

Sérgio Diogo Giannini *
Neusa Forti **
Francisco Di Rienzo **
Matheus Papaléo Netto **
Regina Adler ***
Alexandre Almeida ***

Alfa-colesterol (HDL-colesterol) e outras frações lipídicas séricas em indivíduos de baixo padrão socio-econômico com infarto do miocárdio cicatrizado

Com a finalidade de analisar a fração HDL-colesterol e outras frações lipídicas em pacientes de 30 a 50 anos com infarto do miocárdio, servidores públicos de baixo padrão socioeconômico (grupo H1 - 20 homens, grupo M1 - 9 mulheres) foram comparados com indivíduos clinicamente normais da mesma faixa etária, pertencentes à mesma comunidade e comparável padrão socioeconômico (grupo H - 20 homens; grupo M-20 mulheres).

Foram obtidos os seguintes resultados. 1) as médias de colesterol total, triglicérides, LDL - colesterol, VLDL - colesterol e índices de risco coronário foram significativamente mais elevadas no grupo H1 que no grupo H; 2) a média de HDL - colesterol foi significativamente menor no grupo H1 em relação ao grupo H; 3) na comparação entre grupo M1 e M não foram observadas diferenças quanto a HDL - colesterol, triglicérides e VLDL - colesterol, mas a colesterolemia total, o LDL - colesterol e os índices de risco apresentaram médias significativamente mais elevadas no grupo M1, havendo igual comportamento na comparação de M1 com H1, 4) a comparação entre os grupos H e M não revelou diferenças a não ser para a fração HDL - colesterol, significativamente mais elevada no último grupo.

A partir do confronto dos valores obtidos nos grupos H e M com os referidos na literatura para indígenas e americanos, os autores concluem que, para algumas populações, baixos níveis séricos de HDL - colesterol não devem representar fator de risco isolado.

Os resultados do presente trabalho para portadores de infarto correspondem aos obtidos nos países industrializados mas, considerando a condição socioeconômica das amostras utilizadas, os autores entendem que os elevados níveis das várias frações lipídicas (colesterol, triglicéride, LDL - colesterol e VLDL - colesterol) não devem estar relacionados a desvios dietéticos, devendo representar papel mais importante outros fatores (genéticos, psicológicos).

Estudos epidemiológicos recentes reavivaram o interesse na determinação das lipoproteínas de alta densidade (HDL), em particular da fração HDL - colesterol (HDL-col), no sentido de avaliar risco para coronariopatia aterosclerótica, aceitando-se que seus níveis séricos diminuídos indiquem maior vulnerabilidade para a doença¹⁻⁴. Investigações retrospectivas em coronariopatas também evidenciaram valores diminuídos de HDL-col. comparativamente aos de indivíduos clinicamente normais^{5,6}. Em nosso meio, Liveanu e col.⁷ determinaram os níveis séricos dessa fração em coronariopatas jovens e, tomando como valor limite 45 mg/dl, encontraram diminuição em 61% dos pacientes. Contudo, os próprios autores comentam a falta

de uniformidade quanto aos padrões da normalidade, variando o limite de 35 mg/dl¹ a 45 mg/dl⁸ para o risco individual.

Por outro lado, inexistem em nosso meio estudos populacionais definidores da normalidade para lípidos séricos. não sendo recomendável a utilização para comparação, como de hábito, de padrões originários de populações com alta prevalência de doença aterosclerótica como, por exemplo, a americana. Reconhecendo a influência do meio ambiente sobre o perfil lipídico⁹, julgamos indispensável, em pesquisas que visem a estudar as diversas frações lipídicas em quaisquer afecções, utilizar grupos de controle criteriosamente escolhidos, formados por

Trabalho realizado na Clínica Cardiológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

* Chefe de Clínica.

** Médico Assistente.

*** Médico Residente de 2.º ano.

indivíduos clinicamente normais, originários de população com padrão socio-econômico muito semelhante, além de atender a outros requisitos básicos como faixa etária, sexo, raça. Apenas assim, as comparações terão legitimidade.

Objetivamos no presente trabalho, atendendo a esses pré-requisitos, estudar o perfil lipídico sérico, em particular a fração HDL-col, em indivíduos de 30 a 50 anos com infarto do miocárdio cicatrizado (IM) provenientes de camada populacional de baixo padrão socio-econômico (serviçais funcionários públicos municipais).

Material e métodos

Foram estudados 69 indivíduos de 30 a 50 anos, sendo 40 normais e 29 com IM.

Foram considerados normais aqueles recém-admitidos no serviço público municipal da Prefeitura de São Paulo, na condição de serviçais, cujos exames clínico e subsidiários (glicemia de jejum, uremia, reações sorológicas para lues, reação de Guerreiro-Machado, parasitológico de fezes, urina I e abreugrafia) não mostraram alterações, tendo sido divididos em grupo H, constituído por 20 homens (4 negros e 16 brancos), com média de idade $37,3 \pm 6,2$ anos e grupo M, formado por 20 mulheres (4 negras e 16 brancas), com média de idade $38,4 \pm 5,6$ anos.

Os pacientes com IM eram normotensos, não diabéticos, com diagnóstico firmado há pelo menos seis meses, comprovado por informações clínicas, determinações enzimáticas e eletrocardiograma. Eles foram divididos em grupo HI, composto por 20 homens (brancos) com média de idade $44,6 \pm 5,4$ anos, serviçais em acompanhamento no ambulatório da Clínica Cardiológica do Hospital. do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM) e grupo MI, constituído por 9 pacientes (brancos) com média de idade $44,6 \pm 5,0$ anos, sendo 3 em seguimento no HSPM e 6 em outro serviço.

Foram feitas as dosagens séricas de HDL colesterol (HDL-col) pelo método de Warnick e Albers¹⁰, do colesterol total (CT) pelo método enzimático¹¹ e de triglicérides (Tg) pelo método de Soloni mod.¹², sendo os resultados expressos em mg/dl. A partir desses dados, determinaram-se as concentrações de: a) VLDL-colesterol (VLDL-col), pela relação $Tg/5$ para os casos em que Tg fosse inferior a 400 Mg/dl; b) LDL, colesterol (LDL col), através da equação $LDL-col = CT - (HDL-col + VLDL-col)$; c) índice de risco coronário 1 (IR 1) pela relação: $CT/HDL-col$; d) índice de risco 2 (IR 2) pela relação: $LDL-col/HDL-col$.

Na análise estatística, foi utilizada a distribuição t de Student para amostras independentes, sendo o nível de significância 0,05.

Resultados

As médias e os desvios-padrão das variáveis estudadas nos diferentes grupos constam da tabela I. Os valores de t obtidos na comparação entre os diversos grupos, para cada variável, estão na tabela II.

Considerando os grupos H e M, foi encontrada diferença significativa apenas para a fração HDL-col, sendo de 51,5 mg/dl a média nas mulheres e de 44,7 a dos homens. Chamou a atenção o valor médio mais elevado do CT no grupo M do que no grupo H, embora a diferença não fosse significativa (tab. I e II).

Comparados os grupos HI e MI, não houve diferenças significativas entre as médias, exceto para CT e LDL col, sendo as médias dessas frações mais elevadas no grupo MI (tab. I e II).

Confrontando-se os grupos de controle e com infarto, observou-se que: 1) todas as médias das variáveis do grupo HI foram significativamente maiores que as do grupo H; 2) as médias do CT, LDL-col, IR 1 e IR 2 foram significativamente maiores no grupo MI do que no grupo M (tab. I e II).

Tabela I - Médias e desvios-padrão de trações séricas do perfil lipídico e dos índices de risco coronariano nos diversos grupos.

Variáveis	H (n = 20)		M (n = 20)		HI (n = 20)		MI (n = 9)	
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão
Colesterolemia total (mg/dl)	168,8	35,7	186,1	28,3	247,8	48,2	313,1	96,3
Trigliceridemia (mg/dl)	116,2	56,2	103,6	62,3	173,0	76,2	128,3	43,5
HDL - col (mg/dl)	44,7	8,6	51,5	11,5	39,3	8,0	43,4	14,4
VLDL - col (mg/dl)	23,2	11,2	20,7	12,4	34,4	15,2	25,6	8,7
LDL - col (mg/dl)	100,8	29,7	114,3	24,0	174,7	42,2	243,9	95,5
Índice de risco 1	3,8	1,0	3,6	1,2	6,5	1,9	8,0	4,2
Índice de risco 2	2,3	0,7	2,3	0,8	4,6	1,6	6,3	3,9

H = homens normais; M = mulheres normais; HI = homens com infarto; MI = mulheres com infarto.

Comentários

Estudos populacionais prospectivos colocaram em evidência a fração alfa-colesterol como elemento previsor de doença coronária aterosclerótica, sendo observada rela-

ção inversa entre seus valores séricos e o chamado risco coronário¹⁻⁴. Pesquisas pioneiras de Barr e col.¹³ de Goffman e col.¹⁴ haviam chamado a atenção para a importância das lipoproteínas de alta densidade como elemento de maior valor que o de outras frações, para avaliar a probabilidade

futura de exteriorização de cardiopatia isquêmica. Contudo, dificuldades para sua dosagem (fracionamento das

Tabela II - Valores de t para as variáveis estudados, obtidos na comparação dos diferentes grupos.

Comparação de grupos Variáveis	H x M	H x HI	MXMI	HI x MI
Colesterolemia total	1,70	5,89	5,49*	2,45*
Trigliceridemia	0,67	2,68*	1,07	1,63
HDL - col	2,09*	2,04*	1,61	0,99
VLDL - col	0,67	2,63*	1,07	1,62
LDL - col	1,58	6,40*	5,79 *	2,73*
Índice de risco 1	0,73	5,42*	4,34*	1,36
Índice de risco 2	0,02	5,67*	4,48*	1,69

* Diferença significativa.

Tabela III - Valores médios de variáveis do perfil lipídico sérico e dos índices de riscos em grupos normais de diferentes amostras populacionais.

Variáveis	Colesterolemia, (mg/dl)		HDL-col (mg/dm)		LDL-col (mg/dl)		Índice de risco 1		Índice de risco 2		
	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc	Fem	
Amostras populacionais											
Índigenas do alto Xingu ¹⁶	144	154	40	48	84	84	3,6	3,2	2,1	1,7	
Índios Tarahumaras ¹⁷	136	139	26	28	87	89	5,1	4,9	3,3	3,1	
Servidores Municipais de São Paulo	168	186	44	51	100	144	3,8	3,6	2,3	2,3	

encontrada nos indígenas. Contudo, ela é bastante inferior à encontrada em grupos populacionais americanos e europeus^{14,18-20}. Poder-se-ia dizer que esses são “hipercolesterolêmicos” em relação ao nosso grupo e aos indígenas. Dados da literatura^{14,19} mostram também valores de HDL-col acentuadamente mais elevados (em geral acima de 40 mg/dl) em populações de países industrializados.

Considerando a hipótese de que baixos valores de HDL-col predisõem à coronariopatia aterosclerótica, essa entidade clínica deveria ocorrer com alta frequência nas populações indígenas estudadas, o que não é verdadeiro^{16,17}. É interessante observar que, para indígenas Tarahumaras, os valores de HDL-col correspondem praticamente à metade dos encontrados na amostra populacional americana. Torna-se, portanto, muito difícil compatibilizar esses achados, mesmo valorizando os índices de risco coronário e não a fração HDL-col. Índices de risco coronário para amostras de populações de países desenvolvidos são bem mais elevados¹⁸⁻²⁰ do que os dos indígenas do Xingu¹⁷ e os do grupo de controle desta investigação, o que tomaria compreensível maior incidência da coronariopatia mas, paradoxalmente, os índios Tarahumaras têm índices mais elevados que os observados nessas amostras.

Tudo isso parece indicar que, para determinadas populações baixos níveis de HDL-col podem não representar fator de risco isolado. Contudo, é possível que, expostas a agentes agressores ambientais (desvios dietéticos, hipertensão, fumo, etc), elas desenvolvem, com grande facilidade, doença aterosclerótica.

Em nosso material, à semelhança dos dados de literatura, os níveis da fração HDL-col no sexo feminino (grupo

lipoproteínas por ultracentrifugação) fizeram com que sua determinação não entrasse na rotina de pesquisas clínicas, passando a ser dado realce às dosagens bioquímicas, de mais fácil realização. Desde os trabalhos de Miller e Miller¹⁵ e com métodos mais simples para avaliar as lipoproteínas de alta densidade através do colesterol a elas ligado, nova onda de interesse surgiu, com investigações salientando seu valor na previsão da doença coronária.

Analisando a tabela III, na qual estão expostas as médias de algumas variáveis em amostras de populações indígenas (uma brasileira¹¹ e uma mexicana¹⁷) e as de serviços da Prefeitura Municipal de São Paulo, verifica-se que os últimos apresentam média para CT muito próxima da

M) são mais elevados que no sexo masculino (grupo H)^{8,21,22}. Verificamos, também, que o CT foi discretamente mais elevado nas mulheres, mas os níveis mais elevados de HDL-col condicionaram IR 1 menor que para os homens (tab. I e III). O mesmo ocorreu em todas as amostras populacionais indicadas, ratificando achados de outros investigadores. Isso provavelmente confere menor suscetibilidade da mulher à coronariopatia aterosclerótica antes da menopausa²³.

As comparações entre os grupos H e HI mostraram que os valores médios de CT, TG, LDL col, VLDL-col, IR 1 e IR 2 foram significativamente maiores no grupo HI. ao passo que o da tração HDL col foi significativamente maior no grupo H (tab. I e II).

Embora esses resultados pudessem ser esperados, merecem ser comentadas as diferenças entre os dois grupos, principalmente em relação aos valores do CT e LDL-col. Os níveis médios dessas frações no grupo H estão muito próximos dos encontrados em populações indígenas, ao passo que os obtidos nos portadores de infarto correspondem aos de países industrializados. Relembramos que nosso grupo de pacientes com infarto não se distinguiu substancialmente do grupo de controle sob o aspecto de padrão socioeconômico, razão pela qual acreditamos não haver entre eles diferenças muito acentuadas em relação aos hábitos alimentares. Eventualmente, se houvesse desvios dietéticos no grupo HI, eles, parece-nos, seriam insuficientes para explicar a discrepância dos achados. A “hipercolesterolemia” do grupo HI, portanto, deve estar na dependência de outros fatores (genéticos? psicológicos?) não investigados neste trabalho.

Para comparações entre coronariopatas e normais, há que ser feita escolha adequada das amostras populacionais de controle. Provavelmente, se para comparar com nosso grupo de portadores de infarto, tomássemos indivíduos oriundos de população de elevado padrão sócio-econômico, com outros hábitos alimentares, as diferenças poderiam não ser tão acentuadas em relação às variáveis estudadas.

Considerando a fração HDL-col, os resultados encontrados nos homens com infarto do miocárdio foram comparáveis aos de outros investigadores^{5,6}, pois a média foi significativamente menor que a dos indivíduos normais, acompanhando-se de IR 1 e IR 2 significativamente maiores.

A importância da determinação de HDL-col em coronariopatas foi acentuada por Berge e col.²⁴ que, através de dados do Coronary Drug Project, verificaram, em seguimento de 5 anos, índice de mortalidade de 33% no grupo de homens com infarto que tinham níveis inferiores a 35 mg/dl e de 21,8% no grupo com valores maiores que 45 mg/dl, sendo significativa a diferença. Tomando os valores obtidos em nossa amostra de normais, provavelmente os níveis críticos seriam diferentes, mas não dispomos ainda de estudos prospectivos a respeito.

No grupo MI a média da fração HDL-col foi inferior à do grupo de controle, mas a diferença não foi significativa, supostamente em razão do pequeno número de casos. Apesar disso, houve diferença significativa em relação a CT, LDL-col. e índices de risco. Portanto, existem pacientes cujos valores séricos elevados de CT e HDL-col não se acompanham de diminuição acentuada de HDL-col. De fato, em nosso material, 4 mulheres com infarto do miocárdio tinham valores superiores a 45 mg/dl, sendo que uma atingiu o nível de 70 mg/dl.

Embora nossa amostra seja diminuta, pudesse supor que, no sexo feminino, no período fértil, a fração HDL-col, não tenha o mesmo significado "protetor". Contudo, a média encontrada no grupo de portadores de infarto (43,4 mg/dl) foi muito semelhante à do grupo de homens normais (44,7 mg/dl) e superior à dos homens com infarto (39 mg/dl), sem que tais diferenças fossem significativas. Parece-nos imprescindível amostra maior para conclusões a respeito do comportamento do HDL-col em mulheres como coronariopatia aterosclerótica, mas é reconhecida a baixíssima incidência dessa entidade no sexo feminino antes da menopausa, o que torna tais estudos muito difíceis²⁵⁻²⁷.

Summary

HDL-cholesterol and other lipid fractions were analyzed in public workers with a low social and economical pattern and previous myocardial infarction, and whose ages varied from 30 to 50 years (group HI - 20 men and group MI - 9 women). A control group composed of clinically normal individuals from the same community, of the same age group and belonging to a similar social economical pattern (group H - 20 men and group M - 20 women) were used for comparison.

The following results were obtained:

1. the means of alpha-cholesterol, total cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol and coronary risk index were significantly higher in group HI than in group H;
2. the mean HDL cholesterol was significantly lower in group HI than group H;
3. there were no differences in groups MI and M for HDL-cholesterol, triglycerides and VLDL-cholesterol, but there were differences for total cholesterol, LDL-cholesterol and coronary risk index, with significantly higher means among infarcted women; the same results were obtained when groups MI and HI were compared;
4. there were difference between groups H and M only for HDL cholesterol (higher in group M).

Based on the comparison between the values obtained for clinically normal individuals (groups H and M) and in the reports for Indians and Americans, the authors suppose that, for similar populations, low levels of plasma HDL-cholesterol do not represent features of isolated coronary risk.

The results of this report for infarcted subjects are similar to those obtained in industrial countries, but, taking in account the social economical condition of the samples studied, the authors believe that the high levels of the various lipids fractions (total cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol and VLDL-cholesterol) are not related to dietary deviations and that other factors (genetic, psychological?) may represent a more important role.

Referência

1. Gordon, T.; Castelli, W. P.; Hjortland, M. C.; Kannel, W. B.; Dawber, T. R. - High density lipoprotein as protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. *Am. J. Med.* 62: 707, 1977.
2. Miller, N. E.; Forde, O. H.; Thelle, D. S.; Mjos, O.D - The Tromso heart-study. High density lipoprotein and coronary heart disease a prospective casecontrol study. *Lancet*, 1: 965, 1977.
3. Forde, O. H.; Thelle, D. S.; Miller, N. E.; Mjos, O.D. - The Tromso heart-study *Acta Med. Scand.* 203: 21, 1978.
4. Castelli, W. P.; Doyle, J. T.; Gordon, T.; Hames, C.Q.; Hjortland, M. C.; Hulley, S. B.; Kagan, A.; Zukel, W. J. - HDL-cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation*, 55: 767, 1977.
5. Moore, R. B.; Long, J. K.; Matts, J. P.; Amplatz, K.; Varco, R. L.; Buchwald, H. - The Posch Group. Plasma lipoproteins and coronary arteriography in subjects in the program on the surgical control of hyperlipidemias. *Atherosclerosis*, 32: 205, 1979.
6. Berg, K.; Boressen, A. L.; Dahlén, G. - Serum high-density lipoprotein and atherosclerotic heart disease. *Lancet*, 1, 499, 1976.
7. Livianu, J.; Blecher, S.; Stoerber, G. H.; Mitre, N.; Martinez, T. L.; Bacellini, A.; Santos F.º, D. V. -Evento coronariano em adultos jovens. *Arq. Bras. Cardiol.* 36: 153, 1981.
8. Castelli, W. P. - HDL in assessing risk of CHD. *Metabolic Therapy*, 6: 1, 1977.
9. Stamler, J. - Atherosclerotic coronary heart disease-etiology and pathogenesis: The Coronary Risk Factors. In: Stamler, J. - Lectures on Preventive Cardiology, Grune & Stratton, New York - London, 1967. p. 107.
10. Warnick, G. R.; Albers, J. J. - A comprehensive procedure for estimating lipoprotein cholesterol. *J. Lipid. Res.* 19: 65, 1978.
11. Allain, C. C.; Poon, L. S.; Chan, C. S. Q.; Richmond, W.; Fu, P. C. - Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.* 20: 470, 1974.

12. Wahlefeld, R.; Bergemeyer, H. V. - Methoden der enzymatischen Analyse, 3. ed., tomo II, Verlag chemie, Weinheim, 1974. p. 1878.
13. Barr, D. P.; Russ, E. M.; Eder, H. A. - Protein lipids relationships in the human plasma. *Am. J. Med.* 11: 480, 1951.
14. Gofman, J. W.; Young, W.; Tandy, R. - Ischemic heart disease, atherosclerosis and longevity. *Circulation*, 34: 679, 1966.
15. Miller, G. J.; Miller, N. F. - Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. *Lancet*, 1: 16, 1975.
16. Franco, L. J. - Aspectos metabólicos da população indígena do alto Xingu (Brasil central), São Paulo, 1981. (Tese, Escola Paulista de Medicina).
17. Connor, W. E. - Cross - cultural studies of diet and plasma lipids and lipoproteins. **In:** Lawer, R. M.; Shekelle, R. B., ed. - *Childhood Prevention: Atherosclerosis and Hypertension*. Raven Press, New York, 1980. p. 99.
18. Shekelle, R. B.; Shryock, A. M.; Paul, O., Lepper, M.; Stamler, J.; Liv, S.; Raynor, W. - Diet, serum cholesterol and death from coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 304: 65, 1981.
19. Brown, D. F.; Daudiss, K. - Hyperlipoproteinemia. Prevalence in a free living population in Albany, New York. *Circulation*, 47: 558, 1973.
20. Lorimer, A. R.; Cox, F. C.; Jubbs, J. S.; Hawthorne, V. M.; Morgan, H. G.; Lawrie, T. D. V. - Prevalence of hyperlipoproteinaemia in apparently healthy men. *Br. Heart J.* 36: 192, 1974.
21. Fredrickson, D.; Goldstein, J. L.; Brown, M. S. -The familial hyperlipoproteinemias. **In:** Stanbury, J.B.; Wyngaarden, J. B.; Fredrickson, D - *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, Mc Graw-Hill, New York, 1978. p. 545.
22. Artzenius, A. C.; Van Gent, C. M.; Van Der Voort, H; Steger-Loek, C. I.; Styblo, K. - Reduced high density lipoprotein in women aged 40-41 using oral contraceptives. *Lancet*, 1: 1221, 1978.
23. Stamler, J. - The male-female difference in susceptibility. **In:** Stamler, J. - *Lectures on Preventive Cardiology*. Grune & Stratton, New York - London, 1967. p. 95.
24. Berge, K. G.; Canner, P. L.; Hainline Jr., A. - High-density lipoprotein cholesterol and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 66: 1176, 1982.
25. Underdahl, L. O.; Smith, H. L. - Coronary artery disease in women under the age of 40. *Mayo Clin Proc.* 2: 479, 1947.
27. Gordon, T. - Cardiovascular risk factors in women *Prac. Cardiol.* 5: 137, 1979.
28. Wei, J. Y.; Bulkley, B. H. - Myocardial infarction before age 36 years in women: predominance of apparent nonatherosclerotic events. *Am. Heart J.* 104: 561, 1982.