

**THAIS AMANDA FRANK DE ALMEIDA
ALVES**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

KELLY BAYOUND REZENDE FERNANDES

*Hospital Guilherme Álvaro, HGA, Santos, SP,
Brasil.*

WILLIAN DA COSTA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

EDGAR MATIAS BACH HI

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

Recebido em março de 2021.

Aprovado em maio de 2021.

PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM FIBRILAÇÃO ATRIAL

RESUMO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum e causa de acidente vascular cerebral isquêmico, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular. Para a escolha do tratamento é necessário aplicar o Escore CHA2DS2VASc que estima o risco de fenômenos trombóticos. As doenças vasculares presentes no escore são associadas a elevação do LDL-c. O presente trabalho tem por objetivo avaliar o perfil lipídico de pacientes com fibrilação atrial e adicionalmente avaliar o impacto do cálculo utilizado para estimar as lipoproteínas de baixa densidade LDL na classificação dos níveis séricos de LDL. A análise realizada identificou maiores níveis de triglicérides, Colesterol total, LDL colesterol e Não HDL colesterol nos indivíduos portadores de FA PA com diferença significativa entre os cálculos de LDL pela fórmula de Friedewald e de Martin.

Palavras-Chave: fibrilação atrial; perfil lipídico; dislipidemias.

LIPID PROFILE OF PATIENTS DIAGNOSED WITH ATRIAL FIBRILLATION

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia and one of the causes of ischemic stroke, myocardial infarction, heart failure and cardiovascular mortality. For the treatment it is necessary to apply the CHA2DS2VASc score, which estimates the risk of thrombotic events. The vascular diseases present in the score are associated with an increase in LDL-c. The present work aims to evaluate the lipid profile of patients with atrial fibrillation and also to evaluate the impact of the calculation used to estimate LDL low density lipoproteins in the classification of serum LDL levels. The analysis performed identified higher levels of triglycerides, total cholesterol, LDL cholesterol and non-HDL cholesterol in individuals with AF paroxysmal with a significant difference between LDL calculations using the Friedewald formula.

Keywords: atrial fibrillation; lipid profile; dyslipidemias.

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA), arritmia cardíaca mais comumente encontrada na prática clínica, é uma das principais causas de acidente vascular cerebral isquêmico, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular (STEWART et al. 2002). Muitos fatores de risco estão associados ao aumento no risco de FA: hipertensão, diabetes, doença valvar, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e aumento do LDL-c (BENJAMIN et al 1994, WANG et al 2003, LI et al 2018). A avaliação do perfil lipídico da população com FA é pouco abordada na literatura. Para os pacientes portadores dessa arritmia pode ser realizado o Escore CHA₂DS₂VASc (SBC, 2016). Este tem como objetivo estimar o risco de fenômenos trombóticos (principalmente AVC) nessa população em específico. Entre os fatores que compõe o sistema de pontos desse Escore, a presença de doenças vasculares é um dos mais importantes. As evidências indicam a associação entre os níveis elevados de colesterol presente em lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) com o risco de desenvolvimento da doença coronariana por apresentarem características trombóticas e pró-inflamatórias. Um evento coronariano agudo é a primeira manifestação da doença aterosclerótica em pelo menos metade dos indivíduos que apresentam esta complicação (SPOSITO et al 2007). Dessa forma, a dosagem do LDL-c contribui para o direcionamento de medidas terapêuticas e preventivas das complicações da doença aterosclerótica. A lipoproteína em questão pode ser dosada diretamente ou estimado através de cálculos. Atualmente, o LDL é estimado pelo cálculo proposto por Friedewald em 1972 apesar de suas limitações. Na fórmula de Friedewald, $LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$, sendo o valor de $TG/5$ uma estimativa da VLDL-c e todas as concentrações expressas em mg/dL. Entre as limitações do cálculo está a incompatibilidade com valores de triglicerídeos acima de 400 mg/dL e abaixo de 100 mg/dL. Outra limitação ao uso da fórmula é que as amostras não devem conter beta-VLDL, característica da hiperlipoproteinemia tipo III. Quando uma ou mais das condições anteriores não são cumpridas, a fórmula não pode ser utilizada e a dosagem é feita diretamente ainda que apresente custos elevados (FRIEDEWALD et al 1972).

Em 2013, foi publicado o cálculo proposto por Martin et al para estimar os valores de LDL-c. Diferentemente da fórmula de Friedewald que propõe a divisão do valor obtido na dosagem dos triglicérides por 5, através de cálculos estatísticos, Martin et al (2013) definiu divisores para o valor de TG. Com este novo divisor (x) aplica-se a fórmula: $LDL-c = CT - HDL-c - TG/x$, onde x varia de 3,1 a 11,9 (Grau de Recomendação: IIa; Nível de Evidência: C) (Martin SS et al 2013). Devido a possibilidade de estimar com maior fidedignidade os valores de VLDL-c, a comparação entre os cálculos propostos por Friedewald e Martin torna-se relevante para a precisão na dosagem da lipoproteína.

Sendo assim, o objetivo primário desse estudo foi avaliar o perfil lipídico de pacientes com FA e adicionalmente comparar os resultados do cálculo do LDL-c pela Fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD et al 1972) com a Fórmula de Martin (MARTIN et al 2013).

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo transversal, que avaliou o perfil lipídico de pacientes com FA. Adicionalmente foram comparados os resultados do cálculo do LDL-c pela Fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD et al 1972) com a Fórmula de Martin (MARTIN et al 2013). Para a coleta de dados foi utilizado um questionário pré-codificado (ANEXO I) com as seguintes informações: sexo, idade, peso, altura, Escore de CHA₂DS₂VASc (utilizado para avaliação do risco para fenômenos tromboembólicos em pacientes portadores de fibrilação atrial) (ANEXO II), tipo de FA (paroxística - PA e permanente - PE), utilização de hipolipemiantes, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, VLDL, não HDL e Método para a dosagem do LDL. Para determinação do peso foi utilizada balança

digital, com precisão de 0,1 Kg. O diagnóstico de FA foi realizado através do exame clínico e físico, além da análise de um ou mais dos seguintes exames: eletrocardiograma ou Holter ou ecocardiograma. Estes foram realizados após a primeira consulta ou foram apresentados pelo paciente. Os resultados laboratoriais foram também apresentados pelo paciente.

Após coleta dos dados e tabulação, foi realizada a análise descritiva do perfil dos pacientes por perfil lipídico, idade, utilização de estatina, tipo de FA e as possíveis correlações entre elas através da análise pelo método T de Student para as variáveis quantitativas. Adicionalmente realizamos uma análise de significância entre as dosagens de LDL pelo método de Friedewald e pelo método de Martin. Ressaltamos que esta pesquisa foi aprovada pelos CEPESH do Centro Universitário Lusíada (CAAE 27013619.6.0000.5436) e Hospital Guilherme Álvaro (CAAE 27013619.6.3001.5448).

RESULTADOS

Foram coletados os dados de 32 pacientes atendidos no Ambulatório de FA do Hospital Guilherme Álvaro, sendo destes, 6 com FA paroxística e 26 com FA permanente. Os dados demográficos da população estudada foram avaliados no geral e também nas categorias fibrilação atrial paroxística (FA PA) e fibrilação atrial permanente (FA PE) conforme exposto na Tabela 1. A faixa etária média foi de 72 anos, sendo a idade mínima 40 e a máxima 94 anos. 50% dos pacientes relataram uso de medicamentos hipolipemiantes, por exemplo: sinvastatina. O perfil lipídico da população estudada apresentou valores baixos de HDL-c com $47 \pm 8,78$ 47.

Tabela 1: Características da população estudada com uma análise geral dos dados e segmentada em FA paroxística e FA persistente.

	GERAL (n=32)	FA PA (n=6)	FA PE (n=26)	p
Idade	72±10,87	72±8,53	73±11,50	0,39
Sexo				
Sexo Masculino	16 (50%)	4 (67%)	12 (46%)	NA
Sexo Feminino	16 (50%)	2 (33%)	14 (54%)	NA
Peso	74±14,16	76±10,98	74±14,73	0,40
Uso de hipolipemiante	16 (50%)	4 (67%)	12 (46%)	NA
Triglicérides	111±60,82	127±38,26	108±65,02	0,18
Colesterol Total	156±37,63	172±29,05	152±38,88	0,09
HDL-c	47±8,78	42±5,91	49±8,98	0,02
Não HDL	109±38,83	130±28,97	104±39,61	0,04
LDL-c Friedewald	86±32,56	105±23,49	82±33,27	0,04
LDL-c Martin	88±33,22	107±24,54	83±33,74	0,03
VLDL Friedewald	22±12,16	25±7,65	22±13	0,18
VLDL Martin	21±8,83	23±5,16	20±9,5	0,20

FA PA - fibrilação atrial paroxística; FA PE - fibrilação atrial permanente; p - significância estatística; HDL - colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c - colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL - colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa; NA - não avaliado.

Entre os parâmetros avaliados, HDL-c, não HDL, LDL-c Friedewald, LDL-c Martin, apresentaram diferença estatística significativa entre o grupo dos pacientes com FA paroxística e FA permanente. Colesterol total apresentou uma tendência a ser maior em indivíduos com FA PA, porém sem significância. O grupo FA PA apresentou valores mais próximos do limítrofe para perfil lipídico quando comparado com FA PE. No grupo com FA

PE há uma maior prevalência de pacientes com Escore CHA₂DS₂VASc 5 conforme indicado na Tabela 2.

Tabela 2: Distribuição do Escore CHA₂DS₂VASc para avaliação de risco para fenômenos tromboembólicos em pacientes portadores de fibrilação atrial

Escore CHA ₂ DS ₂ VASc	Geral	FA PA	FA PE
1	0	0	0
2	5	1	4
3	6	3	3
4	3	0	3
5	12	1	11

FA PA - fibrilação atrial paroxística; FA PE - fibrilação atrial persistente;

Segundo V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2013), os valores de LDL-c podem ser classificados em: Ótimo <100mg/dL; Desejável 100-129 mg/dL; Limítrofe 130-159 mg/dL; Alto 160-189 mg/dL; e Muito Alto >190 mg/dL. A média do LDL-c Friedwald e Martin foram respectivamente $86 \pm 32,56$ e $88 \pm 33,22$, enquanto o grupo com FA PA apresentou respectivamente médias superiores significativas ($p=0,02$). A maioria dos indivíduos com FA PE se encontram na classificação ótima independente do cálculo ser por Martin ou Friedwald (Tabela 3).

Tabela 3: Distribuição dos valores de LDL Friedwald e Martin nos grupos FA PA e FA PE de acordo com as classificações de LDL-c da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2013).

LDL-c Friedewald	n	FA PE		FA PA	
		MÉDIA±DP	n	MÉDIA±DP	n
Ótimo	18	$65 \pm 21,29$	4	$95 \pm 2,84$	
Desejável	6	$107 \pm 5,81$	1	NA	
Limítrofe	2	$143 \pm 12,71$	1	152	
Alto	1	160	0	NA	
Muito alto	0	NA	0	NA	
LDL-c Martin					
Ótimo	18	$67 \pm 21,95$	4	$96 \pm 4,77$	
Desejável	6	$109 \pm 11,6$	1	101	
Limítrofe	1	136	1	156	
Alto	1	171	0	NA	
Muito alto	0	NA	0	NA	

LDL-c - colesterol da lipoproteína de baixa densidade; FA PA - fibrilação atrial paroxística; FA PE - fibrilação atrial persistente; DP - desvio padrão; NA - não avaliado; LDL-c ótimo < 100mg/dL; LDL-c desejável 100-129mg/dL; LDL-c limítrofe 130-159mg/dL; LDL-c alto 160-189mg/dL; LDL-c muito alto >190mg/dL;

Com relação ao cálculo de Friedwald e Martin foram observadas diferenças estatísticas significantes para LDL-c ($p=0,02$) (Tabela 4).

Tabela 4: Valor de LDL-c conforme os cálculos de Friedewald e Martin.

LDL-c	Média±DP	Mediana	CV
Friedewald	86,35±32,56	91,20	37,71%
Martin	87,87±33,21	91,95	37,80%

DP - desvio padrão; CV - coeficiente de variação; VLDL - colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa.

Independente do cálculo utilizado para LDL observa-se que a população com LDL-c em nível ótimo é composta por aproximadamente 50% de indivíduos que fazem uso de algum hipolipemiante.

Tabela 5: Distribuição do número de pacientes com LDL-c ótimo de acordo com os cálculos de Friedewald e Martin em relação ao uso de hipolipemiantes cálculos de Friedewald e Martin.

Medicação	LDL-c F <100mg/dL	LDL-c M <100mg/dL
SIM	11	10
NÃO	12	12
TOTAL	23	22

LDL-c F - colesterol da lipoproteína de baixa densidade calculado pelo método de Friedewald; LDL-c M - colesterol da lipoproteína de baixa densidade calculado pelo método de Martin

DISCUSSÃO

Os dados obtidos neste estudo apontam para níveis séricos reduzidos de HDL-c e elevados de triglicérides, colesterol total, não HDL, LDL-c e VLDL no grupo de FA paroxística quando comparados ao grupo com FA permanente. Nossos dados foram divergentes ao estudo feito previamente por Zhi-Zhao Li et al (LI et al 2018) que identificou valores menores de colesterol total e triglicérides no grupo com FA PA. Isto pode ser explicado pelo fato de nossa população no grupo FA PA (n=6) ser bem menor que o grupo FA PE (n=26).

O grupo FA PA também apresentou maior tendência à valores elevados na dosagem sérica de colesterol total, contrariando os achados a respeito do paradoxo do colesterol na FA PA abordado por Annoura et al. O termo paradoxo foi escolhido pelo autor devido a correlação do CT reduzido e o desenvolvimento de FA PE (ANNOURA et al 1999).

O papel da dislipidemia no desenvolvimento da FA ainda não é claro. Neste contexto foi realizada uma metanálise que concluiu que o uso de estatina reduziu em 45% a chance de desenvolver FA (de início recente, a FA recorrente e a FA pós-operatória) (PATEL et al 2007) possivelmente pela redução da expressão de mediadores inflamatórios (ALONSO et al 2014). Com os dados obtidos no nosso estudo, não é possível analisar esse tipo de correlação pela falta de dados relacionados ao momento do diagnóstico da dislipidemia e da FA. Também não é possível afirmar que a medicação hipolipemiante utilizada pela população estudada, independentemente do tipo de FA, contribuiu para o controle do LDL-c para o nível ótimo, uma vez que 50% dos indivíduos com LDL-c ótimo tomavam medicação hipolipemiante e os outros 50% não. Ressaltamos que os dados obtidos não são suficientes para descartar o uso de hipolipemiantes para o controle dos níveis de LDL-c, colesterol total e, conseqüentemente, da FA uma vez que a dislipidemia possui causas primárias e secundárias (SBC, 2013) e os dados obtidos em nossa análise não avaliam outras comorbidades e fatores desencadeantes para o desenvolvimento dessa patologia.

Em uma análise geral, os cálculos de LDL-c propostos por Friedewald e Martin mostram uma diferença significativa ($p = 0,02$), porém não podemos afirmar que ocorra uma repercussão clínica dessa diferença. Para termos tal comparação, seria necessário a quantificação do LDL-c laboratorialmente. Entretanto, devido a possibilidade do

cálculo de Martin ser utilizado em níveis de Triglicerídeos maiores que 400 mg/dL (limitação esta relatada no cálculo de Friedewald), acreditamos que o cálculo de Martin seja mais preciso na determinação de LDL-c do que o cálculo de Friedewald (MARTIN et al 2013, SINGH et al 2020).^{8,14}

CONCLUSÃO

A FA é um dos principais fatores de risco para AVC isquêmico, IAM, IC e outras causas de mortalidade cardiovascular. Associado a isto sabemos que a elevação do LDL-c é um dos principais agravantes para as doenças cardiovasculares, sendo importante a sua correta determinação. Frente a isto o presente trabalho foi a procura desta correlação, bem como comparar dois cálculos para obtenção de LDL-c, na tentativa de evidenciar qual seria o mais confiável.

Assim encontramos uma diferença significativa entre os cálculos, levando a concluir que o cálculo de Martin se mostra o mais confiável pois não possui as limitações que o cálculo de Friedewald apresenta.

Foram observadas diferenças estatísticas significantes entre os grupos FA PE e FA PA para os seguintes parâmetros HDL-c, não HDL, LDL-c Friedewald, LDL-c Martin, porém encontramos algumas limitações devido a baixa amostragem desta pesquisa, levantando assim novos questionamentos e abrindo caminho para futuros trabalhos nesta área.

REFERÊNCIAS

- Alonso A, Yin X, Roetker NS, Magnani JW, Kronmal RA, Ellinor PT, Chen LY, Lubitz SA, McClelland RL, McManus DD, Soliman EZ, Huxley RR, Nazarian S, Szklo M, Heckbert SR, Benjamin EJ. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*, 7;3(5), e001211, 2014 Oct.
- Annoura M et al. Cholesterol paradox in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiology*, 92(1), p. 21-7, 1999.
- Benjamin EJ et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 16;271(11), p. 840-4, 1994 Mar.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18(6), p. 499-502, 1972 Jun.
- Li X et al. Lipid profile and incidence of atrial fibrillation: A prospective cohort study in China. *Clin Cardiol*, 41(3), p. 314-320, 2018 Mar
- Li ZZ, Du X, Guo XY, Tang RB, Jiang C, Liu N, Chang SS, Yu RH, Long DY, Bai R, Sang CH, Li SN, Dong JZ, Ma CS. Association Between Blood Lipid Profiles and Atrial Fibrillation: A Case-Control Study. *Med Sci Monit*, 9;24, p. 3903-3908, 2018 Jun.
- Lip GY et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 137(2), p. 263-72, 2010 Feb.
- Martin SS et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*, 20;310(19), p. 2061-8, 2013 Nov.
- Patel AA et al. The relationship between statin use and atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin*, 23(5), p. 1177-85, 2007.

SBC, Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes Brasileiras De Fibrilação Atrial Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 106, No 4, Supl. 2, Abril 2016

SBC, Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia ISSN-0066-782X • Volume 101, Nº 4, Supl. 1, Outubro 2013

Singh G, Hussain Y, Xu Z, Sholle E, Michalak K, Dolan K, et al. Comparando um novo método de aprendizado de máquina com a fórmula de Friedewald e a equação de Martin-Hopkins para estimativa de lipoproteínas de baixa densidade. PLoS One, 15 (9): e0239934, 2020 Set.

SPOSITO, Andrei C. et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v. 88, supl. 1, p. 2-19, abr. 2007.

Stewart S et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med, 1;113(5), p. 359-64, 2002 Oct.

Wang TJ et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation, 17;107(23), p. 2920-5, 2003 Jun

ANEXO I - QUESTIONÁRIO

Número da ficha:	Data: / /
Sexo: () M () F Peso: Idade: CHA₂DS₂VASc : FA () Permanente () Paroxística	
Usa algum hipoglicemiante ? () Sim () Não Trouxe exame de sangue? () Não () Sim. Data do exame: ___/___/___ Colesterol total: _____ HDL-c: _____ LDL-c : _____ Método : () Friedewald () Outro : _____ Triglicérides: _____ VLDL: _____ Não-HDL: _____	

ANEXO II - Classificação de CHA₂DS₂VASc

CHA ₂ DS ₂ VASc	Descrição	Pontos
C	Insuficiência cardíaca	1
H	Hipertensão	1
A2	Idade > 75 anos	2
D	Diabetes mellitus	1
S2	AIT ou AVC prévio	2
V	Doença vascular	1
A	Idade 65-74 anos	1
Sc	Sexo feminino	1

ANEXO III - NOMENCLATURAS, ABREVIACÕES E SIGLAS

CHA ₂ DS ₂ VASc	escore para estimativa do risco de fenômenos trombóticos
DP	desvio padrão;
FA	fibrilação atrial
FA PA	fibrilação atrial paroxística;
FA PE	fibrilação atrial permanente;

PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM FIBRILAÇÃO ATRIAL
LIPID PROFILE OF PATIENTS DIAGNOSED WITH ATRIAL FIBRILLATION

HDL	colesterol da lipoproteína de alta densidade;
LDL-c	colesterol da lipoproteína de baixa densidade;
LDL-c alto	160-189mg/dL;
LDL-c desejável	100-129mg/dL;
LDL-c F	colesterol da lipoproteína de baixa densidade calculado pelo método de Friedwald;
LDL-c M	colesterol da lipoproteína de baixa densidade calculado pelo método de Martin
LDL-c limítrofe	130-159mg/dL;
LDL-c muito alto	>190mg/dL;
LDL-c ótimo	< 100mg/dL;
NA	não avaliado.
p	significância estatística;
VLDL	colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa;