

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**LUIZ SÉRGIO FERNANDES DE CARVALHO**

**A LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDADE (HDL) ESTÁ ASSOCIADA À  
ATENUAÇÃO DA HIPERGLICEMIA DE ESTRESSE E AUMENTO DA  
SENSIBILIDADE E A SECREÇÃO DE INSULINA NA FASE AGUDA DO INFARTO  
DO MIOCÁRDIO**

**Brasília**

**2011**

**LUIZ SÉRGIO FERNANDES DE CARVALHO**

**A LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDADE (HDL) ESTÁ ASSOCIADA À  
ATENUAÇÃO DA HIPERGLICEMIA DE ESTRESSE E AUMENTO DA  
SENSIBILIDADE E A SECREÇÃO DE INSULINA NA FASE AGUDA DO INFARTO  
DO MIOCÁRDIO**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Ciências Médicas da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito.

Brasília

2011

**LUIZ SÉRGIO FERNANDES DE CARVALHO**

**A LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDADE (HDL) ESTÁ ASSOCIADA À  
ATENUAÇÃO DA HIPERGLICEMIA DE ESTRESSE E AUMENTO DA  
SENSIBILIDADE E A SECREÇÃO DE INSULINA NA FASE AGUDA DO INFARTO  
DO MIOCÁRDIO**

Esta dissertação foi julgada adequada à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas e aprovada em sua forma final pela banca de pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Brasília, 23 de Setembro de 2011.

---

Professor e orientador Andrei Carvalho Sposito, Dr.  
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

---

Prof. Leopoldo Luiz dos Santos Neto, Dr.  
Universidade de Brasília (UnB)

---

Prof. Francisco de Assis Rocha Neves, Dr.  
Universidade de Brasília (UnB)

---

Prof. Angélica Amato, Dra.  
Universidade de Brasília (UnB)

## AGRADECIMENTOS

A meus pais e irmãos, cujos valores me inspiram, minha eterna gratidão

A Rebeca, uma transformadora, uma emanção de amor

Ao professor Andrei, um grande amigo, muito mais que um orientador, um verdadeiro pai científico

Aos amigos e colegas da Coorte Brasília / *Brazilian Heart Study*, uma família única, um grupo fértil, um louvável berço de cientistas; a José Carlos Quinágua, Osório Rangel, Simone Santos, Wladimir Magalhães, Joalbo Andrade, Luiz Quágua, Maurício Daher, Ana Paula Rezende, Andrea Plácido, Audrey Tonet Furioso, Daniel Munhoz, Tiago Morato, Augusto Gurgel, Antônio Carlos Macedo, Riobaldo Cintra, Ana Laura Araújo, André Hideo Ono, Alison Alexandre, Bruno Alvarenga, Uelver Cintra, Natalie Camargo, Alexandre Anderson, André Japiassú, Luiza Pego da Silva, Guilherme F de Carvalho, Filipe A Moura, Juliana de Pina Araújo, Marco Antônio Freitas, Fernando Souza, Naiara Viúdes, Lauro Afonso Bogniotti, Rodrigo Eichler Lobo, Frank Venâncio, Lara Romero Pereira, Carolina da Silveira Alves, Mário Nóbrega, Foncieli Fontana, Prof Otávio T Nóbrega, Prof Francisco A R Neves, Prof Otavio Rizzi Coelho e Prof Eliana Cotta de Faria

A todos os amigos que, de perto ou de longe, dividiram angústias e alegrias, derrotas e vitórias, cada momento e cada dia

## RESUMO

**Introdução:** Durante o infarto do miocárdio (IM) uma diminuição transitória de ambos a sensibilidade e a secreção insulínica provocam hiperglicemia de estresse, cuja magnitude é diretamente proporcional à mortalidade. Em modelos celulares *in vitro* e em animais, o HDL tanto aumenta a captação periférica de glicose através da ativação da proteína quinase ativada pelo AMP (AMPK), como aumenta a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Apesar da plausibilidade biológica, em humanos o efeito do HDL sobre a homeostase da glicose permanece inexplorado.

**Método:** Pacientes consecutivos não-diabéticos admitidos nas primeiras 24h após IM com elevação do segmento ST (n=183) foram arrolados para esta investigação. Níveis plasmáticos de insulina. Glicose e peptídeo-C foram medidos nas primeiras 24h e no quinto dia após o IM. Clamps euglicêmicos hiperinsulinêmicos foram realizados nas primeiras 48h e no quinto dia, com o objetivo de validar no estresse agudo o indicador de sensibilidade à insulina (SI) HOMA2S. Os pacientes foram divididos em quartis para os níveis de HDL-C à admissão para as análises: Q1: <31, Q2: 31-38, Q3: 38-47 and Q4: >47 mg/dL.

**Resultados:** A SI estimada pelo HOMA2S correlacionou-se com a SI medida pelo clamp euglicêmico ( $r=0,73$ ;  $R^2=0,54$ ;  $p=0.0001$ ). Na admissão não houve diferença entre os quartis para os níveis plasmáticos de glicose, insulina, peptídeo C, HOMA2S, HOMA2B e *Disposition Index* (DI). Entre a admissão e o quinto dia, houve uma redução da glicemia mais intensa no grupo de maior HDL-C ( $1\pm 32$  vs.  $-13\pm 46$  vs.  $-19\pm 25$  vs.  $-27\pm 21$ ;  $p<0,001$ ; do primeiro ao último quartil de HDL-C, respectivamente). Em paralelo, houve redução dos níveis plasmáticos de insulina [ $-7,1(26)$  vs.  $-5,5(22)$  vs.  $-9,9(25)$  vs.  $-17,7(41)$ ;  $p<0,001$ ] e peptídeo C [ $0(3,6)$  vs.  $-1,2(3,4)$  vs.  $-1,7(3,0)$  vs.  $-2,4(3,8)$ ;  $p<0.001$ ], cuja magnitude foi inversamente proporcional aos níveis de HDL-C. Consistentemente, as variações entre a admissão e o quinto dia no HOMA2S [ $1(26)$  vs.  $7(32)$  vs.  $10(35)$  vs.  $15(36)$ ;  $p<0,001$ ], HOMA2B [ $-11(74)$  vs.  $16(93)$  vs.  $22(52)$  vs.  $24(84)$ ;  $p=0,01$ ] e DI [ $159(3681)$  vs.  $1104(4890)$  vs.  $2444(2800)$  vs.  $2447(3804)$ ;  $p<0.001$ ] também foram proporcionais aos níveis de HDL-C. Além disso, em um modelo de análise multivariada, o HDL-C foi positivo e independentemente associado com maior variação do DI ( $B=0.068$ ;  $\text{Exp}(B)=1.071$ ;  $p<0.001$ ).

**Conclusão:** Este estudo fornece a primeira evidência em humanos de que níveis plasmáticos elevados de HDL podem atenuar a hiperglicemia de estresse durante o IM através da aceleração da melhora na secreção de insulina e sensibilidade insulínica.

Palavras-chave: Lipoproteína de alta densidade; HDL; Sensibilidade à insulina; Secreção de insulina; Hiperglicemia de estresse; Estresse agudo; Infarto do Miocárdio.

## ABSTRACT

**Introduction:** During myocardial infarction (MI), a transient decrease of both insulin sensitivity and secretion triggers stress hyperglycemia which is followed by a substantial increase in mortality. Recent data indicate that HDL modulates insulin sensitivity and secretion. To date, however the role of HDL on stress hyperglycemia remains unknown. We explored the influence of HDL on stress hyperglycemia during acute phase of MI.

**Method:** Consecutive non-diabetic patients with ST-elevation MI (n=183) were selected from the Brasilia Heart Study for this investigation. Blood glucose and plasma insulin and C-peptide were measured in the first 24 hours and at the fifth day after MI onset. Euglycemic hyperinsulinemic clamps were performed in the first 48h and at fifth day in order to validate the insulin sensitivity (IS) index HOMA2S in acute stress. Patients were divided into HDL-C quartiles for the analyses (Q1:<31, Q2:31-38, Q3:38-47 and Q4:>47 mg/dL).

**Results:** IS estimated by HOMA2S strongly correlated with IS measured by euglycemic clamps ( $r=0,73$ ;  $R^2=0,54$ ;  $p=0.0001$ ). On admission, no difference was found between the quartiles in blood glucose ( $p=0.6$ ), plasma insulin ( $p=0.6$ ), plasma C-peptide ( $p=0.5$ ), HOMA2S ( $p=0.9$ ) and HOMA2B ( $p=1.0$ ). On the fifth day there was a reduction in blood glucose whose intensity was directly proportional to HDL-C quartile ( $-1\pm 32$ ,  $-13\pm 46$ ,  $-19\pm 25$ ,  $-27\pm 21$ ; respectively,  $p<0.001$ ). In parallel, there was a reduction in plasma insulin [ $-7.1(-25,1)$ ,  $-5.5(-22,-1)$ ,  $-9.9(-26,-1)$ ,  $-17.7(-32,-9)$ ; respectively,  $p<0.001$ ] and C-peptide [ $0(-3,1)$ ,  $-1.2(-3,1)$ ,  $-1.7(-3,0)$ ,  $-2.4(-4,0)$ ; respectively,  $p<0.001$ ] whose magnitude was inversely proportional to HDL-C quartile. Consistently, the change in HOMA2S [ $1(-11,15)$ ,  $7(-15,17)$ ,  $10(-5,30)$ ,  $15(-8,28)$ ; respectively,  $p<0.001$ ] and HOMA2B [ $-11(-43,31)$ ,  $16(-45,48)$ ,  $22(-8,44)$ ,  $24(-23,61)$ ; respectively,  $p=0.01$ ] and Disposition Index (DI) [ $159(-1693,1988)$ ,  $1104(-1561,3329)$ ,  $2444(1099,3899)$ ,  $2447(1052,4856)$ ; respectively,  $p<0.001$ ] were also proportional to HDL-C quartiles. Furthermore, in a multivariate analysis model, HDL-C levels were positively and independently associated with a higher change in DI ( $B=0.068$ ;  $\text{Exp}(B)=1.071$ ;  $p<0.001$ ).

**Conclusion:** This study provides the first evidence that patients with higher HDL plasma levels may be more protected against stress hyperglycemia during MI via acceleration of the improvement in insulin secretion and sensitivity.

**Keywords:** High density lipoprotein; HDL; Insulin sensitivity; Insulin secretion; Stress hyperglycemia; Acute stress; Myocardial infarction.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>1.1.1</b>	<b>O HDL e o Risco Residual</b>	<b>11</b>
1.2	HDL EM PROCESSOS INFLAMATÓRIOS AGUDOS E NA FASE AGUDA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO	12
1.3	A FASE AGUDA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO E A HIPERGLICEMIA DE ESTRESSE	15
<b>1.3.1</b>	<b>HDL na hiperglicemia de estresse?</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE ASPECTOS RELEVANTES À TESE</b>	<b>17</b>
2.1	FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DO HDL E SEU PAPEL NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	17
<b>2.1.1</b>	<b>Transporte Reverso de Colesterol e Remodelamento Intravascular do HDL</b>	<b>17</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Ações Antioxidantes do HDL</b>	<b>21</b>
<b>2.1.3</b>	<b>Ações Antiinflamatórias do HDL – da Fisiologia ao Estresse Agudo</b>	<b>22</b>
<b>2.1.4</b>	<b>O Papel do HDL sobre a Função do Endotélio Vascular</b>	<b>23</b>
<b>2.1.5</b>	<b>Ações não-clássicas do HDL: Aumento da sensibilidade e secreção de insulina</b>	<b>25</b>
2.1.5.1	HDL e sensibilidade à insulina	25
2.1.5.2	HDL e secreção de insulina	26
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>27</b>
3.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	27
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	27
<b>4</b>	<b>MÉTODO</b>	<b>28</b>
4.1	CASUÍSTICA	28
4.2	COMITÊ DE ÉTICA E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO	29
4.3	DELINEAMENTO DO ESTUDO	29
<b>4.3.1</b>	<b>Análises Bioquímicas</b>	<b>30</b>
<b>4.3.2</b>	<b>Cálculos para os modelos de homeostase da glicose</b>	<b>31</b>
4.4	CLAMP EUGLICÊMICO HIPERINSULINÊMICO	31
<b>4.4.1</b>	<b>Preparo dos pacientes e materiais</b>	<b>31</b>
<b>4.4.2</b>	<b>Preparo e Infusão da solução de insulina regular</b>	<b>32</b>
<b>4.4.3</b>	<b>Procedimento</b>	<b>33</b>

4.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....	34
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E VARIAÇÃO NOS LIPÍDEOS PLASMÁTICOS	36
5.2 VALIDAÇÃO DO HOMA2S DURANTE O INFARTO DO MIOCÁRDIO.....	39
5.3 VARIAÇÕES NA HOMEOSTASE DA GLICOSE NO INFARTO DO MIOCÁRDIO	40
5.4 ANÁLISES MULTIVARIADAS .....	42
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>44</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>48</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>57</b>
<b>ANEXO A – CARTA DE ACEITE PARA PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO</b> <b>ATHEROSCLEROSIS .....</b>	<b>58</b>
<b>ANEXO B – FOLHA DE ROSTO DO MANUSCRITO ACEITO PARA PU-</b> <b>BLICAÇÃO.....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXO C – PARECER FAVORÁVEL DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA</b> <b>SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL .....</b>	<b>60</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são as mais frequentes causas de óbito não apenas no mundo desenvolvido, mas também no Brasil e noutros países em desenvolvimento (Santos, Timerman *et al.*, 2009). Compõem cerca de 30% de todas as causas de óbito no mundo (WHO, 2004) e 65% dos óbitos em indivíduos entre 30 e 69 anos de idade no Brasil (DATASUS, 2005). Além disso, a doença cardíaca isquêmica e a doença cerebrovascular representam 21% de todas as causas de morte e se encontram em plena ascensão (WHO, 2004). Seguindo a mesma tendência, o infarto do miocárdio (IM) é hoje uma das mais frequentes causas de óbito e a maior causa de morte súbita (De Godoy, De Lucena *et al.*, 2007).

Embora a incidência de IM esteja em plena ascensão, estudos epidemiológicos têm mostrado, entretanto, uma queda em sua letalidade intra-hospitalar (Piegas, Avezum *et al.*, 2003; Coppieters, Collart *et al.*, 2011). Em 1980, o óbito na fase aguda e subaguda ocorria em torno de 21-30% dos pacientes com IM. No ano 2000, já se podia verificar uma redução drástica na letalidade, alcançando níveis tão baixos quanto 5 a 12% (Piegas, Avezum *et al.*, 2003; Coppieters, Collart *et al.*, 2011). A relevante queda observada na letalidade intra-hospitalar foi conquistada em grande parte por admissões hospitalares mais precoces e pela adoção de práticas como reperfusão com agentes trombolíticos e com angioplastia, além do uso de antiplaquetários em pacientes com IM (Coppieters, Collart *et al.*, 2011).

Apesar dos grandes avanços nas estratégias terapêuticas, pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA), em particular aqueles acometidos por IM, permanecem sob elevado risco de eventos cardiovasculares. O risco de morte cardiovascular ou recorrência do evento no primeiro ano após um episódio de síndrome coronariana aguda é de cerca de 10% (Yusuf, Zhao *et al.*, 2001), ou seja, 20 vezes maior que pacientes de baixo risco e até 5-7 vezes maior que pacientes de alto risco pelos escores de risco tradicionais (Ajani e Ford, 2006; Ridker, Genest *et al.*). Em doentes crônicos, mesmo pacientes que se encontram dentro da meta para a lipoproteína de alta densidade (LDL) e com adequado controle de outros fatores de risco, como glicemia e pressão arterial, a redução máxima do risco é de 40% (Baigent, Blackwell *et al.*, 2010), o que ainda permite um risco residual de pelo menos 60%.

Já em pacientes na fase aguda do IM e nas SCA, o risco residual parece ter impacto ainda maior. Mesmo quando se usa dupla inibição plaquetária, com o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e ticagrelor em pacientes tratados por angioplastia primária (James, Roe

*et al.*, 2011), e com a redução do LDL pelo uso de estatinas (Waters, Schwartz *et al.*, 2002; Kinlay, Schwartz *et al.*, 2003) o risco residual permanece superior a 8% em 1 ano. A persistência de elevados índices de mortalidade e recorrência de eventos após o IM sinaliza a existência de outros possíveis fatores que, até o momento, não receberam abordagem adequada para este contexto.

### 1.1.1 O HDL e o Risco Residual

Nos últimos anos, tem-se procurado alternativas para a redução do risco residual e uma das mais promissoras perspectivas está no aumento dos níveis de HDL colesterol (Barter, Gotto *et al.*, 2007; Barter, Caulfield *et al.*, 2007; Schwartz, Olsson *et al.*, 2009; Natarajan, Ray *et al.*, 2010). Há mais de 50 anos surgiram as primeiras documentações em estudos caso-controle de que pacientes com IM apresentavam menores níveis de colesterol HDL que indivíduos saudáveis. Mas levou diversas décadas para que as propriedades atero-protetivas do HDL ganhassem popularidade (Nicholls e Nissen, 2005). Na década de 70, o estudo de *Framingham* mostrou que o HDL era a variável bioquímica mais fortemente associada ao risco cardiovascular (Asztalos, Cupples *et al.*, 2004). Posteriormente, diversos estudos clínicos prospectivos, incluindo: *US Physicians Health Study*, o estudo *Prospective Cardiovascular Munster* (PROCAM), e o estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) confirmaram a observação de que baixos níveis de HDL colesterol constituem um fator de risco independente para doença arterial coronariana tanto em diabéticos, como em indivíduos não-diabéticos com e sem história de doença arterial coronariana (Maron, 2000; Sharrett, Ballantyne *et al.*, 2001; Gotto e Brinton, 2004). Além disso, naqueles pacientes com DAC em uso de altas doses de estatinas e níveis de colesterol LDL tão baixos quanto 70 mg/dL, os níveis de HDL permaneciam fortes preditores do risco cardiovascular, de acordo com uma subanálise do estudo *Treating to New Targets* (TNT) (Barter, Gotto *et al.*, 2007).

Em uma análise ecológica com quase 137.000 pacientes norte-americanos, foi observada uma tendência de decréscimo dos níveis médios de HDL de 43 mg/dL em 2000-2001 para 38-39 mg/dL em 2005-2006 (Sachdeva, Cannon *et al.*, 2009). Os níveis de HDL têm se mostrado forte preditor de eventos cardiovasculares também em pacientes após síndromes coronarianas agudas (SCA) (Olsson, Schwartz *et al.*, 2005). Na verdade, o achado

de baixos níveis de HDL colesterol em pacientes com SCA é extensamente comum. Usando como base níveis de HDL adotados como limítrofes pelas diretrizes da SBC (Sposito, Caramelli *et al.*, 2007) e da AHA/ACC (Greenland, Alpert *et al.*, 2010) (abaixo de 40 mg/dL para homens e 45 mg/dL para mulheres), aproximadamente metade dos pacientes com SCA apresentam baixos níveis de HDL colesterol (Olsson, Schwartz *et al.*, 2005; Wolfram, Brewer *et al.*, 2006). Estes achados epidemiológicos tornam razoável imaginar que os níveis de HDL possam ser significativos na determinação do risco cardiovascular em pacientes após SCA.

## 1.2 HDL EM PROCESSOS INFLAMATÓRIOS AGUDOS E NA FASE AGUDA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO

O HDL desempenha diversas funções desde o transporte de colesterol e redução do estresse oxidativo até a neutralização de toxinas durante processos infecciosos (Barlage, Gnewuch *et al.*, 2009; Grion, Cardoso *et al.*, 2010). A lipoproteína apresenta um elevado potencial em carrear produtos tóxicos, como moléculas oxidadas de prostaglandinas (Proudfoot, Barden *et al.*, 2009) e lipopolissacarídeos (LPS) (Barlage, Gnewuch *et al.*, 2009; Grion, Cardoso *et al.*, 2010), representando uma relevante via de defesa contra agentes agressores endógenos e exógenos.

Em modelos animais (Li, Dong *et al.*, 2008) e em humanos (Grion, Cardoso *et al.*, 2010), o HDL se mostrou não apenas um potente agente antiinflamatório, antioxidante e anti-infeccioso, mas também um importante marcador prognóstico em estados inflamatórios agudos [para revisão mais detalhada das ações fisiológicas do HDL, vide Capítulo 2 – Revisão de Aspectos Relevantes à Tese]. Em humanos durante a sepse, por exemplo, níveis mais baixos de HDL no início do processo estão associados a maior morbimortalidade em curto e longo prazo (Grion, Cardoso *et al.*, 2010). Em termos mecanísticos, um conjunto de proteínas constituintes do HDL, tais como a apolipoproteína A-I (apoA-I), apoC-I e apoE, apresentam elevada capacidade imunomoduladora (Barlage, Gnewuch *et al.*, 2009), participando da neutralização de LPS (Li, Dong *et al.*, 2008), da ativação da fagocitose por macrófagos e redução dos níveis de citocinas e fatores pró-inflamatórios (Barlage, Gnewuch *et al.*, 2009). Tal observação é consistente também com outros modelos de estresse inflamatório agudo, como nas SCA e no IM.

Uma forte associação inversa entre os níveis de HDL e a recorrência de eventos cardiovasculares após um primeiro episódio de SCA foi constatada em diversas publicações (Nissen, Tsunoda *et al.*, 2003; Olsson, Schwartz *et al.*, 2005; Barter, Gotto *et al.*, 2007; Quintao e Cazita, 2009). No estudo clínico *Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering* (MIRACL), pacientes com síndromes coronarianas agudas foram tratados com 80mg de atorvastatina ou placebo com o objetivo de avaliar a relação entre os níveis de lipoproteínas à admissão e desfechos clínicos relevantes após 16 semanas. Os níveis de colesterol LDL na admissão e após 6 e 16 semanas não foram associados a desfechos clínicos. Enquanto isso, baixo HDL na admissão foi fortemente associado a desfechos clínicos, sendo que para cada 1 mg/dL de HDL colesterol a mais na admissão foi observada redução de 1,4% no risco relativo (Olsson, Schwartz *et al.*, 2005). Resultados semelhantes foram observados também em análises *posthoc*, como no estudo *Treating to New Targets* (TNT) (Barter, Gotto *et al.*, 2007).

Diante do ainda baixo nível de evidência suscitado por tais estudos, estratégias de aumento dos níveis de HDL ou de certos componentes da lipoproteína na fase aguda do IM têm sido buscadas. Como exemplo, foi demonstrada significativa regressão de placas, medidas por ultrassom intracoronário, em pacientes na fase aguda do IM tratados com a infusão de apoA-I Milano, uma variante genética de apoA-I com maior poder antioxidante e antiinflamatório que a apolipoproteína nativa (Nissen, Tsunoda *et al.*, 2003). Outras estratégias de aumento do HDL, como o uso de niacina e de inibidores da *Cholesteryl Ester Transfer Protein* (CETP) (Schwartz, Olsson *et al.*, 2009) na fase aguda do IM vem sendo procuradas e, nos próximos anos, dados clínicos mais conclusivos estarão disponíveis para o papel do HDL no estresse agudo nas SCA e no IM.

Apesar de, por um lado, estudos clínicos apontarem que baixos níveis de HDL durante o período de estresse estão associados a um pior prognóstico, evidências recentes indicam, por outro lado, que esta associação parece depender de certos fatores, como a magnitude da ativação inflamatória no estresse e fatores capazes de modificar a estrutura e função do HDL no estresse (Van Lenten, Hama *et al.*, 1995; Ansell, Navab *et al.*, 2003; Corsetti, Ryan *et al.*, 2010). Na verdade, durante a resposta ao estresse agudo, a composição protéica das partículas de HDL se modifica drasticamente. O estresse agudo leva ao aumento de proteínas pró-inflamatórias como o amilóide A sérico (SAA) e a ceruloplasmina (Van Lenten, Hama *et al.*, 1995), e à redução de proteínas antiinflamatórias, como a paraoxonase 1 (PON-1) no *core* proteico do HDL (Davidson, Silva *et al.*, 2009).

Em termos funcionais, diversas enzimas componentes do HDL sofrem influências que reduzem suas funções, levando à inibição das atividades protetoras da HDL (Van Lenten, Hama *et al.*, 1995; Kontush, Chantepie *et al.*, 2003; Davidson, Silva *et al.*, 2009). Na verdade os diversos compartimentos funcionais clássicos da HDL (compartimento de atividades antiinflamatórias, antioxidantes, vasodilatadoras e da promoção do efluxo de colesterol) parecem sofrer influências distintas pelo estado de estresse inflamatório agudo. Enquanto as atividades antioxidantes, antiinflamatórias e o efeito vasodilatador da HDL aparentemente são completamente perdidos durante o estresse agudo (Besler, Heinrich *et al.*, 2011), a capacidade de efluxo de colesterol é apenas parcialmente afetada (Khera, Cuchel *et al.*, 2011). Ao menos no estresse crônico, o HDL é enriquecido por triglicérides e passa por aumento no catabolismo e redução na atividade de apoA-I, o que prejudica o transporte reverso de colesterol e a captação hepática do colesterol via *Scavenger Receptor-BI* (Natarajan, Ray *et al.*, 2010). Ao mesmo tempo, ocorre aumento na captação de colesterol por macrófagos e monócitos mediado por HDL e outras lipoproteínas (Artl, Marsche *et al.*, 2000). Em conjunto, estas alterações levam à inversão do transporte de colesterol mediado pelo HDL, passando de hepatócitos em direção aos macrófagos, e redirecionando o colesterol para as células do sistema imune durante a inflamação (Kontush e Chapman, 2006).

Estudos *in vivo* e *in vitro* verificaram que o HDL pode até mesmo passar a apresentar um comportamento pró-inflamatório durante o estresse agudo, ao menos quando induzido por lipopolissacarídeo (LPS) (Van Lenten, Hama *et al.*, 1995). De forma concordante, evidências recentes apontam que pacientes com DAC manifesta, com elevados níveis de HDL e de proteína C reativa (PCR) representam o subgrupo de maior risco para recorrência de eventos, enquanto aqueles com HDL elevado e baixa atividade inflamatória representavam o subgrupo de menor risco (Corsetti, Ryan *et al.*, 2010). Com estas observações, temos um cenário onde a atividade inflamatória representa um fator modificador da função do HDL, tornando-o disfuncional ou mesmo um fator pró-aterogênico. No entanto, ainda restam muitas dúvidas quanto à função do HDL no contexto da resposta aguda no pós-infarto do miocárdio. Não se sabe, por exemplo, se as alterações morfofuncionais do HDL no estresse agudo seriam capazes de reduzir também outros subgrupos de funções da lipoproteína, como as recentemente descritas ações sobre o aumento na sensibilidade e secreção de insulina [para revisão mais detalhada das ações não-clássicas do HDL, vide Capítulo 2.1.5 – Revisão de Aspectos Relevantes à Tese].

### 1.3 A FASE AGUDA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO E A HIPERGLICEMIA DE ESTRESSE

Evidências robustas demonstraram que a hiperglicemia de estresse durante o IM é um forte preditor de mortalidade no curto e longo prazo (Malmberg, Ryden *et al.*, 1995; Sabatine, Morrow *et al.*, 2002; Marfella, Siniscalchi *et al.*, 2003; Falciglia, 2007; Goyal, Mehta *et al.*, 2009; Marfella, Di Filippo *et al.*, 2009). Análises *posthoc* do estudo CREATE-ECLA (n=20.200) demonstraram aumento da mortalidade precoce (até 30 dias após o IM) da ordem de 10% para cada 18 mg/dL de glicemia acima de 144 mg/dL, independente de história de diabetes mellitus (Goyal, Mehta *et al.*, 2009). Em outro estudo, foi observado que pacientes hiperglicêmicos (glicemia maior que 140 mg/dL) na fase aguda do IM apresentam maior zona de infarto, menor fração de ejeção e níveis mais elevados de creatina quinase-MB e troponina, além de maior expressão de citocinas e outros marcadores pró-inflamatórios que pacientes normoglicêmicos (Marfella, Di Filippo *et al.*, 2009). Além disso, por haver redução da mortalidade em pacientes hiperglicêmicos tratados com insulina, sugere-se um papel causal para os níveis plasmáticos de glicose sobre o prognóstico clínico no IM (Malmberg, Ryden *et al.*, 1995; Dandona, Chaudhuri *et al.*, 2009; Marfella, Di Filippo *et al.*, 2009).

Na fase aguda do IM, o estresse metabólico, em particular com a ativação do sistema simpático adrenérgico e aumento dos níveis de catecolaminas e cortisol, leva a redução transitória da sensibilidade à insulina e uma incapacidade de compensar a hiperglicemia resultante com uma secreção de insulina adequada (Falciglia, 2007; Goyal, Mehta *et al.*, 2009). O aumento agudo da glicemia além de ser conseqüência da elevada atividade inflamatória no período após o IM, também exacerba a inflamação e está associada ao aumento no estresse oxidativo e trombogênese (Esposito, Nappo *et al.*, 2002; Marfella, Siniscalchi *et al.*, 2003; Sheu, Ho *et al.*, 2005; Timmer, Ottervanger *et al.*, 2005).

A presença de hiperglicemia durante o estresse é determinada por um desequilíbrio entre a produção hepática de glicose, a redução na sensibilidade à insulina e a incapacidade de compensar tais eventos com aumento da secreção de insulina (Falciglia, 2007). Dessa forma, fatores que afetem qualquer um desses mecanismos são possíveis candidatos a modular a hiperglicemia de estresse. Apesar de estar bem caracterizada a relação entre hiperglicemia de estresse e prognóstico no IM, existe baixa correlação entre os níveis de

catecolaminas e cortisol e a magnitude da hiperglicemia. Essa observação sugere que outros fatores, ainda não abordados, possam modular a hiperglicemia de estresse.

### **1.3.1 HDL na hiperglicemia de estresse?**

Apesar do papel bem estabelecido do HDL sobre o transporte reverso e modulação da inflamação e estresse oxidativo, evidências recentes indicam mecanismos possíveis para modulação da homeostase da glicose pelo HDL. Conforme detalhado no Capítulo 2.1.5 (Revisão de Aspectos Relevantes à Tese – Ações não-clássicas do HDL), em modelos celulares, foi demonstrado que o HDL aumenta a captação periférica de glicose via ativação da *AMP-activated protein kinase* (AMPK) em células musculares (Han, Lai *et al.*, 2007; Drew, Duffy *et al.*, 2009) e aumenta a secreção de insulina por células  $\beta$  pancreáticas (Abderrahmani, Niederhauser *et al.*, 2007; Brunham, Kruit *et al.*, 2007; Fryirs, Barter *et al.*, 2010).

Apesar de haver plausibilidade para a influência do HDL sobre a homeostase da glicose no estresse, inexistem estudos com humanos para confirmar esta hipótese. Nesse contexto, o presente trabalho foi concebido para estudar em pacientes durante a fase aguda do IM a associação entre os níveis plasmáticos de HDL e a variação da sensibilidade e secreção de insulina.

## 2 REVISÃO DE ASPECTOS RELEVANTES À TESE

### 2.1 FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DO HDL E SEU PAPEL NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

O HDL apresenta ações bem descritas sobre diversos mecanismos protetores contra a aterosclerose. Entre exemplos clássicos encontramos o transporte reverso de colesterol (Rader, 2006); a redução da oxidação do LDL (Kontush e Chapman, 2010); o carregamento de marcadores do estresse oxidativo, como a prostaglandina 8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  (isoprostana-F<sub>2</sub> $\alpha$ ) (Proudfoot, Barden *et al.*, 2009); efeito antiinflamatório (Natarajan, Ray *et al.*, 2010); vasodilatação (Sorrentino, Besler *et al.*, 2010); e atividade anti-infecciosa (Grion, Cardoso *et al.*, 2010). Tais mecanismos dependem de uma rede intrincada de interações entre proteínas e lipídios que compõem o HDL e fazem parte do processo fisiológico de remodelamento da lipoproteína desde seu nascimento até seu catabolismo. Estes processos e funções do HDL serão detalhados a seguir.

#### 2.1.1 Transporte Reverso de Colesterol e Remodelamento Intravascular do HDL

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) são uma família de partículas heterogêneas que variam de tamanho, densidade e composição química. Tal diversidade é resultado de sua síntese e catabolismo, assim como do remodelamento intravascular contínuo pela ação de enzimas e de proteínas de transporte (Lewis e Rader, 2005; Navab, Reddy *et al.*, 2009). A função principal da HDL parece ser a remoção do excesso de colesterol livre da periferia, a condução ao fígado e excreção pela bile, o que é conhecido como transporte reverso de colesterol (Lewis e Rader, 2005; Khera, Cuchel *et al.*, 2011). O transporte reverso representa um dos eixos centrais para a redução do conteúdo de colesterol de macrófagos e placas ateroscleróticas (Rader, 2006). Recentemente, em estudo de Khera *et al.*, a capacidade de efluxo de colesterol por macrófagos apresentou uma forte associação inversa com a

espessura médio-intimal da carótida e o risco de doença coronariana, de maneira independente dos níveis plasmáticos de HDL colesterol (Khera, Cuchel *et al.*, 2011).

As partículas de HDL são originadas no fígado e no intestino a partir de um complexo fosfolípido-apolipoproteína conhecido como HDL-nascente. A apolipoproteína A-I (apoA-I) constitui 70% da estrutura do HDL e representa sua principal proteína (Kontush, Chantepie *et al.*, 2003). Enquanto virtualmente todas as partículas de HDL contêm apoA-I, apenas algumas apresentam apoA-II que, quando presente perfaz cerca de 20% do conteúdo protéico da lipoproteína.

Adiante, para se tornar uma partícula madura, o HDL necessitará passar por processos de aquisição extracelular de lipídios, em sua maioria ésteres de colesterol, fosfolípidos e esfingomiélin, o que favorece a associação de complexos enzimáticos na estrutura do HDL (Kontush e Chapman, 2010). A aquisição seqüencial de lipídios e outros componentes não ocorrem em um único sentido e esse fato determinará a coexistência de partículas de HDL com composições, densidades e tamanhos variados: HDL2b, HDL2a, HDL3a, HDL3b e HDL3c (Blanche, Gong *et al.*, 1981; Williams, Krauss *et al.*, 1992).

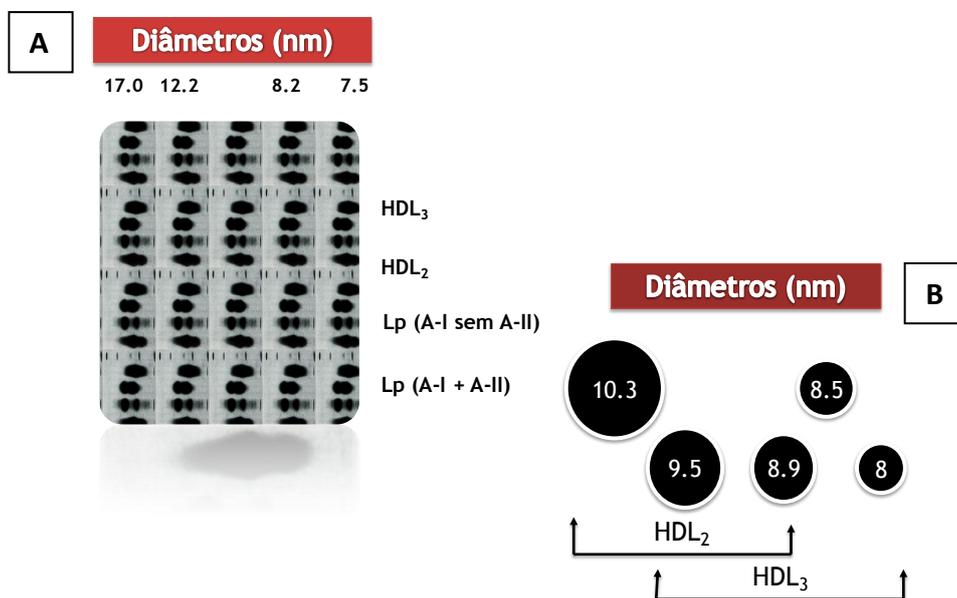


Figura 1. Fenótipos de HDL

A. Caracterização do HDL humano por eletroforese em gel de gradiente; B. Desenho esquemático que representa a heterogeneidade morfológica das partículas de HDL.

Adaptado a partir de: Blanche, P. J. et al. *Biochim Biophys Acta*, v. 665, n.3, Sep 24, p. 408-19. 1981.

Desde que é secretado na corrente sanguínea, o HDL-nascente capta colesterol livre após a ligação entre apoA-I e o receptor *ATP Binding Cassette-A1* (ABC-A1) de células

periféricas, permitindo o transporte reverso de colesterol. Este mecanismo permite o retorno ao fígado de excessos de colesterol presentes nas células, incluindo células do endotélio vascular e macrófagos, o que potencialmente afeta a aterogênese. Na verdade, a superexpressão de apoA-I em ratos aumenta os níveis de HDL e promove regressão da aterosclerose (Rubin, Krauss *et al.*, 1991; Tangirala, Tsukamoto *et al.*, 1999; Rader, 2006).

Ao mesmo tempo, as partículas de HDL também são enriquecidas com fosfolípidos derivados de outras lipoproteínas, em especial VLDL, por ação da *Phospholipid Transfer Protein* (PLTP) (Nunes, Quintao *et al.*, 2001; Quintao e Cazita, 2009). O aumento do conteúdo de fosfolípidos, e conseqüentemente da relação fosfolípido/esfingomielina, torna a superfície mais fluida e menos rígida (Kontush e Chapman, 2010), permitindo um aumento na eficiência do transporte reverso de colesterol (Nunes, Quintao *et al.*, 2001).

O desenvolvimento do HDL maduro depende não apenas da aquisição de colesterol, mas também de sua esterificação e da formação de partículas de HDL com um núcleo lipídico e hidrofílico (Asztalos, Schaefer *et al.*, 2007). Nesse ponto uma das enzimas associadas ao HDL, a lecitina:colesterol aciltransferase (LCAT) catalisa a transferência de ácidos graxos dos fosfolípidos para o colesterol, esterificando-o e promovendo a formação de partículas de HDL ricas em ésteres de colesterol (EC) (Navab, Reddy *et al.*, 2009). A formação dos complexos HDL-EC é um ponto crítico no metabolismo do HDL. A deficiência de LCAT em humanos reduz intensamente os níveis de HDL colesterol e leva a um rápido catabolismo de apoA-I (Asztalos, Schaefer *et al.*, 2007). A ação da LCAT transformará a isoforma HDL3, uma partícula pequena, densa e pobre em ésteres de colesterol, em HDL2, uma isoforma madura, de maior tamanho, com alto conteúdo de ésteres de colesterol (Kontush e Chapman, 2006).

O ciclo reverso de colesterol pode se completar quando as partículas de HDL2 são captadas pelos receptores hepáticos *Scavenger Receptor-B1* (SR-B1), que removem seu conteúdo de colesterol e iniciando o processo de excreção dos ésteres de colesterol pela bile (Rader, 2006). Por outro lado, os ésteres de colesterol podem também ser transferidos para outras lipoproteínas pela ação da *Cholesteryl Ester Transfer Protein* (CETP). Por ação dessa enzima, o colesterol da HDL é trocado por triglicerídeos (TG) de lipoproteínas que contêm a apolipoproteína B (apoB), como LDL e VLDL (Lewis e Rader, 2005; Rader, 2006). Esse processo reduz o conteúdo de colesterol e a área de superfície das HDL e induz ao aumento no catabolismo de apoA-I (Lewis e Rader, 2005; Rader, 2006). Tanto quanto 70% da variabilidade no catabolismo de apoA-I pode ser atribuído à modificações no tamanho das partículas de HDL durante seu remodelamento intravascular (Brinton, Eisenberg *et al.*, 1994).

De maneira consistente, a inibição da CETP aumenta tanto o tamanho das partículas de HDL como reduz o catabolismo de apoA-I (Brousseau, Diffenderfer *et al.*, 2005).

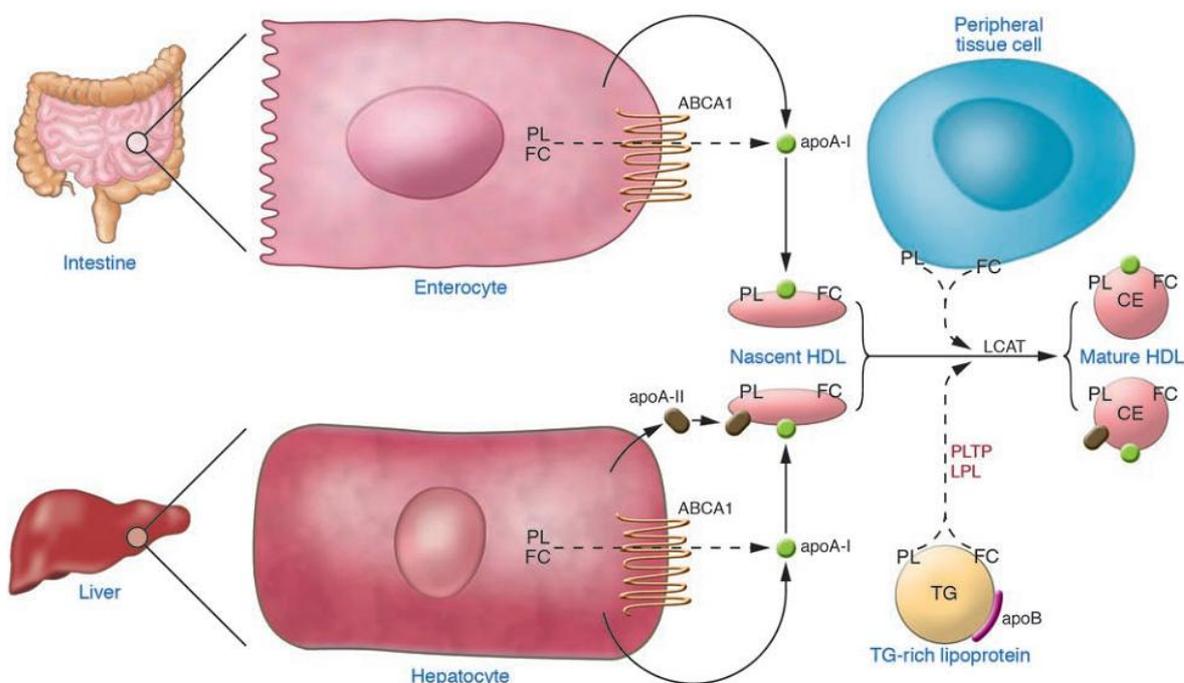


Figura 2. Biossíntese do HDL

Enterócitos e hepatócitos sintetizam apoA-I, que é secretado como partícula pobre em lipídeos e imediatamente recruta fosfolípidos (PL) e colesterol livre (FC) via ABCA1, formando o HDL nascente. O HDL nascente adquire mais lipídeos a partir de tecidos periféricos e de outras lipoproteínas. A LCAT esterifica o colesterol livre, formando o HDL maduro. O fígado também produz apoA-II, que resulta em uma subclasse de HDL contendo tanto apoA-I como apoA-II.

Extraído de: Rader. *J Clin Invest*, v. 116, n.12, Dec, p. 3090-3100. 2006.

Mas a indução do catabolismo de apoA-I não depende apenas da ação da CETP. Um dos mecanismos principais para a transformação de HDL2 novamente em HDL3, mas também para a indução da degradação de apoA-I consiste da ação da lipase hepática (LH) (Lewis e Rader, 2005). A LH se concentra nos sinusóides hepáticos e tem a habilidade de hidrolisar fosfolípidos e triglicérides do HDL, reduzindo o tamanho da partícula e tornando-a mais densa (Cazita, Barbeiro *et al.*, 2008). A ação da LH é fortemente dependente do enriquecimento prévio do HDL com triglicérides, o que é comum em estados de hipertrigliceridemia e resistência à insulina (Rader, 2006).

### 2.1.2 Ações Antioxidantes do HDL

O HDL reduz significativamente as modificações oxidativas da LDL, que são consideradas o principal evento de iniciação da aterosclerose (Chisolm e Steinberg, 2000). O HDL pode inibir a oxidação da LDL quando causada por íons de metais de transição e prevenir a formação de peróxidos lipídicos pela 12-lipoxigenase (Kontush, Chantepie *et al.*, 2003). Ao mesmo tempo, o HDL também permite o transporte de alguns produtos de oxidação da LDL como lisofosfatidilcolina e peróxidos lipídicos (Huang, Huang *et al.*, 1998).

Os mecanismos de inibição da oxidação da LDL pelo HDL podem ser atribuídos a três fatores: i) ao seu conteúdo de antioxidante ( $\alpha$ -tocoferol, licopeno, estrógenos); ii) às propriedades antioxidantes da apoA-I e apoA-II; iii) à presença de paraoxonase (PON), uma enzima que catalisa a hidrólise de ácidos carboxílicos aromáticos e compostos organofosforados (Mackness, Arrol *et al.*, 1993; Durrington, Mackness *et al.*, 2001).

A PON apresenta 3 isoformas ativas (PON1, PON2 e PON3) e também catalisa a quebra de fosfolipídios oxidados na LDL, os quais estimulam a produção de citocinas e induzem a adesão de monócitos na superfície de células endoteliais (Kontush, Chantepie *et al.*, 2003). Além disso, diminui o conteúdo de peróxidos lipídicos em artérias coronárias humanas e lesões da carótida (Durrington, Mackness *et al.*, 2001).

O estresse oxidativo constitui elemento central na formação e deposição de partículas oxidadas da lipoproteína de baixa densidade (LDLox) na íntima arterial e contribui para a perpetuação da resposta inflamatória na placa aterosclerótica (Stocker e Keaney, 2004) em um ciclo vicioso pró-aterogênico. O estresse oxidativo, estimado pelos níveis circulantes de LDLox ou de 8-iso-F2 $\alpha$ -isoprostano, representa um fator de risco forte e independente para a doença arterial coronariana (DAC) (Holvoet, Kritchevsky *et al.*, 2004; Schwedhelm, Bartling *et al.*, 2004).

No infarto do miocárdio (IM), elevados níveis de radicais hidroxil são produzido logo após a reperfusão da artéria culpada, como consequência da lesão por isquemia/reperfusão (Delanty, Reilly *et al.*, 1997). O estresse oxidativo no pós-infarto contribui direta e indiretamente para resistência à insulina, disfunção endotelial e resposta inflamatória. Consistentemente, a redução da resposta oxidativa no IM com o uso de n-acetilcisteína foi associada à melhora da função ventricular esquerda (Arstall, Yang *et al.*, 1995; Yesilbursa, Serdar *et al.*, 2006) e à redução da expressão de moléculas de adesão pelo

endotélio (De Mattia, Bravi *et al.*, 1998; Sochman, 2002). Desse modo, acredita-se que a estimativa do estresse oxidativo deva ser um bom marcador prognóstico no pós IM.

Portanto, ao reduzir a oxidação de LDL e ao carrear elevados níveis de 8-isoprostana para degradação no fígado, o HDL exerce um importante papel antioxidante e que pode ser potencialmente relevante no pós IM.

### **2.1.3 Ações Antiinflamatórias do HDL – da Fisiologia ao Estresse Agudo**

A importância do HDL na modulação da resposta inflamatória tem sido abordada em importantes publicações. Na aterosclerose existe um aumento na expressão de moléculas de adesão pelo endotélio vascular, o que ocorre de maneira dependente dos níveis de citocinas inflamatórias e de dano vascular (Natarajan, Ray *et al.*, 2010). Em modelos animais foi demonstrado que o HDL inibe a expressão de moléculas de adesão por células endoteliais (Nicholls, Dusting *et al.*, 2005), além de inibir a migração de monócitos para o espaço subendotelial (Ansell, Navab *et al.*, 2003), contribui para inibir também a ativação de células inflamatórias no endotélio (Mineo, Deguchi *et al.*, 2006). Além disso, recentemente Bursill e colaboradores verificaram que a infusão de partículas rHDL em camundongos induz redução dos níveis de diversas citocinas e receptores de citocinas por um mecanismo relacionado à modulação do fator nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) e do peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) (Bursill, Castro *et al.*, 2010). De maneira concordante, no mesmo estudo foi demonstrado que a incubação de monócitos ou células endoteliais humanos com partículas rHDL produziu redução de marcadores inflamatórios, a exemplo da expressão da subunidade nuclear p65, da atividade da I $\kappa$ B quinase, e da fosforilação do I $\kappa$ B $\alpha$  (Bursill, Castro *et al.*, 2010).

A capacidade do HDL em modular a atividade inflamatória pode ser modificada pelo tratamento com niacina (vitamina B3) ou com drogas inibidoras da CETP (Lewis e Rader, 2005; Nissen, Tardif *et al.*, 2007; Cazita, Barbeiro *et al.*, 2008; Schwartz, Olsson *et al.*, 2009; Grion, Cardoso *et al.*, 2010). Exemplos de inibidores da CETP são torcetrapib, dalcetrapib e anacetrapib. Um estudo recente sugeriu que o HDL de pacientes tratados com niacina ou anacetrapib apresenta maior capacidade de promover efluxo de colesterol do que previamente ao tratamento (Yvan-Charvet, Kling *et al.*, 2010). Além disso, no mesmo estudo

foi observado que, tanto pré- como pós-tratamento, o HDL apresentou potente capacidade de inibir a resposta inflamatória de macrófagos, através de um processo em parte dependente de ABCA1 e ABCG1 (Yvan-Charvet, Kling *et al.*, 2010). Estes resultados são concordantes com estudos de proteômica do HDL, que revelaram uma alteração profunda na composição protéica da lipoproteína com o tratamento com estatinas e niacina, levando a redução de proteínas pró-aterogênicas como apoE e aumento de proteínas antiaterogênicas como PLTP e apoJ (Green, Vaisar *et al.*, 2008).

Após o infarto do miocárdio, a atividade inflamatória eleva-se progressivamente como resultante da lesão de isquemia e reperfusão miocárdica. O pico da atividade inflamatória correlaciona-se temporalmente com a incidência de complicações, como a extensão e expansão da área infartada, que promove precocemente disfunção sistólica e arritmias, bem como tardiamente leva à formação de aneurisma ventricular esquerdo e rotura cardíaca (Frangogiannis, Smith *et al.*, 2002; Nian, Lee *et al.*, 2004). Além disso, a exacerbação da liberação de citocinas pró-inflamatórias, além de reduzir o inotropismo cardíaco, favorece a fibrose intersticial e deposição de colágeno no miocárdio não-infartado, exacerbando a disfunção ventricular (Nian, Lee *et al.*, 2004). Nesse sentido, o papel do HDL em modular a atividade inflamatória no IM pode representar uma das chaves para explicar o melhor do prognóstico de pacientes admitidos com elevados níveis de colesterol HDL.

#### **2.1.4 O Papel do HDL sobre a Função do Endotélio Vascular**

Além da inibição da expressão de moléculas de adesão por células endoteliais (Nicholls, Dusting *et al.*, 2005) e da redução da quimiotaxia de monócitos (Ansell, Navab *et al.*, 2003), o HDL exerce outras importantes ações sobre o endotélio vascular. O HDL também aumenta a produção de óxido nítrico no endotélio vascular via ativação da enzima óxido nítrico sintase (eNOS) (Mineo, Deguchi *et al.*, 2006). Publicações recentes têm elucidado mais profundamente os mecanismos de interação entre HDL e o endotélio. A *adenosine monophosphate activated protein kinase* (AMPK) participa da preservação da função das células endoteliais e, por um mecanismo pós-transcricional, aumenta a estabilidade do RNA mensageiro (RNAm) da proteína transportadora de colesterol ABCG1 e, por conseguinte, aumentando o efluxo de colesterol pelas células endoteliais e reduzindo o

estresse oxidativo (Li, Zhang *et al.*, 2010). A interação entre a proteína ABCG1 e o HDL também promovem a atividade da eNOS, aumentando a produção de óxido nítrico e favorecendo a função endotelial (Terasaka, Westerterp *et al.*, 2010).

O HDL de pacientes com DM2 e síndrome metabólica perde substancialmente seus efeitos protetores do endotélio, quando comparados com o HDL de indivíduos saudáveis (Navab, Reddy *et al.*, 2009; Sorrentino, Besler *et al.*, 2010). Em estados inflamatórios crônicos, como no DM2 e na doença coronariana crônica, o HDL encontra-se “disfuncional” (Navab, Reddy *et al.*, 2009), estando enriquecido por triglicérides e perdendo seu conteúdo de apoA-I, o que prejudica o transporte reverso de colesterol e a captação hepática do colesterol via SR-B1 (Natarajan, Ray *et al.*, 2010). Sorrentino e colaboradores demonstraram, porém, que o tratamento de diabéticos com niacina não apenas aumenta os níveis de HDL, como também melhora a capacidade do HDL de estimular a produção de óxido nítrico pelo endotélio, de reduzir a produção de superóxido, e de promover o reparo endotelial mediado por células endoteliais progenitoras (Sorrentino, Besler *et al.*, 2010).

Apesar dos avanços no estudo da relação entre HDL e disfunção endotelial em doenças crônicas, apenas mais recentemente foi observado que também no estresse agudo da SCA a HDL se torna incapaz de promover vasodilatação. Besler e colaboradores observaram que o HDL de pacientes pós SCA é incapaz de estimular a eNOS, num mecanismo relacionado à redução da atividade da PON1 associada à partícula de HDL (Besler, Heinrich *et al.*, 2011).

## 2.1.5 Ações não-clássicas do HDL: Aumento da sensibilidade e secreção de insulina

### 2.1.5.1 HDL e sensibilidade à insulina

Em estudos *in vitro*, apoA-I induz fosforilação da AMPK e da acetil-coenzima A carboxilase (ACC), aumentando a captação de glicose (Han, Lai *et al.*, 2007; Drew, Duffy *et al.*, 2009). Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a infusão endovenosa de partículas reconstituídas de HDL (rHDL) rapidamente reduz a glicemia e aumenta a insulina plasmática quando comparada com a administração de placebo (Drew, Duffy *et al.*, 2009). Nesses pacientes, biópsias de tecido muscular esquelético apontaram para um aumento na fosforilação da ACC, assim como ativação da *calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase* (CaMKK), aumento dos níveis de cálcio intracelulares e ativação cascata da AMPK. Dessa maneira, ao menos em condições estáveis, o HDL modula a sensibilidade à insulina ao afetar diversas etapas do metabolismo glicídico via interação entre apoA-I e ABC-A1 (Figura 3). Entretanto, os efeitos sensibilizadores da insulina pelo HDL estão preservados durante o estresse agudo?

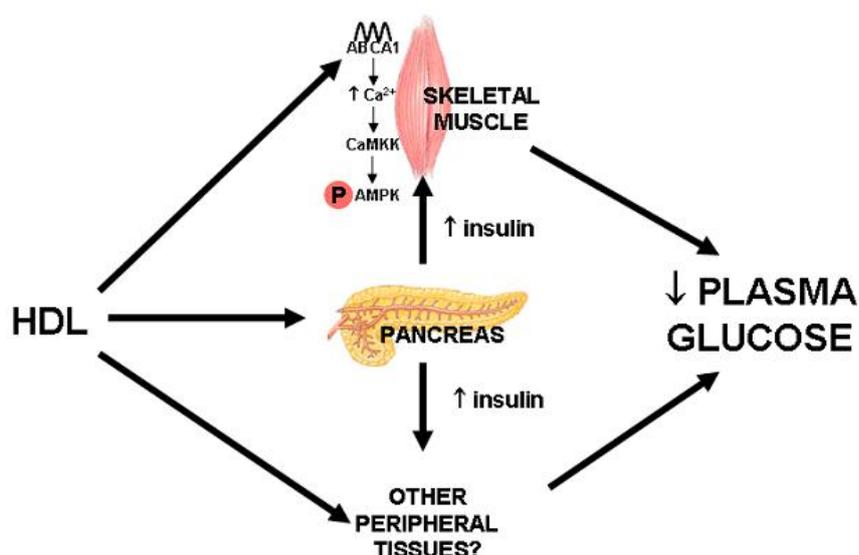


Figura 3. Mecanismos de modulação do metabolismo glicídico pelo HDL.

Extraído de: Drew, B. G., *et al.* *Circulation*, v.119, n.15, Apr 21, p.2103-11. 2009.

### 2.1.5.2 HDL e secreção de insulina

O HDL pode aumentar a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas por meio de ações diretas e indiretas. HDL ativa diretamente a proteína ABC-A1 nas células  $\beta$  (Brunham, Kruit *et al.*, 2007) e, ao reduzir a oxidação de LDL, também inibe a ativação da via *c-Jun NH2-terminal kinase* (JNK) (Abderrahmani, Niederhauser *et al.*, 2007).

Fryirs e colaboradores, mais recentemente, demonstraram que apoA-I e apoA-II aumentam a produção e secreção de insulina por mecanismo igualmente dependente das proteínas transportadoras ABC-A1 e SR-B1 nas células  $\beta$  pancreáticas (Fryirs, Barter *et al.*, 2010). Entretanto, apesar do HDL modular *in vitro* a secreção de insulina, estudos em humanos ainda não foram conduzidos seja em condições estáveis ou em estresse inflamatório agudo.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a associação entre o nível plasmático de HDL colesterol e o desenvolvimento de hiperglicemia aguda na fase aguda e subaguda do IM em pacientes não diabéticos.

#### 3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Avaliar a associação entre o nível plasmático de HDL colesterol e sensibilidade à insulina no primeiro e quinto dia após o IM;
- b) Avaliar a associação entre o nível plasmático de HDL colesterol e secreção de insulina no primeiro e quinto dia após o IM.
- c) Estudar a validade do *Homeostasis Model Assessment* sensibilidade à insulina (HOMA2S) para a situação de estresse agudo em pacientes com IM, comparando seu valor com o obtido em clamps euglicêmicos hiperinsulinêmicos;
- d) Estudar o impacto da variação do HDL entre o primeiro e quinto dias após o IM e a hiperglicemia de estresse, sensibilidade à insulina e secreção de insulina.

## 4 MÉTODO

### 4.1 CASUÍSTICA

A população de estudo representou um subgrupo de pacientes admitidos na corrente Coorte Brasília/*Brazilian Heart Study* (Sposito, Carvalho *et al.*, 2009). O estudo consiste em uma coorte prospectiva de pacientes consecutivos admitidos com IM com supradesnivelamento do segmento ST (IMCSSST) no Hospital de Base de Brasília desde junho de 2006 até os dias atuais.

Os critérios de inclusão são: (i) período menor do que 24h entre o início dos sintomas e a admissão; (ii) supradesnivelamento do segmento ST de, no mínimo, 1 mm no plano frontal ou 2 mm no plano horizontal em derivações contíguas, (iii) necrose miocárdica, evidenciada pelo aumento de Creatina-Cinase-MB (CK-MB) e dos níveis de troponina; e (iv) ausência de incompetência cognitiva que impossibilite a resposta verbal aos questionários médicos ou impossibilidade de retornar às consultas médicas. A razão da escolha desse tipo de IM, IMCSSST, foi relacionada à acuidade diagnóstica para a inclusão em menos de 24 horas. Para as análises da homeostase da glicose foram excluídos pacientes com diagnóstico prévio de *diabetes mellitus* (DM) ou com hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) na admissão superior a 6,5%.

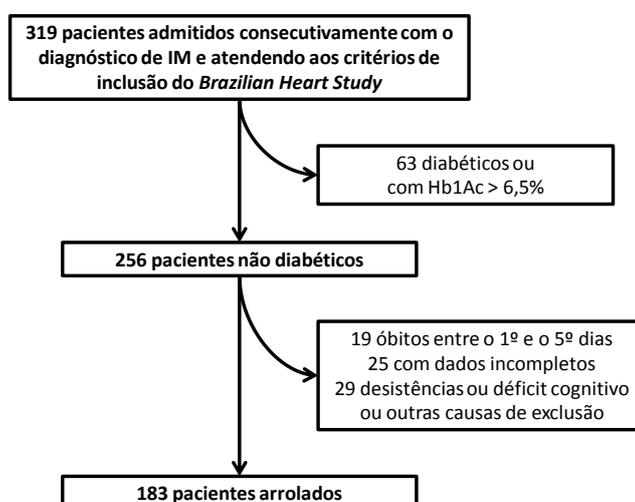


Figura 4. Fluxograma de seleção dos pacientes para o presente estudo

Conforme demonstrado na figura 4, a partir de um grupo de 319 pacientes admitidos consecutivamente com os critérios de admissão listados, foram excluídos 63 por apresentarem o diagnóstico prévio de DM ou Hb1Ac superior a 6,5%. Em seguida, foram excluídos 29 pacientes por terem desistido de participar do estudo ou por apresentarem déficit cognitivo ou incapacidade de manter seguimento ambulatorial, 25 por não contarem com todos os dados necessários para as análises estatísticas (como circunferência abdominal, glicemia ou insulinemia ou peptídeo C do 5º dia) e 19 por óbito entre o 1º e 5º dias após o IM. Finalmente, foram arrolados 183 pacientes para o presente estudo.

#### 4.2 COMITÊ DE ÉTICA E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), sob protocolo número 130/2006. Todos os pacientes admitidos no estudo foram previamente instruídos sobre os procedimentos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme a Declaração de Helsinque e a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

#### 4.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Os participantes da Coorte são inicialmente avaliados nas primeiras 24 horas após início do IM. Nesta avaliação, são realizados: (i) coleta de sangue e DNA para dosagens e congelamento, (ii) antropometria, (Iii) análise da composição alimentar através de questionário recordatório, (iv) histórico médico em geral, e (v) avaliação da presença de sintomas depressivos pelo Inventário de Depressão de Beck 2ª Edição (BDI-II).

Os pacientes são reavaliados diariamente e no 5º dia após início do IM uma nova coleta de sangue é realizada para análise bioquímica e congelamento. Nestas avaliações diárias é levado em consideração: o estadiamento clínico conforme classificação de Killip, as

medicações utilizadas e o surgimento de eventos isquêmicos recorrentes. Caso haja óbito antes desta avaliação, a confirmação do evento é feita através de registros do prontuário médico ou atestado de óbito.

Ao final do primeiro mês após o IM, a primeira consulta ambulatorial é realizada conjuntamente com a coleta de sangue para análise bioquímica de rotina incluindo perfil lipídico, proteína C reativa (PCR) e demais exames que se tornarem necessários. Além disso, são realizados: teste ergométrico em esteira para avaliar isquemia residual ou recorrente, holter 24 horas para avaliar isquemia silenciosa e ecocardiograma para avaliar a função ventricular sistólica residual após IM e estudo da reatividade da artéria braquial, ultrassonografia de carótidas, tomografia computadorizada cardíaca para avaliar o escore de cálcio coronário e ressonância cardíaca com gadolínio e realce tardio para confirmação e quantificação da massa infartada.

Nas consultas ambulatoriais após IM, são realizadas dosagens bioquímicas de rotina, avaliações médicas para identificação de recorrência ou complicações do evento inicial, como insuficiência cardíaca congestiva. Na 24<sup>o</sup> consulta, além das avaliações acima referidas, avalia-se por teste ergométrico, holter e ecocardiograma, a recorrência de isquemia miocárdica.

#### **4.3.1 Análises Bioquímicas**

As seguintes dosagens sanguíneas são realizadas: glicose (Glucose GOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), colesterol total (CHOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), triglicérides (GPO-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), HDL colesterol (HDL cholesterol without sample pre-treatment, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), proteína C reativa (PCR) (Proteína C-Reativa de alta sensibilidade, Cardiophase, Dade Behring, Marburg, Germany), insulina (Roche Diagnostics, Mannheim, USA), peptídeo C (Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) e HbA1c (Variant II, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). O LDL colesterol é calculado pela fórmula de Friedewald.

### 4.3.2 Cálculos para os modelos de homeostase da glicose

A calculadora *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) Calculator v2.2.2 foi utilizada para estimar a função das células  $\beta$  pancreáticas (HOMA2B) e a sensibilidade a insulina (HOMA2S) (Caumo, Perseghin *et al.*, 2006). O HOMA2S é calculado com base nos valores de insulina plasmática e o HOMA2B a partir dos níveis plasmáticos de peptídeo-C.

Dado que as variações da sensibilidade a insulina são compensadas de maneira recíproca por alterações na secreção de insulina, foi demonstrado que existe uma relação hiperbólica entre HOMA2S e HOMA2B [ou seja,  $y = (\text{constante}) / x$ ] (Kahn, Prigeon *et al.*, 1993). Dessa maneira, o produto HOMA2S e HOMA2B, ou Disposition Index (DI), permanece aproximadamente constante quando apenas um dos parâmetros é modificado. Entretanto, quando ambos os parâmetros são simultaneamente alterados, o DI se altera e a relação entre HOMA2S e HOMA2B deixa de seguir a hipérbole. Ou seja, o DI é modificado em estados fisiológicos ou patológicos quando a secreção de insulina não é compensada adequadamente para uma dada redução ou um aumento na sensibilidade a insulina. Com o objetivo de avaliar a existência de variações no HOMA2B que possam ocorrer independentemente de alterações no HOMA2S, será calculada a variação do DI entre os quartis de HDL colesterol.

## 4.4 CLAMP EUGLICÊMICO HIPERINSULINÊMICO

### 4.4.1 Preparo dos pacientes e materiais

Os pacientes selecionados para a realização do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico foram todos pacientes não-diabéticos e que não receberam estatinas nas primeiras 24h após o IM. Ao todo 13 pacientes realizaram clamps euglicêmicos entre 24 e 48h e 9 pacientes realizaram o exame entre 120 e 144h (5º dia) após o início dos sintomas. Todos os pacientes foram orientados a realizar jejum de pelo menos 10 horas. Foram

excluídos pacientes que fizeram uso de glicose endovenosa ou insulina regular até 12h antes, ou de insulina de liberação lenta ou ultra-lenta até 24h antes da realização dos clamps euglicêmicos.

O protocolo foi desenhado a partir das referências: DeFronzo *et al* (DeFronzo, Tobin *et al.*, 1979), Ferrannini *et al* (Ferrannini, Smith *et al.*, 1985), Santomauro *et al* (Santomauro, Boden *et al.*, 1999) e Katz *et al* (Katz, Nambi *et al.*, 2000).

#### 4.4.2 Preparo e Infusão da solução de insulina regular

Em 287 ml de solução salina fisiológica (cloreto de sódio 0,9%) são acrescentados 12 ml de sangue do paciente e 1 ml de solução contendo insulina regular e soro fisiológico para completar um volume total de 300 ml. A adição de sangue do paciente à solução minimiza a aderência da insulina às paredes de plástico do frasco onde é preparada.

Com a diluição apontada (detalhes abaixo) e com uma infusão da solução de insulina em 60 ml/h, é mantida uma infusão de 50 a 100 mUI/kg/min durante todo o experimento. Entretanto, nos 10 a 30 minutos iniciais, é realizada uma dose de ataque com a infusão de insulina a 120 ml/h, ou 100 a 200 mUI/kg/min.

A partir de uma solução inicial de insulina a 100 UI/ml, retira-se  $[(P_P) \cdot 3/20]$  ml, onde  $P_P$  = peso do paciente. Dessa maneira, teremos  $[(P_P) \cdot 3/5]$  UI de insulina;

Despreza-se metade de 1ml da solução de insulina + SF 0,9%; e é realizada a diluição da insulina restante (0,5ml de insulina + SF 0,9%) em 299 ml de SF 0,9% + sangue. Logo, a concentração da solução final será:

$$[(P_P \cdot 3/5) \text{ UI/ml} \cdot (0,5) \text{ ml}] = [(C_{\text{Ins}_{\text{final}}}) \cdot 299,5 \text{ ml}] \rightarrow (C_{\text{Ins}_{\text{final}}}) = (P_P) \text{ mUI/ml} \quad (01)$$

sendo  $P_P$  = peso do paciente e  $C_{\text{Ins}_{\text{final}}}$  = Concentração de insulina final

Com essa solução a uma concentração final de insulina a  $[(P_P)]$  mUI/ml e uma infusão dessa solução a 60ml/hora ou 1 ml/min, teremos uma infusão por kg de peso igual a  $[P_P]$  mUI/kg/min ou cerca de 50 a 100 mUI/kg/min.

O preparo da solução de insulina, por envolver sangue do paciente, é realizado mediante uso de capote, gorro, máscara e luva estéril.

#### 4.4.3 Procedimento

Os clamps são iniciados entre 7h45 e 8h30 ( $t = 0$ ) e têm duração total de 180min. Os pacientes são posicionados em local silencioso e confortável e se procederá a cateterização com jelco nº 14 ou 16 de uma veia antecubital em cada um dos braços, sendo as veias mantidas pérvias com a infusão de solução fisiológica a 0,9%. No braço esquerdo serão realizadas as coletas de sangue para dosagem de:

- a) Glicemia por dextro no *AccuChek® Active* nos tempos 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170 e 180;
- b) Glicemia sérica pelo método enzimático (glicose oxidase) nos tempos 0, 30, 60, 90, 120, 130, 140, 150, 160, 170 e 180; e
- c) Insulinemia plasmática nos tempos 0, 120, 150 e 180, conforme proposto por Katz *et al* (Katz, Nambi *et al.*, 2000). No braço esquerdo será realizada a administração de glicose a 50% e de insulina em bombas de infusão contínua.

Durante os 180min é mantida uma infusão constante de insulina a 50 a 100 mUI/kg/min (exceto nos primeiros 10 a 30 minutos, onde insulina é infundida em dose de ataque de 100 a 200 mUI/kg/min), e uma infusão variável de glicose a 50% de forma a manter uma glicemia sérica de 100 mg/dl ( $\pm 10\%$ ).

Inicia-se a infusão de glicose a 50% após 20 min com 1-2 mg/kg/min e atinge-se durante o experimento entre 3 e 10 mg/kg/min, a depender da sensibilidade a insulina do paciente.

Após 120 minutos, é considerada suprimida a produção endógena de glicose e é iniciado o período conhecido como *steady state*, onde a quantidade de glicose infundida dependerá essencialmente da sensibilidade a insulina do indivíduo de estudo. Durante mais 60 minutos, o ensaio prossegue com dosagens de insulina e glicose e com infusão de glicose a 50%, que neste período tende a ser constante.

São consideradas para o cálculo da sensibilidade a insulina (*M index*): três velocidades de infusão de glicose em ml/h ( $x_1$ ,  $x_2$  e  $x_3$ ) no período de *steady state*, onde sejam mantidas glicemias com variação de até 10%. Conforme descrito por Katz *et al* (Katz, Nambi *et al.*, 2000), o cálculo da sensibilidade a insulina é realizada em dois passos. Inicialmente calcula-se o *M index*, de acordo com a fórmula:

$$M\ index = (x_1 + x_2 + x_3) / G_i \quad (02)$$

sendo  $G_i$  a velocidade em ml/h para manter uma taxa de infusão de glicose a 50% em 1mg/kg/min.

Após, realiza-se a correção do valor do *M index* para a glicemia no *steady state* e a variação da insulinemia entre o estado basal e o *steady state* ( $\Delta$  Ins):

$$SI_{clamp} = (M\ index) / (G_m * \Delta\ Ins) \quad (03)$$

sendo " $G_m$ " a glicemia média no *steady state*, " $\Delta$  Ins" a diferença entre a insulinemia média do *steady state* e a insulinemia basal; e o resultado expresso em  $10^{-4} * kg^{-1} * min^{-1} / (\mu U/ml)$

#### 4.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os pacientes incluídos neste estudo foram subdivididos em quatro grupos, de acordo com os quartis de HDL colesterol à admissão: HDL-Q1 (<31 mg/dL, n=49) HDL-Q2 (31 to 38 mg/dL, n=46), HDL-Q3 (38 to 47 mg/dL, n=43) and HDL-Q4 (>47 mg/dL, n=45).

Análises de covariância (ANCOVA) foram utilizadas para avaliar o efeito dos quartis de HDL-C sobre glicemia, insulinemia, peptídeo C, HOMA2S, HOMA2B e DI. As suposições de linearidade, normalidade da distribuição e igualdade das variâncias para os modelos de ANCOVA foram checados com o uso de histogramas, gráficos de distribuição normal e probabilidade de dispersão residual. Para os cálculos de variação média (delta) de glicemia, insulinemia, peptídeo C, HOMA2S, HOMA2B e DI entre os quartis de HDL foram realizados ajustes para idade, sexo, circunferência abdominal, pico de creatinina quinase-MB

(CK-MB), diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS), triglicérides e níveis basais das variáveis.

Análises multivariadas por regressão binária logística também foram realizadas, com o objetivo de verificar independência da associação entre HDL-C e a variação da glicemia ou DI entre a admissão e o quinto após o IM.

Os dados estão apresentados como média  $\pm$  desvio padrão para variáveis com distribuição normal e como mediana (intervalo interquartilico) para variáveis não-paramétricas. Um valor de  $p$  menor ou igual a 0.05 foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS para Windows, versão 18.0.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E VARIAÇÃO NOS LIPÍDEOS PLASMÁTICOS

Como mostra a Tabela 1, não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre as características clínicas dos participantes classificados de acordo com os quartis de HDL-C, incluindo características que pressupõem gravidade do IM (Killip e CK-MB) e tratamento (frequência de trombólise química ou angioplastia primária, uso de estatina, dose de estatina, uso de beta bloqueadores). Mesmo não havendo uma diferença estatística precisa entre as circunferências abdominais, os picos de CK-MB e as frequências do diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica nos grupos separados por quartis de HDL, houve uma tendência a significância estatística e, por isso, esses dados foram considerados para ajuste nas análises de covariância (ANCOVA).

Tabela1. Características clínicas dos pacientes arrolados

	HDL-Q1	HDL-Q2	HDL-Q3	HDL-Q4	P
N	49	46	43	45	
Idade (anos)	59 ± 10	60 ± 11	64 ± 13	64 ± 12	0,1
Homens (%)	86	87	89	87	0,9
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,9 ± 5,0	27,3 ± 4,3	26,1 ± 4,8	26,5 ± 4,2	0,3
Circunferência abdominal (cm)	99 ± 13	98 ± 11	92 ± 10	90 ± 10	0,2
HbA1c (%)	5,9 ± 0,4	5,9 ± 0,4	5,9 ± 0,4	5,9 ± 0,4	0,9
Sedentarismo (%)	51	48	49	53	0,9
Tabagismo (%)	36	35	39	39	0,4
Killip-Kimbal I à admissão	92	85	82	86	0,2
Pico de CK-MB (mg/dL)	231 (202)	245 (269)	258 (235)	212 (206)	0,1
Massa infartada (RNM-c) (g)	13 ± 10	19 ± 13	23 ± 8	12 ± 7	0,3
Trombólise química ou angioplastia primária (%)	72	65	75	68	0,9

Uso prévio de estatina (%)	19	23	20	17	0,6
Uso de estatina na internação (%)	76	77	77	79	0,7
Dose de estatina na internação (mg/dia)	28 (23)	26 (25)	28 (24)	25 (24)	0,7
Uso de propranolol na internação (%)	35	33	31	31	0,7
Dose de propranolol na internação (mg/dia)	59 ± 20	61 ± 25	62 ± 22	60 ± 19	1,0
Uso de atenolol na internação (%)	16	17	17	16	0,8
Dose de atenolol na internação (mg/dia)	41 ± 15	45 ± 22	39 ± 20	38 ± 18	0,9
Uso de metoprolol (EV) na internação (%)	13	11	11	10	0,4
Dose de metoprolol (EV) na internação (mg/dia)	6 ± 2	6 ± 3	6 ± 3	7 ± 3	0,7
Uso de carvedilol na internação (%)	6	5	4	5	0,7
Dose de carvedilol na internação (mg/dia)	8 ± 5	7 ± 5	7 ± 3	8 ± 2	0,9

Quartis de HDL: HDL-Q1 → HDL-C ≤ 31,0 mg/dL; HDL-Q2 → 31 < HDL-C ≤ 38; HDL-Q3 → 38 < HDL-C ≤ 47; HDL-Q4 → HDL-C > 47. Dados representados como média ± desvio padrão para variáveis paramétricas, ou como mediana (intervalo interquartil) para variáveis não-paramétricas. HDL: *high density lipoprotein*; IMC: índice de massa corpórea; HbA1c: hemoglobina glicosilada; CK-MB: Creatina quinase-MB; RNM-c: ressonância nuclear magnética cardíaca utilizada para quantificação da massa infartada, em média 98 dias após o infarto do miocárdio em todos os grupos, com n=45, sendo Q1: n=10; Q2: n=11; Q3: n=12; Q4: n=12. A estatina utilizada em mais de 90% dos pacientes, tanto previamente como durante a internação, foi a sinvastatina.

A Tabela 2 apresenta os dados laboratoriais à admissão e no quinto dia após a hospitalização. Houve redução significativa do HDL-C entre a admissão e o quinto dia, sendo que a redução foi progressivamente mais intensa para os indivíduos com maiores concentrações plasmáticas de HDL-C à admissão ( $1 \pm 7$  vs.  $-2 \pm 7$  vs.  $-5 \pm 7$  vs.  $-11 \pm 8$  mg/dL;  $p < 0,001$ ; do primeiro ao último quartil, respectivamente). Seguindo uma tendência semelhante, houve diferença significativa na variação dos triglicérides entre o primeiro e o quinto dias ( $-16 \pm 105$  vs.  $-6 \pm 93$  vs.  $15 \pm 49$  vs.  $19 \pm 47$  mg/dL;  $p = 0,048$ ; do primeiro ao último quartil, respectivamente). Por outro lado, houve redução significativa do LDL-C entre o primeiro e quinto dias ( $-26 \pm 35$ ,  $p < 0,001$ ), mas não houve diferença entre os quartis de HDL-C.

Tabela 2. Dados laboratoriais das primeiras 24h após o início dos sintomas do IM (admissão) e no 5º dia de hospitalização

	HDL-Q1	HDL-Q2	HDL-Q3	HDL-Q4	P
LDL-C à admissão, mg/dL	122 ± 40	127 ± 45	126 ± 44	129 ± 48	0,3
LDL-C no 5º dia, mg/dL	95 ± 37	97 ± 31	95 ± 32	102 ± 47	0,8
HDL-C à admissão, mg/dL	<b>27 ± 4</b>	<b>35 ± 2</b>	<b>43 ± 3</b>	<b>55 ± 7</b>	<b>&lt;0,001</b>
HDL-C no 5º dia, mg/dL	<b>27 ± 8</b>	<b>31 ± 7</b>	<b>38 ± 8</b>	<b>44 ± 9</b>	<b>&lt;0,001</b>
Triglicérides à admissão, mg/dL	<b>202 ± 157</b>	<b>180 ± 135</b>	<b>117 ± 44</b>	<b>104 ± 63</b>	<b>&lt;0,001</b>
Triglicérides no 5º dia, mg/dL	<b>187 ± 119</b>	<b>164 ± 69</b>	<b>132 ± 67</b>	<b>123 ± 49</b>	<b>&lt;0,001</b>
Glicemia à admissão, mg/dL	123 ± 32	121 ± 38	128 ± 29	121 ± 22	0,6
Glicemia no 5º dia, mg/dL	<b>118 ± 30</b>	<b>108 ± 31</b>	<b>108 ± 27</b>	<b>107 ± 20</b>	<b>0,01</b>
Insulina à admissão, µU/mL	20 (27)	23 (21)	21 (25)	24 (27)	0,6
Insulina no 5º dia, µU/mL	<b>12 (15)</b>	<b>15 (12)</b>	<b>9 (10)</b>	<b>6 (4)</b>	<b>0,002</b>
Peptídeo C à admissão, mg/dL	4.4 (6)	4.8 (4)	4.7 (4)	4.4 (4)	0,5
Peptídeo C no 5º dia, mg/dL	<b>4.4 (4)</b>	<b>3.6 (3)</b>	<b>3.0 (3)</b>	<b>2.0 (3)</b>	<b>&lt;0,001</b>
HOMA2S à admissão, %	29 (37)	27 (30)	30 (32)	32 (34)	0,9
HOMA2S no 5º dia, %	<b>32 (28)</b>	<b>34 (27)</b>	<b>41 (30)</b>	<b>48 (45)</b>	<b>&lt;0,001</b>
HOMA2B à admissão, %	147 (101)	154 (75)	160 (68)	151 (58)	1,0
HOMA2B no 5º dia, %	<b>157 (101)</b>	<b>160 (64)</b>	<b>172 (87)</b>	<b>173 (80)</b>	<b>0,03</b>
<i>Disposition Index</i> à admissão	4211 (3777)	4387 (2976)	4466 (3678)	5355 (3096)	0,5
<i>Disposition Index</i> no 5º dia	<b>4500 (2882)</b>	<b>5863 (3992)</b>	<b>7373 (4067)</b>	<b>7852 (5079)</b>	<b>0,003</b>
PCR à admissão	0,50 (0,9)	0,5 (1,5)	0,49 (0,8)	0,60 (1,2)	0,4
PCR no 5º dia	3,2 (8)	4,5 (6)	3,7 (5)	2,7 (5)	0,1

Quartis de HDL: HDL-Q1 → HDL-C ≤ 31,0 mg/dL; HDL-Q2 → 31 < HDL-C ≤ 38; HDL-Q3 → 38 < HDL-C ≤ 47; HDL-Q4 → HDL-C > 47. Dados representados como média ± desvio padrão para variáveis paramétricas, ou como mediana (intervalo interquartilico) para variáveis não-paramétricas. HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; PCR: proteína C reativa; HOMA2S: *homeostasis model assessment* para sensibilidade à insulina; HOMA2B: *homeostasis model assessment* para secreção de insulina; *Disposition Index* = [HOMA2S\*HOMA2B].

## 5.2 VALIDAÇÃO DO HOMA2S DURANTE O INFARTO DO MIOCÁRDIO

Correlações entre as medidas do  $SI_{\text{clamp}}$  e do HOMA2S foram realizadas com valores absolutos (Figuras 4 e 5). Como mostrado na Figura 4, houve uma correlação positiva e significativa entre os dois métodos de quantificação da sensibilidade à insulina ( $r=0,73$ ;  $n=22$ ;  $p=0,0001$ ), considerando o somatório dos clamps realizados tanto nas primeiras 48h como no quinto dia após o IM. Além disso, os dois métodos permaneceram semelhantes quando realizados nas primeiras 48h ( $r=0,58$ ;  $n=13$ ;  $p=0,04$ ) e no quinto dia após o IM ( $r=0,54$ ;  $n=9$ ;  $p=0,03$ ).

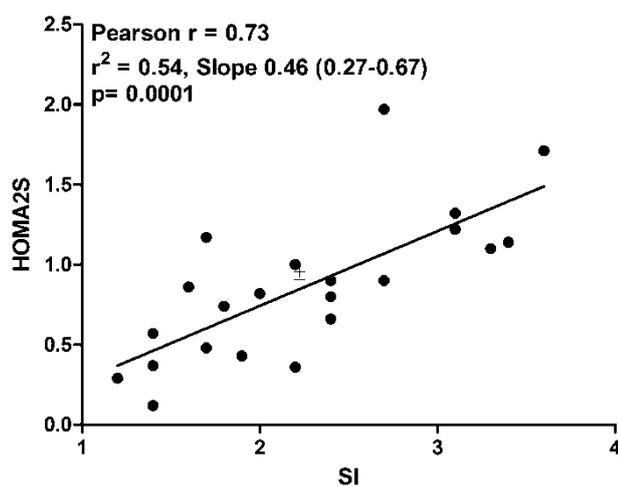


Figura 4. Correlação entre  $SI_{\text{clamp}}$  e HOMA2S ( $n=22$ )

Gráficos de Bland-Altman foram construídos para identificar variações sistemáticas na avaliação da sensibilidade à insulina por ambos os métodos. O gráfico da Figura 1B mostra na ordenada os valores da diferença entre os valores absolutos de  $SI_{\text{clamp}}$  e HOMA2S e na abscissa o valor médio absoluto entre as duas variáveis. A análise gráfica demonstra consistência na concordância entre os dois métodos para a amplitude de valores encontrados para este estudo.

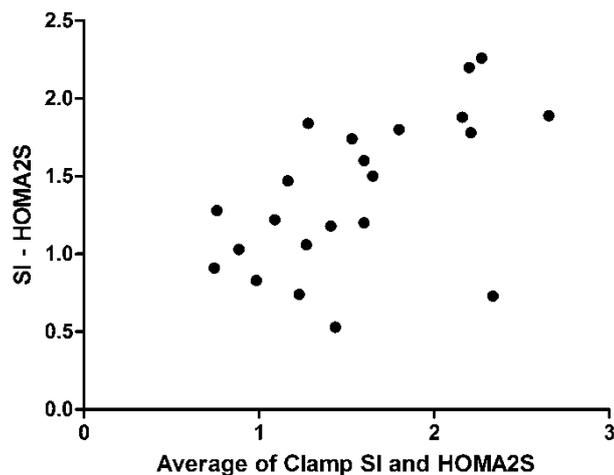


Figura 5. Gráfico de Bland-Altman.

### 5.3 VARIAÇÕES NA HOMEOSTASE DA GLICOSE NO INFARTO DO MIOCÁRDIO

Como mostra a Tabela 2, não houve diferença significativa entre os grupos para a glicemia, insulina e peptídeo C plasmáticos na admissão. De forma semelhante, os valores basais de HOMA2S e HOMA2B eram equivalentes entre os quartis de HDL-C.

No quinto dia após o IM, a glicemia se reduziu sutilmente nos pacientes com HDL-C baixo à admissão e mais intensamente naqueles com níveis mais elevados de HDL-C ( $p=0,001$ ). Seguindo uma mesma tendência, houve uma redução significativa nos níveis de insulina ( $p=0,002$ ) e peptídeo C ( $p<0,001$ ), que foi mais intensa para os pacientes com maiores níveis de HDL-C à admissão. As variações entre a admissão e o quinto dia foram significativamente diferentes entre os quartis de HDL-C para a glicemia média ( $1\pm 32$  vs.  $-13\pm 46$  vs.  $-19\pm 25$  vs.  $-27\pm 21$ ;  $p<0,001$ ; do primeiro ao último quartil de HDL-C, respectivamente), e para a mediana da insulina [ $-7,1(26)$  vs.  $-5,5(22)$  vs.  $-9,9(25)$  vs.  $-17,7(41)$ ;  $p<0,001$ ; do primeiro ao último quartil de HDL-C, respectivamente] e peptídeo C [ $0(3,6)$  vs.  $-1,2(3,4)$  vs.  $-1,7(3,0)$  vs.  $-2,4(3,8)$ ;  $p<0,001$ ; do primeiro ao último quartil de HDL-C, respectivamente].

No quinto dia após o IM, as medianas dos valores do HOMA2S e HOMA2B aumentaram em todos os grupos, mas os indivíduos com HDL-C mais elevado à admissão atingiram maiores valores ( $p<0,001$ ). As medianas da variação foram significativamente diferentes entre os quartis de HDL-C para HOMA2S [ $1(26)$  vs.  $7(32)$  vs.  $10(35)$  vs.  $15(36)$ ;

$p < 0,001$ ; do primeiro ao último quartil de HDL-C, respectivamente] e HOMA2B [-11(74) vs. 16(93) vs. 22(52) vs. 24(84);  $p = 0,01$ ; do primeiro ao último quartil de HDL-C, respectivamente].

A Tabela 2 mostra que o DI na admissão foi equivalente entre os quartis de HDL, mas no quinto dia após o IM variou significativamente ( $p = 0,003$ ). De acordo, as variações no DI entre a admissão e o quinto dia foram significativamente diferentes entre os quartis de HDL-C, onde os indivíduos com maior HDL-C à admissão apresentaram maior recuperação do DI [159(3681) vs. 1104(4890) vs. 2444(2800) vs. 2447(3804);  $p < 0,001$ ; do primeiro ao último quartil de HDL-C, respectivamente].

Com o objetivo de verificar o impacto da variação do HDL-C na modulação da sensibilidade à insulina e secreção de insulina, os pacientes foram também divididos em quartis de acordo com a variação do HDL-C entre o primeiro e quinto dias (Q1: -36 to -8.9 mg/dl, Q2: -9 to -3.9 mg/dL, Q3: -4 to 0 mg/dL, and Q4: > 0 mg/dL). Entretanto, não houve nenhuma associação entre a variação do HDL-C e as modificações da insulinemia, peptídeo C plasmático, HOMA2S, HOMA2B ou DI durante os cinco primeiros dias após o IM.

## 5.4 ANÁLISES MULTIVARIADAS

Análises multivariadas foram realizadas para investigar o papel de moduladores da sensibilidade à insulina que comumente estão presentes em indivíduos com baixos níveis de HDL-C, e cuja ação pode indiretamente interferir na associação observada entre a hiperglicemia de estresse e os níveis de HDL-C. Foram considerados como potenciais fatores de confusão as variáveis independentes: idade, gênero, sedentarismo, HDL-C, triglicérides, circunferência abdominal, níveis de proteína C reativa (PCR) acima do 75º percentil e a presença de hipertensão. Como existe forte colinearidade entre HOMA2S e HOMA2, a combinação expressa pelo DI foi escolhida como variável dependente para o primeiro modelo. A variação entre a admissão e o quinto dia do DI (delta DI) acima e abaixo da mediana (38,3%) foi considerada a variável quantitativa binária para o Modelo 1. Como mostra a Tabela 3, após análises por regressão logística binária, HDL-C foi positiva e independentemente associado a um maior delta DI [Exp(B)=1,071, intervalo de confiança 95%: 1,031 a 1,113; p=0,0001].

Tabela 3. Regressão binária logística, considerando delta DI > 38,3% como variável dependente

Modelo 1	B	S.E.	Wald	p	Exp(B)	I.C. 95% para Exp(B)	
						Superior	Inferior
Gênero (masculino)	0.088	0.416	0.044	0.833	1.092	0.483	2.469
Idade (anos)	-0.033	0.018	3.194	0.074	0.968	0.934	1.003
Sedentarismo	-0.089	0.369	0.059	0.809	0.915	0.444	1.884
Circunferência abdominal (cm)	0.031	0.017	3.125	0.077	1.031	0.997	1.067
Triglicérides (mg/mL)	-0.003	0.002	1.518	0.218	0.997	0.993	1.002
Hipertensão arterial sistêmica	-0.630	0.399	2.490	0.115	0.533	0.244	1.165
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	<b>0.068</b>	<b>0.020</b>	<b>12.303</b>	<b>0.0001</b>	<b>1.071</b>	<b>1.031</b>	<b>1.113</b>
PCR > 75º percentil	0.280	0.419	0.448	0.503	1.324	0.582	3.008
Constante	-3.234	2.237	2.090	0.148	0.039		

DI: *Disposition Index* = [HOMA2S\*HOMA2B]; HDL: *high density lipoprotein*; PCR: proteína C reativa; HOMA2S: *homeostasis model assessment* para sensibilidade à insulina; HOMA2B: *homeostasis model assessment* para secreção de insulina; I.C. 95%: intervalo de confiança para 95% dos valores de Exp(B).

Em um segundo modelo, o delta DI foi substituído pela presença de redução na glicemia maior que -15mg/dL (a mediana para o delta glicemia) entre a admissão e o quinto dia. Os níveis de HDL-C foram inversa e independentemente associados ao delta glicemia [Exp(B)=1,064, intervalo de confiança 95%: 1,007 a 1,124; p=0,027] (Tabela 4).

Tabela 4. Regressão binária logística, considerando delta glicemia < -15 mg/dL como variável dependente

Modelo 2	B	S.E.	Wald	p	Exp(B)	I.C. 95% para Exp(B)	
						Superior	Inferior
Gênero (masculino)	0.573	0.560	1.050	0.306	1.774	0.592	5.314
Idade (anos)	-0.002	0.024	0.004	0.949	0.998	0.954	1.046
Sedentarismo	-0.109	0.519	0.045	0.833	0.896	0.324	2.478
Circunferência abdominal (cm)	0.010	0.025	0.150	0.698	1.010	0.961	1.061
Triglicérides (mg/mL)	0.002	0.002	0.484	0.487	1.002	0.997	1.006
Hipertensão arterial sistêmica	0.503	0.553	0.826	0.363	1.654	0.559	4.891
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	<b>0.062</b>	<b>0.028</b>	<b>4.875</b>	<b>0.027</b>	<b>1.064</b>	<b>1.007</b>	<b>1.124</b>
PCR > 75º percentil	0.596	0.574	1.077	0.299	1.815	0.589	5.596
Constante	-3.791	3.427	1.223	0.269	0.023		

DI: *Disposition Index* = [HOMA2S\*HOMA2B]; HDL: *high density lipoprotein*; PCR: proteína C reativa; HOMA2S: *homeostasis model assessment* para sensibilidade à insulina; HOMA2B: *homeostasis model assessment* para secreção de insulina; I.C. 95%: intervalo de confiança para 95% dos valores de Exp(B).

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a hiperglicemia de estresse durante a fase aguda do MI se manifesta mais freqüentemente em pacientes com baixos níveis plasmáticos de HDL. Além disso, o estudo revela que uma recuperação mais lenta da sensibilidade à insulina e um menor aumento compensatório da secreção de insulina estão simultaneamente presentes como explicação para o aumento da glicemia nesses pacientes.

Existe um consenso entre pesquisadores em aceitar o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico como o “padrão ouro” para a avaliação da sensibilidade à insulina. A supressão da produção endógena de glicose pela infusão constante de insulina permite estimar a proporção de glicose e insulina necessária para manter uma glicemia (euglicemia) constante e, então, estimar a sensibilidade à insulina. Em estudos de maiores dimensões, com maiores tamanhos amostrais, entretanto, o uso de clamps não é factível por ser um método caro, de grande duração e que exige muito trabalho. Como alternativas, testes simplificados como o HOMA2S e o *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI) têm sido largamente usados nos estudos de maiores dimensões e seus resultados já foram validados pelo clamp euglicêmico hiperinsulinêmico em indivíduos em condições clínicas estáveis (Wallace, Levy *et al.*, 2004). Para este estudo, uma nova revalidação do HOMA2S foi necessária, pois a amostra era constituída por indivíduos em estresse metabólico, típico da fase aguda do IM. Apesar da condição de estresse inflamatório agudo, foi encontrada uma forte correlação entre HOMA2S e SIclamp, que foi consistente em dois momentos distintos, na admissão e no quinto dia após o IM.

Com o início dos sintomas do IM, as concentrações de norepinefrina, cortisol, glucagon e citocinas aumentam após poucos minutos e começam a se reduzir após o primeiro dia, dependendo da magnitude da resposta ao estresse (Vetter, Strange *et al.*, 1974; Falciglia, 2007). Adiante, com a liberação de tais fatores contra-regulatórios, ocorre aumento na glicogenólise, aumento da produção endógena de glicose e redução na sensibilidade à insulina. Ao encontro da fisiopatologia da resistência a insulina na fase aguda do estresse, a mediana da sensibilidade à insulina estimada pelo HOMA2S nas primeiras 24 horas de IM foi de 30%, enquanto o valor normal observado em uma população de indivíduos não-diabéticos é de 100% (Han, Lai *et al.*, 2007; Goyal, Mehta *et al.*, 2009). Em concordância, a sensibilidade à insulina aumentou no quinto dia do IM, quando comparada ao valor da admissão.

Ao contrário da interação recíproca entre sensibilidade e secreção de insulina esperada, tanto o HOMA2 quanto o HOMA2B e, conseqüentemente, DI aumentaram entre a admissão e o quinto dia, sugerindo que tanto a sensibilidade à insulina como a secreção de insulina melhoraram nesse período. Esta melhora foi mais acentuada entre os indivíduos com maiores concentrações de HDL-C à admissão. Na verdade, estudos em modelos celulares recentemente sugeriram que as partículas de HDL podem influenciar a homeostase da glicemia por diversos mecanismos, dependentes ou independentes da secreção de insulina (Sierra-Johnson, Romero-Corral *et al.*, 2007). Em células musculares esqueléticas, apoA-I induz a fosforilação de AMPK e da ACC, levando a aumento da captação de glicose. Em adição, o HDL pode também aumentar a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas por uma via direta, ao ativar o transportador ABC-A1 (Brunham, Kruit *et al.*, 2007), ou por um mecanismo indireto, ao inibir a via da JNK pela inibição da oxidação do LDL (Abderrahmani, Niederhauser *et al.*, 2007). Fryirs e colaboradores recentemente demonstraram que apoA-I e apoA-II aumentam a produção e secreção de insulina através de um mecanismo dependente tanto de ABC-A1 como do transportador SR-B1 nas células  $\beta$  pacreáticas (Fryirs, Barter *et al.*, 2010).

O aumento do efluxo de colesterol induzido por apoA-I e apoA-II foi apontado como o provável mecanismo para o aumento na secreção de insulina. A extração de colesterol em células  $\beta$  pacreáticas já saturadas do lipídeo pode facilitar a ancoragem e a fusão dos grânulos de insulina, levando a uma melhora na capacidade de aumentar a secreção de insulina (Brunham, Kruit *et al.*, 2007; Fryirs, Barter *et al.*, 2010).

Apesar das evidências mecanísticas citadas, é razoável questionar se tais efeitos resultam da ação direta do HDL ou se eles são induzidos por fatores clínicos e metabólicos comumente encontrados em indivíduos com baixo HDL-C. Por exemplo, o HDL-C encontra-se reduzido no sexo masculino, idade avançada, hipertensão, elevada circunferência abdominal, hipertrigliceridemia, obesidade e em estados inflamatórios. Todas estas características também influenciam a homeostase da glicose. Para dissecar esta questão e identificar possíveis fatores de confusão, análises multivariadas por regressão logística foram realizadas usando o delta DI e o delta glicemia entre a admissão e quinto dia como variáveis dependentes. Em ambos os modelos, a concentração plasmática de HDL-C foi independentemente associada com melhora no desequilíbrio agudo da homeostase da glicose. Consistentemente, os modelos uni e multivariados apontam que pacientes com níveis mais elevados de HDL-C à admissão estão mais protegidos contra a hiperglicemia de estresse

durante o IM, por meio de uma aceleração na recuperação da sensibilidade e secreção de insulina.

É interessante mencionar que a queda nos níveis de HDL-C durante os cinco primeiros dias de hospitalização não influenciou a variação da glicemia, sensibilidade à insulina e secreção de insulina. Alguns mecanismos potenciais podem explicar este achado, como uma demora na queda do número de partículas de HDL ou alterações físico-químicas nestas partículas induzidas pelo estresse metabólico, como explicitado na Introdução. Portanto, pode-se inferir do presente estudo que simplesmente o aumento ou a redução das concentrações de HDL-C durante a fase aguda do IM não garante sua funcionalidade na modulação da homeostase da glicose. Inevitavelmente, entretanto, estudos intervencionistas serão necessários para identificar precisamente o papel da HDL na hiperglicemia de estresse durante o IM. Abordagens para o aumento do HDL que estão atualmente disponíveis são: o uso de inibidores da *cholesteryl ester transfer protein* (CETP), e a infusão de partículas recombinantes de HDL (rHDL) ou apoA-I Milano. Apesar de um estudo com dalcetrapib, um inibidor da CETP, nas SCA (Dal-ACUTE) (Schwartz, Olsson *et al.*, 2009) estar em curso e ser a grande promessa para responder a alguns *hot-topics* do momento, a hiperglicemia de estresse, a secreção de insulina e a sensibilidade à insulina não estão entre os desfechos descritos. Ao mesmo tempo, ainda é questionável o uso de inibidores da CETP nesse grupo de pacientes. A CETP é uma enzima que não está apenas relacionada com o remodelamento intravascular da HDL, mas também está relacionada a controle inflamatório e tamponamento de lipopolissacáride em infecções (Cazita, Barbeiro *et al.*, 2008; Grion, Cardoso *et al.*, 2010) e pode ter efeitos ainda não conhecidos, como observado para o torcetrapib. Estas incertezas e efeitos periféricos podem comprometer, em certo grau, a validade externa para o uso de inibidores de CETP com o objetivo de estudar o aumento do HDL colesterol. Provavelmente, o caminho para respostas mais definitivas para a relação entre HDL e hiperglicemia de estresse necessite de estudos com infusão de partículas de rHDL ou mesmo apoA-I Milano em pacientes na fase aguda de SCA.

Algumas limitações devem ser consideradas quando se interpreta os achados deste estudo. Primeiramente, apesar de terem sido realizadas análises multivariadas, o estudo não é capaz de detectar o papel de fatores não medidos ou desconhecidos como potenciais ligações entre os níveis de HDL-C e a homeostase da glicose. Em segundo lugar, como o estudo foi conduzido com indivíduos com IMCSSST, os achados não podem ser extrapolados para outras populações. Em terceiro lugar, trata-se de um estudo observacional e, portanto, levantador de hipóteses para que adiante se possa confirmar os achados. Por outro lado, os

resultados do presente estudo abrem espaço para o debate sobre o uso das concentrações plasmáticas de HDL-C, tanto como marcador ou como alvo terapêutico, no contexto da hiperglicemia de estresse.

## 7 CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente estudo gerou uma primeira evidência em humanos de que baixos níveis de HDL-C estão associados a uma capacidade mais lenta de recuperação da hiperglicemia e, portanto, a uma maior magnitude da hiperglicemia de estresse nos primeiros dias que sucedem a manifestação do IM. Além disso, o estudo demonstrou que os índices HOMA são aplicáveis na fase aguda do IM e que, com base nestes índices, indivíduos com níveis reduzidos de HDL-C têm persistência da redução da sensibilidade e secreção de insulina induzidos pelo estresse durante a fase aguda do IM.

## REFERÊNCIAS

Abderrahmani, A., *et al.* Human high-density lipoprotein particles prevent activation of the JNK pathway induced by human oxidised low-density lipoprotein particles in pancreatic beta cells. Diabetologia, v.50, n.6, Jun, p.1304-14. 2007.

Ajani, U. A. e E. S. Ford. Has the risk for coronary heart disease changed among U.S. adults? J Am Coll Cardiol, v.48, n.6, Sep 19, p.1177-82. 2006.

Ansell, B. J., *et al.* Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. Circulation, v.108, n.22, Dec 2, p.2751-6. 2003.

Arstall, M. A., *et al.* N-acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction. Safety and biochemical effects. Circulation, v.92, n.10, Nov 15, p.2855-62. 1995.

Artl, A., *et al.* Role of serum amyloid A during metabolism of acute-phase HDL by macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.20, n.3, Mar, p.763-72. 2000.

Asztalos, B. F., *et al.* High-density lipoprotein subpopulation profile and coronary heart disease prevalence in male participants of the Framingham Offspring Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.24, n.11, Nov, p.2181-7. 2004.

\_\_\_\_\_. Role of LCAT in HDL remodeling: investigation of LCAT deficiency states. J Lipid Res, v.48, n.3, Mar, p.592-9. 2007.

Baigent, C., *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet, v.376, n.9753, Nov 13, p.1670-81. 2010.

Barlage, S., *et al.* Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation. Intensive Care Med, v.35, n.11, Nov, p.1877-85. 2009.

Barter, P., *et al.* HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. N Engl J Med, v.357, n.13, Sep 27, p.1301-10. 2007.

Barter, P. J., *et al.* Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med, v.357, n.21, Nov 22, p.2109-22. 2007.

Besler, C., *et al.* Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. J Clin Invest, v.121, n.7, Jul 1, p.2693-708. 2011.

Blanche, P. J., *et al.* Characterization of human high-density lipoproteins by gradient gel electrophoresis. Biochim Biophys Acta, v.665, n.3, Sep 24, p.408-19. 1981.

Brinton, E. A., *et al.* Human HDL cholesterol levels are determined by apoA-I fractional catabolic rate, which correlates inversely with estimates of HDL particle size. Effects of gender, hepatic and lipoprotein lipases, triglyceride and insulin levels, and body fat distribution. Arterioscler Thromb, v.14, n.5, May, p.707-20. 1994.

Brousseau, M. E., *et al.* Effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition on high-density lipoprotein subspecies, apolipoprotein A-I metabolism, and fecal sterol excretion. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.25, n.5, May, p.1057-64. 2005.

Brunham, L. R., *et al.* Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. Nat Med, v.13, n.3, Mar, p.340-7. 2007.

Bursill, C. A., *et al.* High-density lipoproteins suppress chemokines and chemokine receptors in vitro and in vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.30, n.9, Sep, p.1773-8. 2010.

Caumo, A., *et al.* New insights on the simultaneous assessment of insulin sensitivity and beta-cell function with the HOMA2 method. Diabetes Care, v.29, n.12, Dec, p.2733-4. 2006.

Cazita, P. M., *et al.* Human cholesteryl ester transfer protein expression enhances the mouse survival rate in an experimental systemic inflammation model: a novel role for CETP. Shock, v.30, n.5, Nov, p.590-5. 2008.

Chisolm, G. M. e D. Steinberg. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. Free Radic Biol Med, v.28, n.12, Jun 15, p.1815-26. 2000.

Coppieters, Y., *et al.* Gender differences in acute myocardial infarction, twenty-five years registration. Int J Cardiol, May 6. 2011.

Corsetti, J. P., *et al.* Cholesteryl ester transfer protein polymorphism (TaqIB) associates with risk in postinfarction patients with high C-reactive protein and high-density lipoprotein cholesterol levels. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.30, n.8, Aug, p.1657-64. 2010.

Dandona, P., *et al.* Acute myocardial infarction, hyperglycemia, and insulin. J Am Coll Cardiol, v.53, n.16, Apr 21, p.1437-9. 2009.

DATASUS. Ministério da Saúde. Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Informações sobre mortalidade e informações demográficas. Disponível em URL: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi>. 2005.

Davidson, W. S., *et al.* Proteomic analysis of defined HDL subpopulations reveals particle-specific protein clusters: relevance to antioxidative function. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.29, n.6, Jun, p.870-6. 2009.

De Godoy, M. F., *et al.* Cardiovascular mortality and its relation to socioeconomic levels among inhabitants of Sao Jose do Rio Preto, Sao Paulo state, Brazil. Arq Bras Cardiol, v.88, n.2, Feb, p.200-6. 2007.

De Mattia, G., *et al.* Reduction of oxidative stress by oral N-acetyl-L-cysteine treatment decreases plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 concentrations in non-obese, non-

dyslipidaemic, normotensive, patients with non-insulin-dependent diabetes. Diabetologia, v.41, n.11, Nov, p.1392-6. 1998.

DeFronzo, R. A., *et al.* Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol, v.237, n.3, Sep, p.E214-23. 1979.

Delanty, N., *et al.* 8-epi PGF<sub>2</sub> alpha generation during coronary reperfusion. A potential quantitative marker of oxidant stress in vivo. Circulation, v.95, n.11, Jun 3, p.2492-9. 1997.

Drew, B. G., *et al.* High-density lipoprotein modulates glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation, v.119, n.15, Apr 21, p.2103-11. 2009.

Durrington, P. N., *et al.* Paraoxonase and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.21, n.4, Apr, p.473-80. 2001.

Esposito, K., *et al.* Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. Circulation, v.106, n.16, Oct 15, p.2067-72. 2002.

Falciglia, M. Causes and consequences of hyperglycemia in critical illness. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, v.10, n.4, Jul, p.498-503. 2007.

Ferrannini, E., *et al.* Effect of insulin on the distribution and disposition of glucose in man. J Clin Invest, v.76, n.1, Jul, p.357-64. 1985.

Frangogiannis, N. G., *et al.* The inflammatory response in myocardial infarction. Cardiovasc Res, v.53, n.1, Jan, p.31-47. 2002.

Fryirs, M. A., *et al.* Effects of high-density lipoproteins on pancreatic beta-cell insulin secretion. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.30, n.8, Aug, p.1642-8. 2010.

Gotto, A. M., Jr. e E. A. Brinton. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update. J Am Coll Cardiol, v.43, n.5, Mar 3, p.717-24. 2004.

Goyal, A., *et al.* Glucose levels compared with diabetes history in the risk assessment of patients with acute myocardial infarction. Am Heart J, v.157, n.4, Apr, p.763-70. 2009.

Green, P. S., *et al.* Combined statin and niacin therapy remodels the high-density lipoprotein proteome. Circulation, v.118, n.12, Sep 16, p.1259-67. 2008.

Greenland, P., *et al.* 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. Circulation, v.122, n.25, Dec 21, p.2748-64. 2010.

Grion, C. M., *et al.* Lipoproteins and CETP levels as risk factors for severe sepsis in hospitalized patients. Eur J Clin Invest, v.40, n.4, Apr, p.330-8. 2010.

Han, R., *et al.* Apolipoprotein A-I stimulates AMP-activated protein kinase and improves glucose metabolism. Diabetologia, v.50, n.9, Sep, p.1960-8. 2007.

Holvoet, P., *et al.* The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. Diabetes, v.53, n.4, Apr, p.1068-73. 2004.

Huang, J. M., *et al.* Mechanism of high-density lipoprotein subfractions inhibiting copper-catalyzed oxidation of low-density lipoprotein. Clin Biochem, v.31, n.7, Oct, p.537-43. 1998.

James, S. K., *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Bmj, v.342, p.d3527. 2011.

Kahn, S. E., *et al.* Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. Diabetes, v.42, n.11, Nov, p.1663-72. 1993.

Katz, A., *et al.* Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab, v.85, n.7, Jul, p.2402-10. 2000.

Khera, A. V., *et al.* Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. N Engl J Med, v.364, n.2, Jan 13, p.127-35. 2011.

Kinlay, S., *et al.* High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. Circulation, v.108, n.13, Sep 30, p.1560-6. 2003.

Kontush, A., *et al.* Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.23, n.10, Oct 1, p.1881-8. 2003.

Kontush, A. e M. J. Chapman. Antiatherogenic small, dense HDL--guardian angel of the arterial wall? Nat Clin Pract Cardiovasc Med, v.3, n.3, Mar, p.144-53. 2006.

\_\_\_\_\_. Antiatherogenic function of HDL particle subpopulations: focus on antioxidative activities. Curr Opin Lipidol, v.21, n.4, Aug, p.312-8. 2010.

Lewis, G. F. e D. J. Rader. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. Circ Res, v.96, n.12, Jun 24, p.1221-32. 2005.

Li, D., *et al.* Adenosine monophosphate activated protein kinase regulates ABCG1-mediated oxysterol efflux from endothelial cells and protects against hypercholesterolemia-induced endothelial dysfunction. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.30, n.7, Jul, p.1354-62. 2010.

Li, Y., *et al.* Human ApoA-I overexpression diminishes LPS-induced systemic inflammation and multiple organ damage in mice. Eur J Pharmacol, v.590, n.1-3, Aug 20, p.417-22. 2008.

Mackness, M. I., *et al.* Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. Atherosclerosis, v.104, n.1-2, Dec, p.129-35. 1993.

Malmberg, K., *et al.* Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol, v.26, n.1, Jul, p.57-65. 1995.

Marfella, R., *et al.* Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients. J Am Coll Cardiol, v.53, n.16, Apr 21, p.1425-36. 2009.

\_\_\_\_\_. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. Diabetes Care, v.26, n.11, Nov, p.3129-35. 2003.

Maron, D. J. The epidemiology of low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with and without coronary artery disease. Am J Cardiol, v.86, n.12A, Dec 21, p.11L-14L. 2000.

Mineo, C., *et al.* Endothelial and antithrombotic actions of HDL. Circ Res, v.98, n.11, Jun 9, p.1352-64. 2006.

Natarajan, P., *et al.* High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. J Am Coll Cardiol, v.55, n.13, Mar 30, p.1283-99. 2010.

Navab, M., *et al.* The role of dysfunctional HDL in atherosclerosis. J Lipid Res, v.50 Suppl, Apr, p.S145-9. 2009.

Nian, M., *et al.* Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. Circ Res, v.94, n.12, Jun 25, p.1543-53. 2004.

Nicholls, S. J., *et al.* Reconstituted high-density lipoproteins inhibit the acute pro-oxidant and proinflammatory vascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits. Circulation, v.111, n.12, Mar 29, p.1543-50. 2005.

Nicholls, S. J. e S. E. Nissen. Strategies to promote HDL-C: an emerging therapeutic target. Eur Heart J, v.26, n.9, May, p.853-5. 2005.

Nissen, S. E., *et al.* Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. N Engl J Med, v.356, n.13, Mar 29, p.1304-16. 2007.

\_\_\_\_\_. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. Jama, v.290, n.17, Nov 5, p.2292-300. 2003.

Nunes, V. S., *et al.* Plasma lipases and lipid transfer proteins increase phospholipid but not free cholesterol transfer from lipid emulsion to high density lipoproteins. BMC Biochem, v.2, p.1. 2001.

Olsson, A. G., *et al.* High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. Eur Heart J, v.26, n.9, May, p.890-6. 2005.

Piegas, L. S., *et al.* Risk factors for myocardial infarction in Brazil. Am Heart J, v.146, n.2, Aug, p.331-8. 2003.

Proudfoot, J. M., *et al.* HDL is the major lipoprotein carrier of plasma F2-isoprostanes. J Lipid Res, v.50, n.4, Apr, p.716-22. 2009.

Quintao, E. C. e P. M. Cazita. Lipid transfer proteins: past, present and perspectives. Atherosclerosis, v.209, n.1, Mar, p.1-9. 2009.

Rader, D. J. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. J Clin Invest, v.116, n.12, Dec, p.3090-100. 2006.

Ridker, P. M., *et al.* HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. Lancet, v.376, n.9738, Jul 31, p.333-9. 2010.

Rubin, E. M., *et al.* Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. Nature, v.353, n.6341, Sep 19, p.265-7. 1991.

Sabatine, M. S., *et al.* Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. Circulation, v.105, n.15, Apr 16, p.1760-3. 2002.

Sachdeva, A., *et al.* Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. Am Heart J, v.157, n.1, Jan, p.111-117 e2. 2009.

Santomauro, A. T., *et al.* Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. Diabetes, v.48, n.9, Sep, p.1836-41. 1999.

Santos, E. S., *et al.* Dante Pazzanese risk score for non-st-segment elevation acute coronary syndrome. Arq Bras Cardiol, v.93, n.4, Oct, p.343-51, 336-44. 2009.

Schwartz, G. G., *et al.* Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. Am Heart J, v.158, n.6, Dec, p.896-901 e3. 2009.

Schwedhelm, E., *et al.* Urinary 8-iso-prostaglandin F2alpha as a risk marker in patients with coronary heart disease: a matched case-control study. Circulation, v.109, n.7, Feb 24, p.843-8. 2004.

Sharrett, A. R., *et al.* Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation, v.104, n.10, Sep 4, p.1108-13. 2001.

Sheu, M. L., *et al.* High glucose induces human endothelial cell apoptosis through a phosphoinositide 3-kinase-regulated cyclooxygenase-2 pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.25, n.3, Mar, p.539-45. 2005.

Sierra-Johnson, J., *et al.* ApoB/apoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects. Eur Heart J, v.28, n.21, Nov, p.2637-43. 2007.

Sochman, J. N-acetylcysteine in acute cardiology: 10 years later: what do we know and what would we like to know?! J Am Coll Cardiol, v.39, n.9, May 1, p.1422-8. 2002.

Sorrentino, S. A., *et al.* Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. Circulation, v.121, n.1, Jan 5, p.110-22. 2010.

Sposito, A. C., *et al.* [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. Arq Bras Cardiol, v.88 Suppl 1, Apr, p.2-19. 2007.

\_\_\_\_\_. Rebound inflammatory response during the acute phase of myocardial infarction after simvastatin withdrawal. Atherosclerosis, v.207, n.1, Nov, p.191-4. 2009.

Stocker, R. e J. F. Keaney, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev, v.84, n.4, Oct, p.1381-478. 2004.

Tangirala, R. K., *et al.* Regression of atherosclerosis induced by liver-directed gene transfer of apolipoprotein A-I in mice. Circulation, v.100, n.17, Oct 26, p.1816-22. 1999.

Terasaka, N., *et al.* ATP-Binding Cassette Transporter G1 and High-Density Lipoprotein Promote Endothelial NO Synthesis Through a Decrease in the Interaction of Caveolin-1 and Endothelial NO Synthase. Arterioscler Thromb Vasc Biol, Aug 26. 2010.

Timmer, J. R., *et al.* Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, v.45, n.7, Apr 5, p.999-1002. 2005.

Van Lenten, B. J., *et al.* Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. J Clin Invest, v.96, n.6, Dec, p.2758-67. 1995.

Vetter, N. J., *et al.* Initial metabolic and hormonal response to acute myocardial infarction. Lancet, v.1, n.7852, Feb 23, p.284-8. 1974.

Wallace, T. M., *et al.* Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care, v.27, n.6, Jun, p.1487-95. 2004.

Waters, D. D., *et al.* Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. Circulation, v.106, n.13, Sep 24, p.1690-5. 2002.

WHO. The atlas of heart disease and stroke. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2004

Williams, P. T., *et al.* Associations of lipoproteins and apolipoproteins with gradient gel electrophoresis estimates of high density lipoprotein subfractions in men and women. Arterioscler Thromb, v.12, n.3, Mar, p.332-40. 1992.

Wolfram, R. M., *et al.* Impact of low high-density lipoproteins on in-hospital events and one-year clinical outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrome treated with drug-eluting stent implantation. Am J Cardiol, v.98, n.6, Sep 15, p.711-7. 2006.

Yesilbursa, D., *et al.* Effect of N-acetylcysteine on oxidative stress and ventricular function in patients with myocardial infarction. Heart Vessels, v.21, n.1, Jan, p.33-7. 2006.

Yusuf, S., *et al.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med, v.345, n.7, Aug 16, p.494-502. 2001.

Yvan-Charvet, L., *et al.* Cholesterol efflux potential and antiinflammatory properties of high-density lipoprotein after treatment with niacin or anacetrapib. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.30, n.7, Jul, p.1430-8. 2010.

**ANEXOS**

**ANEXO A – Carta de aceite para publicação no periódico Atherosclerosis**

De: Atherosclerosis

Remetente: ees.ath.0.142219.228b9a08@eesmail.elsevier.com

Para: Andrei Sposito

Assunto: Editor decision for your manuscript ATH-D-11-00395R3

Enviada: 27 Set, 2011 16:34

Ref.: Ms. No. ATH-D-11-00395R3

High Plasma HDL-C Attenuates Stress Hyperglycemia During Acute Phase of Myocardial Infarction

Atherosclerosis

Dear Professor Sposito,

I am pleased to tell you that your manuscript has now been accepted for publication in Atherosclerosis.

Comments from the Editor and Reviewers can be found below.

Please refer all future queries on the progress of this manuscript to Author Support at: [AuthorSupport@elsevier.com](mailto:AuthorSupport@elsevier.com)

Thank you for submitting your paper to this journal.

With kind regards

Prof. Dr. Emilio Hideyuki Moriguchi

Associate Editor

Atherosclerosis

Comments from the Editors and Reviewers:

Reviewer #4: Sposito and coworkers have submitted another revised version of their manuscript entitled : High plasma HDL- attenuates stress hyperglycemia during acute phase of myocardial infarction, and has met all previous comments to this reviewer satisfaction.

Reviewer #6: The revisions meet the raised concerns.

**ANEXO B – Folha de rosto do manuscrito aceito para publicação**

High Plasma HDL-C Attenuates Stress Hyperglycemia during Acute  
Phase of Myocardial Infarction

**Short Title:** HDL-C and Stress Hyperglycemia

Luiz Sergio F Carvalho<sup>2</sup>, Riobaldo M. R. Cintra<sup>2</sup>, Filipe A. Moura<sup>2</sup>, Nariara V.G. Martins<sup>2</sup>, Jose C. Quinaglia e Silva<sup>3</sup>, Otavio R. Coelho<sup>1</sup> and Andrei C. Sposito<sup>1</sup>; on behalf of the Brasilia Heart Study Group.

<sup>1</sup> Cardiology Division, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brazil

<sup>2</sup> University of Brasilia Medical School (UnB), Brasilia, DF, Brazil

<sup>3</sup> Hospital de Base do Distrito Federal, Brasilia, DF, Brazil

**Abstract: 250 words**

**Total number of words: 5,015**

**Address for correspondence**

Professor Andrei C Sposito  
Cardiology Division, Faculty of Medical Sciences,  
State University of Campinas (Unicamp),  
13084-971, Campinas, Sao Paulo, Brazil.  
Tel 55 191 3521 7098  
Fax 55 19 3289 4107  
Email: [dclandrei@yahoo.com](mailto:dclandrei@yahoo.com)

## ANEXO C – Parecer Favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER COMPLEMENTAR Projeto 083/06

#### I – Identificação

**Título:** Registro de Síndromes Coronárias agudas no DF.

**Pesquisador responsável:** médico

**Instituição onde será realizada a pesquisa:** InCor DF- Fundação Zerbini Hospital de Base e HRT.

**Unidade:** Departamento de Cardiologia

**Área de conhecimento:** Ciências da Saúde 401 – Grupo III

**Data de entrada no CEP:** 03/05/06

**Data de distribuição:** 08/05/06

#### II – Introdução

" As doenças cardiovasculares são a principal causa de óbito e incapacidade em todo mundo, sendo por isso consideradas um problema de Saúde Pública".

A mortalidade hospitalar das pacientes com IAM caiu de 30% para 75% nas duas últimas décadas graças ao advento de novas drogas e a criação de unidades coronárias.

As evidências a serem obtidas neste serão de saúde preventivas no Distrito Federal.

#### III – Objetivos:

Datar o DF. De um Registro de Síndromes Coronárias Agudas na Rede Pública em uma população de baixa renda.

Possibilitar ações básicas de prevenção direcionadas para esta classe social.

Buscar formas de prevenção desta doença reduzindo a morbi – mortalidade e melhorando a qualidade de vida.

#### IV – Metodologia

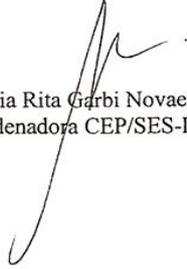
Estudo observacional, com duração de 12 meses em 03 hospitais do Distrito Federal, sujeitos da pesquisa todo(a)s pacientes atendidas com síndrome coronária aguda nos 03 hospitais públicos do DF. Os dados serão coletados por uma equipe multiprofissional qualificada, e analisadas por Comitês Central sediado no InCor/DF.

#### V- Comentários com base na resolução CNS nº 196 / 96 e complementares:

Observa-se que o mesmo contempla as normas estabelecidas quanto aos documentos de instrução do Protocolo de Pesquisa, contudo, falta anexar os termos de concordância dos diretores do Hospital de Base e do HRT. **(PENDENCIA ATENDIDA)**.

**VI – Conclusão** – Projeto aprovado.

Brasília, 28 de maio de 2006.

  
Maria Rita Garbi Novaes  
Coordenadora CEP/SES-DF

