

IMPORTÂNCIA DO HDL-COLESTEROL COMO PREDITOR DE RISCO PARA EVENTOS CARDIOVASCULARES

CARLOS C. MAGALHÃES, ANTONIO CARLOS PALANDRI CHAGAS, PROTÁSIO LEMOS DA LUZ

Unidade Clínica de Aterosclerose — Instituto do Coração (InCor) — HC-FMUSP

Endereço para correspondência: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 — CEP 05403-001 — São Paulo — SP

O HDL-colesterol tem demonstrado ser um importante preditor de risco cardiovascular em vários estudos epidemiológicos e clínicos, em decorrência de sua relação inversa com a doença arterial coronária, e principalmente pacientes que apresentam HDL-colesterol baixo têm risco comparável ou até mesmo mais importante que aqueles com LDL-colesterol alto.

O benefício clínico do tratamento do HDL-colesterol baixo já foi demonstrado em estudos publicados nos últimos anos, como LCAS, AFCAPS/TexCAPS e VA-HIT.

A presença dessa alteração lipídica em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica também já foi demonstrada nos estudos da Cleveland Clinic ("HDL-Cholesterol Level Predicts Survival in Men after CABG"), no estudo sueco (publicado por Linden e colaboradores) e no LOCAT, que demonstraram mortalidade cardiovascular expressiva na associação com pacientes portadores de HDL-colesterol baixo.

Palavras-chave: lipoproteínas do colesterol, HDL-colesterol/análise, doenças cardiovasculares/cirurgia, doenças cardiovasculares/mortalidade, evolução clínica.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:560-8)

RSCESP (72594)-1245

INTRODUÇÃO

O colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) tem, repetidamente, demonstrado ser um preditor independente de risco cardiovascular em estudos epidemiológicos e observacionais, pela relação inversa com a doença arterial coronária. Os pacientes que se apresentam com níveis de HDL-colesterol baixo têm risco de doença arterial coronária comparável àqueles com níveis elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol).

Os mecanismos pelos quais o HDL-colesterol confere a cardioproteção contra a aterosclerose ainda permanecem no campo especulati-

vo. Primeiramente, o HDL-colesterol está envolvido no transporte reverso do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado. Outros potenciais mecanismos envolvidos são a inibição da oxidação do LDL-colesterol, possivelmente mediado pelas paraoxonases e pela estabilização da produção de prostaciclina, um importante vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária, a inibição da expressão das moléculas de adesão (ICAM e VCAM) e, finalmente, a promoção do efluxo de colesterol dos macrófagos, contribuindo para a redução da formação de células espumosas.

O HDL-colesterol deve ser considerado juntamente com as outras lipoproteínas na avaliação de risco da doença arterial coronária. As relações entre colesterol total/HDL-colesterol (in-

dice de Castelli I) e LDL-colesterol/HDL-colesterol (índice de Castelli II), por exemplo, têm sido consideradas marcadores mais sensíveis para doença arterial coronária que o HDL-colesterol isoladamente. O risco é mais importante quando os níveis de HDL-colesterol estão baixos, associados à relação LDL-colesterol/HDL-colesterol > 5,0, e quando estão associados a níveis de triglicérides > 200 mg/dl, como foi descrito nas análises de estudos observacionais, como "The Munster Heart Study" (PROCAM)⁽¹⁻⁴⁾ e "Helsinki Heart Study"⁽⁵⁾. Neste último, o tratamento com genfibrozil esteve associado a importante redução de risco no subgrupo de pacientes que apresentavam níveis de LDL-colesterol e triglicérides elevados, com HDL-colesterol baixo.

BENEFÍCIO CLÍNICO DO TRATAMENTO DO HDL-COLESTEROL BAIXO

Análise recente do estudo "Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study" (LCAS)⁽⁶⁾ demonstrou que a terapêutica com fluvastatina diminuiu significativamente a progressão da doença arterial coronária nos 68 pacientes portadores de HDL-colesterol abaixo de 35 mg/dl, dos 339 que faziam parte desse estudo. Os pacientes tratados com placebo e portadores de HDL-colesterol baixo tiveram maior progressão de doença arterial coronária que aqueles tratados com placebo mas com níveis de HDL-colesterol acima de 35 mg/dl. No grupo fluvastatina, o diâmetro luminal mínimo diminuiu menos (0,065 mm) que o diâmetro luminal mínimo do grupo placebo (0,275 mm), demonstrando que o efeito do tratamento com a vastatina no diâmetro luminal mínimo foi significativamente maior entre os pacientes com níveis baixos de HDL-colesterol que naqueles cujos níveis plasmáticos de HDL-colesterol se encontravam acima de 35 mg/dl. No grupo de portadores de HDL-colesterol baixo, os pacientes que receberam fluvastatina tiveram maior sobrevida livre de eventos quando comparados àqueles que receberam placebo.

Embora esses achados indicassem o importante papel do HDL-colesterol como preditor de risco da doença arterial coronária, o benefício clínico da intervenção medicamentosa na modificação dos parâmetros lipídicos da população de pacientes com níveis médios de colesterol total e de LDL-colesterol e com níveis baixos de HDL-colesterol não foi apropriadamente comu-

nicado até recentemente.

No estudo "The Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study" (AFCAPS/TexCAPS)^(7, 8), essa questão, no entanto, foi mais bem definida. Nesse estudo, homens com mais de 45 anos de idade e mulheres com idade igual ou acima de 55 anos, sem história clínica de doença arterial coronária, com níveis de LDL-colesterol entre 130 mg/dl e 190 mg/dl e com níveis de HDL-colesterol inferiores ou iguais a 45 mg/dl para os homens e a 47 mg/dl para as mulheres, foram randomizados para tratamento com lovastatina na dose de 20-40 mg/dia ou placebo. Os níveis basais médios dos lípides nos 6.605 indivíduos desse estudo, dos quais 15% eram do sexo feminino, eram de 221 mg/dl de colesterol total, de 150 mg/dl de LDL-colesterol, de 36 mg/dl de HDL-colesterol para os homens e de 40 mg/dl para as mulheres, e os níveis de triglicérides eram de 188 mg/dl. Esse estudo caracterizou-se pelo fato de a coorte apresentar níveis de HDL-colesterol abaixo da média usualmente encontrada nos Estados Unidos, que é de 50 mg/dl, e pelo fato de os indivíduos apresentarem faixa etária mais elevada que em estudos previamente realizados.

Após o primeiro ano de tratamento, a lovastatina reduziu o LDL-colesterol em 25%, isto é, para a média de 115 mg/dl, e aumentou o HDL-colesterol em 6%, elevando-o para 39 mg/dl. Os pacientes foram acompanhados durante 5,2 anos, com redução altamente significativa de evento isquêmico primário (37%), caracterizado como infarto do miocárdio fatal e não-fatal, morte súbita e angina instável, comparativamente ao grupo placebo. Também foram encontradas reduções expressivas de 40% e de 33% no risco do primeiro infarto do miocárdio e na necessidade de procedimentos de revascularização do miocárdio. Os benefícios da terapêutica com a vastatina nos pacientes portadores de HDL-colesterol baixo, nesse estudo, validaram a abordagem do National Cholesterol Education Program (NCEP), que recomenda reduzir os níveis de LDL-colesterol como meta terapêutica do tratamento, usando o HDL-colesterol como refinado identificador dos pacientes que podem se beneficiar desse tratamento. O uso do HDL-colesterol como discriminador é particularmente importante numa população de indivíduos de risco baixo a moderado de doença arterial coronária. De qualquer forma, o aumento do HDL-colesterol, quer seja pela utilização de niacina,

de fibrato ou de outros meios, produz tanto ou mais proteção que a redução dos níveis de LDL-colesterol com as vastatinas.

O estudo VA-HIT^(9,10), publicado em 1999, foi realizado com o objetivo de testar a hipótese de que a elevação dos níveis de HDL-colesterol reduziria eventos cardiovasculares subsequentes em homens com doença arterial coronária preexistente. Foram avaliados 2.531 homens que apresentavam, como critério de inclusão, nível de HDL-colesterol abaixo de 40 mg/dl e de LDL-colesterol abaixo de 140 mg/dl. Esses pacientes foram randomizados para receber genfibrosil ou placebo, por cinco anos, com intenção de verificar morte ou infarto do miocárdio não-fatal por doença arterial coronária. No primeiro ano, o nível médio de HDL-colesterol aumentou em 6%, os triglicérides foram reduzidos em 31%, o colesterol total foi reduzido em 4%, tendo sido observada redução de 22% do evento primário e de 24% do acidente vascular cerebral, quando este foi incluído como evento primário.

A relevância desse estudo reside na proposta de que o aumento do HDL-colesterol deva ser preconizado entre pacientes portadores de doença arterial coronária, especialmente naqueles cujos níveis de colesterol total e de LDL-colesterol não se encontrem elevados, o que representa aproximadamente 25% a 30% da população de pacientes com doença arterial coronária.

Quando Assmann⁽¹⁻⁴⁾, em 1998, publicou os dados referentes ao estudo "Prospective Cardiovascular Munster Study" (PROCAM)⁽¹⁻⁴⁾, foi demonstrado que a relação entre triglicérides acima de 200 mg/dl e LDL-colesterol acima de 190 mg/dl apresentava a ocorrência de 255 eventos isquêmicos por 1.000, o que representava duas vezes mais que os pacientes com níveis de triglicérides abaixo de 200 mg/dl e de LDL-colesterol acima de 190 mg/dl, nos quais foram registrados 107 eventos.

A contribuição dos níveis elevados de triglicérides ao risco de doença arterial coronária está correlacionada com outra associação, que é a relação aumentada do colesterol total com HDL-colesterol (índice de Castelli I). Na Europa, essa relação aumentada é uma das mais prevalentes anormalidades lipídicas, não havendo dados referentes a essa relação em nosso meio.

No PROCAM⁽¹⁻⁴⁾, por exemplo, a prevalência dessa relação acima de 5,0 foi de 52,6%; nos

pacientes que apresentavam essa alteração, ocorreram 8,5% de eventos coronários nos oito anos seguintes, e em aproximadamente 8% dos pacientes assintomáticos encontrou-se o que se chama de "tríade lipídica", caracterizada pela associação da relação colesterol total/HDL-colesterol acima de 5,0, HDL-colesterol abaixo de 35 mg/dl, e triglicérides acima de 200 mg/dl.

A incidência de infarto do miocárdio, nesse estudo, foi considerada alta (15,7%), não havendo, contudo, correlação entre as anormalidades observadas na tríade lipídica e os níveis de LDL-colesterol, que se encontravam baixos nesses pacientes. Uma das implicações clínicas da tríade lipídica é que essa tríade pode predispor ao aparecimento de diabetes melito, um dos mais importantes fatores de risco da doença arterial coronária.

Outro estudo, publicado, em 1997, por Gaziano e colaboradores⁽¹¹⁾, demonstrou que os níveis de triglicérides elevados associados com diminuição de HDL-colesterol eram mais preditivos que qualquer combinação de fator de risco jamais descrita. O quartil com maior relação entre triglicérides e HDL-colesterol tinha 16 vezes (1.600%) mais eventos coronários que o menor quartil.

Dados semelhantes foram obtidos do "Copenhagen Male Study"⁽¹²⁾, que acompanhou 2.906 pacientes do sexo masculino, com idade entre 53 e 74 anos, por oito anos, sem doença coronária preexistente. Durante o período de seguimento, 229 pacientes apresentaram seu primeiro evento coronário, com taxa de incidência de eventos em 4,6%, 7,7% e 11,5%, respectivamente, no tercil baixo, no tercil médio e no tercil mais elevado dos níveis de triglicérides. Comparado com o tercil mais baixo, e ajustado para idade, índice de massa corpórea, uso de álcool, fumo, atividade física, hipertensão arterial, diabetes tipo II, classe social, LDL-colesterol e HDL-colesterol, o risco relativo de doença arterial coronária foi de 1,5 e de 2,2 para os tercis médio e elevado do nível de triglicérides. A conclusão desse estudo foi de que, em homens de meia-idade e em idosos, os níveis elevados de triglicérides em jejum são fator de risco importante para doença arterial coronária, independentemente de outros fatores de risco, inclusive o HDL-colesterol.

No estudo retrospectivo "Baltimore Coronary Observational Long Term Study" (COLTS)⁽¹³⁾, que acompanhou, durante 18 anos, 350 homens

e mulheres com doença coronária confirmada pela angiografia, foi demonstrada a ocorrência de 199 eventos isquêmicos do tipo morte, infarto do miocárdio não-fatal, cirurgia de revascularização miocárdica e oclusão coronária não-cirúrgica, tendo a curva de sobrevida de Kaplan-Meier revelado redução estatisticamente significativa da sobrevida por doença arterial coronária nos pacientes com níveis basais de triglicérides acima de 100 mg/dl e de HDL-colesterol abaixo de 35 mg/dl, quando comparado com níveis de triglicérides abaixo de 100 mg/dl, sugerindo que o nível de triglicérides considerado "normal" (200 mg/dl) é preditivo de eventos coronários, e que as normas recomendadas pelo National Cholesterol Education Program necessitariam ser redefinidas.

Uma estratégia para prevenção secundária foi proposta, com base nos achados do estudo PROCAM⁽¹⁻⁴⁾. O primeiro passo é identificar os pacientes em que os níveis de LDL-colesterol estão acima de 100 mg/dl ou de HDL-colesterol abaixo de 35 mg/dl, e naqueles em que os níveis de triglicérides estão acima de 200 mg/dl, devendo ser incentivados a adotar estilo de vida que contribua para a melhora de seu perfil lipídico. Se, apesar das modificações introduzidas, não forem observados os efeitos desejados, se os níveis de LDL-colesterol permanecerem acima de 130 mg/dl e se os níveis dos triglicérides permanecerem acima de 200 mg/dl, a terapêutica medicamentosa deverá ser considerada, sendo a vastatina uma das medicações mais prováveis para atingir as mudanças necessárias.

Os estudos mais importantes em que as vastatinas foram utilizadas apresentaram informações conflitantes a respeito do tratamento mais apropriado para os pacientes portadores de hiperlipidemia combinada, pela pouca redução dos níveis de triglicérides. Em subgrupos analisados no "Scandinavian Simvastatin Survival Study" (4S)⁽¹⁴⁻¹⁸⁾, a incidência de infarto do miocárdio, no grupo placebo, aumentou paralelamente com os níveis basais de triglicérides, embora no grupo em que foi utilizada sinvastatina a incidência de infarto do miocárdio não tenha sido afetada pelos níveis de triglicérides.

Os achados das análises do estudo "Cholesterol And Recurrent Events" (CARE)⁽¹⁹⁻²⁶⁾ diferem dos do 4S⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. O benefício relativo do tratamento com pravastatina na prevenção do infarto do miocárdio, na cirurgia de revasculariza-

ção miocárdica ou na angioplastia transluminal coronária foi determinado de acordo com os níveis basais de vários parâmetros lipídicos, nos quais se incluem os triglicérides. Os níveis basais de triglicérides nos pacientes envolvidos nesse estudo foram de 144 mg/dl, e o tratamento com pravastatina não apresentou efeito significativo no risco relativo de eventos coronários; entretanto, a pravastatina reduziu significativamente o risco relativo de complicações da doença arterial coronária em pacientes com níveis normais de triglicérides (< 144 mg/dl). Numa análise do CARE⁽¹⁹⁻²⁶⁾, também foi verificado que a redução de morte cardiovascular e de infarto do miocárdio não-fatal atribuída à pravastatina foi de apenas 7% em pacientes com níveis séricos de triglicérides elevados associados a relação LDL/HDL-colesterol abaixo de 3,7. Contudo, redução do risco relativo de 52% ocorreu em pacientes com níveis de triglicérides abaixo de 144 mg/dl e relação LDL/HDL-colesterol acima de 3,7, demonstrando que a seleção cuidadosa é importante para se identificar aqueles pacientes que se beneficiariam do tratamento com a vastatina.

A avaliação dos fatores de risco para doença arterial coronária, baseada nos resultados dos estudos apresentados, tem indicado que a elevação dos triglicérides é considerada fator de risco independente para as doenças cardiovasculares.

A relação aumentada de colesterol total/HDL-colesterol associada a elevação dos níveis de triglicérides é uma das mais prevalentes anormalidades lipídicas na Europa, nos Estados Unidos e, provavelmente, em nosso meio, e está relacionada a alta incidência de eventos coronários, segundo dados do estudo PROCAM⁽¹⁻⁴⁾. A relação LDL-colesterol/HDL-colesterol > 5, que tem sido usada como marcador de risco, foi associada a 19,2% de probabilidade de o paciente desenvolver evento aterosclerótico em oito anos de seguimento.

Em um subgrupo de participantes, a hipertrigliceridemia combinada com a relação LDL-colesterol/HDL-colesterol elevada é menos prevalente, cerca de 4,3%, mas naqueles que se apresentam com esse perfil lipídico a incidência de infarto do miocárdio atinge 26,9% de risco.

Pacientes com perfil lipídico aterogênico devem ser inicialmente orientados para a modificação do estilo de vida, que inclui suspensão do fumo, estímulo para atividade física e dieta

por período aproximado de quatro a seis meses na prevenção primária e de um a dois meses na prevenção secundária. Caso essas medidas não atinjam os objetivos desejados, a terapêutica medicamentosa deve ser considerada.

A meta a ser atingida para os níveis de LDL-colesterol e triglicérides com a modificação do estilo de vida varia de 20% a 25%, e aproximadamente 75% dos pacientes podem requerer terapêutica medicamentosa; isso não significa, necessariamente, a prescrição de medicamentos para todos os pacientes.

Outros estudos confirmam o papel do HDL-colesterol na prevenção da mortalidade por doença arterial coronária. No estudo "Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial" (CPPT)⁽²⁶⁾, a relação colesterol total/HDL-colesterol contribuiu mais para o aumento do risco que os níveis de colesterol total e de LDL-colesterol isoladamente. Em outro estudo ("Tromso Heart Study")⁽²⁷⁾, que incluiu mais de 6.000 homens de faixa etária entre 20 e 49 anos de idade, seguidos por dois anos, o HDL-colesterol contribuiu com três vezes mais predição de doença arterial coronária que os níveis de LDL-colesterol.

HDL-COLESTEROL E REVASCULARIZAÇÃO CIRÚRGICA DO MIOCÁRDIO

Poucos estudos avaliaram a importância do HDL-colesterol como preditor de eventos cardiovasculares nos pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica.

Linden e colaboradores⁽²⁸⁾ demonstraram que as taxas de mortalidade cardiovascular e de mortalidade global foram relacionadas aos níveis de HDL-colesterol em um estudo sueco pós-revascularização cirúrgica com 83 pacientes, os quais foram acompanhados por dez anos. Em 89% dos pacientes com níveis de HDL-colesterol > 38,8 mg/dl, houve sobrevida por dez anos; naqueles em que o valor era < 38,8 mg/dl, somente 38% sobreviveram pelo mesmo período.

Foody e colaboradores⁽²⁹⁾ publicaram o estudo "HDL-Cholesterol Level Predicts Survival in Men After Coronary Artery Bypass Graft Surgery", em 2000, demonstrando que os níveis basais de HDL-colesterol foram importante preditor de mortalidade e sobrevida livre de eventos cardiovasculares em 432 homens submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica

entre os anos de 1978 e 1979, os quais foram acompanhados por um período superior a quinze anos. A relação entre colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol e mortalidade por todas as causas foi primariamente examinada, e o HDL-colesterol foi o único parâmetro lipídico que mostrou significativa correlação com a sobrevida. Os níveis de triglicérides ou de colesterol total não demonstraram correlação com a mortalidade global, sendo somente a idade e o uso de artéria mamária interna as outras co-variáveis significativamente relacionadas com a mortalidade global. Quando a avaliação foi relacionada à sobrevida livre de infarto do miocárdio, novamente o HDL-colesterol e o uso de artéria mamária interna estavam diretamente associados à sobrevida global, permanecendo os triglicérides e o colesterol total não significativamente correlacionados com a sobrevida livre de eventos. Nesse estudo, a coorte apresentava, como característica, diferenças expressivas daquelas descritas em populações que são submetidas a revascularização cirúrgica do miocárdio, pela faixa etária mais baixa, com menor incidência de hipertensão arterial e obesidade e com menor proporção de diabéticos. Nos pacientes envolvidos nesse estudo, somente 5 dos 432 (1%) apresentavam três ou quatro dos fatores de risco de Kaplan, isto é, obesidade, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia e diabetes. O HDL-colesterol permaneceu verdadeiro, estando associado a sobrevida 50% maior quando os níveis estavam acima de 35 mg/dl, comparativamente a níveis inferiores a esses parâmetros.

Outro estudo realizado em pacientes portadores de doença arterial coronária submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica e que apresentavam baixos níveis de concentração de HDL-colesterol como sua principal anormalidade lipídica foi o "Lopid Coronary Angiography Trial" (LOCAT)^(30, 31), que avaliou o resultado do uso de terapia hipolipemiante com genfibrozil, um derivado do ácido fibríco, demonstrando retardo da progressão de aterosclerose coronária em enxertos venosos num grupo de homens submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica, primariamente selecionados com níveis de HDL-colesterol $\leq 42,5$ mg/dl e níveis de LDL-colesterol ≤ 175 mg/dl, também considerados relativamente baixos. Até então, somente o "Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial" (BECAIT)^(32, 33), outro estudo de prevenção secundária acompanhado por angiografia, tinha

demonstrado benefícios da terapia hipolipemiante com derivado do ácido fíbrico, cujos resultados apresentaram retardo da progressão da aterosclerose coronária num grupo de homens portadores de infarto do miocárdio randomizados para receber bezafibrato comparado com placebo. Analisados conjuntamente, esses dois estudos demonstraram provável benefício dos derivados do ácido fíbrico na prevenção secundária da doença arterial coronária.

Estudos como o "Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial" (CCAIT)⁽³⁴⁾ e o "Regression Growth Evaluation Statin Study" (REGRESS)^(35, 36), que usaram a terapia hipolipemiante com vastatina para portadores de hipercolesterolemia leve e moderada, obtiveram como efeito principal a redução do LDL-colesterol. Quando comparados com os estudos mencionados anteriormente, BECAIT^(32, 33) e LOCAT^(30, 31), em que o principal efeito foi a redução dos triglicérides e o aumento do HDL-colesterol, a conclusão lógica resultante dessas observações é que a terapêutica mais adequada para a dislipidemia deve ser baseada no perfil lipoprotéico de cada paciente, para que se consiga o benefício do retardo da progressão da aterosclerose.

O "Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study" (CLAS)⁽³⁷⁻³⁹⁾ demonstrou menor progressão e maior regressão da aterosclerose coronária num grupo de homens com idade mediana submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica, randomizados para uso de niacina e colestipol, comparativamente com placebo. O principal aspecto do grupo que recebeu a associação de niacina e colestipol é que as lesões encontradas se concentravam nos segmentos proximais das anastomoses. Esses achados foram semelhantes aos do estudo LOCAT^(30, 31), que demonstrou menor progressão manifesta-

da por menor número de novas lesões nos enxertos venosos aortocoronários, em que somente 2% do grupo tratado teve novas lesões, comparativamente com 14% do grupo placebo. Análises realizadas em um subgrupo do estudo CLAS⁽³⁷⁻³⁹⁾ e do CCAIT⁽³⁴⁾ sugerem que as lipoproteínas ricas em triglicérides e o HDL-colesterol assumem importante papel na progressão da aterosclerose após a redução dos níveis de LDL-colesterol. Dados obtidos do estudo CARE⁽¹⁹⁻²⁶⁾ demonstraram que a redução do LDL-colesterol não foi benéfica nos pacientes com níveis basais de LDL-colesterol < 125 mg/dl, quando comparados com outros pacientes com níveis elevados de LDL-colesterol, sugerindo que outras lipoproteínas ou outras agressões aterogênicas não-lipídicas podem determinar a progressão da aterosclerose nesse subgrupo de pacientes portadores de doença coronária. Os achados do LOCAT^(30, 31) apóiam a hipótese de que nos pacientes com níveis baixos de HDL-colesterol, mas com níveis normais ou pouco elevados de LDL-colesterol, a redução das lipoproteínas ricas em triglicérides e o aumento do transporte reverso do colesterol pelo aumento dos níveis de HDL-colesterol retardam a progressão da doença arterial coronária.

CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos nos estudos epidemiológicos e clínicos publicados nos últimos anos, reiteramos que o HDL-colesterol deve merecer a mesma importância que tem sido dada ao colesterol total e ao LDL-colesterol nos estudos sobre dislipidemia, e que o HDL-colesterol é um preditor de mortalidade cardiovascular isolado ou associado a outros fatores de risco em pacientes portadores de doença arterial coronária aterosclerótica.

THE IMPORTANCE OF HDL-CHOLESTEROL AS PREDICTOR OF RISK FOR CARDIOVASCULAR EVENTS

CARLOS C. MAGALHÃES, ANTONIO CARLOS PALANDRI CHAGAS, PROTÁSIO LEMOS DA LUZ

Several trials pointed HDL-cholesterol as an important predictor of cardiovascular events, because it has an inverted relation to the occurrence of coronary artery disease and patients with low HDL-cholesterol have risk comparable or even higher than those with elevated LDL-cholesterol.

The clinical benefit of treating low HDL-cholesterol has already been shown by studies published in the last years, such as LCAS, AFCAPS/TexCAPS and VA-HIT.

The presence of this lipid alteration in patients submitted to coronary artery bypass surgery has also been noted in the Cleveland Clinic trial ("HDL-Cholesterol Level Predicts Survival in Men After CABG"), in the Swedish trial (published by Linden et al.), and in the LOCAT trial, all of which showed expressive cardiovascular death rates among patients with low HDL-cholesterol.

Key words: cholesterol lipoproteins, HDL-cholesterol analysis, cardiovascular diseases/surgery, cardiovascular diseases/mortality, clinical outcome.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:560-8)

RSCESP (72594)-1245

REFERÊNCIAS

1. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992;70:733-7.
2. Cullen P, Schulte H, Assmann G. The Muens-ter Heart Study (PROCAM). Total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL-cholesterol concentrations in smokers but not in nonsmokers. *Circulation* 1997;96:2128-36.
3. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Muens-ter Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19(suppl A): A2-A11.
4. Assmann G, Schulte H, Funke H, Von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19(suppl M):M8-M14.
5. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP. Joint effects of serum triglyceride and LDL-cholesterol and HDL-cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Study: implication for treatment. *Circulation* 1992;1:37-45.
6. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, et al., for the LCAS Investigators. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study — LCAS). *Am J Cardiol* 1997;80:278-86.
7. Dows JR, Clearfield M, Weis S, et al., for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute events with lovastatin in men and woman with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22.
8. Gotto AM, Whitney E, Stein EA, et al. Relation between baseline on-treatment lipid parameters and first acute major coronary event on the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;101:477-84.
9. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al., for the

- Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
10. Robins SJ, Collins D, Rubins HB. Relation of baseline lipids and lipid changes with gemfibrozil to cardiovascular endpoints in VA-High Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 1999;18(suppl I):I-238.
 11. Gaziano JM, et al. Fasting triglycerides, high density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:2520-5.
 12. Jeppesen J, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease an eight year follow up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029-36.
 13. Miller, et al. Normal triglyceride level and coronary artery disease events: The Baltimore Coronary Observational Long-Term Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;6:1252-7.
 14. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
 15. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96:4211-8.
 16. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al. Effects of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81:333-5.
 17. Berg K, Dahlen G, Christophersen B, et al. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Genet* 1997;52:254-61.
 18. Pedersen TR. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
 19. Pfeffer MA, Sacks FM, Moya LA, et al. Influence of baseline lipids on effectiveness of pravastatin in the CARE Trial. *Cholesterol and Recurrent Events*. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:125-30.
 20. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) trial. *The Care Investigators. Circulation* 1998;98:2513-9.
 21. Lewis SJ, Moya LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range: results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9.
 22. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: The Cholesterol And Recurrent Events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:140-6.
 23. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *The CARE Investigators. Circulation* 1999;99:216-23.
 24. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation* 1998;98:839-44.
 25. Sacks FM, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels (CARE). *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
 26. Kinosian B, Glick H, Garland G. Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (CPPT). Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994;121:641-7.
 27. Forde OH, Thelle DS, Miller NE, et al. The Tromso Heart Study: distribution of serum cholesterol between high density and lower density lipoproteins in subjects of Norse, Finnish and Lappish ethnic origin. *Acta Med Scand* 1978;203:21-6.
 28. Linden T, Bondjers G, Karlsson T, et al. Serum triglycerides and HDL-cholesterol — major predictors of long-term survival after coronary surgery. *Eur Heart J* 1994;15:747-52.
 29. Foody JM, Ferdinand FD, Pearce GL, Lytle BW, Cosgrove DM, Dennis L, et al. HDL-c predicts survival in men after CABG. *Circulation* 2000;102(suppl III):III-90-III-94.
 30. Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, et al.

- Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation* 1997;96:2137-43.
31. Syväne M, Taskinen M-R, Nieminen MS, Manninen V, Kesäniemi YA, Pasternack A, et al. A study to determine the response of coronary atherosclerosis to raising low HDL cholesterol with a fibric-acid derivative in men after coronary bypass surgery: the rationale. Design, and baseline characteristics of the LOCAT study. *Contr Clin Trials* 1997;18:93-119.
 32. Ericsson CG, Nilsson J, Grip L, et al. Effects of bezafibrate treatment over five years on coronary plaques causing 20% to 50% diameter narrowing: The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *Am J Cardiol*. 1997;80:1125-9.
 33. Ruotolo G, Ericsson CG, Tettamanti C, et al. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *J Am Coll Cardiol*.
 34. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. The CCAIT Study Group: Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994;89:959-68.
 35. Jukema JW, Bruschke AVG, Van Boven AJ, et al., on behalf of the REGRESS Study Group. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels: The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995;91:2528-40.
 36. Jukema JW, Zwinderman AH, Van Boven AJ, et al. Evidence for a synergistic effect of calcium channel blockers with lipid-lowering therapy in retarding progression of coronary atherosclerosis in symptomatic patients with normal to moderately raised cholesterol levels: The REGRESS Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:425-30.
 37. Azen SP, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, et al. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events: long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study. *Circulation* 1996;93:34-41.
 38. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257:3233-40.
 39. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenhorn DH. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis: a 4-year follow-up. *JAMA* 1990;264:3013-7.