

Arthur Cicupira Rodrigues de Assis

**Associação da variabilidade dos níveis de triglicérides com
eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial
coronariana crônica em seguimento de longo prazo**

São Paulo

2025

Arthur Cicupira Rodrigues de Assis

Associação da variabilidade dos níveis de triglicérides com eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana crônica em seguimento de longo prazo

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Dr. Paulo Cury Rezende

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

Assis, Arthur Cicupira Rodrigues de

Associação da variabilidade dos níveis de triglicérides com eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana crônica em seguimento de longo prazo / Arthur Cicupira Rodrigues de Assis; Paulo Cury Rezende, orientador. - São Paulo, 2025.

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

1.Variabilidade dos triglicérides 2.Doença arterial coronariana crônica 3.Eventos cardiovasculares 4.Estudos longitudinais I.Rezende, Paulo Cury, orient. II.Título

USP/FM/DBD-340/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Dedicatória

Dedico esta obra ao grupo MASS, em nome do seu idealizador, professor dr. Whady Hueb, do meu orientador e amigo, professor dr. Paulo Cury Rezende, da inefável força da construção coletiva, transformadora de utopia em realidade, representada por Eliana Lima, Myrthes Takiuti, Marcela da Silva, Laura Caringe e Danielle Nasser, e a todos os meus colegas pós-graduandos. Nesse grupo, aprendi a inviolabilidade dos princípios — esses baseados na ética enquanto sociedade e na metodologia enquanto ciência.

Ao meu pai Francisco Cicupira de Andrade Filho (Chiquinho), um pai na escola e um professor em casa.

A minha mãe Maria Amália Rodrigues de Assis Cicupira (Maíza), pelo incondicional e desmedido amor.

Aos meus irmãos Meíza Maria Rodrigues de Assis Cicupira e Sandoval Silva de Assis Neto e ao meu cunhado Lucas Henriques de Queiroz Melo, pelo companheirismo, suporte e orações.

As minhas sobrinhas Maria Alice Henriques de Queiroz Cicupira e Marina Maria Henriques de Queiroz Cicupira, pela tradução de esperança por meio da simples existência.

Aos amigos Thiago Luis Scudeler, Ricardo Casanova Marques, Gustavo Candido de Souza e Rafael Henrique Assis de Castro, pelo altruísmo ao contribuírem com esta obra sem contrapartidas.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	13
	1.1 Estrutura e metabolismo dos triglicérides.....	14
	1.2 Triglicérides e aterosclerose	19
	1.3 Variabilidade como fator de risco cardiovascular	23
2	OBJETIVO	25
3	MÉTODO.....	26
	3.1 População do estudo	26
	3.2 Medidas dos níveis de triglicérides.....	27
	3.3 Desfechos do estudo	28
	3.4 Análise estatística	29
4	RESULTADOS	31
	4.1 Características iniciais da população	33
	4.2 Eventos cardiovasculares.....	36
	4.3 Associação da variação dos níveis longitudinais de triglicérides com a ocorrência de eventos cardiovasculares.....	38
5	DISCUSSÃO.....	44
6	CONCLUSÃO.....	52
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

apoB-100	Apolipoproteína B-100
ATC	Angioplastia transluminal coronariana
AVE	Acidente vascular encefálico
CRM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
DAC	Doença arterial coronariana
DP	Desvio-padrão
EUA	Estados Unidos da América
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
IIQ	Intervalo interquartil
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LPL	Lipoproteína lipase
LRT	Lipoproteína rica em triglicérides
MASS	<i>Medicine, Angioplasty, or Surgery Study</i>
PEP	Fosfoenolpiruvato
VLDL	<i>Very low-density lipoprotein</i>
TM	<i>Tratamento medicamentoso</i>
TNF-alfa	<i>Tumor necrosis factor-alfa</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características iniciais da população estudada.....	34
Tabela 2. Características iniciais da população estratificada de acordo com os níveis iniciais de triglicérides	35
Tabela 3. Desfechos observados nos grupos estratificados de acordo com os níveis iniciais de triglicérides	37
Tabela 4. Resultados dos modelos <i>joint</i> da associação da variação dos níveis de triglicérides ao longo do tempo com a ocorrência do desfecho combinado.....	38
Tabela 5. Resultados dos modelos <i>joint</i> da associação da variação dos níveis de triglicérides ao longo do tempo com a ocorrência do desfecho combinado com e sem ajuste para história de diabetes e níveis de HbA _{1c}	40
Tabela 6. Resultados dos modelos <i>joint</i> da associação da variação dos níveis de triglicérides ao longo do tempo com a ocorrência do desfecho combinado na população com níveis iniciais de triglicérides < 150 mg/dL.....	41
Tabela 7. Resultados dos modelos <i>joint</i> da associação da variação dos níveis de triglicérides ao longo do tempo com a ocorrência do desfecho combinado na população com níveis iniciais de triglicérides ≥ 150 mg/dL.....	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química do triglicéride: uma molécula de glicerol ligada a três ácidos graxos (R^1 , R^2 e R^3) por meio de ligações ésteres	15
Figura 2. Ciclo de degradação e ressíntese dos triglicérides entre fígado e tecido adiposo. (Retirado de Nelson DL e col. — Princípios de Bioquímica de Lehninger, 2014)	17
Figura 3. Aterogenicidade das lipoproteínas ricas em triglicérides (LRTs). (Retirado de Goldberg e col. - Arteriosc Thromb Vasc Biol, 2011).....	21
Figura 4. Fluxograma da seleção dos pacientes.....	32
Figura 5. Trajetórias individuais dos níveis de triglicérides na população geral.	32
Figura 6. Distribuição longitudinal dos níveis de triglicérides ao longo do tempo na população geral.	33
Figura 7. Curva <i>spline</i> da variação dos níveis de triglicérides versus <i>hazard ratio</i> com 95% de intervalo de confiança.....	44

Resumo

Assis ACR. Associação da variabilidade dos níveis de triglicérides com eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana crônica em seguimento de longo prazo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Introdução: Os triglicérides são lipídios intrinsecamente associados a desbalanços metabólicos que, por sua vez, são fatores de risco para eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). O impacto das flutuações longitudinais desses lipídios em desfechos clínicos nessa população não está esclarecido. Esse estudo tem como objetivo avaliar a associação da variação longitudinal dos níveis de triglicérides com a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC estável em seguimento de longo prazo. **Métodos:** Trata-se de estudo de coorte baseado em um banco de dados específico. Foram incluídos pacientes com DAC multiarterial estável e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) preservada. O desfecho primário foi uma composição da primeira ocorrência de morte por todas as causas, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e revascularização miocárdica não planejada. Os níveis de triglicérides em jejum foram medidos anualmente e sua variabilidade individual e longitudinal foi analisada como variável contínua por meio do modelo *joint*. Essa variabilidade foi avaliada na população geral do estudo (análise primária) e na população estratificada de acordo com os níveis iniciais de triglicérides – um grupo com triglicérides < 150 mg/dL e outro grupo com triglicérides ≥ 150 mg/dL (análise secundária). **Resultados:** Dos 1.020 pacientes avaliados com DAC multiarterial, 886 (86,8% da população inicial; com mediana [intervalo interquartil — IIQ] da idade de 61 [55-68] anos) apresentaram dados completos sobre os níveis de triglicérides e eventos cardiovasculares e, por conseguinte, foram incluídos para a análise estatística com seguimento médio (desvio-padrão — DP) de 10 (± 3,5) anos. Cada paciente apresentou, em média (DP), 9,2 (± 3,5) medidas de triglicérides. A população desse estudo evoluiu com média longitudinal de triglicérides de 149,8 (± 97,2) mg/dL. O desfecho composto ocorreu em 357 pacientes (40,2%). A variação de 100 mg/dL nos níveis longitudinais de triglicérides foi associada a aumento significativo em 19% do risco da ocorrência de eventos cardiovasculares (hazard ratio [HR] 1,19

[95% IC, 1,05-1,34]; $p = 0,008$) em análise não ajustada. Após ajuste para importantes características iniciais potencialmente relacionadas aos desfechos avaliados (i.e., idade, sexo, padrão anatômico do acometimento coronariano, tratamento inicial para DAC, FEVE, creatinina, colesterol *low-density lipoprotein*, colesterol *high-density lipoprotein*, hemoglobina glicada, e história de diabetes, hipertensão e tabagismo), essa variação nos níveis de triglicérides ao longo do tempo foi associada a 26% maior risco de ocorrência do desfecho composto (HR 1,26 [95% IC, 1,10-1,41]; $p < 0,001$). Quando avaliada de acordo com os níveis iniciais de triglicérides, o aumento de 100 mg/dL no grupo < 150 mg/dL foi associado a maior risco cardiovascular — HR 1,49 (95% IC, 1,00-1,93, $p = 0,029$) comparado ao grupo ≥ 150 mg/dL — HR 1,15 (95% IC, 0,99-1,39, $p = 0,214$), ambos os resultados após análises multivariadas. **Conclusão:** Nesse estudo, a maior variabilidade ascendente dos níveis de triglicérides está associada a maior risco de eventos cardiovasculares durante seguimento de longo prazo em pacientes com DAC estável. Essa associação foi especialmente observada em indivíduos com níveis inicialmente normais de triglicérides. Esses resultados sugerem que a maior variação desses lipídios ao longo do tempo pode representar instabilidade metabólica e consequentemente aumento do risco cardiovascular, notadamente em pacientes com níveis previamente controlados quando comparados aos pacientes com níveis basais elevados.

Palavras-chave: Variabilidade dos triglicérides. Doença arterial coronariana crônica. Eventos cardiovasculares. Estudos longitudinais.

Abstract

Assis ACR. Association of variability in triglyceride levels with cardiovascular events in patients with chronic coronary artery disease in long-term follow-up [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2025.

Introduction: Triglycerides are lipids intrinsically associated with metabolic imbalances, which in turn are risk factors for cardiovascular events in patients with coronary artery disease (CAD). The impact of longitudinal fluctuations in these lipids on clinical outcomes in this population remains unclear. This study aims to evaluate the association between longitudinal variation in triglyceride levels and the occurrence of cardiovascular events in patients with stable CAD during long-term follow-up. **Methods:** This is a retrospective cohort study based on a specific database. Patients with stable CAD and preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) were included. The primary outcome was a composite of the first occurrence of all-cause death, acute myocardial infarction, stroke, and unplanned myocardial revascularization. Fasting triglyceride levels were measured annually, and their individual and longitudinal variability was analyzed as a continuous variable using joint model. This variability was assessed in the overall study population (primary analysis) and in a stratified population according to baseline triglyceride levels — one group with triglycerides < 150 mg/dL and another with triglycerides $\geq$ 150 mg/dL (secondary analysis). **Results:** Of 1,020 patients evaluated with multivessel CAD, 886 (86.8% of the baseline population; median [interquartile range — IQR] age of 61 [55-68] years) had complete data on triglyceride levels and cardiovascular events and were included for statistical analysis with a mean (standard deviation [SD]) follow-up of 10 ($\pm$ 3.5) years. Each patient had an average (SD) of 9.2 ($\pm$ 3.5) triglyceride measurements. The study population evolved with a longitudinal mean triglyceride level of 149.8 ($\pm$ 97.2) mg/dL. The composite outcome occurred in 357 patients (40.2%). A 100 mg/dL change in longitudinal triglyceride levels was associated with a significant 19% increased risk of cardiovascular events (hazard ratio [HR] 1.19 [95% CI, 1.05-1.34]; $p = 0.008$) in unadjusted analysis. After adjustment for important baseline characteristics potentially related to the outcomes assessed (e.g., age, sex, anatomic pattern of coronary artery disease, initial treatment for CAD, LVEF, creatinine, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein

cholesterol, glycated hemoglobin, history of diabetes, hypertension and smoking), this change in triglyceride levels over time was associated with a 26% increased risk of the composite outcome (HR 1.26 [95% CI, 1.10-1.41]; $p < 0.001$). When assessed according to baseline triglyceride levels, a 100 mg/dL increase in the < 150 mg/dL group was associated with a higher cardiovascular risk — HR 1.49 (95% CI, 1.00-1.93; $p = 0.029$) — compared to the ≥ 150 mg/dL group — HR 1.15 (95% CI, 0.99-1.39; $p = 0.214$), with both results derived from multivariable analyses. **Conclusion:** In this study, greater upward variability in triglyceride levels was associated with an increased risk of cardiovascular events during long-term follow-up in patients with stable CAD. This association was particularly evident among individuals with initially normal triglyceride levels. These findings suggest that greater variation in these lipids over time may reflect underlying metabolic instability and, consequently, a higher cardiovascular risk—especially in patients with previously controlled levels compared to those with previously elevated levels.

Keywords: Triglyceride variability. Chronic coronary artery disease. Cardiovascular events. Long-term follow-up.

1 Introdução

Os triglicérides são lipídios usados para armazenamento de energia pelo organismo e produzidos primariamente pelo intestino e fígado. Na década de 1950, Albrink e col.¹ observaram que indivíduos com doença arterial coronariana (DAC) apresentavam níveis mais altos de triglicérides comparados com aqueles sem DAC, originando a ideia de que os triglicérides seriam agentes etiológicos ou marcadores de manifestações da aterosclerose. Porém, outros estudos epidemiológicos²⁻⁵ e ensaios clínicos⁶⁻¹¹ que avaliaram drogas redutoras desses elementos produziram evidências conflitantes a respeito dessa associação. Enquanto estudos genéticos reacenderam a hipótese da possível contribuição de níveis elevados de triglicérides para o aumento do risco cardiovascular¹²⁻¹⁴, a literatura carece de avaliações metodologicamente adequadas sobre a variação longitudinal desses elementos e sua possível correlação com eventos cardiovasculares na população com DAC, a despeito de extensa produção científica sugerir a presença de valor prognóstico com relação à variabilidade de outros parâmetros biológicos, como pressão arterial, hemoglobina glicada (HbA_{1c}), peso corporal, e o colesterol *low-density lipoprotein* (LDL)¹⁵.

Os triglicérides estão presentes nas principais lipoproteínas relacionadas com o aumento do risco aterosclerótico e a variação dos seus níveis séricos é influenciada por diversos fatores, como a ingestão de dieta rica em gorduras, tabagismo, consumo de álcool e ação de hormônios – como insulina, adrenalina e cortisol – fatores que, por sua vez, também estão associados ao aumento do risco cardiovascular quando presentes ou disfuncionais¹⁶⁻²⁰. Além da plausível interação entre a maior variação dos níveis de triglicérides e a elevação do risco cardiovascular pela presença (por vezes clinicamente inaparente) de distúrbios

metabólicos, Clark e col. observaram que a variabilidade pronunciada de níveis de colesterol, incluindo o colesterol não-*high-density lipoprotein* (não-HDL), que possui alta concentração de triglicérides em sua composição, foi associada a aumento acelerado do ateroma e a maior incidência de eventos cardiovasculares²¹.

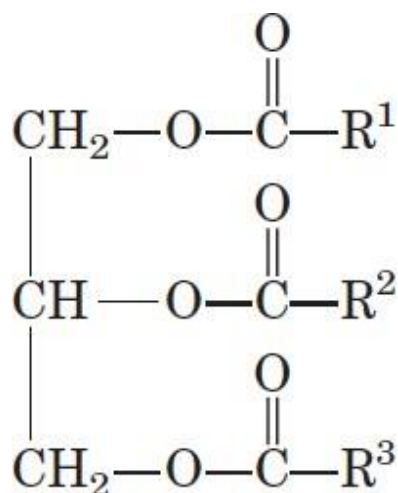
As controvérsias a respeito do papel dos triglicérides na ocorrência de eventos cardiovasculares em população com DAC decorrem de estudos que avaliaram a magnitude dos níveis de triglicérides isoladamente, a partir de um número limitado de medidas (frequentemente apenas os valores basais), envolvendo populações heterogêneas e com curtos períodos de seguimento. Esses estudos não consideraram a variação intrínseca dessas moléculas e o potencial significado clínico para indivíduos que apresentaram maior variabilidade. Portanto, esse estudo objetiva avaliar os níveis de triglicérides baseado em uma nova perspectiva: se o aumento da sua variação, analisada individual e longitudinalmente, está associada à ocorrência de eventos cardiovasculares em uma diligente coorte de pacientes com DAC estável em seguimento de longo prazo.

1.1 Estrutura e metabolismo dos triglicérides

Os triglicérides, triglicerídeos ou triacilgliceróis são os lipídios mais abundantes na natureza e são nomeados dessa forma por apresentarem três cadeias de ácidos graxos combinados ao álcool glicerol em sua estrutura (**Figura 1**). Os lipídios são compostos caracterizados por sua alta solubilidade em solventes orgânicos e por serem praticamente insolúveis em meio aquoso,

informação importante para a compreensão da intrínseca interação desses elementos com as lipoproteínas, complexos que viabilizam a circulação dos triglicérides e do colesterol na corrente sanguínea e que possuem dados robustos acerca da sua associação com aumento do risco cardiovascular.

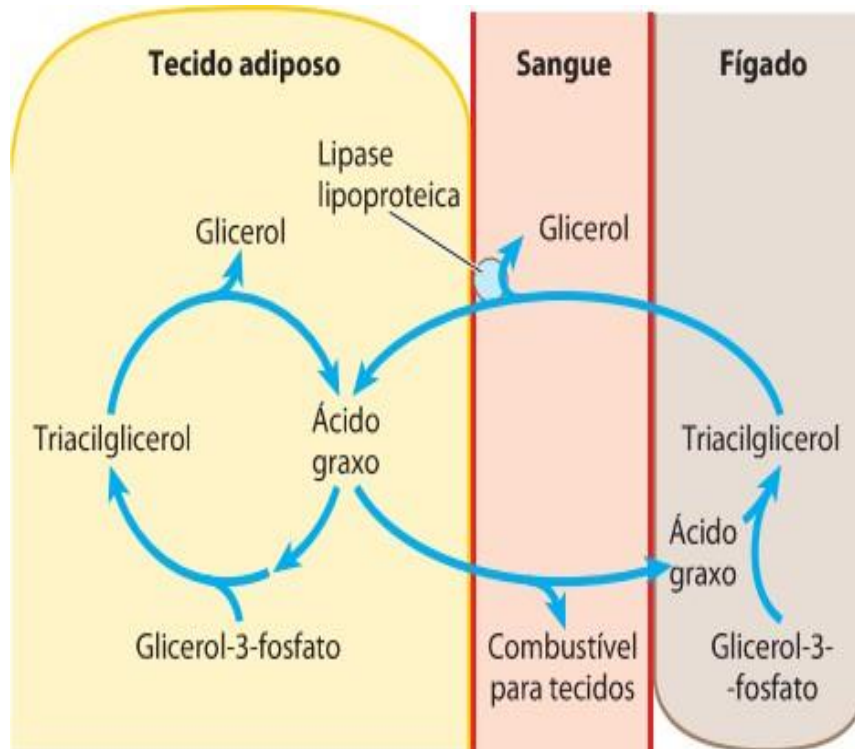
Figura 1. Estrutura química do triglicéride: uma molécula de glicerol ligada a três ácidos graxos (R^1 , R^2 e R^3) por meio de ligações ésteres



O metabolismo dos triglicérides começa com a ingestão de dieta com teor lipídico. A maior parte da gordura ingerida é hidrolisada por enzimas pancreáticas, que clivam as ligações de éster, resultando em ácidos graxos livres, que são absorvidos pelos enterócitos e reesterificados para formação dos quilomícrons, cuja montagem também requer fosfolipídios, apoproteínas e proteínas de transporte. Os quilomícrons navegam pelo sistema linfático até chegarem à circulação sanguínea, onde expressam apoproteínas de superfície, que atuam em conjunto com enzimas na formação das lipoproteínas ricas em

triglicérides (LRT), que são classificadas, de acordo com a sua densidade e composição, em quilomícrons (formados a partir dos enterócitos), *very low-density lipoprotein* — VLDL (sintetizadas pelo fígado) e em produtos gerados da hidrólise desses elementos, denominados remanescentes. Após a absorção intestinal, os triglicérides iniciam sofisticado processo de degradação (lipólise) e ressíntese especialmente entre fígado e tecido adiposo (este possui função de conversão, estoque e mobilização dos triglicérides no organismo) — **Figura 2**, cujo fluxo é regulado principalmente pela enzima fosfoenolpiruvato (PEP) carboxicinase, que atua diretamente na formação do glicerol-3-fosfato — um substrato fundamental na estruturação do triglicéride em um processo denominado gliceroneogênese (uma versão mais curta da gliconeogênese e que ocorre no tecido adiposo). Os hormônios glicocorticoides, como o cortisol (inclusive os glicocorticoides sintéticos), aumentam a expressão do gene que codifica a PEP-carboxicinase no fígado, intensificando tanto a gliconeogênese quanto a gliceroneogênese, de maneira que esses hormônios são os principais reguladores dessa enzima. A lipoproteína lipase ou lipase lipoproteica (LPL) é outra enzima fortemente intrincada nessa cascata de reações, responsável pela hidrólise dos triglicérides contidos nas LRT²²⁻²⁴.

Figura 2. Ciclo de degradação e ressíntese dos triglicérides entre fígado e tecido adiposo. (Retirado de Nelson DL e col. — Princípios de Bioquímica de Lehninger, 2014)



Outros hormônios como a insulina e a adrenalina também apresentam importante função nessa seara ao promoverem a conversão de carboidratos em triglicérides e ao estimularem a liberação de ácidos graxos do tecido adiposo conforme a necessidade energética, respectivamente. A insulina, especificamente, pode influenciar diversas etapas do processo de biossíntese dos ácidos graxos, desde a maior ativação da glicólise até seu efeito positivo em diversas enzimas atuantes na formação de precursores dos triglicérides, como a piruvato desidrogenase, a citrato liase e a ácido graxo sintase. Todavia, quando há redução na produção de insulina ou resistência do organismo contra sua

ação, ocorre um desvio da glicólise para lipólise, com subsequente maior liberação de ácidos graxos na corrente sanguínea devido a sua maior mobilização no tecido adiposo, de modo que fornece maior quantidade de substratos para produção hepática de triglicérides, enquanto que em um estado de função normal da insulina, a produção e mobilização desses ácidos graxos encontram-se estáveis — a depender da flutuação da ingesta calórica e de uma necessidade ocasional — devido ao uso adequado da glicose como substrato energético. Além disso, a função da LPL parece estar reduzida em pacientes diabéticos²⁵, contribuindo para redução da hidrólise dos triglicérides e consequentemente aumento dos seus níveis séricos. A adrenalina, por sua vez, induz a mobilização dos ácidos graxos quando há necessidade energética. O estímulo adrenérgico reduz a velocidade da glicólise e aumenta a velocidade da gliconeogênese no fígado. Os ácidos graxos liberados nesse contexto de maior demanda energética podem ser captados pelos músculos, onde são oxidados para produção de energia, ou pelo fígado, quando podem ser reesterificados em triglicérides²⁴.

Algumas medidas comportamentais como dieta rica em gorduras e consumo de álcool afetam o metabolismo dos triglicérides e podem contribuir para maior variabilidade dos seus níveis séricos. O mecanismo relacionado a esses hábitos envolve aumento da oferta de substratos para a formação dos triglicérides (no caso da maior ingesta de alimentos com alto teor lipídico) e maior estímulo à síntese hepática de VLDL, inibição da LPL e maior mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo para o fígado (no caso do etilismo)^{16,26}. Com relação ao tabagismo, padrões inflamatórios e de resistência insulínica

associados a esse hábito parecem ser determinantes para elevação dos níveis de triglicérides observada nessa população²⁷.

Portanto, o estímulo à formação de substratos para os triglicérides por meio da PEP-carboxicinase, a diminuição da atividade de hidrólise dos triglicérides mediada pela LPL e o aumento da síntese e secreção de VLDL pelo fígado, com a complexa participação de fatores ligados a distúrbios metabólicos associados ao aumento do risco cardiovascular (como resistência à ação da insulina, dieta rica em gorduras, tabagismo, consumo de álcool ou exposição prolongada ao excesso de cortisol e adrenalina) são mecanismos importantes de elevação dos níveis séricos de triglicérides.

1.2 Triglicérides e aterosclerose

Postula-se que a hipertrigliceridemia está associada à disfunção endotelial, aumento da permeabilidade endotelial, produção de citocinas pró-inflamatórias (como moléculas de adesão celular), estresse oxidativo e redução da atividade do óxido nítrico²⁸⁻³⁰. Além disso, LRT possuem colesterol que podem participar da gênese da aterosclerose mesmo na ausência de níveis elevados de LDL³².

Há dois possíveis mecanismos fisiopatológicos que ligam os triglicérides à aterosclerose: a hipótese dos remanescentes e a hipótese das toxinas lipolíticas (**Figura 3**).

Sobre a teoria dos remanescentes, postula-se que a aterosclerose seja um fenômeno essencialmente pós-prandial, causada por exposição recorrente a

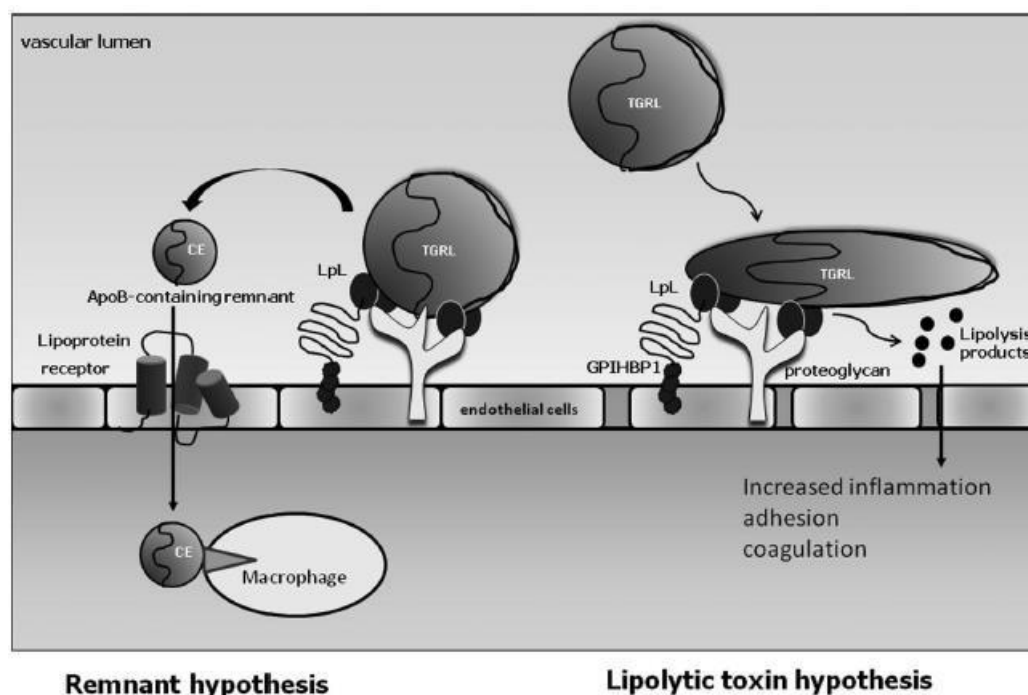
níveis transitoriamente elevados de triglicérides³¹ e posterior conversão dos quilomícrons absorvidos na dieta para remanescentes, que subsequentemente penetrariam a camada íntima arterial e depositariam colesterol²¹. Uma vez presentes na camada íntima arterial, os remanescentes lipídicos poderiam preferencialmente ser ligados a material proteoglicano extracelular em detrimento do LDL simplesmente por possuírem maior tamanho³². O processo de depósito do colesterol por remanescentes na parede arterial se correlacionaria com maior atividade da LPL e maior recrutamento de macrófagos³³. Nesse sentido, alguns estudos observaram a presença dessas partículas remanescentes em artérias humanas³⁴ e teorizam sobre a possível capacidade dessas partículas converterem macrófagos em células espumosas³⁵.

Além disso, há discussão sobre a potencial toxicidade dos produtos da lipólise, independentemente da presença de LDL. Esses metabólitos podem ser prejudiciais à parede do vaso arterial, o que traz à luz a via das toxinas lipolíticas: a atividade da LPL na superfície dos remanescentes promove a liberação de ácidos graxos livres e lisolecitinas, que potencialmente causariam injúria local por inflamação, citotoxicidade macrofágica e pró-trombogenicidade. O estresse oxidativo, marcadamente presente na formação da aterosclerose, também poderia estar envolvido na ação lipolítica da LPL, cujos ácidos graxos livres formados induziriam resposta pró-inflamatória mediada por TNF-alfa, expressão de moléculas de adesão intracelulares e espécies reativas de oxigênio³⁶. Autores observaram que níveis elevados de produtos da lipólise criados na circulação após infusão de emulsões lipídicas poderiam ativar receptores *Toll-like* da

cascata inflamatória, enquanto a remoção de ácidos graxos livres por esterificação reduziria a inflamação celular²¹.

Figura 3. Aterogenicidade das lipoproteínas ricas em triglicérides (LRT).

(Retirado de Goldberg e col. — Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011)



Os níveis de triglicérides atualmente considerados normais para adultos em diretrizes nacionais e internacionais referentes à dislipidemia são aqueles abaixo de 150 mg/dL³⁷⁻³⁹, baseados em valores calculados a partir da média geométrica da população geral em conjunto com a associação da elevação dos níveis de triglicérides com o aumento do risco cardiovascular⁴⁰.

Estudos epidemiológicos mostraram associação positiva entre níveis elevados de triglicérides e eventos cardiovasculares mesmo após ajuste multivariado para outros possíveis fatores de risco, como idade, diabetes e

dislipidemia¹⁻⁵. Nichols e col.⁴¹ observaram que mesmo em pacientes com LDL controlado em uso de estatina (com níveis de LDL entre 40 e 100 mg/dL), aqueles que apresentavam níveis de triglicérides entre 200 e 499 mg/dL registraram risco 20% maior para infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal e 18% maior para revascularização miocárdica quando comparados aos indivíduos com níveis de triglicérides inferiores a 150 mg/dL. Em pacientes com DAC, investigadores do estudo PROVE-IT TIMI⁴² e análise *post-hoc* do ensaio clínico TNT⁴³, que testaram a utilização de estatinas no controle lipídico desses pacientes, observaram que níveis de triglicérides abaixo de 150 mg/dL estavam associados a menor recorrência de eventos cardiovasculares, quando comparados aos pacientes com níveis de triglicérides acima de 150 mg/dL.

De uma forma geral, ensaios clínicos com medicações redutoras dos triglicérides, como os fibratos^{6-7,44-45} e o ômega-3⁴⁶, apresentaram potencial benefício devido à associação com redução de eventos cardiovasculares. Entretanto, alguns resultados mostraram divergências em relação a esse benefício, especialmente com o uso da niacina^{9,47}.

Análises de mutação genética^{13-14,48}, associação de genomas⁴⁹⁻⁵¹ e de randomização Mendeliana⁵²⁻⁵³ reacenderam a hipótese de associação entre hipertrigliceridemia e aumento do risco cardiovascular. Mutações na LPL ou em apolipoproteínas que atuam como cofatores importantes para a sua ativação foram identificadas e associadas à elevação dos níveis de triglicérides e do risco de aterosclerose. Estudos de associação de genomas também observaram a presença de polimorfismos de nucleotídeo único, com efeitos positivos nos níveis de triglicérides e associados à presença de doença cardiovascular, mesmo quando ajustados para os efeitos do LDL e colesterol HDL⁵⁰. Ademais, pesquisa

de randomização Mendeliana que utilizou dois escores (um restrito aos alelos característicos da partícula lipídica estudada - LDL, HDL ou triglicéride - e outro escore não-restrito), apresentou associação com o surgimento de doença cardiovascular para ambos os escores quando as partículas estudadas foram LDL e os triglicérides (mas não com HDL), o que propõe possível efeito causal desses elementos no risco cardiovascular⁵².

Por outro lado, evidências sobre a oscilação longitudinal e individual dos níveis de triglicérides e a sua associação com eventos cardiovasculares são escassas.

1.3 Variabilidade como fator de risco cardiovascular

O *Framingham Heart Study*, na década de 1960⁵⁴, evidenciou a associação de diversos fatores de risco para doença cardiovascular e intensificou a pesquisa de centenas de biomarcadores associados a eventos cardiovasculares. Muita atenção foi despendida à magnitude dos níveis séricos desses fatores e à duração estimada dessa exposição, mas apenas recentemente uma análise mais profunda sobre a variabilidade individual desses parâmetros ao longo do tempo vem sendo observada como um fator de risco independente para piores desfechos clínicos. Em 2020, Barnett e Bangalore expuseram a importância dessa característica em uma abrangente revisão sobre o impacto da variabilidade individual de parâmetros como pressão arterial, colesterol, peso corporal e diabetes com relação a desfechos cardiovasculares¹⁵, porém, a variabilidade da trigliceridemia não foi mencionada devido à escassez das evidências atuais.

Estudos mais robustos a respeito da variabilidade da pressão arterial associada à elevação do risco cardiovascular despertaram atenção especialmente a partir do ano de 2010, quando uma análise de três estudos observacionais e dois ensaios clínicos randomizados observou a associação do aumento da variabilidade desse parâmetro com maior taxa de acidente vascular encefálico (AVE) e eventos coronarianos em pacientes com alto risco cardiovascular em longo prazo⁵⁵. Uma meta-análise a respeito dessa associação revelou um acréscimo de 18% no risco de morte cardiovascular e 15% de AVE em pacientes que evoluíram com maior variabilidade da pressão arterial, independentemente da pressão arterial média dos indivíduos⁵⁶. Em pacientes com DAC, o aumento da variação da pressão arterial, particularmente da sistólica, apresentou associação significativa com progressão da placa aterosclerótica e aumento de eventos adversos⁵⁷.

Com relação ao colesterol, a observação de risco cardiovascular após controle dos níveis de LDL suscitou a hipótese de que a variabilidade individual dessa partícula seria potencialmente prejudicial, tanto a curto-prazo (entre as refeições) quanto a longo-prazo (variação a cada consulta médica)¹⁵. Foi observado que para cada 1-DP na variabilidade do LDL, houve aumento de eventos coronarianos em 16% e AVE em 17%⁵⁸.

A flutuação do peso corporal, conhecida nos EUA como *ciclismo do peso* (*weight cycling*) e no Brasil como “efeito sanfona”, pode estar envolvida com aumento do risco de eventos cardíacos⁵⁹. Grandes mudanças no peso durante a vida adulta parecem aumentar o risco cardiovascular mesmo em pacientes sem comorbidades⁶⁰. Em pacientes com doença arterial coronariana, flutuações

no peso corporal estão associadas com maiores taxas de eventos cardiovasculares e potencial fator independente para morte cardiovascular⁶¹.

Uma meta-análise publicada em 2015 mostrou que a variabilidade da hemoglobina glicada (HbA_{1c}), um dos exames laboratoriais mais utilizados para avaliação do controle da glicemia em pacientes com diabetes mellitus, possui associação positiva com complicações vasculares e mortalidade, independentemente dos níveis absolutos encontrados⁶². Quando avaliada em população com DAC crônica, a variabilidade da HbA_{1c} foi associada a maior taxa de eventos cardiovasculares, com um significativo aumento de 22% do risco de desfechos combinados (mortalidade por todas as causas, IAM e AVE) para cada acréscimo em um ponto percentual da variação longitudinal desse parâmetro quando ajustado para outras variáveis da população estudada⁶³.

Diante da marcante variabilidade dos níveis de triglicérides inter e intra indivíduos mascarada pela convencional interpretação clínica apenas das médias dos seus níveis absolutos ou de valores isolados, além de ser um composto intrincado em diversas reações fortemente influenciadas pela presença de distúrbios metabólicos, aliados ao emergente entendimento do risco associado à variabilidade longitudinal de diversos parâmetros biológicos, infere-se, portanto, que a sua variação poderia atuar como potencial marcador de instabilidade metabólica com subsequente aumento do risco para eventos cardiovasculares.

2 Objetivo

Avaliar a associação da variabilidade ascendente dos níveis de triglicérides com a ocorrência de morte, IAM, AVE e necessidade de revascularização miocárdica não planejada em pacientes com DAC estável em seguimento de longo prazo.

3 Método

3.1 População do estudo

Trata-se de análise retrospectiva de banco de dados específico da unidade de pesquisa clínica MASS (*Medicine, Angioplasty, or Surgery Study*), do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), de junho de 1995 a março de 2010. Foram analisados os níveis de triglicérides no sangue dos pacientes em jejum de pelo menos 10 horas, mensurados em consultas regulares anualmente, realizadas pela mesma equipe de assistência multidisciplinar.

Todos os pacientes do registro possuíam DAC confirmada por cineangiocoronariografia, apresentavam sinais clínicos de isquemia miocárdica (angina) ou isquemia documentada por meio de testes funcionais provocativos (teste ergométrico, cintilografia miocárdica ou ecocardiografia sob estresse) e eram candidatos às três modalidades de tratamento para DAC multiarterial: tratamento medicamentoso (TM), angioplastia transluminal coronariana (ATC) e cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM). Todas as informações clínicas e laboratoriais foram prospectivamente registradas em banco de dados específico.

A DAC multiarterial foi confirmada após cineangiocoronariografia evidenciar lesões com pelo menos 70% de obstrução em pelo menos dois ramos coronarianos epicárdicos. A função ventricular esquerda foi avaliada por meio de ecocardiograma e foi considerada preservada a partir de 35%. Pacientes foram excluídos do Registro MASS se apresentassem síndrome coronariana aguda nos últimos 3 meses da avaliação para inclusão, disfunção hepática, câncer ativo, se o nível de creatinina estivesse acima de 2,0 mg/dL (para converter para $\mu\text{mol/L}$, multiplicar por 88,4) ou tivessem expectativa de vida menor que 2 anos. Critérios de exclusão adicionais foram FEVE menor ou igual a 35% no baseline, dados incompletos sobre desfechos cardiovasculares e ausência significativa de medidas dos níveis de triglicérides durante o seguimento.

Todos os pacientes foram acompanhados no InCor-HCFMUSP em consultas ambulatoriais a cada seis meses, sendo submetidos a tratamento otimizado conforme as diretrizes nacionais e internacionais da época sob rigoroso monitoramento.

3.2 Medidas dos níveis de triglicérides

Os níveis de triglicérides foram medidos anualmente por meio de método colorimétrico enzimático utilizando equipamento automático (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, EUA). As amostras de sangue foram incubadas com reagentes contendo quatro enzimas (LPL, glicerol-cinase, glicerol-3-fosfato oxidase e peroxidase), que mediram a quantidade total de glicerol e seus precursores usando técnica de ponto final bicromático (510, 700 nm), com valores considerados normais aqueles abaixo de 150 mg/dL e sensibilidade

analítica — o menor valor de triglicéride que pode ser medido — de 15 mg/dL (para converter para mmol/L, dividir por 88,5). Todos os pacientes foram orientados a permanecerem em jejum por 10 a 12 horas antes da coleta de sangue.

3.3 Desfechos do estudo

Eventos cardiovasculares foram documentados a partir da data da inclusão do paciente no registro. Os desfechos foram incluídos prospectivamente no banco de dados e foram registrados a partir da informação do paciente ou dos familiares, em caso de óbito. O desfecho primário foi considerado como o primeiro desfecho combinado de morte, IAM, AVE e intervenções coronarianas para revascularização (ATC ou CRM) não planejadas inicialmente. A mortalidade e suas causas foram confirmadas por resumos de internação, atestados de óbitos, informações de familiares e pelo sistema nacional de cadastro da Receita Federal. Foi considerada como morte cardiovascular todos os óbitos por causas cardiovasculares confirmados por necrópsia, por atestado de óbito ou por informação de familiares. Os casos de morte súbita também foram considerados de origem cardiovascular. Pacientes que não possuíram causa clara para o óbito não foram analisados como mortalidade cardiovascular. Para aqueles pacientes que morreram em outro hospital, foram obtidas informações dos registros hospitalares locais. Para as poucas mortes não identificadas, utilizamos a classificação de Hinkle e Thaler⁶⁴.

IAM foi definido como episódio agudo de dor torácica associada à evidência eletrocardiográfica de isquemia miocárdica e biomarcadores (creatina

quinase-MB ou troponina) elevados acima dos valores de referência. AVE foi definido como episódio agudo de déficit neurológico focal persistente associado ou não a exames de imagem compatíveis com AVE. Todos os procedimentos de revascularização miocárdica (ATC ou CRM) após um mês do início do seguimento e não programados inicialmente, em decorrência de piora dos sintomas anginosos (piora da classe funcional de angina foi graduada conforme classificação da *Canadian Cardiovascular Society* — CCS⁶⁵ e identificada a partir do relato do paciente em consulta), ou evento coronariano agudo, foram registrados e analisados.

3.4 Análise Estatística

Os dados foram analisados de 15 de dezembro de 2022 a 15 de janeiro de 2024. As variáveis categóricas estão apresentadas como números absolutos e percentuais, e as variáveis contínuas estão apresentadas como médias e DP ou como medianas e IQR. Os dados categóricos foram comparados usando o teste χ^2 ou o teste exato de Fisher. Os dados contínuos foram comparados usando o teste de Wilcoxon.

As medidas dos níveis de triglicérides foram truncadas a partir da última medida antes da ocorrência do desfecho clínico. Pacientes foram excluídos da análise se: a) apresentassem menos de 3 medidas dos triglicérides até a ocorrência do desfecho clínico; b) o tempo de intervalo entre duas medidas consecutivas fosse maior ou igual a 5 anos; c) apresentassem perda de dados referentes às covariáveis clínicas. A variabilidade dos triglicérides foi definida como a variação de 1 unidade nos triglicérides (em mg/dL) para cada paciente

individualmente em avaliação anual. A variabilidade dos triglicérides foi usada para correlacionar dados longitudinais (níveis dos triglicérides) com a ocorrência de eventos clínicos no tempo e foi analisada como variável contínua por meio do *joint model*⁶⁶⁻⁶⁸ (modelo *joint*). Neste modelo, foram utilizados tanto modelos lineares de efeitos mistos quanto modelos de Cox, e foi assumido um método *spline*-proporcional de risco-Gauss-Hermite para especificar o tipo de função de risco basal do submodelo de sobrevivência, que foi considerada como uma aproximação por *spline* da função logarítmica do risco basal. A regressão linear de efeitos mistos foi utilizada para modelar a evolução dos níveis de triglicérides até o evento clínico. Tanto os interceptos (valores iniciais dos níveis de triglicérides) quanto os *slopes* (inclinações representantes das taxas de variação dos níveis de triglicérides ao longo do tempo) foram utilizados como termos de efeitos aleatórios, assumindo-se que a taxa de variação nos níveis de triglicérides seria diferente entre os pacientes. A função *lme* do pacote *nlme* no software R (*R Project for Statistical Computing*) foi utilizada para ajustar o modelo, e o método de máxima verossimilhança restrita foi empregado para estimar os parâmetros do modelo. Regressão de Cox foi utilizada para modelar o tempo até a ocorrência do evento primário composto predefinido — a primeira ocorrência de morte por qualquer causa, IAM, AVE isquêmico ou revascularização não planejada — tanto sem ajuste quanto ajustada para covariáveis clínicas basais (*i.e.*, idade, sexo, antecedentes de hipertensão, diabetes e tabagismo, FEVE, número de coronárias doentes, tratamento inicial para DAC, nível de creatinina, HbA_{1c}, níveis de HDL e de LDL). Nesse momento, o modelo *joint* foi aplicado, o que permitiu integrar a informação das trajetórias longitudinais e dos eventos clínicos ao utilizar tanto o modelo linear misto quanto

o modelo de Cox e, assim, avaliar a possível associação entre a variabilidade das medidas longitudinais de triglicérides e o tempo até a ocorrência dos eventos cardiovasculares, respectivamente. Análise secundária foi realizada após estratificar a população em dois grupos de acordo com os níveis iniciais de triglicérides: < 150 mg/dL e ≥ 150 mg/dL. O modelo *joint* foi, então, aplicado separadamente para cada grupo.

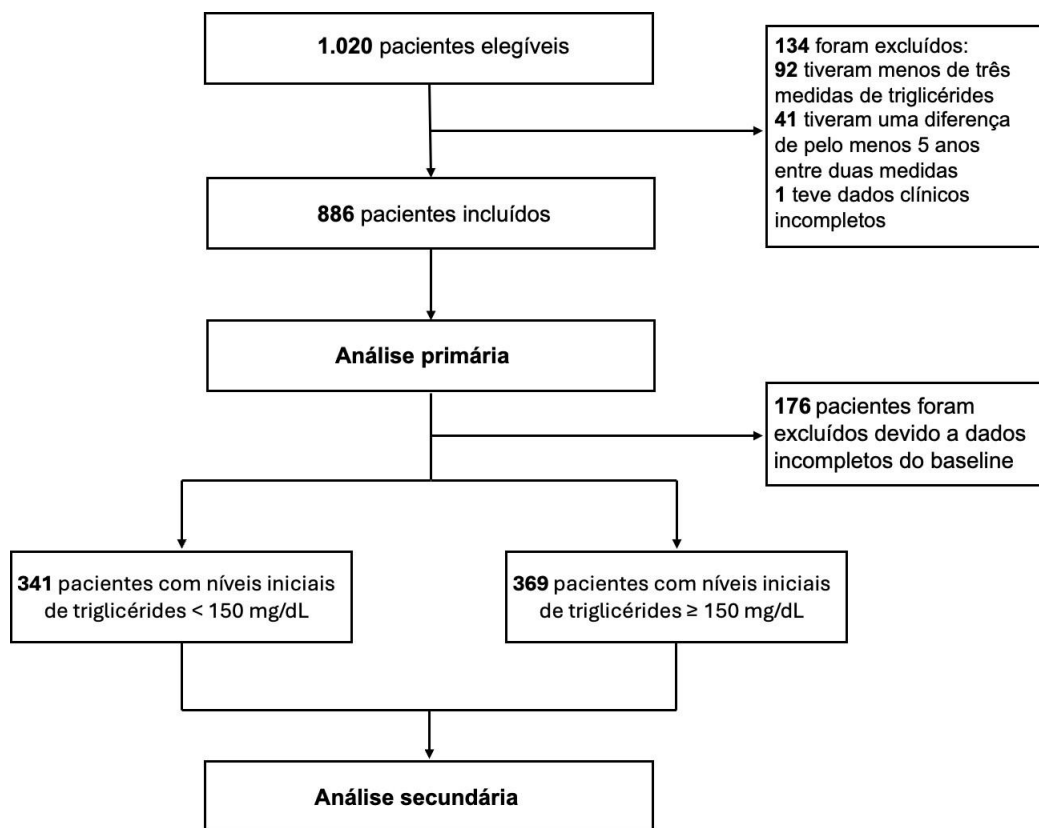
Todos os testes foram bicaudados e valores de $p < 0,05$ foram considerados como estatisticamente significativos. Todas as análises foram realizadas utilizando a versão 4.2.2 do programa R (2022, *R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*, URL <https://www.R-project.org>).

4 Resultados

O registro do MASS matriculou 1.020 pacientes com DAC multiarterial e FEVE preservada. Desses, 92 pacientes (9,0%) apresentaram menos de 3 medidas de triglicérides, 41 pacientes (4,0%) tiveram pelo menos um intervalo de tempo entre as medidas maior ou igual a 5 anos e 1 paciente (0,1%) apresentou dados incompletos do seguimento (Figura 4). A população final do estudo, portanto, foi constituída de 886 pacientes, que foram observados por uma média (DP) de 10 ($\pm 3,5$) anos.

Para a análise secundária, os pacientes foram estratificados em dois grupos com base nos níveis iniciais de triglicérides: um com triglicérides iniciais < 150 mg/dL e outro com triglicérides iniciais ≥ 150 mg/dL. Dentre esses 886 pacientes, 176 foram excluídos devido à ausência de dados do baseline sobre os níveis de triglicérides (**Figura 4**).

Figura 4. Fluxograma da seleção dos pacientes



O total de 8.208 medidas de triglicérides foram utilizadas na análise, completando 9,2 medidas em média por paciente (DP de $\pm 3,5$), e com média longitudinal dos níveis de triglicérides (DP) da população de 149,8 ($\pm 97,2$) mg/dL – **Figura 5 e Figura 6.**

Figura 5. Trajetórias individuais dos níveis de triglicérides na população geral

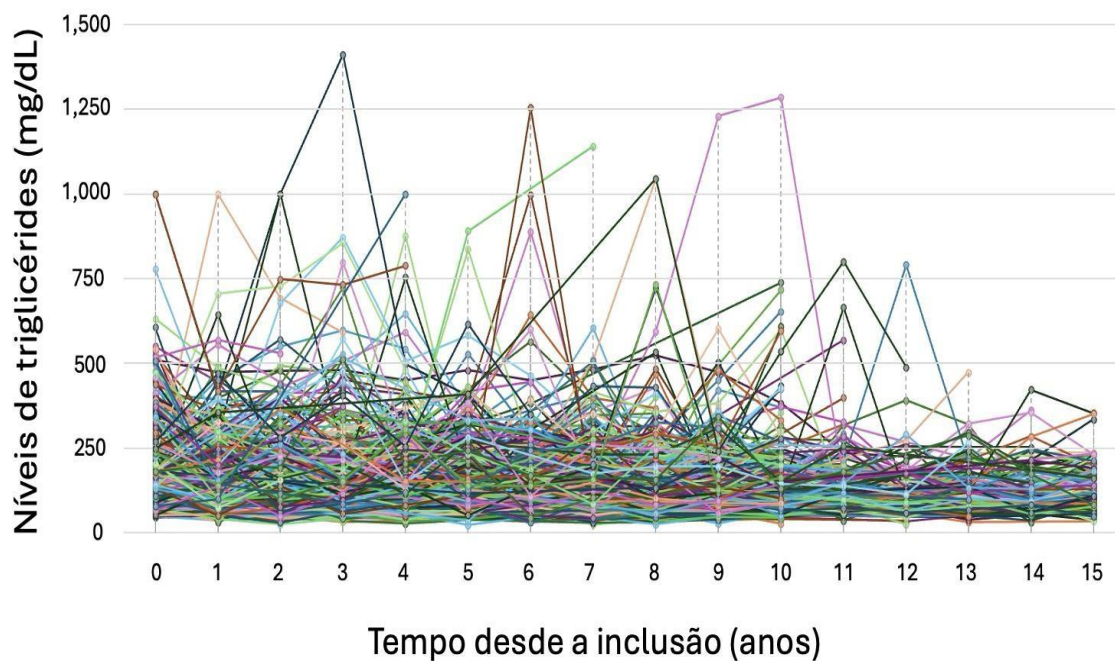
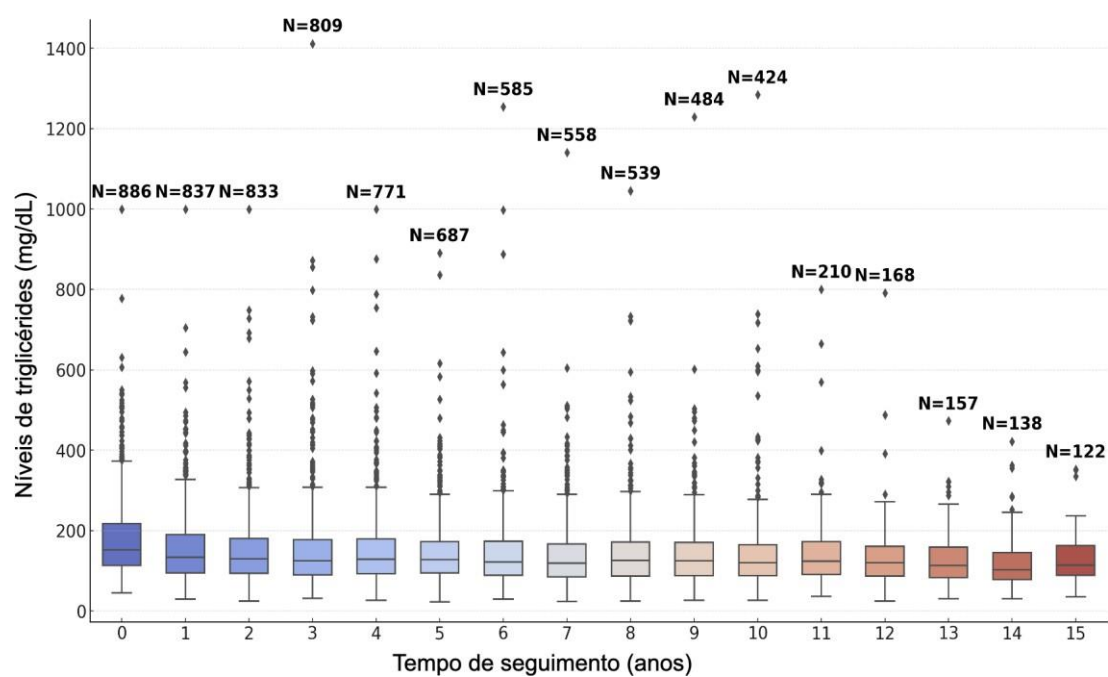


Figura 6. Distribuição longitudinal dos níveis de triglicérides ao longo do tempo na população geral



4.1 Características iniciais da população

As características iniciais dos 886 pacientes incluídos para análise estão apresentadas na **Tabela 1**. A mediana da idade (IIQ) foi de 61 (55-68) anos, com 587 indivíduos (66,2%) do sexo masculino. Quase metade da população apresentou história de tabagismo (410 [46,2%]). A maioria dos pacientes tinha o padrão triarterial de lesões coronarianas (551 [62,1%]) e todos os pacientes tinham função ventricular esquerda preservada (mediana da FEVE de 67%, com IIQ de 60% a 70%). Com relação ao perfil lipídico, os níveis de LDL e HDL apresentaram mediana (IIQ) de 125 (98-152) mg/dL e 41 (35-44) mg/dL, respectivamente, e a mediana (IIQ) dos níveis de triglicérides no começo do estudo foi de 177 (126-181) mg/dL. Comorbidades como diabetes e hipertensão estavam presentes na maioria dos pacientes — 651 (73,4%) deles eram diabéticos e 619 (69,8%) eram hipertensos. HbA_{1c} teve mediana (IIQ) de 7,2% (5,8%-7,9%). Aproximadamente metade dos pacientes foram inicialmente tratados para DAC com CRM (384 [43,3%]).

Tabela 1. Características iniciais da população estudada

Características	No. (%) (N = 886)
Idade, mediana (IIQ), anos	61 (55-68)
Masculino, n (%)	587 (66.2)
História de tabagismo (%)	410 (46.2)
Creatinina, mediana (IIQ), mg/dL	1.0 (0,9-1,2)
LDL, mediana (IIQ), mg/dL	125 (98-152)
HDL, mediana (IIQ), mg/dL	41 (35-44)
Triglicérides, mediana (IIQ), mg/dL	177 (126-181)
Diabetes, n (%)	651 (73,4)

HbA _{1c} , mediana (IIQ), (%)	7.2 (5,8-7,9)
Hipertensão, n (%)	619 (69,8)
FEVE, mediana (IIQ), (%)	67 (60-70)
Anatomia da DAC	
Uniarterial (%)	20 (2,3)
Biarterial (%)	315 (35,6)
Triarterial (%)	551 (62,1)
Tratamento inicial da DAC	
TM (%)	253 (28.6)
ATC (%)	249 (28.1)
CRM (%)	384 (43.3)

Abreviações: IIQ: intervalo interquartil; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; FEVE: Fração de Ejeção Ventricular Esquerda; DAC: doença arterial coronariana; TM: Tratamento Medicamentoso; ATC: Angioplastia Transluminal Coronariana; CRM: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio.

As características iniciais da população estratificada de acordo com os níveis iniciais de triglicérides estão fornecidas na **Tabela 2**.

Tabela 2. Características iniciais da população estratificada de acordo com os níveis iniciais de triglicérides

Características	Triglicérides iniciais	Triglicérides iniciais	<i>p</i>
	< 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	
	No. (%) (N = 341)	No. (%) (N = 369)	
Idade, mediana [IQR], anos	63 [56-69]	61 [54-67]	0,001
Masculino, n (%)	222 (65,1)	236 (63.9)	0,789
História de tabagismo (%)	169 (49,5)	188 (50.9)	0,795

Creatinina, mediana [IQR], mg/dL	1,0 [0,9-1,1]	1.0 [0.9-1.2]	0,170
LDL, mediana [IQR], mg/dL	113 [90-141]	123 [96-152]	0,004
HDL, mediana [IQR], mg/dL	41 [36-48]	37 [32-43]	< 0,001
Triglicérides, mediana [IQR], mg/dL	112 [88-132]	214 [174-276]	< 0,001
Diabetes, n (%)	303 (88,8)	329 (89,1)	0,999
HbA _{1c} , mediana [IQR], (%)	7,3 [6,0-7,9]	7,9 [6,5-8,8]	< 0,001
Hipertensão, n (%)	248 (72,7)	277 (75,0)	0,603
FEVE, mediana [IQR], (%)	67 [60-70]	66 [60-70]	0,363
Anatomia da DAC			0,356
Uniarterial (%)	12 (2,3)	9 (2,4)	
Biarterial (%)	121 (35,6)	121 (32,7)	
Triarterial (%)	208 (62,1)	240 (65,0)	
Tratamento inicial da DAC			0,508
TM (%)	97 (28,4)	101 (27,3)	
ATC (%)	86 (25,2)	109 (29,5)	
CRM (%)	158 (46,3)	160 (43,3)	

Abreviações: IIQ: intervalo interquartil; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; FEVE: Fração de Ejeção Ventricular Esquerda; DAC: doença arterial coronariana; TM: Tratamento Medicamentoso; ATC: Angioplastia Transluminal Coronariana; CRM: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio.

4.2 Eventos cardiovasculares

Dos 886 pacientes, 192 (21,6%) morreram durante o seguimento: 85 (44,2%) devido às causas cardiovasculares e 107 (55,7%) por causas não cardiovasculares. A taxa de mortalidade anual foi de 2,0% e a taxa de

mortalidade cardiovascular anual foi de 0,9%. IAM não fatal ocorreu em 96 pacientes (10,8%) e AVE ocorreu em 45 pacientes (5,0%). Revascularização do miocárdio não planejada ocorreu em 147 pacientes (16,5%), com 63 (7,1%) sendo submetidos à CRM e 84 (9,4%) à ATC. O desfecho combinado de morte, IAM, AVE e revascularização miocárdica não planejada aconteceu em 357 pacientes (40,2%).

Após estratificação dos pacientes em dois grupos de acordo com os níveis iniciais de triglicérides, 710 pacientes foram analisados, correspondendo a uma redução de 19,8% na amostra original. Desses 710 pacientes, 341 (48,0%) tinham níveis iniciais de triglicérides < 150 mg/dL e 369 (51,9%) possuíam níveis iniciais de triglicérides ≥ 150 mg/dL. Foram observados 123 (36,1%) eventos combinados no primeiro grupo e 156 (42,3%) eventos no segundo grupo. As incidências de morte, morte cardiovascular, IAM, AVE e necessidade de revascularização em cada grupo estão apresentadas na **Tabela 3**.

Tabela 3. Desfechos observados nos grupos estratificados de acordo com os níveis iniciais de triglicérides

Desfechos	Triglicérides iniciais < 150 mg/dL n (%)	Triglicérides iniciais ≥ 150 mg/dL n (%)
Morte	77 (22,6%)	89 (24,1%)
Morte Cardiovascular	35 (11,2%)	39 (11,1%)
IAM	40 (11,9%)	37 (10,1%)
CRM	17 (5,0%)	30 (8,2%)
ATC	30 (8,9%)	33 (9,0%)
AVE	14 (4,1%)	22 (6,0%)

Abreviações: IAM: infarto agudo do miocárdio; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; ATC: angioplastia transluminal coronariana; AVE: acidente vascular encefálico.

4.3 Associação da variação dos níveis longitudinais de triglicérides com a ocorrência de eventos cardiovasculares

Os resultados do modelo *joint* estão apresentados na **Tabela 4**. O modelo não ajustado mostrou que o acréscimo de 100 mg/dL nos níveis de triglicérides ao longo do seguimento foi associado a um hazard ratio (HR) de 1,19 (95% IC, 1,05-1,34, $p = 0,008$) no risco de eventos combinados. Após ajuste para covariáveis do baseline, cada 100 mg/dL de elevação nos níveis de triglicérides foi associada a um aumento ainda maior do HR: 1,26 (95% IC, 1,10-1,41, $p < 0,001$).

A Tabela 4 também mostra o HR de todas as covariáveis incluídas no modelo *joint* ajustado. Além da variação dos níveis de triglicérides, o tratamento inicial para DAC (para ATC: HR 0,57; 95% IC, 0,43-0,75, $p < 0,001$; e para CRM: HR 0,48; 95% IC, 0,38-0,62, $p < 0,001$) e níveis de creatinina (HR 1,34; 95% IC, 1,09-1,64, $p = 0,003$) também mostraram associação independente com o desfecho primário.

Tabela 4. Resultados dos modelos *joint* da associação da variação dos níveis de triglicérides ao longo do tempo com a ocorrência do desfecho combinado^a

Variável	MODELO			
	Não ajustado		Ajustado ^b	
	HR (95% IC) ^c	<i>p</i>	HR (95% IC)	<i>p</i>

Triglicérides	1,19 (1,05-1,34)	0,008	1,26 (1,10-1,41)	< 0,001
Idade	NA	NA	1,01 (0,99-1,02)	0,065
Masculino	NA	NA	1,10 (0,86-1,41)	0,143
Hipertensão	NA	NA	1,21 (0,95-1,53)	0,105
Diabetes	NA	NA	0,79 (0,57-1,08)	0,311
Tabagismo	NA	NA	1,04 (0,83-1,29)	0,911
FEVE	NA	NA	0,99 (0,98-1,00)	0,818
ATC inicial	NA	NA	0,57 (0,43-0,75)	< 0,001
CRM inicial			0,48 (0,38-0,62)	< 0,001
Anatomia da DAC	NA	NA	1,09 (0,89-1,33)	0,486
Creatinina	NA	NA	1,34 (1,09-1,64)	0,003
LDL	NA	NA	1,00 (0,99-1,00)	0,135
HDL	NA	NA	1,00 (0,99-1,01)	0,061
HbA _{1c}	NA	NA	1,02 (0,95-1,10)	0,312

Abreviações: HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; NA: não aplicável; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; ATC: angioplastia transluminal coronariana; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; LDL: *low-density lipoprotein*; HDL: *high-density lipoprotein*; HbA_{1c}: hemoglobina glicada.

^a O desfecho composto foi a primeira ocorrência de morte, IAM, AVE ou revascularização miocárdica não planejada.

^b Modelo ajustado para idade, sexo, história de hipertensão, história de diabetes, história de tabagismo, FEVE, anatomia da DAC (número de vasos acometidos — uni, bi ou triarterial), tratamento inicial da DAC, creatinina, LDL, HDL e HbA_{1c}.

° Para os níveis de triglicérides, o HR foi calculado para cada 100-unidades (em mg/dL) de aumento. Para as demais variáveis, o HR foi calculado para cada 1-unidade de aumento.

O risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares foi similar tanto na análise ajustada quanto na avaliação não ajustada para a presença de diabetes e para os níveis de HbA_{1c}, como demonstrado na **Tabela 5**: HR de 1,26 (95% IC, 1,10-1,41, $p = 0,001$) versus HR de 1,27 (95% IC, 1,11-1,42, $p < 0,001$), respectivamente.

Tabela 5. Resultados dos modelos *joint* da associação da variação dos níveis de triglicérides ao longo do tempo com a ocorrência do desfecho combinado com e sem ajuste para história de diabetes e níveis de HbA_{1c}

Modelo 1 [†]		Modelo 2 [§]	
HR (95% IC) [¶]	p	HR (95% IC)	p
1,26 (1,10-1,41)	< 0,001	1,27 (1,11-1,42)	< 0,001

Abreviações: HR: *hazard ratio*.

[†] Modelo ajustado para idade, sexo, história de hipertensão, história de diabetes, história de tabagismo, FEVE, anatomia da DAC (número de vasos acometidos – uni, bi ou triarterial), tratamento inicial da DAC, creatinina, LDL, HDL e HbA_{1c}.

[§]: Modelo ajustado para idade, sexo, história de hipertensão, história de tabagismo, FEVE, anatomia da DAC (número de vasos acometidos – uni, bi ou triarterial), tratamento inicial da DAC, creatinina, LDL e HDL. Não houve ajuste para história de diabetes e HbA_{1c}.

[¶]: HR para cada 100-unidades (em mg/dL) de aumento nos níveis de triglicérides.

Tabela 6 e Tabela 7 apresentam os resultados do modelo *joint* para as populações com os níveis iniciais de triglicérides < 150 mg/dL e ≥ 150 mg/dL, respectivamente.

Tabela 6. Resultados dos modelos *joint* da associação da variação dos níveis de triglicérides ao longo do tempo com a ocorrência do desfecho combinado^a na população com níveis iniciais de triglicérides < 150 mg/dL

Variável	MODELO			
	Não-ajustado		Ajustado ^d	
	HR (95% IC) ^c	<i>p</i>	HR (95% IC)	<i>p</i>
Variabilidade dos triglicérides	1,31 (0,99-1,75)	0,156	1,49 (1,00-1,93)	0,029
Idade	NA	NA	1,01 (0,99-1,04)	0,156
Masculino	NA	NA	0,91 (0,58-1,43)	0,693
Hipertensão	NA	NA	1,88 (1,18-2,98)	0,007
Diabetes	NA	NA	0,96 (0,47-1,97)	0,928
Tabagismo	NA	NA	1,21 (0,82-1,79)	0,331
FEVE	NA	NA	0,99 (0,97-1,00)	0,327
ATC inicial	NA	NA	0,58 (0,35-0,94)	0,029
CRM inicial	NA	NA	0,43 (0,27-0,67)	< 0,001
DAC	NA	NA	0,90 (0,66-1,23)	0,528
Creatinina	NA	NA	1,17 (0,66-2,07)	0,570
LDL	NA	NA	1,00 (0,99-1,00)	0,581
HDL	NA	NA	1,01 (0,99-1,03)	0,164
HbA _{1c}	NA	NA	0,96 (0,85-1,09)	0,603

Abreviações: HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; NA: não aplicável; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; ATC: angioplastia transluminal coronariana; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; LDL: *low-density lipoprotein*; HDL: *high-density lipoprotein*; HbA_{1c}: hemoglobina glicada.

^a O desfecho composto foi a primeira ocorrência de morte, IAM, AVE ou revascularização miocárdica não planejada.

^d Modelo ajustado para idade, sexo, história de hipertensão, história de diabetes, história de tabagismo, FEVE, anatomia da DAC (número de vasos acometidos — uni, bi ou triarterial), tratamento inicial da DAC, creatinina, LDL, HDL e HbA_{1c}.

^c Para os níveis de triglicérides, o HR foi calculado para cada 100-unidades (em mg/dL) de aumento. Para as demais variáveis, o HR foi calculado para cada 1-unidade de aumento.

Tabela 7. Resultados dos modelos *joint* da associação da variação dos níveis de triglicérides ao longo do tempo com a ocorrência do desfecho combinado^a na população com níveis iniciais de triglicérides ≥ 150 mg/dL

Variável	MODELO			
	Não-ajustado		Ajustado ^e	
	HR (95% IC) ^c	<i>p</i>	HR (95% IC)	<i>p</i>
Variabilidade dos triglicérides	1,07 (0,99-1,30)	0,505	1,15 (0,99-1,39)	0,214
Idade	NA	NA	1,00 (0,98-1,02)	0,496
Masculino	NA	NA	1,34 (0,90-2,00)	0,136
Hipertensão	NA	NA	0,73 (0,50-1,05)	0,098
Diabetes	NA	NA	1,55 (0,77-3,12)	0,215

Tabagismo	NA	NA	0,85 (0,61-1,20)	0,369
FEVE	NA	NA	1,00 (0,98-1,01)	0,895
ATC inicial	NA	NA	0,60 (0,39-0,91)	0,018
CRM inicial	NA	NA	0,49 (0,34-0,73)	< 0,001
DAC	NA	NA	1,07 (0,78-1,47)	0,648
Creatinina	NA	NA	1,38 (1,12-1,71)	0,002
LDL	NA	NA	1,00 (0,99-1,00)	0,136
HDL	NA	NA	1,00 (0,98-1,02)	0,533
HbA _{1c}	NA	NA	1,07 (0,97-1,18)	0,157

Abreviações: HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; NA: não aplicável; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; ATC: angioplastia transluminal coronariana; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; LDL: *low-density lipoprotein*; HDL: *high-density lipoprotein*; HbA_{1c}: hemoglobina glicada.

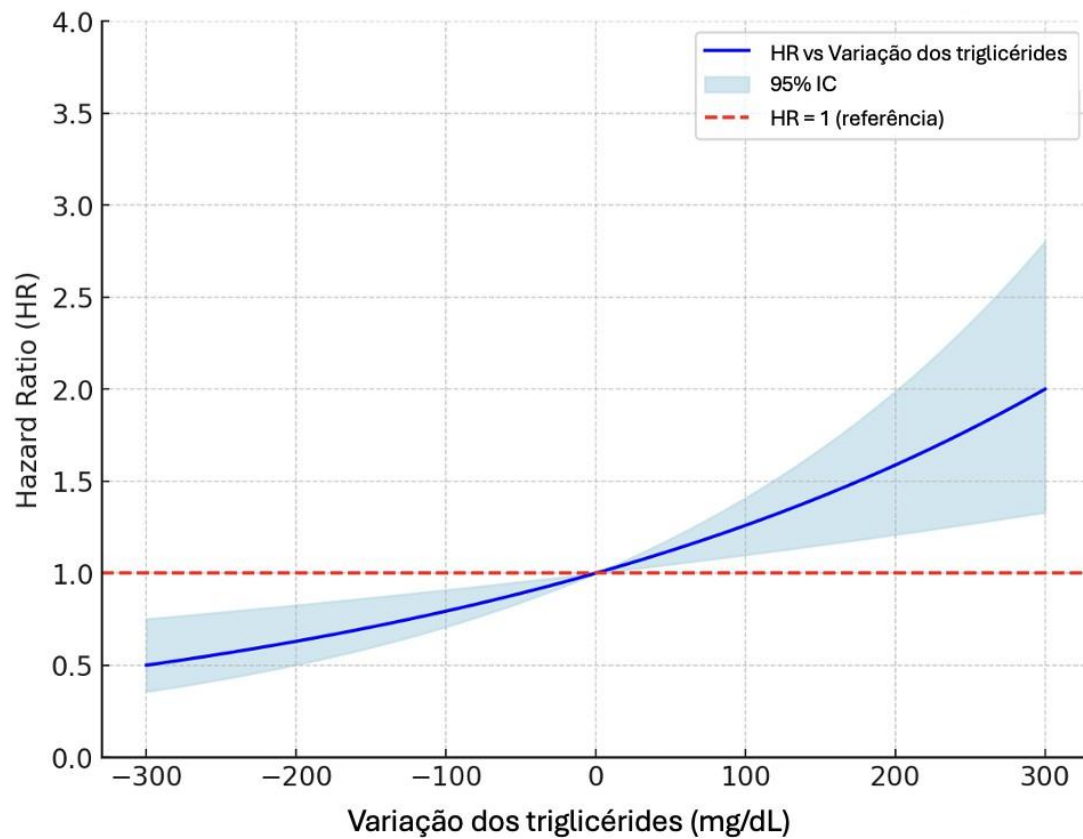
^a O desfecho composto foi a primeira ocorrência de morte, IAM, AVE ou revascularização miocárdica não planejada.

^e Modelo ajustado para idade, sexo, história de hipertensão, história de diabetes, história de tabagismo, FEVE, anatomia da DAC (número de vasos acometidos — uni, bi ou triarterial), tratamento inicial da DAC, creatinina, LDL, HDL e HbA_{1c}.

^c Para os níveis de triglicérides, o HR foi calculado para cada 100-unidades (em mg/dL) de aumento. Para as demais variáveis, o HR foi calculado para cada 1-unidade de aumento.

Uma curva *spline* foi desenvolvida para representar a relação entre variações dos níveis de triglicérides ao longo do tempo e o HR para o desfecho combinado encontrado pelo modelo *joint* (**Figura 6**).

Figura 7. Curva *spline* da variação dos níveis de triglicérides versus *hazard ratio* com 95% de intervalo de confiança



5 Discussão

Esse estudo observou que a variação longitudinal dos níveis de triglicérides em jejum foi independentemente associada ao aumento da incidência de eventos cardiovasculares na população com DAC multiarterial estável em seguimento de longo prazo. Especificamente, para cada 100 mg/dL de flutuação dos níveis de triglicérides, houve 26% de acréscimo no risco de ocorrência do desfecho combinado, incluindo morte, IAM, AVE e revascularização miocárdica não planejada. Os modelos foram ajustados para

características iniciais importantes, como idade, FEVE, extensão da DAC, tratamento inicial da DAC, LDL, HDL e HbA_{1c}, além da presença de hipertensão, diabetes e tabagismo. Esse ajuste multivariado para covariáveis potencialmente relacionadas aos desfechos estudados, aliado à aplicação de modelo estatístico robusto (*joint*) para avaliar a associação da variação longitudinal dos níveis de triglicérides com a ocorrência de eventos cardiovasculares ao longo do tempo, realça a natureza independente do resultado observado.

Esses resultados sugerem que a maior variação longitudinal dos níveis de triglicérides em jejum possui valor prognóstico na população com DAC estável, introduzindo uma nova perspectiva para avaliação clínica dos triglicérides — com foco em sua variabilidade e não apenas na magnitude dos seus níveis absolutos. Essa abordagem é particularmente relevante devido à inerente maior variabilidade dos níveis de triglicérides (indivíduos saudáveis podem apresentar variação dos níveis de triglicérides em jejum em até 40% do valor basal mensal ou anualmente⁶⁹), de modo que os níveis de triglicérides associados à ocorrência de eventos clínicos muito tempo após a realização da medida não necessariamente refletem o estado metabólico do paciente no momento do desfecho. Notavelmente, esse aspecto da variabilidade dos triglicérides não tem sido adequadamente considerado na maioria dos estudos sobre triglicérides e risco cardiovascular, de maneira que variações dos níveis de triglicérides acima do considerado fisiológico podem ser sinais de desbalanços metabólicos que, por sua vez, elevariam o risco cardiovascular. Com o intuito de mitigar vieses, os pacientes com poucas medidas de triglicérides e aqueles com intervalos prolongados entre as medidas foram excluídos da análise. Adicionalmente, os eventos cardiovasculares estavam alinhados com os níveis de triglicérides

correspondentes ao tempo de ocorrência do evento, truncando, assim, a análise da trajetória dos níveis de triglicérides ao desfecho composto com o intuito de assegurar a acurácia em associações temporais.

Infelizmente, a maioria dos estudos epidemiológicos que avaliaram a relação entre os níveis de triglicérides e maior risco aterosclerótico não analisou o comportamento longitudinal desses lipídios, frequentemente considerando apenas os níveis de triglicérides da entrada do paciente no registro e relacionando-os aos eventos clínicos que ocorreram muito tempo após. Em 1979, Mjøs e col.⁷⁰ já alertavam sobre as significativas diferenças nos níveis de triglicérides ao longo do tempo, por muitas vezes negligenciadas nos estudos que avaliaram poder preditivo de marcadores biológicos específicos. De forma semelhante, alguns ensaios clínicos, como o PROMINENT¹¹ e o AIM-HIGH⁹, avaliaram poucas medidas de triglicérides durante o seguimento para acompanharem o efeito dos medicamentos envolvidos, representando os níveis longitudinais de triglicérides por médias ou medianas, e, portanto, impedindo a possibilidade da análise das trajetórias dos níveis de triglicérides individualmente. O ensaio PROMINENT, marcadamente, avaliou apenas uma medida de baseline e uma medida do acompanhamento após quatro meses do início do uso de pema fibrato ou placebo, em um seguimento mediano de 3,4 anos. O estudo AIM-HIGH, que comparou niacina contra placebo para redução de eventos cardiovasculares, mostrou que metade da amostra não conseguiu completar as quatro medições de triglicérides planejadas, sendo o estudo encerrado precocemente devido à falta de benefícios observados após uma média de 3 anos de acompanhamento. Para complicar ainda mais esse cenário, Hollister e col.⁷¹ propuseram que um tratamento efetivo para redução dos níveis

de triglicérides deveria reduzi-los em pelo menos 35% do valor inicial, ao considerar que a variação individual em pessoas saudáveis frequentemente atinge até essa taxa percentual. Portanto, uma redução de até 35% pode ser considerada constitucional e não especificamente o efeito de medicamentos. Entretanto, apesar desses aspectos intrínsecos aos triglicérides, os principais ensaios clínicos observaram reduções dos níveis de triglicérides em 31%^{6,11}, 29%⁷, 9%⁸, 28%⁹, e 18%¹⁰ após tratamentos que duraram de quatro meses a cinco anos após o início das medicações.

Estudos genéticos também enfrentaram limitações para estabelecerem relação de causa-efeito entre os níveis de triglicérides e eventos cardiovasculares. Esses estudos frequentemente incluíram populações heterogêneas e avaliaram variações genéticas escassas que exclusivamente influenciariam isoladamente os níveis de triglicérides, sem efeitos pleiotrópicos em outros fatores como LDL e HDL. Além disso, a maioria das análises genéticas consideraram poucas medidas de triglicérides tipicamente incluídas em estudos de coorte⁵¹.

Vários mecanismos podem subjazer os resultados observados nesse estudo. Visto que os triglicérides são os lipídios plasmáticos com maior variabilidade, uma oscilação sustentada acima das taxas de variação consideradas normais poderia indicar a presença de estresse metabólico e distúrbios da homeostase. Essa variabilidade é influenciada por vários fatores associados ao aumento do risco cardiovascular, desde aspectos comportamentais (i.e., dieta rica em gorduras, consumo de álcool, aderência irregular à terapia medicamentosa, alta exposição ao estresse físico e mental) até desbalanços metabólicos estabelecidos (i.e., obesidade, resistência

insulínica). Como visto no **Tópico 1.1**, a resistência insulínica, particularmente, desinibe a lipólise no tecido adiposo, aumenta os níveis plasmáticos de ácidos graxos livres e potencializa a esterificação hepática, aumentando os níveis de triglicérides²⁴. Tanto o hipercortisolismo exógeno quanto o endógeno estão associados ao aumento dos níveis de triglicérides, primariamente por meio do aumento dos níveis de VLDL produzidos pelo fígado¹⁸. Além da hipertrigliceridemia, altos níveis de cortisol estão associados à hipertensão, resistência insulínica¹⁹ e doenças psiquiátricas também relacionadas ao aumento do risco cardiovascular, como ansiedade e depressão⁷²⁻⁷³. Como efetores finais do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal na resposta ao estresse²⁰, os glicocorticoides permitem flutuações neuro-hormonais que, por consequência, podem aumentar a variabilidade dos níveis de triglicérides em jejum. A adrenalina, outro hormônio intrincado no complexo metabolismo dos triglicérides, pode estar associada à gênese da hipertensão⁷⁴⁻⁷⁵ e apresentar-se elevada em indivíduos ansiosos⁷⁶, contribuindo para a teoria de que desbalanços hormonais associados ao aumento do risco cardiovascular podem influenciar o metabolismo dos triglicérides e promoverem maior variação dos seus níveis séricos em jejum.

A investigação da relação entre variabilidade dos níveis de triglicérides e eventos cardiovasculares em população com DAC é escassa na literatura. Alguns estudos⁷⁷⁻⁷⁸ avaliaram essa associação utilizando análises estatísticas que assumem uma variação constante dos níveis de triglicérides ao longo do tempo, como a variabilidade real média e o coeficiente de variação. Entretanto, especificamente para a análise dos triglicérides, que, como visto, pode apresentar grande variabilidade inter e intra individuais, tais modelos podem acarretar limitações significativas, que podem inclusive influenciar a conclusão

desses estudos. Nesse sentido, a utilização do modelo *joint* tem o potencial de reduzir tais limitações, visto que captura a informação das medidas longitudinais e individuais dos níveis de triglicérides, incluindo sua variação mutável, e a associa com o tempo até a ocorrência do evento.

Outros estudos observaram associação entre a magnitude e a variabilidade do índice triglicéride-glicose (índice TyG) — um marcador de resistência insulínica⁷⁹ — e eventos cardiovasculares em pacientes com DAC⁸⁰⁻⁸². Haring e col.⁸⁰ observaram, em um estudo com aproximadamente 30.000 pacientes com doença cardiovascular crônica, que níveis mais elevados do índice TyG estavam associados a um maior risco de eventos cardiovasculares. Ademais, entre os pacientes com LDL ≥ 100 mg/dL, aqueles no quartil mais alto do índice TyG apresentaram risco significativamente superior de eventos em comparação com indivíduos no mesmo quartil, porém com LDL < 100 mg/dL. Esse resultado indica uma possível atenuação do risco conferido por níveis elevados do índice TyG quando os níveis de LDL são adequadamente controlados. Em nossas análises, os ajustes para os níveis basais de LDL em uma população homogênea e acompanhada por um longo período não demonstraram redução do risco associado à maior variabilidade dos triglicérides, o que sugere a existência de um risco independente relacionado à piora progressiva dos níveis de triglicérides ao longo do tempo. Esse risco cardiovascular independente associado à variabilidade ascendente dos triglicérides pode estar relacionado ao método de dosagem desses lipídios utilizado, que reflete os níveis de triglicérides presentes em todas as lipoproteínas circulantes, incluindo a apolipoproteína B-100 (apoB-100) e as LRT, como VLDL e remanescentes⁸³. Esse aspecto pode explicar o aumento do

risco aterosclerótico associado à elevação dos níveis de triglicérides, independentemente das concentrações de LDL.

Algumas limitações envolvendo as análises do índice TyG devem ser cuidadosamente consideradas: a utilização das medidas de triglicérides e glicemia obtidas exclusivamente no início do seguimento (baseline); os períodos médios de seguimento relativamente curtos (geralmente inferiores a cinco anos); a inexistência de uma estratificação padronizada para níveis elevados do índice TyG — diferentemente dos pontos de corte amplamente estabelecidos para triglicérides e glicemia de jejum isolados; a complexidade inerente ao seu cálculo; e o uso de métodos estatísticos que não contemplam a trajetória individual desse índice ao longo do tempo. Além disso, uma vez que a resistência insulínica constitui apenas um dos possíveis determinantes da variabilidade dos triglicérides, consideramos que o índice TyG pode não refletir o estresse metabólico de forma mais representativa do que os níveis de triglicérides em jejum isoladamente.

Perante a significativa proporção de pacientes diabéticos nesse estudo e a presença de relação fisiopatológica entre os níveis de triglicérides e resistência insulínica, uma análise foi desenvolvida tanto com ajuste para a presença de diabetes e níveis de HbA_{1c} quanto sem esse ajuste com o intuito de avaliar a importância dessas variáveis sobre a associação com eventos cardiovasculares encontrada. O aumento do risco cardiovascular permaneceu consistente em ambas as análises, sugerindo que uma maior variabilidade dos níveis de triglicérides pode indicar instabilidade metabólica mesmo na ausência de diabetes e independentemente dos níveis de HbA_{1c}.

A análise secundária, após estratificação dos pacientes de acordo com os níveis iniciais de triglicérides, forneceu achados interessantes. Indivíduos com triglicérides iniciais < 150 mg/dL que apresentaram maior variabilidade ao longo do tempo mostraram um aumento significativo no risco de eventos cardiovasculares, com HR de 1,49 (IC 95%, 1,00-1,93; P = 0,029), em comparação com aqueles com triglicérides iniciais ≥ 150 mg/dL, cujo HR foi de 1,15 (IC 95%, 0,99-1,39; P = 0,214), ambos os resultados obtidos após análises multivariadas. Esses achados indicam que a maior variabilidade dos triglicérides em pacientes com níveis previamente controlados associa-se a um risco cardiovascular aumentado, em comparação com a mesma magnitude de variabilidade (em termos absolutos, como uma mudança de 100 mg/dL) em indivíduos com triglicérides iniciais ≥ 150 mg/dL. Uma explicação plausível para esses resultados é que indivíduos com níveis de triglicérides já elevados tendem a apresentar uma variação proporcionalmente menor em comparação àqueles com níveis previamente normais. Por exemplo, um indivíduo com 100 mg/dL de triglicérides em um ano e 200 mg/dL no ano seguinte teve um aumento absoluto de 100 mg/dL; por outro lado, um indivíduo com triglicérides basais de 300 mg/dL que apresenta o mesmo aumento absoluto de 100 mg/dL demonstraria uma piora relativa menos expressiva (100% versus 33% de aumento, respectivamente). Adicionalmente, a maior incidência de eventos na população com triglicérides iniciais ≥ 150 mg/dL em comparação àqueles com triglicérides < 150 mg/dL (42,3% vs. 36,1%) reforça a importância prognóstica da avaliação do perfil metabólico basal dos pacientes. No entanto, essa abordagem não deve ser interpretada como a única forma de estudar fatores de risco na aterosclerose, uma vez que as trajetórias desses marcadores são muitas vezes

desconsideradas, embora possam revelar associações independentes com a ocorrência de eventos cardiovasculares. Além disso, a redução substancial no tamanho amostral ao se aplicar o modelo *joint* estratificado em dois grupos pode ter contribuído de forma significativa para a ausência de resultados mais robustos.

Finalmente, uma relação dose-resposta estatisticamente significativa em relação ao aumento da variabilidade ascendente dos níveis de triglicérides e sua associação com a maior ocorrência de eventos cardiovasculares ao longo do tempo foi observada na Figura 7. Este achado corrobora a hipótese de que quanto maior for a variação ascendente dos níveis desses lipídios, maior será o distúrbio na homeostase metabólica e consequentemente maior será o risco para a ocorrência de eventos clínicos.

6 Conclusão

Nesse estudo, a maior variabilidade ascendente dos níveis de triglicérides está independentemente associada a maior risco de eventos cardiovasculares durante seguimento de longo prazo em pacientes com DAC estável. Esses resultados permitem inferir que a maior variação dessas partículas ao longo do tempo pode representar instabilidade metabólica e esta, consequentemente, pode estar associada a aumento do risco cardiovascular.

7 Referências bibliográficas

1. Albrink M, Man E. Serum Triglycerides in Coronary Artery Disease. Trans Assoc Am Physicians. 1958;71:162-73.

2. Benfante R, Reed D, Maclean C, et al. Risk Factors in Middle Age That Predict Early and Late Onset of Coronary Heart Disease. *J Clin Epidemiol*. 1989; 42(2):95-104.
3. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943):626-35.
4. Kasai T, Miyauchi K, Yanagisawa N, et al. Mortality risk of triglyceride levels in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2013;99:22-9.
5. Criqui M, Heiss G, Cohn R, et al. Plasma Triglyceride Level and Mortality From Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 1993;328:1220-5.
6. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341(6):410-18.
7. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
8. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of Eicosapentaenoic Acid on Major Coronary Events in Hypercholesterolaemic Patients (JELIS): A Randomised Open-Label, Blinded Endpoint Analysis. *The Lancet*. 2007;369(9567):1090-8.
9. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-67.
10. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):11-22.
11. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine*. 2022;387:1923-34.
12. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013;34:1826-33.
13. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. *Circulation*. 1999;99:2901e2907.
14. Stitzel N, Stirrups K, Masca N, et al. Coding variation in ANGPTL4, LPL, and SVEP1 and the risk of coronary disease. *N Engl J Med*. 2016;374:1134e1144.
15. Bangalore S, Barnett MP. Cardiovascular Risk Factors: It's Time to Focus on Variability! *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(2):255-267.21
16. Klop B, Rego AT, Cabezas MC. Alcohol and plasma triglycerides. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(4):321-6.
17. Freeman DJ, Packard CJ. Smoking and Plasma Lipoprotein Metabolism. *Clinical Science*. 1995;89:332-42.
18. Taskinen MR, Nikkilä EA, Pelkonen R, et al. Plasma Lipoproteins, Lipolytic Enzymes, and Very Low Density Lipoprotein Triglyceride Turnover in

- Cushing's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1983;57(3):619-26.
19. Fabre B, Grosman H, Mazza O, et al. Relationship between cortisol, life events and metabolic syndrome in men. *Stress*. 2012;16(1):16-23.
 20. Stratakis CA, Chrousos GP. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995;771:1-18.
 21. Clark D, Nicholls SJ, St. John J, Elshazly MB, et al. Visit-to-visit cholesterol variability correlates with coronary atheroma progression and clinical outcomes. *European Heart Journal*. 2018;39(27):2551-8.
 22. Goldberg IJ, Robert HE, McPherson R. Triglycerides and Heart Disease: Still a Hypothesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:1716-25.
 23. Generoso G, Janovsky CCPS, Bittencourt MS. Triglycerides and triglycerid-rich lipoproteins in the development and progression of atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(2):109-16.
 24. Nelson DL, Cox M. Biossíntese de Lipídios. In: Nelson DL, Cox M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 6 ed. Artmed. 2014. p. 833-880.
 25. Pruneta-Deloche, V, Sassolas A, Dallinga-Thie GM, et al. Alteration in lipoprotein lipase activity bound to triglyceride-rich lipoproteins in the postprandial state in type 2 diabetes. *J Lipid Res*. 2004;45(5):859-65.
 26. Zemankova K, Makoveichuk E, Vlasakova Z, et al. Acute alcohol consumption downregulates lipoprotein lipase activity in vivo. *Metabolism*. 2015;64(11):1592-6.
 27. Kabagambe EK, Ordovas JM, Tsai MY, et al. Smoking, inflammatory patterns and postprandial hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):633-9.
 28. Wang YI, Passerini AG, Schulze J, et al. Endothelial inflammation correlates with subject triglycerides and waist size after a high-fat meal. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300:H784-H91.
 29. Tornvall P, Lundman P, Eriksson MJ, et al. Relation of Hypertriglyceridemia to Plasma Concentrations of Biochemical Markers of Inflammation and Endothelial Activation (C-Reactive Protein, Interleukin-6, Soluble Adhesion Molecules, von Willebrand Factor, and Endothelin-1). *The American Journal of Cardiology*. 2003;91.
 30. Eiselein L, Wilson DW, Lame MW, et al. Lipolysis products from triglyceride-rich lipoproteins increase endothelial permeability, perturb zonula occludens-1 and F-actin, and induce apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(6):H2745-H53.
 31. Bae JH, Bassenge E, Kim KB, et al. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis*. 2001;155:517-23.
 32. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943):626-35.
 33. Yla-Herttuala S, Lipton BA, Rosenfeld ME, et al. Macrophages and smooth muscle cells express lipoprotein lipase in human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:10143-7.
 34. Mamo JC, Proctor SD, Smith D. Retention of chylomicron remnants by arterial tissue; importance of an efficient clearance mechanism from plasma. *Atherosclerosis*. 1998;141(suppl 1):S63-S9.

35. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC Jr, et al. Lipoproteins of special significance in atherosclerosis. Insights provided by studies of type III hyperlipoproteinemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1985;454:209-21.
36. Wang L, Sapuri-Butti AR, Aung HH, et al. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis increases aggregation of endothelial cell membrane microdomains and produces reactive oxygen species. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(1):H237-44.
37. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2 Supl 1):1-76.
38. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCN A Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation.* 2019; 139(25):e1082-e143.
39. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019;pii:ehz455.
40. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:2292-333.
41. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, et al. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2018;103(8):3019-27.
42. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of Triglyceride Levels Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol After Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51(7):724-30.
43. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Hovingh K, et al. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events Among Patients Receiving Statin Therapy in the TNT Trial. *Circulation* 2018;138:770-81.
44. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary-Prevention Trial With Gemfibrozil In Middle-Aged Men With Dyslipidemia: Safety Of Treatment, Changes In Risk Factors, and Incidence Of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med.* 1987;317(20):1237-1245.
45. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. FIELD Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-98.
46. Alexander DD, Miller PE, Elswyk MEV, et al. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk. *Mayo Clin Proc* 2017;92(1):15-29.
47. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-12.
48. Budoff M. Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol* 2016;118:138-45.
49. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010;466 707e13.

50. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011;43:333-338.
51. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45:1345-52.
52. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2015;36:539-50.
53. Allara E, Morani G, Carter P, et al. Genetic Determinants of Lipids and Cardiovascular Disease Outcomes: A Wide-Angled Mendelian Randomization Investigation. *Circ Genom Precis Med* 2019;12:e002711.
54. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961;55:33-50.
55. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895-905.
56. Stevens S, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 354:i4098.
57. 3rd DC, Nicholls SJ, John JS, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Coronary Atheroma Progression, and Clinical Outcomes. *JAMA Cardiol*. 2019;4(5):437-43.
58. Bangalore S, Breazna A, Demicco D, et al. Visit-to-Visit Low-Density Lipoprotein Cholesterol Variability and Risk of Cardiovascular Outcomes: Insights from the TNT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1539-48.
59. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:1376-1414.
60. Hamm P, Shekelle RB, Stamler J. Large fluctuations in body weight during young adulthood and twenty-five-year risk of coronary death in men. *Am J Epidemiol* 1989; 129:312-318.
61. Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, et al. Body-weight fluctuations and outcomes in coronary disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1332-1340.
62. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015;38:2354-69.
63. Rezende PC, Hlatky MA, Hueb W, et al. Association of Longitudinal Values of Glycated Hemoglobin With Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes and Multivessel Coronary Artery Disease. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1919666.
64. Hinkle Jr LE, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation*. 1982;65(3):457-64.
65. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 2002;18(4):371-9.
66. Wulfsohn MS, Tsiatis AA. A joint model for survival and longitudinal data measured with error. *Biometrics*. 1997;53(1):330-39.

67. Rizopoulos D. JM: an R package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. *J Stat Softw.* 2010;35(9):1-33.
68. Rizopoulos D. Dynamic predictions and prospective accuracy in joint models for longitudinal and time-to event data. *Biometrics.* 2011;67(3):819-29.
69. Demacker PNM, Shadac RWB, Jansen RTP, et al. Intra-individual Variation of Serum Cholesterol, Triglycerides and High Density Lipoprotein Cholesterol in Normal Humans. *Atherosclerosis* 1982;45:259-66.
70. Mjøs OD, Rao SN, Bjørn L, et al. A Longitudinal Study of the Biological Variability of Plasma Lipoproteins in Healthy Young Adults. *Atherosclerosis.* 1979;34:75-81.
71. Hollister LE, Beckman WG, Baker M. Comparative variability of serum cholesterol and serum triglycerides. *The American journal of the medical sciences.* 1964;248(3):329-332.
72. Fiksdal A, Hanlin L, Kuras Y, et al. Associations between symptoms of depression and anxiety and cortisol responses to and recovery from acute stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;102:44-52.
73. Flygare O, Boberg J, Rück C, et al. Association of anxiety or depression with risk of recurrent cardiovascular events and death after myocardial infarction: A nationwide registry study. *Int J Cardiol.* 2023;381:120-7.
74. Floras JS. Epinephrine and the genesis of hypertension. *Hypertension.* 1992;19(1):1-18.
75. Rumantir MS, Jennings GL, Lambert GW, et al. The 'adrenaline hypothesis' of hypertension revisited: evidence for adrenaline release from the heart of patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 2000;18(6):717-23.
76. Paine NJ, Watkins LL, Blumenthal JA. Association of depressive and anxiety symptoms with 24-hour urinary catecholamines in individuals with untreated high blood pressure. *Psychosom Med.* 2015;77(2):136-44.
77. Koh SM, Chung SH, Yum YJ, et al. Comparison of the effects of triglyceride variability and exposure estimate on clinical prognosis in diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology* 2022;21(1):245.
78. Waters DD, Bangalore S, Fayyad R, DeMicco DA, Laskey R, Melamed S, et al. Visit-to-visit variability of lipid measurements as predictors of cardiovascular events. *Journal of Clinical Lipidology* 2018;12(2):356-66.
79. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;6(4):299-304.
80. Haring B, Schumacher H, Mancia G, et al. Triglyceride-glucose index, low-density lipoprotein levels, and cardiovascular outcomes in chronic stable cardiovascular disease: results from the ONTARGET and TRANSCEND trials. *European Journal of Preventive Cardiology* 2024;31:311-319.
81. Wang Y, Wang Y, Sun S, et al. Triglyceride-glucose index level and variability and outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: an observational cohort study. *Lipids in Health and Disease.* 2022;21(1):134.
82. Liu Y, Zhu B, Zhou W, et al. Triglyceride-glucose index as a marker of adverse cardiovascular prognosis in patients with coronary heart disease and hypertension. *Cardiovascular Diabetology* 2023;22(1).

83. Santos, RD. Complexity of triglyceride-rich lipoprotein remnant cholesterol with cardiovascular disease risk. *European Journal of Preventive Cardiology* 2023;30:1139-1141.