (mg/dL)	212±53	222±52	0,04	185±24	182±25	0,274
HDL-c (mg/dL)	50±13	56±15	<0,001	59±22	59±18	0,46
LDL-c (mg/dL)	126±47	131±46	0,20	100±31	101±30	0,40
Triglicérides (mg/dL)	136±114	137±84	0,47	101±61	88±46	0,24
Apo A-I (g/L)	1,51±0,27	1,59±0,33	0,02	1,6±0,26	1,5±0,22	0,143
Apo B (g/L)	1,08±0,31	1,06±0,27	0,25	0,83±0,19	0,73±0,14	0,181
Glicemia (mg/dL)	92±11	95±11	0,16	93±5	90±6	0,65

Valores expressos em média e desvio padrão. Grupo cessação: Participantes que pararam de fumar; Grupo Não cessação: Participantes que não pararam de fumar. Apo A-I: apoliproteína A-I; Apo B: apoliproteína B; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade;

6.3. Transferência de lípidos para HDL

A Tabela 5, apresenta os resultados de diâmetro de HDL, concentração de CETP e as taxas de transferência de colesterol para a HDL. Não foram identificadas diferenças significantes para o diâmetro de HDL e concentrações de CETP.

Tabela 5 - Diâmetro da HDL, concentração de CETP, transferência de colesterol para HDL e atividade antioxidante da PON1 em participantes do estudo

Parâmetros	Cessação (n=22)			Não cessação (n=8)		
	Valor Pré	Valor Pós	p	Valor Pré	Valor Pós	p
Diâmetro da HDL (nm)	9,40�1,2	9,23�0,8	0,300	9,34�0,5	9,07�0,2	0,277
CETP (ug/mL)	0,218�0,14	0,19�0,15	0,299	0,18�0,2	0,28�0,3	0,103
<i>Transferência de colesterol para HDL (%)</i>						
CE	1,97�0,3	2,21�0,6	0,029	1,67�0,2	1,79�0,4	0,224
CNE	3,55�0,7	3,98�0,8	0,007	3,18�0,4	3,30�0,6	0,274
<i>Atividade da enzima paraoxonase 1</i>						
PON-1 (U/L)	57�40	63�47	<0,001	45�41	50�42	<0,001

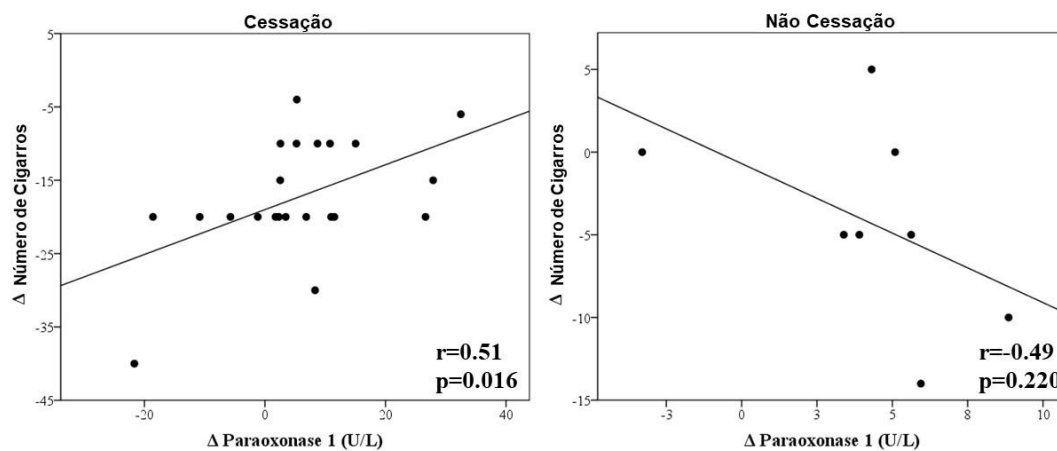
Valores expressos em média e desvio padrão. Grupo cessação: Participantes que pararam de fumar; Grupo Não cessação: Participantes que não pararam de fumar. nm: Nan metro; ug/ml: microgramas por mL; U/L: Unidades por litro; CETP: Proteína de transferência de colesterol esterificado; CE: Colesterol esterificado; CNE: Colesterol não esterificado; PON1: Paraoxonase 1.

Em relação às transferências de colesterol esterificado e não esterificado para HDL, o grupo cessação apresentou aumento nas transferências de colesterol, com resultado estatisticamente significativo após 12 semanas de cessação do tabagismo, enquanto no grupo não cessação, as transferências não se alteraram.

Foram observadas diferenças significativas para a atividade da enzima PON1 entre os períodos pré e p s em ambos grupos, cessação e não cessação (Tabela 6).

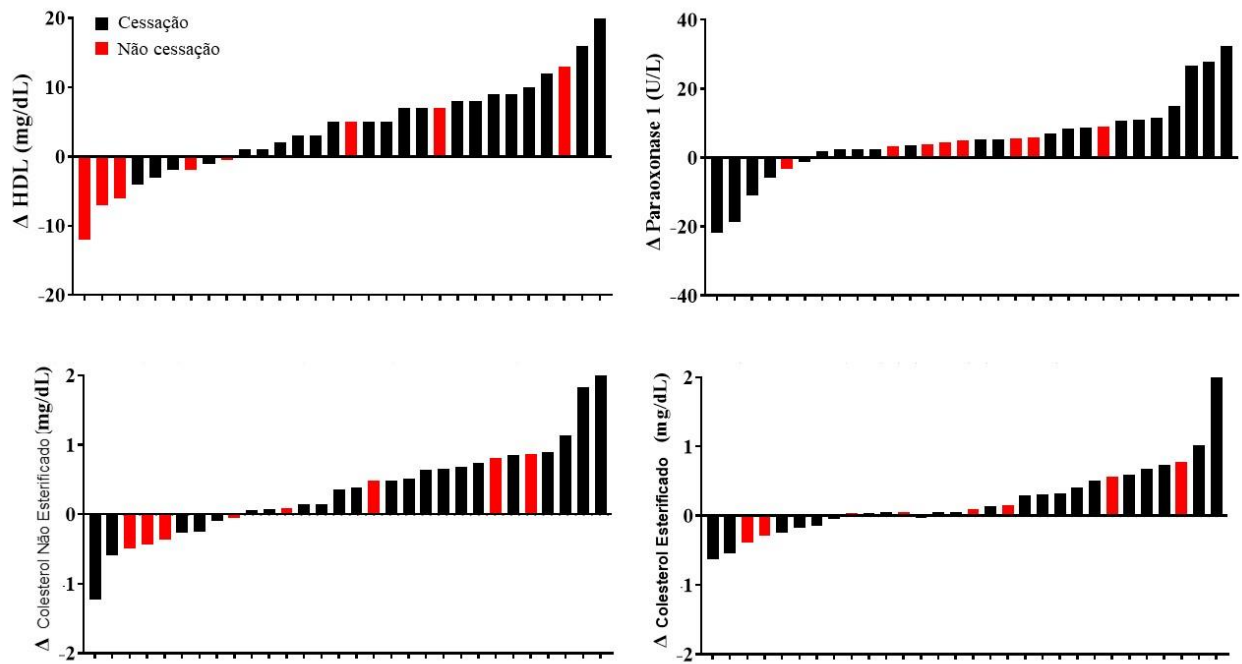
A partir da análise de correlação de Pearson, mostrou-se que a atividade de PON1 se mostrou positiva em relação   redução do número de cigarros consumidos no grupo cessação, aqueles que deixaram de fumar. O mesmo resultado não foi observado no grupo não cessação, ainda que boa parte tenha reduzido o número de cigarros consumidos, os participantes deste grupo seguiram fumando, resultando na ausência de correlação linear entre o número de cigarros consumidos e a atividade da PON1 (figura 5).

Figure 5. Correlação de Pearson para diferenças delta na atividade da Paraoxonase 1 e o número de cigarros consumidos em 30 participantes



Para mostrar a variação incremental dos resultados da concentração plasmática de HDL, as transferências de colesterol esterificado e não esterificado e a atividade da PON1, o gráfico de *waterfall* foi aplicado sobre o delta das variáveis nos períodos pré e pós intervenção. Evidenciando a melhora das variáveis citadas acima para o grupo cessação (figura 6).

Figure 6. Gráfico cascata (Waterfall) sobre o delta das variáveis, HDL-c, colesterol esterificado, colesterol não esterificado e paraoxonase 1.



7. Discussão

Neste estudo prospectivo de pré e pós, 22 dos 30 participantes, sem outras comorbidades conhecidas, que atingiram o período de 12 semanas de abstinência do tabagismo, apresentaram aumento nas concentrações plasmáticas de HDL-c e Apo A-I, incremento na capacidade da HDL-c, de receber colesterol e na melhora na atividade antioxidante da HDL associada à PON1.

Os 8 participantes que não atingiram a cessação do tabagismo, não apresentaram os mesmos resultados do grupo que cessou, em relação as concentrações plasmáticas de HDL e Apo A-I e na transferência de lípides para HDL. Sendo assim, este estudo, é pioneiro em demonstrar o impacto positivo da cessação do tabagismo nas transferências de lípides para HDL, utilizando uma nanopartícula artificial como doadora de lípides.

Em estudos conduzidos anteriormente no Laboratório de Metabolismo e Lipídeos do Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP) utilizando esta técnica, foi demonstrado que pacientes com DAC precoce e idade inferior a 50 anos, apresentaram uma transferência de colesterol para HDL menos, quando comparado com participantes sem a doença, com a mesma idade⁸⁰.

Foi demonstrado também que pacientes com diabetes mellitus tipo 2 associada a DAC, também apresentam taxas reduzidas de transferências de colesterol para HDL, em comparação aos pacientes que apenas apresentavam diabetes mellitus tipo 2 como diagnóstico. Estes resultados demonstram que a transferência de lípides para HDL pode ser um marcador de risco para a função ateroprotetora da HDL⁸¹.

Em relação a funcionalidade da HDL, Takata K. *et al.* (2014)⁸² avaliaram, utilizando uma técnica de análise do efluxo do colesterol, 28 fumantes, com comorbidades declaradas (DM2 e DLP) que foram submetidos ao tratamento para cessação do tabagismo por 12 semanas, com uso de vareniclina e adesivo de nicotina. A cessação do tabagismo foi obtida em 21 participantes. Embora

não tenham sido observadas alterações nas concentrações plasmáticas de HDL-c e Apo A-I, houve melhora na funcionalidade da HDL, avaliada pelo efluxo de colesterol. Apesar do ganho de peso no grupo de cessação, esse fator não comprometeu a melhora funcional da HDL. Cabe ressaltar, no entanto, que os autores⁸² consideraram valor de COex para cessação de <8 ppm, o que não exclui tabagismo leve e talvez possa ter interferido na ausência de alteração significativa nas concentrações plasmáticas de HDL-c e Apo A-I.

Nosso estudo revelou melhora na capacidade de transferência de colesterol esterificado e não esterificado medida de forma funcional utilizando uma nanopartícula radioativamente marcada, o que representa um importante avanço na caracterização da qualidade da HDL. A transferência eficiente de colesterol para a HDL é um passo essencial no processo de transporte reverso do colesterol, considerado um dos principais mecanismos ateroprotetores dessa lipoproteína.

A elevação das concentrações plasmáticas de HDL-c, reforça evidências previamente descritas em literatura, sobre o benefício da cessação do tabagismo nas concentrações de HDL-c^{83, 84}. No entanto, a ausência de alteração nas concentrações de LDL-c, colesterol total e triglicérides apresentados no presente estudo, indicam que os efeitos iniciais da cessação do tabagismo se manifestam mais rapidamente sobre parâmetros funcionais da HDL do que sobre os parâmetro quantitativos do perfil lipídico, confirmando a dissociação entre quantidade *versus* qualidade da HDL, amplamente reconhecida⁸⁵, e aponta para a limitação da avaliação isolada do HDL-c como indicador de risco cardiovascular, evidenciando a importância de incorporar marcadores funcionais, em intervenções de curto prazo.

A atividade da PON1 é reconhecida como um marcador funcional da HDL, uma vez que está envolvida na proteção da LDL contra a oxidação e na preservação da integridade endotelial. Estudos prévios demonstraram que o tabagismo compromete a atividade da PON1 por indução de estresse oxidativo sistêmico e inflamação crônica^{79, 86}.

Costa et al (2013)⁸⁷ mostraram que fumantes apresentavam atividade significativamente reduzida da PON1 em comparação a não fumantes, independentemente dos polimorfismos genéticos L55M e Q192R. Esse efeito parece ser independente da concentração de HDL-c, sugerindo que componentes da fumaça de cigarro poderiam inibir diretamente a atividade enzimática por mecanismos oxidativos. Tais achados reforçam a hipótese de que a disfunção da HDL em fumantes não se limita à quantidade de colesterol transportado, mas envolve comprometimento das suas funções antioxidantes e antiaterogênicas, como a atividade da PON1, potencialmente reversível após cessação do tabagismo.

No presente estudo a atividade da PON1 também foi maior nos oito participantes que não atingiram a abstinência total do tabagismo por 12 semanas, provavelmente ocasionada pela redução do consumo de cigarros observada em 5 participantes. Embora a análise não tenha demonstrado uma correlação positiva de cigarros consumidos e atividade da PON1, neste grupo, pode ter ocorrido em função do número pequeno de participantes, uma vez que se observou correlação positiva significativa entre os 22 participantes do grupo que cessou o tabagismo. É importante destacar que Milnerowicz H, et al (2015)⁸⁸, demonstrou uma relação exposição-dependente à atividade de PON1, em que a atividade da enzima melhora conforme se reduz o número de cigarros consumidos, ressaltando que a melhora da atividade da PON1 não é dependente das concentrações plasmáticas de HDL-c.

Uma pesquisa realizada por Solak et al (2005)⁸⁹, em que 130 indivíduos saudáveis foram categorizados conforme o número de cigarros consumidos diariamente, fumantes pesados (>20 cigarros/dia) apresentaram concentrações significativamente mais baixas de atividade da PON1 em comparação com o de não fumantes ($p < 0,001$). Além disso, observou-se aumento dos níveis de malondialdeído (MDA), um marcador clássico de peroxidação lipídica e alterações nas enzimas antioxidantes, como redução da atividade da glutathione peroxidase e aumento da glutathione redutase, refletindo dano oxidativo direto aos lipídeos plasmáticos e teciduais.

Esse desequilíbrio no processo oxidativo pode contribuir para a disfunção endotelial e progressão da aterogênese, reforçando a importância de intervenções como a cessação do tabagismo, que atenuem o estresse oxidativo. O monitoramento desses marcadores pode representar uma ferramenta útil na avaliação da resposta antioxidante em estudos clínicos voltados à prevenção cardiovascular.

Estudos prévios destacam a influência de fatores de estilo de vida, como tabagismo e consumo de álcool, sobre o metabolismo lipoproteico e o risco cardiovascular. De modo especial, partículas de HDL, demonstraram associações inversas mais robustas com o risco de DAC, do que em concentrações de HDL-c isoladamente⁹⁰. O tabagismo está associado à redução das concentrações plasmáticas de HDL-c, ao passo que a cessação promove elevação dos parâmetros de HDL-c e partículas grandes de HDL, sobretudo em mulheres, mesmo quando há ganho de peso⁹¹.

No presente estudo, não foi observada alteração significativa no diâmetro médio da HDL após 12 semanas de cessação do tabagismo, o que sugere que, ao menos no curto prazo, a melhora funcional da HDL pode ocorrer independentemente de mudanças no tamanho da partícula. Entretanto cabe ressaltar que Zaid et al., (2018)⁹⁰ demonstraram em pacientes obesos que a perda de peso, melhora a funcionalidade da HDL com redução do tamanho da HDL.

Embora o tamanho das partículas de LDL seja menor em indivíduos com DAC, indicando a participação de partículas pequenas e densas no processo aterosclerótico⁹², a razão colesterol total/HDL-c permanece como um preditor independente mais forte de risco cardiovascular, o que reforça a relevância da melhora qualitativa e funcional da HDL observada após a cessação do tabagismo, ainda que não se tenha notado mudança morfológica evidente.

Atualmente os inibidores da CETP vêm sendo investigados como potenciais terapias para a redução do risco cardiovascular. Embora tenham sido inicialmente desenvolvidos com o objetivo de aumentar as concentrações de

HDL-c, o foco recente passou a ser sua capacidade de reduzir o LDL-c e a apolipoproteína B⁴⁷.

Estudos genéticos demonstram consistentemente que a atividade reduzida da CETP está associada a menores taxas de doença vascular aterosclerótica⁴⁸. No entanto, ensaios clínicos apresentaram resultados heterogêneos, com apenas um entre quatro fármacos demonstrando redução significativa de eventos cardiovasculares. Tais estudos, mais tarde, foram descontinuados devido a ocorrência de eventos não esperados com o uso de torcetrapibe, dalcetrapibe e evacetrapibe, não apresentaram significativamente os resultados esperados, e o anacetrapibe embora reduza o colesterol não-HDL, gerou acúmulo do mesmo no tecido adiposo⁹³.

Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados concluiu que os inibidores da CETP não aumentam o risco de eventos cardiovasculares maiores nem a mortalidade por todas as causas, e demonstraram uma tendência modesta à redução de IAM não fatal e da mortalidade cardiovascular⁹⁴.

Em nosso estudo não foram observadas alterações quanto à enzima CETP, pré e pós-intervenção em ambos os grupos, corroborando com os achados atuais sobre a melhora da funcionalidade da HDL independente das concentrações plasmáticas de HDL-c e Apo A-I e diâmetro da HDL.

O AEGIS-I (do inglês, *Apo A-I Event Reducing in Ischemic Syndromes I*)⁹⁵ foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, fase 2b, com diferentes doses, para avaliar a segurança hepática e renal de CSL112 uma infusão de apo-A1, em 63 pacientes IAM. O resultado foi um aumento das concentrações plasmáticas de HDL-c mas sem alterações significativas de não-HDL-c, LDL-c, Apo B ou triglicérides.

Já o estudo AEGIS-II investigou a eficácia do CSL112, na redução de eventos cardiovasculares após infarto agudo do miocárdio⁹⁶. O desfecho primário não foi alcançado na população geral, mas uma análise post-hoc revelou redução significativa do risco em pacientes com LDL-c basal ≥ 100 mg/dL⁹⁶. Uma análise exploratória também mostrou redução numérica nas taxas

de morte cardiovascular e infarto recorrente nos pacientes tratados com CSL112, especialmente nos casos de infarto tipo 1 e infarto associado à trombose de stent⁹⁷. Porém nenhum efeito foi relacionado ao tabagismo, apesar de 26% dos participantes serem fumantes ativos⁹⁶.

O ganho de peso que pode ocorrer com a cessação do tabagismo é um fator que deve ser considerado visto que a nicotina atua no controle da atividade sistêmica no hipotálamo, interferindo no eixo fome e saciedade. Por outro lado, alguns estudos indicam que a nicotina diminui o apetite e a ingestão de alimentos enquanto aumenta o gasto energético, levando à perda de peso^{98, 99}. Esses efeitos são mediados por mecanismos centrais, particularmente no hipotálamo, onde a nicotina modula sistemas de neuropeptídeos como POMC e NPY, e inativa a quinase ativada por AMP (AMPK)^{98,99, 100}.

A nicotina também aumenta a termogênese no tecido adiposo marrom e melhora a atividade locomotora, contribuindo para o aumento do gasto energético⁹⁹. Além disso, a nicotina afeta os aspectos de prazer na ingestão de alimentos¹⁰¹.

Foi demonstrado em um estudo conduzido pelo Programa de Tratamento do Tabagismo do InCor em 2014¹⁰², avaliando 887 pacientes tratados no Programa de Tratamento do Tabagismo do InCor, que ao final de 52 semanas, houve ganho de peso médio de $6,7 \pm 5,2$ kg entre as mulheres que cessaram o tabagismo e $3,8 \pm 5,7$ kg entre os homens.

Berheet *et al.*, (2021)¹⁰³ analisou uma coorte com 16.663 australianos, entre 2006 e 2014 constatando-se que a cessação do tabagismo se associou ao ganho de peso, variando entre 1 e 10 quilos, ou 0,1 e 0,2 de incremento no índice de massa corpórea. No entanto, o ganho de peso nesta população não impactou no aumento de risco de diabetes ou doença cardiovascular neste período, sugerindo que os benefícios da cessação superam os riscos associados ao ganho de peso.

No nosso estudo, o grupo que cessou o tabagismo, apresentou ganho de peso em relação à população que continuou a fumar, que manteve ou perdeu

peso, Esses dados corroboram com Berheetet *al.*, (2021)¹⁰³ indicando que a funcionalidade da HDL apresentou melhora, assim como as concentrações plasmáticas de HDL e Apo A-I, apesar do ganho de peso.

Neste contexto é importante relatar, que em outro protocolo de pesquisa realizado no Programa de tratamento do Tabagismo do InCor, que avaliou o impacto da cessação do tabagismo, em hipertensos previamente tratados, que pararam de fumar, mostrou redução da pressão sistólica, (145 ± 2 vs 132 ± 2 mmHg, $p < 0.001$); diastólica (85 ± 2 vs 80 ± 1 mmHg) e da frequência cardíaca (81 ± 2 vs 74 ± 2 bpm, $p = 0.002$) avaliados pré e após 12 semanas de cessação¹⁰⁴. Este estudo também apontou que houve ganho significativo de peso (1,6 kg) entre aqueles que cessaram o tabagismo, mas isto interferiu no benefício inegável do melhor controle dos parâmetros hemodinâmicos de pressão arterial e frequência cardíaca.

Diante das evidências do benefício da cessação do tabagismo em relação da funcionalidade da HDL, bem como da redução da pressão arterial nos hipertensos que param de fumar¹⁰⁴, o ganho de peso nessas duas populações não anula os benefícios obtidos e nos permite conjecturar o impacto da disfunção endotelial, como um elo comum, nesses dois subgrupos.

A disfunção endotelial induzida pelo tabagismo leva a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e ao aumento da vasoconstrição^{27, 28}. O estresse oxidativo decorrente da exposição à fumaça do cigarro contribui para um estado pró-inflamatório, caracterizado por maior adesão e migração de plaquetas, além da estimulação da produção de citocinas inflamatórias e substâncias trombogênicas. Esses mecanismos promovem a redução das concentrações plasmáticas de HDL-c e de apolipoproteína A-I (Apo A-I). O óxido nítrico possui efeitos antiaterogênicos e sua ação vasodilatadora depende da interação da Apo A-I com o receptor SR-BI, que permite o acoplamento da eNOS (óxido nítrico sintase endotelial) e a HDL estimula a expressão de ciclooxigenase-2 (COX-2) e a produção de prostaciclina (PGI₂) pelas células endoteliais, representando um mecanismo adicional que contribui para a vasodilatação²⁸.

Esses efeitos podem resultar em menor resistência vascular periférica e, consequentemente, em redução dos níveis pressóricos em fumantes hipertensos que cessam o tabagismo. A restauração da função endotelial, a diminuição do estresse oxidativo e a menor ativação do sistema nervoso simpático são fatores que podem contribuir para a melhora do controle da pressão arterial¹⁰⁵ e da funcionalidade da HDL. É importante destacar que, no grupo de pacientes hipertensos que cessaram o tabagismo¹⁰⁴ e em nossa casuística, observou-se também uma redução da frequência cardíaca, a qual pode ser considerada um marcador indireto da diminuição da atividade simpática¹⁰⁶.

A restauração da função endotelial observada após a cessação do tabagismo, associada à melhora da funcionalidade da HDL, pode ajudar a elucidar os motivos das intervenções farmacológicas destinadas apenas a aumentar as concentrações de HDL-c não resultam em redução consistente da morbimortalidade cardiovascular. Isso sugere que os benefícios cardiovasculares da HDL podem estar mais relacionados à sua funcionalidade, dependente da integridade da função endotelial, do que à sua concentração plasmática isolada.

Este estudo apresenta limitações importantes que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. O delineamento longitudinal, com avaliação pareada antes e após a intervenção, permitiu detectar com sensibilidade alterações intrapessoais associadas à cessação do tabagismo. No entanto, o número reduzido de participantes, ainda que compatível com a proposta metodológica de um estudo preliminar restringe o poder estatístico e a possibilidade de generalização dos achados para outras populações.

Além disso, o perfil sociodemográfico da amostra, com predomínio do sexo feminino e elevado nível educacional, sugere uma população potencialmente mais engajada nas intervenções de cessação, o que pode não refletir com precisão a resposta esperada em grupos mais diversos do ponto de vista clínico, social e comportamental.

Outro ponto a ser considerado foi a não realização de análises específicas das subpopulações de HDL, com base em suas características físico-químicas, como tamanho e densidade. A caracterização dessas subfrações poderia ter proporcionado uma compreensão mais aprofundada sobre quais tipos de partículas estiveram predominantemente envolvidas na melhora da funcionalidade da HDL observada neste estudo, medida por meio da capacidade de captação de lípidos da nanopartícula artificial. A inclusão dessas análises em estudos futuros poderá trazer maior detalhamento dos mecanismos envolvidos na modulação da função da HDL após a cessação do tabagismo.

Adicionalmente, não foi avaliada a atividade da (LCAT), que desempenha papel central na maturação da HDL, promovendo a esterificação do colesterol livre na superfície da partícula. A ausência dessa medida constitui uma limitação, já que estudos anteriores investigaram os efeitos do tabagismo sobre a LCAT com resultados inconsistentes. Enquanto alguns autores não encontraram diferenças significativas entre fumantes e não fumantes^{107, 108}, outros observaram redução significativa da atividade da LCAT em indivíduos tabagistas^{109, 110}. A correlação entre a atividade da LCAT e as concentrações de colesterol esterificado na HDL foi positiva apenas entre não fumantes, sugerindo que o tabagismo pode afetar adversamente a função da LCAT e, por consequência, o metabolismo da HDL¹¹¹. A inclusão dessa variável no presente estudo poderia ter enriquecido as análises e fornecido subsídios adicionais para a compreensão dos efeitos do tabagismo na funcionalidade da HDL.

Apesar dessas limitações metodológicas e operacionais, os achados deste estudo fornecem evidências iniciais de que a cessação do tabagismo, mesmo em um período relativamente curto de 12 semanas, pode contribuir para a melhora da qualidade funcional da HDL. Tal melhora, foi observada por meio do aumento da atividade da PON1, e pela capacidade da HDL em receber colesterol, independentemente de alterações significativas nos parâmetros clássicos do perfil lipídico.

Esses dados reforçam a hipótese de que a funcionalidade da HDL pode ser modulada por fatores comportamentais, como o abandono do tabagismo,

antes mesmo de ocorrerem mudanças substanciais nas concentrações plasmáticas de colesterol.

Por fim, não foram identificadas dificuldades de natureza ética ou relacionadas à execução do protocolo em si. No entanto, houve desafios relevantes quanto ao recrutamento de participantes que apresentassem exclusivamente o tabagismo como fator de risco para doença cardiovascular, sem outras comorbidades e que demonstrassem boa adesão às intervenções propostas, especialmente em virtude das restrições impostas durante o período da pandemia de COVID-19.

Estudos futuros, com maior tamanho amostral, amostras mais representativas da população geral, seguimento clínico mais prolongado, avaliação de subfrações de HDL, inclusão de outros marcadores funcionais, como LCAT, CETP e PLTP, podem ser considerados para confirmar os achados observados neste estudo e esclarecer seu impacto sobre desfechos cardiovasculares clínicos.

8. Conclusão

Os resultados deste estudo apontam que a cessação do tabagismo por um período de 12 semanas, está associada a melhorias significativas em diversos aspectos funcionais da HDL, incluindo o aumento das concentrações plasmáticas de HDL-c e apolipoproteína A-I, bem como a maior eficiência na transferência de colesterol para a HDL. Além disso, observou-se elevação significativa da atividade da enzima paraoxonase 1 (PON1), um marcador de atividade antioxidante associado à HDL. Esses achados sugerem que a cessação do tabagismo exerce efeitos benéficos precoces sobre a qualidade funcional da HDL, independentemente de alterações nas concentrações plasmáticas ou tamanho da partícula, e sem impacto sobre a atividade da CETP.

Tais achados sugerem a hipótese de que os efeitos ateroprotetores da HDL estão intrinsecamente vinculados à sua funcionalidade, a qual parece depender criticamente da integridade da função endotelial, destacando a importância de estratégias terapêuticas que considerem não apenas a quantidade, mas a qualidade funcional das lipoproteínas de alta densidade.

Nossos resultados contribuem para a importância da interrupção do tabagismo como estratégia eficaz para restaurar funções antiaterogênicas da HDL e, consequentemente, contribuir para a redução do risco de eventos cardiovasculares.

9. Referências

- 1 World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use, 2000–2030. Geneva: World Health Organization; 2024. ISBN 978 92 4 008828 3.
- 2 World Health Organization. Report on the global tobacco epidemic, 2023: protect people from tobacco smoke. Geneva: World Health Organization; 2023. ISBN 978 92 4 007716 4.
- 3 Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149:e347–e939.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 118 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_enfrentamento_doe_ncas_cronicas_agrivos_2021_2030.pdf.
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2006-2023: tabagismo e consumo abusivo de álcool: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. 70 p.
- 6 Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, 10ª revisão. 10ª ed. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997.
- 7 National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
- 8 Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022.
- 9 Puig-Cotado F, Tursan d'Espaignet E, St Claire S, Bianco E, Bhatti L, Schotte K, et al. Tobacco and coronary heart disease: WHO tobacco knowledge summaries. Geneva: World Health Organization; 2020.

- 10 Brant LCC, Nascimento BR, Passaglia LG, Duncan BB, Benseñor IM, Lotufo PA, Malta DC, Ribeiro ALP. Variações regionais e impacto da mortalidade cardiovascular no Brasil: 1990 a 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):383-391. doi:10.36660/abc.20201038. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8959063/>.
- 11 Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet.* 2006;368(9536):647–58.
- 12 Cho JH, Shin SY, Kim H, et al. Smoking Cessation and Incident Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open.* 2024 Nov 4;7(11):e2442639. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.42639. PMID: 39485349; PMCID: PMC11530932.
- 13 Ahmed AA, Patel K, Nyaku MA, et al. Risk of heart failure and death after prolonged smoking cessation: role of amount and duration of prior smoking. *Circ Heart Fail.* 2015 Jul;8(4):694–701. Epub 2015 Jun 2.
- 14 van Domburg RT, Meeter K, van Berkel DF, et al. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Sep;36(3):878–83. doi:10.1016/s0735-1097(00)00810-x. PMID: 10987614.
- 15 Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2018 Jun;33(6):509–21. doi:10.1007/s10654-017-0351-y. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29417317; PMCID: PMC5995997.
- 16 Global Cardiovascular Risk Consortium, Magnussen C, Alegre-Diaz J, et al. Global Effect of Cardiovascular Risk Factors on Lifetime Estimates. *N Engl J Med.* Published online March 30, 2025. doi:10.1056/NEJMoA2415879
- 17 Le Joncour A, Soudet S, Dupont A, et al. Long-term outcome and prognostic factors of complications in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): a multicenter study of 224 patients. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(23):e010677.
- 18 Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2010;121(17):1896–903.
- 19 Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(7):917–32.

- 20 Li WA, Geng X, Ding Y. Stroke is a global epidemic: new developments in clinical and translational cerebrovascular diseases research. *Neurol Res.* 2017;39(6):475–6.
- 21 Benowitz NL. Cigarette smoking and nicotine addiction. *Med Clin North Am.* 1992;76:145–57.
- 22 Centner AM, Bhide PG, Salazar G. Nicotine in senescence and atherosclerosis. *Cells.* 2020;9(4):1035.
- 23 Govind AP, Vezina P, Green WN. Nicotine-induced upregulation of nicotinic receptors: underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol.* 2009;78(7):756–65.
- 24 Lee J, Cooke JP. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011;215(2):281–3.
- 25 Lee J, Cooke JP. Nicotine and pathological angiogenesis. *Life Sci.* 2012;91(21–22):1058–64.
- 26 Golbidi S, Edvinsson L, Laher I. Smoking and endothelial dysfunction. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(1):1–11.
- 27 Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, et al. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(18):1988–95.
- 28 Colsoul ML, Goderniaux N, Onorati S, et al. Changes in biomarkers of endothelial function, oxidative stress, inflammation and lipids after smoking cessation: a cohort study. *Eur J Clin Invest.* 2023;53(8):e13996.
- 29 Xue C, Chen QZ, Bian L, et al. Effects of smoking cessation with nicotine replacement therapy on vascular endothelial function, arterial stiffness, and inflammation response in healthy smokers. *Angiology.* 2019;70(8):719–25.
- 30 King CC, Piper ME, Gepner AD, et al. Longitudinal impact of smoking and smoking cessation on inflammatory markers of cardiovascular disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(2):374–9.
- 31 Wang Q, Zhang S, Guo L, et al. Serum apolipoprotein A-1 quantification by LC-MS with a SILAC internal standard reveals reduced levels in smokers. *Bioanalysis.* 2015;7(22):2895–911.
- 32 Cichosz SL, et al. Associations between smoking, glucose metabolism and lipid levels: A cross-sectional study. *J Diabetes Complications.* 2020;34(10):107649.

- 33 Mulligan JJ, Hojnacki JL, Cluette JE, et al. Cigarette smoke-induced depression in LCAT activity. *Exp Mol Pathol*. 1981;35(1):25–35.
- 34 Imamura H, Teshima K, Miyamoto N, et al. Cigarette smoking, high-density lipoprotein cholesterol subfractions, and lecithin: cholesterol acyltransferase in young women. *Metabolism*. 2002;51(10):1313–6.
- 35 März W, Kleber ME, Scharnagl H, et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(9):663–75.
- 36 Luz PL, Libby P, Chagas ACP, Laurindo FRM, editors. *Endothelium and cardiovascular diseases* [Internet]. 1st ed. Amsterdam: Elsevier; 2018 [cited 2025 Jul 2]. p. 297–313. Available from: <https://doi.org/10.1016/c2016-0-03197-2>.
- 37 Luz PL, Libby P, Chagas ACP, Laurindo FRM, editors. *Endothelium and cardiovascular diseases* [Internet]. 1st ed. Amsterdam: Elsevier; 2018 [cited 2025 Jul 2]. p. 319–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/c2016-0-03197-2>.
- 38 Lapenna D, Ciofani G, Ucchino S, et al. Reactive aldehyde-scavenging enzyme activities in atherosclerotic plaques of cigarette smokers and nonsmokers. *Atherosclerosis*. 2015 Feb;238(2):190–4. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.028.
- 39 Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, et al. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med*. 1999;26(7–8):892–904.
- 40 Shih DM, Gu L, Xia YR, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature*. 1998;394(6690):284–7.
- 41 Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107(5):435–47.
- 42 Gugliucci A. Paraoxonase 1 and HDL maturation. *Clin Chim Acta*. 2020;502:209–15.
- 43 Mackness MI, Mackness B. Smoking and paraoxonase-1 in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(4):344–8.
- 44 Lagter SN, van Vliet-Ostaptchouk JV, Vonk JM, et al. Associations between smoking, components of metabolic syndrome and lipoprotein particle size. *BMC Med*. 2013;11:195.

- 45 Rosenson RS, Brewer HB Jr, Davidson WS, et al. HDL functionality in atherosclerotic cardiovascular disease: beyond HDL cholesterol levels. *Circ Res.* 2019;124(7):1168–80.
- 46 Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk. *J Lipid Res.* 2012;53(9):1755–66.
- 47 Nelson AJ, Sniderman AD, Ditmarsch M, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibition reduces major adverse cardiovascular events by lowering apolipoprotein B levels. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9417.
- 48 Landfors F, Kastelein JJP, Chorell E. CETP inhibition reduces cardiovascular events by lowering of cumulative LDL exposure: reconciling evidence from human genetics and clinical trials. *medRxiv [Preprint].* 2024. doi:10.1101/2024.12.02.24318306.
- 49 Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein inhibition is not yet dead--Pro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(3):439–41.
- 50 Maranhão RC, Freitas FR. HDL metabolism and atheroprotection: predictive value of lipid transfers. *Adv Clin Chem.* 2014;65:1–41.
- 51 LoPrete AC, Dina CH, Azevedo CH, et al. In vitro simultaneous transfer of lipids to HDL in coronary artery disease and in statin treatment. *Lipids.* 2009;44(10):917–24.
- 52 Giribela AH, Melo NR, Latrilha MC, et al. HDL concentration, lipid transfer to HDL, and HDL size in normolipidemic nonobese menopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(2):117–20.
- 53 Feitosa AC, Feitosa-Filho GS, Freitas FR, et al. Lipoprotein metabolism in patients with type 1 diabetes under intensive insulin treatment. *Lipids Health Dis.* 2013;12:15.
- 54 Maranhão RC, Freitas FR, Strunz CM, et al. Lipid transfers to HDL are predictors of precocious clinical coronary heart disease. *Clin Chim Acta.* 2012;413(3–4):502–5.
- 55 Silva JL, Maranhão RC, Silva MSM. Aerobic training in young men increases the transfer of cholesterol to high density lipoprotein in vitro: impact of high density lipoprotein size. *Lipids.* 2019;54(6–7):381–8.
- 56 Vinagre JC, Vinagre CC, Pozzi FS, et al. Plasma kinetics of chylomicron-like emulsion and lipid transfers to high-density lipoprotein (HDL) in lacto-ovo vegetarian and in omnivorous subjects. *Eur J Nutr.* 2014;53(3):981–7.

- 57 Puk CG, Bocchi EA, LoPrete AC, et al. Transfer of cholesterol and other lipids from a lipid nanoemulsion to high-density lipoprotein in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(10):1075–80.
- 58 Sprandel MC, Hueb WA, Segre A, et al. Alterations in lipid transfers to HDL associated with the presence of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:107.
- 59 Oliveira WPC, Tavoni TM, Freitas FR, et al. Lipid transfers to HDL are diminished in long-term bedridden patients: association with low HDL-cholesterol and increased inflammatory markers. *Lipids*. 2017;52(8):703–9.
- 60 Vaisberg M, Bachi AL, Latrilha C, et al. Lipid transfer to HDL is higher in marathon runners than in sedentary subjects, but is acutely inhibited during the run. *Lipids*. 2012;47(7):679–86.
- 61 Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(4):341–50.
- 62 Pereira LF, Araújo AJ, Viegas CA, Castellano MV. *Tabagismo, prevenção e tratamento*. Rio de Janeiro: Editora DiLivros; 2021.
- 63 United States Public Health Service Office of the Surgeon General and National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General*. US Department of Health and Human Services; 2020.
- 64 Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290(1):86-97.
- 65 Hermanson B, et al. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med*. 1988;319(21):1365-9.
- 66 Ding N, Shah AM, Blaha MJ, Chang PP, Rosamond WD, Matsushita K. Cigarette smoking, cessation, and risk of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jun 14;79(23):2298-2305. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.377. PMID: 35680180.
- 67 Chen HY, Li SC, Chen LF, Wang W, Wang Y, Yan XW. The effects of cigarette smoking and smoking cessation on high-density lipoprotein

- functions: implications for coronary artery disease. *Ann Clin Biochem.* 2019;56(1):100-11.
- 68 Iwaoka M, Shimamura H, Tsuji T, Kugiyama K. Twelve weeks of smoking cessation therapy with varenicline increases the serum levels of apolipoprotein A-I only in the success group. *J Cardiol.* 2014;64(4):318-23.
- 69 Richard F, Marécaux N, Dallongeville J, Devienne M, Tiem N, Fruchart JC, et al. Effect of smoking cessation on lipoprotein A-I and lipoprotein A-I:A-II levels. *Metabolism.* 1997;46(6):711-5.
- 70 Issa JS, Abe TO, Moura S, Santos PC, Pereira AC. Effectiveness of coadministration of varenicline, bupropion, and serotonin reuptake inhibitors in a smoking cessation program in the real-life setting. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(6):1146-50.
- 71 Gaya PV, Santos JR, Tomaz PRX, Abe TMO, Nassif M Jr, Galas LG, et al. Efficacy of bupropion and varenicline genetic markers in choosing pharmacological treatment for smoking cessation, and implications for combining drugs: A randomized controlled trial - GENTSMOKING. *Tob Induc Dis.* 2024 Apr 16;22. doi: 10.18332/tid/186072. PMID: 38628555; PMCID: PMC11019925.
- 72 Scholz JR, et al. Cue restricted smoking increases quit rates with varenicline. *Tobacco Prev Cessation.* 2021 May 12;7:33.
- 73 Fagerstrom KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med.* 1989;12(2):159-82.
- 74 Issa JS, Pavin T, Lopes N, Ciconelli RM. Validação da Escala Issa como instrumento complementar a Escala Fagerstrom para avaliação de dependência a nicotina. In: 68 Congresso Brasileiro de Cardiologia; 27-29 Set 2019; Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia; 2013. p. 23.
- 75 Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
- 76 Lima ES, Maranhão RC. Rapid, simple laser-light-scattering method for HDL particle sizing in whole plasma. *Clin Chem.* 2004;50(6):1086-8. doi: 10.1373/clinchem.2004.032383.
- 77 Ginsburg GS, Small DM, Atkinson D. Microemulsions of phospholipids and cholesterol esters. Protein-free models of low density lipoprotein. *J Biol Chem.* 1982;257(14):8216-27.

- 78 Maranhão RC, Cesar TB, Pedroso-Mariani SR, Hirata M, Mesquita CH. Metabolic behavior in rats of a nonprotein microemulsion resembling low-density lipoprotein. *Lipids*. 1993;28(8):691-6.
- 79 Sentí M, Tomás M, Fitó M, Weinbrenner T, Covas MI, Sala J, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov;88(11):5422-6. doi: 10.1210/jc.2003-030648. PMID: 14602783.
- 80 Maranhão RC, Freitas FR, Strunz CM, Santos RD, Mansur AJ, Mansur AP. Lipid transfers to HDL are predictors of precocious clinical coronary heart disease. *Clin Chim Acta*. 2012;413(3-4):502-5.
- 81 Sprandel MC, Hueb WA, Segre A, Ramires JA, Kalil-Filho R, Maranhão RC. Alterations in lipid transfers to HDL associated with the presence of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:107.
- 82 Takata K, Imaizumi S, Kawachi E, Suematsu Y, Shimizu T, Abe S, et al. Impact of cigarette smoking cessation on high-density lipoprotein functionality. *Circ J*. 2014;78(12):2955-62.
- 83 Moffatt RJ. Effects of cessation of smoking on serum lipids and high density lipoprotein-cholesterol. *Atherosclerosis*. 1988;74(1-2):85-9.
- 84 Berg K, Børresen AL, Dahlen G. Effect of smoking on serum levels of HDL apoproteins. *Atherosclerosis*. 1979;34(3):339-43.
- 85 Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014 Dec 18;371(25):2383-93. doi: 10.1056/NEJMoa1409065. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25404125; PMCID: PMC4308988.
- 86 Ferretti G, Bacchetti T, Saturni L, et al. Lipid peroxidation and paraoxonase-1 activity in celiac disease. *J Lipids*. 2012;2012:587479. doi: 10.1155/2012/587479.
- 87 Costa LG, Giordano G, Cole TB, et al. Paraoxonase 1 (PON1) as a genetic determinant of susceptibility to organophosphate toxicity. *Toxicology*. 2013 May 10;307:115-22. doi: 10.1016/j.tox.2012.07.011.
- 88 Milnerowicz H, Kowalska K, Socha E. Paraoxonase activity as a marker of exposure to xenobiotics in tobacco smoke. *Int J Toxicol*. 2015 May-Jun;34(3):224-32. doi: 10.1177/1091581815584624.
- 89 Solak ZA, Kabaroğlu C, Çök G, et al. Effect of different levels of cigarette smoking on lipid peroxidation, glutathione enzymes and

- paraoxonase 1 activity in healthy people. *Clin Exp Med*. 2005;5:99–105. doi: 10.1007/s10238-005-0072-5.
- 90 Zaid M, Miura K, Okayama A, et al. Associations of high-density lipoprotein particle and high-density lipoprotein cholesterol with alcohol intake, smoking, and body mass index - The INTERLIPID Study. *Circ J*. 2018 Sep 25;82(10):2557-2565. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0341. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30135319; PMCID: PMC6688485.
- 91 Gepner AD, Piper ME, Johnson HM, et al. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2011 Jan;161(1):145-51. doi: 10.1016/j.ahj.2010.09.023. PMID: 21167347; PMCID: PMC3110741.
- 92 Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women.
- 93 Armitage J, Holmes MV, Preiss D. Cholesteryl ester transfer protein inhibition for preventing cardiovascular events: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 5;73(4):477-487. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.072. PMID: 30704580; PMCID: PMC6354546.
- 94 Taheri H, Filion KB, Windle SB, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiology*. 2020;145(4):236-250. doi: 10.1159/000505365.
- 95 Gibson CM, Korjian S, Tricoci P, et al. Safety and tolerability of CSL112, a reconstituted, infusible, plasma-derived apolipoprotein A-I, after acute myocardial infarction: The AEGIS-I trial (ApoA-I event reducing in ischemic syndromes I). *Circulation*. 2016 Dec 13;134(24):1918-1930. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025687.
- 96 Gibson CM, Chi G, Duffy D, et al. ApoA-I infusions and burden of ischemic events after acute myocardial infarction: insights from the AEGIS-II trial. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Nov 26;84(22):2185-2192. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.001.
- 97 Povsic TJ, Korjian S, Bahit MC, et al. Effect of reconstituted human apolipoprotein A-I on recurrent ischemic events in survivors of acute MI. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jun 4;83(22):2163-2174. doi: 10.1016/j.jacc.2024.03.396.
- 98 Seoane-Collazo P, Martínez-Sánchez N, Milbank E, Contreras C. Incendiary leptin. *Nutrients*. 2020;12(2):472. doi: 10.3390/nu12020472.

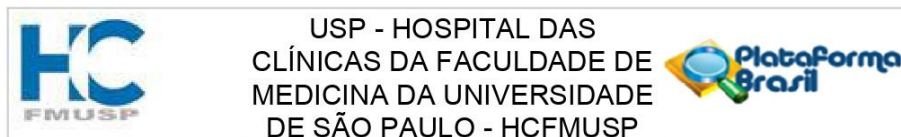
- 99 Martínez de Morentin PB, Whittle AJ, Fernø J, et al. Nicotine induces negative energy balance through hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Diabetes*. 2012 Apr;61(4):807-17. doi: 10.2337/db11-1079.
- 100 Schwartz A, Bellissimo N. Nicotine and energy balance: a review examining the effect of nicotine on hormonal appetite regulation and energy expenditure. *Appetite*. 2021 Sep 1;164:105260. doi: 10.1016/j.appet.2021.105260.
- 101 Stojakovic A, Espinosa EP, Farhad OT, Lutfy K. Effects of nicotine on homeostatic and hedonic components of food intake. *J Endocrinol*. 2017 Oct;235(1):R13-R31. doi: 10.1530/JOE-17-0166.
- 102 Issa JS, et al. Smoking cessation and weight gain in patients with cardiovascular disease or risk factor. *Int J Cardiol*. 2014;172(2).
- 103 Sahle BW, Chen W, Rawal LB, Renzaho AMN. Weight gain after smoking cessation and risk of major chronic diseases and mortality. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e217044. Published 2021 Apr 1.
- 104 Gaya PV, Fonseca GWP, Tanji LT, et al. Smoking cessation decreases arterial blood pressure in hypertensive smokers: a subgroup analysis of the randomized controlled trial GENTSMOKING. *Tob Induc Dis*. 2024 May 16;22. doi: 10.18332/tid/186853.
- 105 Viridis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des*. 2010;16(23):2518-25. doi: 10.2174/138161210792062920. PMID: 20550499.
- 106 Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension*. 1999 Jan;33(1 Pt 2):586-90. doi: 10.1161/01.hyp.33.1.586. PMID: 9931170.
- 107 Dirican M, Sarandöl E, Ulukaya E, Tokullugil HA. Effects of smoking on serum lipid and lipoprotein concentrations and lecithin: cholesterol acyltransferase activity. *J Med Invest*. 1999 Aug;46(3-4):169-72. PMID: 10687311.
- 108 Ito T, Nishiwaki M, Ishikawa T, Nakamura H. CETP and LCAT activities are unrelated to smoking and moderate alcohol consumption in healthy normolipidemic men. *Jpn Circ J*. 1995 Aug;59(8):541-6. doi: 10.1253/jcj.59.541.
- 109 Freeman DJ, Caslake MJ, Griffin BA, et al. The effect of smoking on post-heparin lipoprotein and hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein and lecithin:cholesterol acyl transferase activities in

human plasma. *Eur J Clin Invest.* 1998 Jul;28(7):584-91. doi: 10.1046/j.1365-2362.1998.00328.x.

- 110 Imamura H, Teshima K, Miyamoto N, Shirota T. Cigarette smoking, high-density lipoprotein cholesterol subfractions, and lecithin: cholesterol acyltransferase in young women. *Metabolism.* 2002 Oct;51(10):1313-6. doi: 10.1053/meta.2002.34040.
- 111 Kotlyarov S. The role of smoking in the mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):8725.

10. Anexos

Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos aspectos metabólicos e funcionais da lipoproteína de alta densidade (HDL) em pacientes fumantes submetidos ao tratamento de cessação do fumo: Estudos Preliminares

Pesquisador: Jaqueline Ribeiro Scholz

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17698919.0.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.524.569

Apresentação do Projeto:

Avaliação dos aspectos metabólicos e funcionais da lipoproteína de alta densidade (HDL) em pacientes fumantes submetidos ao tratamento de cessação do fumo: Estudos Preliminares.

Objetivo da Pesquisa:

Trata-se de estudo piloto com objetivo de avaliar os aspectos funcionais da HDL em fumantes submetidos ao tratamento de cessação do fumo medicamentoso, comprovados pelo exame de monoximetria e relato em questionário clínico

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O estudo não apresenta riscos ou desconfortos, se não, aqueles já apresentados para o tratamento de cessação do fumo, informados pelo médico do estudo, incluindo algum desconforto durante a coleta de sangue, realizada no ambulatório do Hospital do Coração InCor - HCFMUSP. **Benefícios:** Não há benefício direto para o participante. Trata-se de projeto de pesquisa preliminar a fim de permitir o avanço do conhecimento científico sobre o funcionamento das partículas do HDL no organismo durante o tratamento para a cessação de fumo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nenhum

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

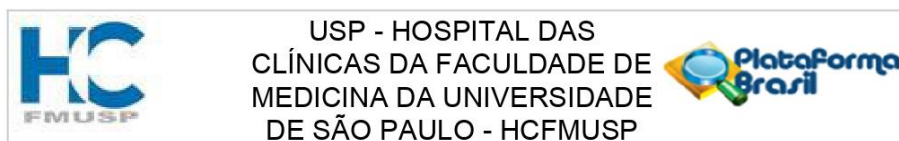
UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.524.569

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nenhuma

Recomendações:

A solicitação de readequação de linguagem acessível do TCLE foi atendida. Solicitamos aprovação do estudo

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A solicitação de readequação de linguagem acessível do TCLE foi atendida. Solicitamos aprovação do estudo.

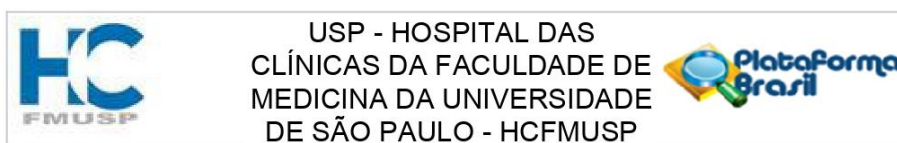
Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1290328.pdf	14/08/2019 15:35:19		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_tabagismo_V2_14_ago_2019_Jaqueline_Ribeiro_Scholz_.doc	14/08/2019 15:35:07	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP_SDC4829_19_04_8_Jaqueline_R_Scholz_14_ago_2019.pdf	14/08/2019 15:34:48	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	19/07/2019 15:00:46	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	orcamento.pdf	19/07/2019 14:59:55	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_lana_Incor_correcao_julia_pos_09_05_19.doc	19/07/2019 14:59:10	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.524.569

Investigador	Projeto_lana_Incor_correcao_julia_pos_09_05_19.doc	19/07/2019 14:59:10	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Cronograma.pdf	19/07/2019 14:58:54	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	carta_pos.pdf	19/07/2019 14:58:42	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	anuencia_lipides.pdf	19/07/2019 14:58:31	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	SGP_ASSINADO_retificado.pdf	19/07/2019 14:58:17	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	19/07/2019 14:57:53	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 22 de Agosto de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa: Avaliação dos aspectos metabólicos e funcionais da lipoproteína de alta densidade (HDL) em pacientes fumantes submetidos ao tratamento de cessação do fumo: Estudos Preliminares

Pesquisador principal: Jaqueline Ribeiro Scholz

Departamento/Instituto: Instituto do Coração – InCor

Convite à participação:

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar desta pesquisa que será feita com pacientes que fazem tratamento para parar de fumar. A sua participação no estudo tem um total de 4 meses, podendo ser estendido de acordo com a avaliação do médico pesquisador.

Justificativa e objetivos do estudo:

Este estudo tem como objetivo avaliar o comportamento das partículas de HDL, o do colesterol considerado bom. Comparando antes e depois a influência do tabagismo no comportamento do colesterol bom. Uma vez que parar de fumar traz benefícios cardíacos e metabólicos no para o funcionamento do organismo de maneira geral, neste estudo iremos avaliar o impacto do cigarro antes de depois de parar de fumar, no colesterol bom que combate o colesterol ruim, causador principal do Infarto e doenças do coração.

Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados –

A sua participação neste estudo inclui coleta de amostra de sangue na primeira (tempo zero do tratamento para parar de fumar), na oitava e na décima segunda semana ao final do tratamento, serão coletados de 20 ml de Sangue, (o equivalente a 1 colher de sopa) para a realização dos exames. **E uma avaliação de qualidade de vida e atividade física será realizada através de questionários, preenchidos a cada visita no estudo.**

Explicação dos possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa:

A sua participação no estudo não apresenta riscos ou desconfortos, se não, aqueles já apresentados para o tratamento para parar de fumar, informados pelo médico do estudo, incluindo algum desconforto durante a coleta de sangue, realizada no ambulatório do Hospital do Coração InCor - HCFMUSP.

Benefícios esperados para o participante:

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Trata-se de projeto de pesquisa para avaliar se, parar de fumar ou não produz efeitos rápidos sobre o colesterol bom a fim de prevenir sobre os efeitos do colesterol ruim. Estes resultados poderão contribuir para melhores tratamentos futuros nos programas para parar de fumar oferecidos pelas unidades de saúde.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa:

O estudo não necessita que os participantes estejam acompanhados de uma pessoa e também não terá assistência a mais, além daquelas já oferecidas durante o tratamento para parar de fumar, do Programa de Assistência do Fumante.

Garantias de plena liberdade ao participante de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade. Garantia de que o participante receberá uma via do termo de consentimento:

A sua participação do estudo é totalmente voluntária, assim sendo fica acordado que a sua participação pode ser interrompida a qualquer momento, com a retirada do consentimento sem qualquer justificativa para tal. Este termo de consentimento livre e esclarecido será emitido, rubricado e assinado em duas vias, pelo médico do estudo e pelo (a) Senhor (a), uma ficará em seu prontuário no Centro e outra deverá levar para sua casa.

Explicitação das garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e explicitação da garantia de indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa:

O estudo não prevê quaisquer formas de ressarcimento ou reembolso de despesas, sendo a participação voluntária, podendo ser excluída a qualquer momento por ambas as partes em acordo.

Armazenamento do material biológico:

Não haverá armazenamento de amostras (de sangue) para análises futuras, uma vez que o material utilizado para os exames serão descartados após a obtenção dos resultados.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é a Dra Jaqueline Ribeiro Scholz, que pode ser encontrado no endereço Rua Dr. Eneas Carvalho Aguiar 44 – 1º Andar – Tabagismo – Instituto do Coração Telefone(s) (11) 2661-5000, (11) 98237-9912, e-mail jaqueline@incor.usp.br ou iana.rosa@usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br. Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Avaliação dos aspectos metabólicos e funcionais da lipoproteína de alta densidade (HDL) em pacientes fumantes submetidos ao tratamento de cessação do fumo: Estudos Preliminares”.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Jaqueline Ribeiro Scholz) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Iana Rosa Alves de Moraes) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concorde voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante /representante legal

Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL 1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :

SEXO : .M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO:/...../..... ENDEREÇO

Nº APTO: BAIRRO:

CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) DOCUMENTO DE

IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:.....Nº.....APTO:.....

.....

BAIRRO:.....CIDADE:.....

.....

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido **Versão 3.0 de 05 de fevereiro de 2020**. Estudo: Avaliação dos aspectos metabólicos e funcionais da lipoproteína de alta densidade (HDL) em pacientes fumantes submetidos ao tratamento de cessação do fumo: Estudos Preliminares

Anexo C – Questionário EQ-5D - Avaliação de Ganhos em Saúde



AVALIAÇÃO DE GANHOS EM SAÚDE QUESTIONÁRIO EQ-5D

Assinale com uma cruz (assim ☒) , um quadrado de cada um dos seguintes grupos, indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

► Mobilidade

- Não tenho problemas em andar ☐₁
 Tenho alguns problemas em andar ☐₂
 Tenho de estar na cama ☐₃

► Cuidados Pessoais

- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais ☐₁
 Tenho alguns problemas em lavar-me ou vestir-me..... ☐₂
 Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a ☐₃

► Actividades Habituais (ex. trabalho, estudos, actividades domésticas, actividades em família ou de lazer)

- Não tenho problemas em desempenhar as minhas actividades habituais ☐₁
 Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas actividades habituais ☐₂
 Sou incapaz de desempenhar as minhas actividades habituais ☐₃

► Dor / Mal-estar

- Não tenho dores ou mal-estar..... ☐₁
 Tenho dores ou mal-estar moderados ☐₂
 Tenho dores ou mal-estar extremos ☐₃

► Ansiedade / Depressão

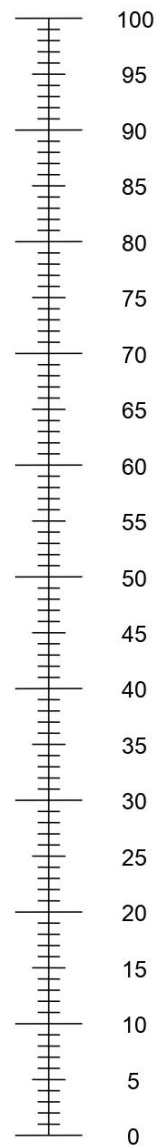
- Não estou ansioso/a ou deprimido/a ☐₁
 Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a ☐₂
 Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a ☐₃

► Gostaríamos de saber o quanto a sua saúde está boa ou má HOJE

- A escala está numerada de 0 a 100.
- 100 significa a melhor saúde que possa imaginar.
0 significa a pior saúde que possa imaginar.
- Coloque um X na escala de forma a demonstrar como a sua saúde se encontra HOJE.
- Agora, por favor, escreva o número que assinalou na escala no quadrado abaixo.

A SUA SAÚDE HOJE =

A melhor saúde que
possa imaginar



A pior saúde que
possa imaginar

Muito obrigado por ter preenchido este questionário.

Anexo D – IPAQ – Questionário internacional de atividade física



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA -

Nome: _____
Data: ____/____/____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: ____ Minutos: ____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

CENTRO COORDENADOR DO IPAQ NO BRASIL- CELAFISCS -
INFORMAÇÕES ANÁLISE, CLASSIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO DE RESULTADOS NO BRASIL
Tel-Fax: - 011-42298980 ou 42299643. E-mail: celafiscs@celafiscs.com.br
Home Page: www.celafiscs.com.br IPAQ Internacional: www.ipaq.ki.se

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

_____ horas _____ minutos

PERGUNTA SOMENTE PARA O ESTADO DE SÃO PAULO

5. Você já ouviu falar do Programa Agita São Paulo? () Sim () Não

6.. Você sabe o objetivo do Programa? () Sim () Não

Anexo E – Questionário de dependência a nicotina – Teste de Fargeström

1. Em quanto tempo depois de acordar você fuma o primeiro cigarro?

Dentro de 5 minutos (3)

6-30 minutos (2)

31-60 minutos (1)

Depois de 60 minutos (0)

2. Você acha difícil ficar sem fumar em lugares onde é proibido (por exemplo, na igreja, no cinema, em bibliotecas, e outros.)?

Sim (1)

Não (0)

3. Qual o cigarro do dia que traz mais satisfação?

O primeiro da manhã (1)

Outros (0)

4. Quantos cigarros você fuma por dia?

Menos de 10 (0)

De 11 a 20 (1)

De 21 a 30 (2)

Mais de 31 (3)

5. Você fuma mais frequentemente pela manhã?

Sim (1)

Não (0)

6. Você fuma mesmo doente quando precisa ficar na cama a maior parte do tempo?

Sim (1)

Não (0)

Resultado:

Avaliação do resultado

Dependência (soma dos pontos):

0-2: muito baixa

3-4: baixa

5: média

6-7: elevada

8-10: muito elevada

Anexo F – Questionário de dependência a nicotina – Escore de Consumo Situacional ISSA

Tabela 1 – Apresentação do Escore de Consumo Situacional Issa, utilizado para a avaliação de fumantes que consomem até 10 cigarros/dia.

1. Necessita fumar para melhorar atenção, concentração e produção?	Sim	Não
2. Necessita fumar quando esta ansioso(a),tenso(a) ou preocupado(a)?	Sim	Não
3. Necessita fumar quando esta triste ou aborrecido(a)?	Sim	Não
4. Necessita fumar quando esta tomando bebida alcoólica, após refeição ou quando está em ambientes festivos?	Sim	Não

Resultados: cada resposta "sim" equivale a 1 ponto. Até 1 ponto: baixa dependência; 2-3 pontos: moderada dependência; e 4 pontos: alta dependência.