

EXPOSIÇÃO AOS NÍVEIS DE COLESTEROL AO LONGO DA VIDA E DOENÇA CORONARIANA

LIFETIME EXPOSURE TO CHOLESTEROL LEVELS AND CORONARY ARTERY DISEASE

RESUMO

Henrique Tria Bianco¹
Daniel Branco de Araujo²

1. Setor de Lípidos, Aterosclerose e Biologia Vascular Disciplina de Cardiologia - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), SP, Brasil.
2. Seção Médica de Dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), SP, Brasil.

Correspondência:

R. Loefgren 1350, Vila Clementino, SP-SP. Setor de Lípidos, Aterosclerose e Biologia Vascular - Disciplina de Cardiologia - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) CEP: 04040-001 henriquetria@uol.com.br

A doença aterosclerótica compreende amplo espectro de entidades clínicas com envolvimento genético e ambiental. A exposição ao longo da vida a níveis elevados de colesterol e de sua fração LDL determinam um limiar a partir do qual a doença aterosclerótica se desenvolve. Assim, nas formas genéticas de dislipidemias, como a hipercolesterolemia familiar, a idade do aparecimento da doença aterosclerótica vai depender da carga cumulativa de exposição aos níveis de LDL-colesterol, sendo tanto mais precoce quanto maiores os níveis de LDL-colesterol e a presença de fatores de risco adicionais, e mais tardia na ausência destes, e no sexo feminino. A prevenção ao longo da vida parece ser extremamente efetiva, e a avaliação individual com a implementação de medidas preventivas precoces e terapêuticas deve ser estimulada. Assim, parece lógico que reduções de colesterol, por mudanças no estilo de vida ou pelo uso de fármacos na adolescência e ao longo da vida apresentem inestimável benefício para a redução dos desfechos cardiovasculares na vida adulta.

Descritores: Hipercolesterolemia; Doença coronariana aterosclerótica; Fatores de risco; Polimorfismo genético.

ABSTRACT

The atherosclerotic process comprises a broad spectrum of clinical entities, with genetic and environmental involvement. Lifetime exposure to high levels of cholesterol and LDL-cholesterol determine a trigger that can lead to the development of atherosclerotic disease. Therefore, in genetic forms of dyslipidemia, such as familial hypercholesterolemia, the age of onset of atherosclerotic disease will depend on the cumulative burden of exposure to LDL-cholesterol levels, being earlier with higher levels of LDL-cholesterol, the presence of other risk factors and later, in the absence of risk factors, and in females. Prevention throughout life appears to be extremely effective, and individual assessment, with the implementation of early preventive measures, should be encouraged. Thus, it seems logical that cholesterol reductions, changes in lifestyle, or the use of specific medications in adolescence and throughout life present inestimable benefit in reducing cardiovascular outcomes in adulthood.

Descriptors: Hypercholesterolaemia; Coronary artery disease; Risk factors; Genetic polymorphism.

INTRODUÇÃO

Os principais determinantes do crescimento epidêmico das doenças crônicas não-transmissíveis são demográficos, com uma proporção maior de indivíduos alcançando a senescência, etapa em que essas doenças se manifestam com maior incidência. O risco é avaliado com base em análise conjunta de características que aumentam a probabilidade de um indivíduo vir a apresentar a doença. É necessário, entretanto, diferenciar o conceito de fator de risco (agente causal) do marcador de risco (associação com maior risco, porém sem causalidade estabelecida). O conhecimento tanto dos fatores quanto dos marcadores de risco é fundamental para o estabelecimento de estratégias de prevenção das doenças.

As formas comuns das doenças cardiovasculares (DCV) têm etiologia complexa, com múltiplas influências genéticas e interações ambientais. Devido a esta complexidade, tem sido difícil a aplicação de técnicas moleculares nessas condições, divergindo do que vem ocorrendo com as doenças de transmissão Mendeliana, onde o diagnóstico genético revolucionou sua compreensão, uma vez que só um gene com uma mutação é causador da doença. Por sua vez, a história familiar representa contribuição na interação genômica e ambiental, podendo afetar o perfil metabólico durante a vida de uma família. É de conhecimento estabelecido que a história familiar de DCV é fator preditivo significativo, sobretudo quando da precocidade de sua apresentação,

mesmo após ajustes de outras comorbidades, tendo em conta variáveis como a hipertensão, tabagismo e níveis alterados das lipoproteínas transportadoras de colesterol.

De forma pragmática, o princípio central na gestão das DCV é de que um evento isquêmico agudo pode sinalizar falha de prevenção primária e a necessidade de se dar início à prevenção de sua recorrência. A ideia de uma prevenção iniciada de forma precoce, em que indivíduos possam ser tratados desde o início da vida para manter seu colesterol em níveis baixos sempre foi questionada pela falta de evidência e de estudos que comprovassem seu benefício. Estudos epidemiológicos longitudinais demonstram correlação direta entre os níveis de colesterol plasmático e o aumento de doenças cardiovasculares.¹⁻³ E ainda, metanálise de estudos prospectivos observacionais demonstra que em todas as faixas etárias aumentos de 1 mmol/L no colesterol se acompanha de aumento nas taxas de morte por doença isquêmica do coração. Por outro lado, a exposição a níveis mais baixos de colesterol ao longo da vida, em todas as faixas etárias se acompanha de reduções nessas taxas de morte de magnitude superior ao observado em estudos clínicos com estatinas por período de 4-5 anos.⁴

As primeiras evidências

As primeiras evidências associando os níveis de colesterol à aterosclerose são advindas de estudos experimentais em animais, com a observações de lesões endoteliais na aorta após dieta hipercolesterolemica.⁵ No início do século passado, Nikolai Anitschkow, alimentando coelhos com dieta rica em colesterol produziu lesões semelhantes à aterosclerose. Também foi pioneiro na descrição de células com o citoplasma rico em gorduras, mais tarde denominado células espumosas.⁶ Na metade do século passado, o norte-americano Ancel Keys iniciou o clássico estudo dos sete países, demonstrando que os níveis de colesterol estavam fortemente associados com a dieta. No Japão o nível médio de colesterol era de 160 mg/dL enquanto na Finlândia atingia níveis de 260 mg/dL e o conteúdo de gordura saturada, muito maior (20% do valor calórico total) na Finlândia contrastando com apenas 2,5% de gorduras saturadas entre a população do Japão. Após 10 anos, Ancel Keys e seus colaboradores verificaram que para cada 1,000 homens acompanhados neste período havia 70 mortes por infarto na Finlândia e apenas 5 no Japão.⁷

De forma interessante, estudos indicam que o processo aterosclerótico começa a se desenvolver na infância e em alguns casos, como em mães portadoras de hipercolesterolemia, até mesmo na vida intrauterina. Estrias de gordura se iniciam nesse período e podem se tornar, décadas depois, o substrato de episódios agudos cardiovasculares.⁸⁻¹¹ *The Collaborative Pathology Study*, um dos programas mais impressionantes do *Bogalusa Heart Study*¹² evidenciou dados surpreendentes, como a relação dos fatores de risco para doença cardiovascular e lesões ateroscleróticas precoces na aorta e artérias coronárias. Estrias de gordura da aorta estavam relacionadas com a lipoproteína de baixa densidade (LDL), e inversamente às lipoproteínas de alta densidade (HDL). A microscopia ofereceu informações adicionais sobre as características da doença da íntima arterial.

A aterosclerose precoce observada em crianças que

são homozigóticas para a hipercolesterolemia familiar (HF) não está associada com quaisquer outros fatores de risco, sugerindo que o LDL-C elevado é fator independente para a aterogênese em humanos. Estes resultados reforçam a importância de uma abordagem para a cardiologia preventiva no início da vida.

Estudos de intervenção

Por outro lado, as intervenções no estilo de vida podem ser impactantes no risco de eventos cardiovasculares: (a) para reduzir as lipoproteínas aterogênicas, e (b) para iniciar a redução de lípidos tão cedo, quanto possível. É importante lembrar que quando mantemos níveis de colesterol baixos ao longo da vida, diminui-se drasticamente eventos futuros.

As estatinas são drogas de primeira linha como redutoras de colesterol. Elas inibem a síntese do colesterol no fígado, o que aumenta a expressão dos receptores de LDL. Além das estatinas, outras drogas redutoras de colesterol estão disponíveis atualmente. Elas são moderadamente eficazes para reduzir as concentrações de LDL-C. A ezetimiba bloqueia a absorção de colesterol no intestino e também aumenta a atividade do receptor de LDL. Em ensaio clínico randomizado foi testada a hipótese da adição de ezetimiba com estatina em altas doses no tocante à redução de eventos em participantes de alto risco.¹³ Os resultados deste estudo foram positivos, sobretudo pela maior redução dos níveis lipídicos, evidenciando a máxima de “quanto mais baixo o colesterol, melhor”.

Ainda, existe forte associação entre níveis elevados de Lp(a) com as DCV. Evidências de estudos genéticos indicam que níveis elevados de Lp(a), relacionam-se com eventos prematuros.¹⁴ A Lp(a) é uma lipoproteína plasmática que consiste numa partícula de lipoproteína de baixa densidade rica em colesterol (semelhante à LDL) com uma molécula de apolipoproteína B-100 em sua superfície, a qual está ligada, via ligação dissulfídica, à proteína adicional, a apolipoproteína (a) [apo(a)]. De forma mecanística e observacional, níveis elevados de Lp(a) podem induzir eventos trombóticos, pois a apolipoproteína a, apo(a), se assemelha estruturalmente ao plasminogênio. A apolipoproteína (a) é composta de estruturas polipeptídicas chamadas “kringles”. As concentrações plasmáticas de Lp(a) são em grande parte expressas geneticamente, sendo um dos seus principais determinantes os polimorfismos que configuram o tamanho do “kringle IV” tipo 2 (KIV-2). Quanto maior o número de repetições do KIV-2, maior o tamanho da Lp(a), porém as isoformas maiores são capturadas e degradadas pelo fígado, não sendo quantificadas. Existem evidências robustas de associação independente entre elevações de Lp(a) e risco de doenças cardiovasculares.¹⁵ São considerados elevados os níveis de apolipoproteína (a), quando mensurada por métodos insensíveis às isoformas de apo (a), aqueles superiores a 50 mg/dL ou 125 nmol/L. Estes dados correspondem ao percentil 80 do estudo de Copenhagen, tendo sido validados pelo Painel de Consenso da Sociedade Europeia de Aterosclerose.¹⁶

Estudos de randomização mendeliana

O campo da epidemiologia tem lutado para avançar na compreensão sobre exposições dos fatores de risco por

longo período com doenças complexas, em grande parte por causa do nexo da causalidade e dos fatores de confusão, inerentes a esta situações. Para superar estes problemas, sobretudo dos estudos observacionais, epidemiologistas têm proposto a utilização de estudos de randomização mendeliana, com propósito exploratório das variantes genéticas e sua influência sobre os fatores de risco, em longo prazo, sobretudo por distribuição aleatória dos alelos.

Níveis elevados de colesterol são observados quando de mutações patogênicas no gene que codifica o receptor das LDL (LDLR), no gene que codifica a ApoB ou no gene codificador da *Protein Convertase Subtilisina Kexin 9* (PCSK9). Forma com apresentação autossômica recessiva tem sido atribuída a expressão reduzida da proteína adaptadora do receptor de LDL tipo 1 (LDLRAP1), que facilita a associação de receptores de LDL com clatrina nas fendas revestidas da superfície celular.¹⁷ Nestas situações, a mutação destes genes afeta a função da proteína, tornando o alelo modificado não produtor de proteína funcional, ou no caso da PCSK9, a proteína seria mais ativa e favoreceria a degradação dos receptores de LDL. Estes polimorfismos interagem aumentando ou diminuindo o efeito patogênico total e ao mesmo tempo, modulam a expressão fenotípica, que pode ser influenciada por fatores não genéticos (ambientais ou comportamentais).

Recentemente, na compreensão do metabolismo lipoproteico e na atividade funcional do receptor de LDL, destacam-se estudos com a PCSK9, uma serina protease sintetizada primariamente no fígado, promovendo a degradação do LDLR no lisossomo, evitando sua reciclagem para a membrana celular. A PCSK9 codifica a proteína NARC-1 (OMIM# 603776), fundamental nos processos catabólicos do receptor.¹⁸ Compreende-se assim, que o gene para a PCSK9 seja capaz de modular a expressão celular do LDLR e, dessa forma, influenciar os níveis plasmáticos de LDL-C.¹⁹⁻²¹ Na presença de mutação com perda de função do gene PCSK9 – com maior expressão de receptores funcionais na membrana e maior depuração das lipoproteínas com Apo B – os valores tendencialmente menores de LDL-C, ao longo da vida, proporcionam ganhos efetivos na redução do risco de eventos coronários.²²

Metanálise realizada por Ference e colaboradores envolvendo mais de 300.000 indivíduos, avaliou o efeito de nove polimorfismos genéticos, cada um atuando de forma distinta, mas associados a menores níveis de LDL-C ao longo da vida, no risco de doença coronária.²³ Cada um destes polimorfismos relacionou-se a reduções significativas do risco: a redução em 39 mg/dL de LDL-C esteve associada a redução no risco coronário (redução cerca de três vezes mais do que a proporcionalmente obtida nos estudos de intervenção com estatinas); para obter uma queda similar no risco com o uso de estatinas, ter-se-ia de alcançar reduções de mais de 110 mg/dL do LDL-C. Esses dados sugerem que os benefícios obtidos são independentes do método escolhido para a redução do LDL-C (sem qualquer heterogeneidade significativa relativa ao polimorfismo estudado), e que estes decorrem fundamentalmente da diminuição alcançada nos níveis de LDL-C e não de qualquer mecanismo pleiotrópico. O quadro 1 representa a estimativa pontual do efeito entre cada alelo com os níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C).

Em tempo, interessante e recente estudo observou que pacientes com hipercolesterolemia familiar, na forma heterozigótica e com doença coronária prévia, apresentam risco dobrado de recorrência dentro dos 5 anos iniciais pós alta hospitalar, após ajustes de multivariáveis, a despeito do uso de medicações hipolipemiantes como as estatinas. Estes achados seguramente podem ser explicados pelo dano endotelial provocado pela longa exposição a níveis elevados de colesterol.²⁴

Quadro 1. Exposição dos alelos e os efeitos na redução nos níveis de LDL-C.

| Gene | SNP | N | Efeito |
|-------|------------|---------|--------------|
| SORT | rs599839 | 108.332 | -6,0 mg/dL |
| | rs646776 | 120.309 | -5,71 mg/dL |
| PCSK9 | rs11206510 | 70.710 | -2,93 mg/dL |
| | rs11591147 | 149.372 | -16,68 mg/dL |
| LDLR | rs6511720 | 137.818 | -7,50 mg/dL |
| | rs2228671 | 61.865 | -5,70 mg/dL |
| HMGCR | rs12916 | 130.114 | -2,63 mg/dL |
| ABCG8 | rs4299376 | 116.828 | -2,86 mg/dL |
| APOE | rs4420638 | 126.788 | -7,10 mg/DL |

Nota: Adaptado de *Journal of the American College of Cardiology*, 2012;60. SNP: (single nucleotide polymorphisms).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, talvez estejamos tratando tardiamente a doença aterosclerótica, proporcionando um risco residual de eventos ainda muito elevado. Em um futuro breve teremos que repensar nossas estratégias de prevenção e tratamento dessa devastadora enfermidade. A redução do LDL-C é provável que seja uma estratégia muito mais eficaz para a prevenção primária do que é atualmente reconhecida, com ênfase fundamentalmente em uma dieta saudável e exercícios físicos de forma regular já nas primeiras fases da vida, com o objetivo de manter baixo nível de colesterol. Para as pessoas que não conseguem manter um baixo nível de colesterol, parece ser razoável considerar a adição de tratamento específico precocemente. A estratégia de prevenção primária, que incentiva a manutenção de baixos níveis lipídicos ao longo da vida tem o potencial de reduzir drasticamente o risco cardiovascular. A identificação precoce de doença arterial coronária é, portanto, de fundamental relevância na prevenção, notadamente em indivíduos expostos a longos períodos, ou mesmo desde o nascimento, a níveis elevados de colesterol.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAN). *Atherosclerosis*. 1999;144:199-209.
- Kannel WB. The Framingham Study: its 50 years legacy and future promise. *J Atheroscler Thromb*. 2000;6:60-6.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
- Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, gender and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829-39.
- Hueper WC. Experimental Studies in Cardiovascular Pathology: XIV. Experimental Atheromatosis in Macacus rhesus monkeys. *Am J Pathol*. 1946;22(6):1287-91.
- Steinberg D.J. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I. *Lipid Res*. 2004;45(9):1583-93. Epub 2004 Apr 21.
- Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J Lipid Res*. 1993;34(10):1637-59.
- Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W.C. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999;354:1234-41.
- McGill HC Jr, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation*. 2008;117:1216-27.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338:1650-6.
- McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Are pediatricians responsible for prevention of adult cardiovascular disease? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:10-1.
- Tracy RE, Newman WP 3rd, Wattigney WA, Berenson GS. Risk factors And atherosclerosis in youth autopsy findings of the Bogalusa Heart Study *Am J Med Sci*. 1995;310. Suppl 1:S37-41.
- Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA, et al. IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *Eur Heart J*. 2016. pii:ehw377. [Epub ahead of print].
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J. European Atherosclerosis Society Consensus Panel*. 2010;31(23):2844-53. Epub 2010 Oct 21.
- Genser B, Dias KC, Siekmeier R, Stojakovic T, Grammer T, Maerz W. Lipoprotein (a) and risk of cardiovascular disease - a systematic review and meta analysis of prospective studies. *Clin Lab*. 2011;57(3-4):143-56.
- Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Jenner JL, Ordovas JM, et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study *Circulation*. 1994;90(4):1688-95.
- Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*. 2001;292(5520):1394-8.
- Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-6.
- da Silva PM. O desafio da genética e a hipercolesterolemia familiar [comentário]. *Rev Port Cardiol*. 2006;769-71.
- Marais DA, Blom DJ, Petrides F, Gouëffic Y, Lambert G. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition. *Curr Opin Lipidol*. 2012; 23:511-7.
- Steinberg D, Grundy SM. The case for treating hypercholesterolemia at an earlier age: moving toward consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2640-2.
- Silva PM. Comentário a "Efeito da exposição a longo prazo a valores baixos do colesterol das LDL, começando cedo na vida, no risco de doença coronária" - Uma análise aleatorizada mendeliana. *Rev Port Cardiol*. 2013;32:279-80.
- Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Long-Term Reduction in LDL Cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2631-9.
- Nanchen D, Gencer B, Muller O, Auer R, Aghlmandi S, Heg D, et al. Prognosis of Patients with Familial Hypercholesterolemia After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2016;134(10):698-709.