

Normalizar o Lipidograma. Por quê, Como e Quanto?

A de Carvalho Azevedo
Rio de Janeiro, RJ

Por quê normalizar?

Até recentemente a justificativa para o emprego de medidas dietético-farmacológicas, visando a normalização da taxa dos lipídios no sangue, baseava-se nos estudos epidemiológicos que mostravam maior incidência de aterosclerose coronária e maior mortalidade coronária nas pessoas com dislipidemias e altos níveis de colesterol, quando comparados aos que apresentavam lipidemia normal. Agora sabemos que os níveis de colesterol e HDL têm efeito direto no quadro clínico e nos sintomas apresentados pelos pacientes com aterosclerose coronária.

Brown e col¹, usando dois tipos de combinações de drogas hipolipemiantes, demonstraram nos pacientes medicados, em comparação ao grupo controle, uma diminuição de 70% na incidência de eventos coronários agudos - infarto agudo do miocárdio (IAM), angina instável, morte súbita, angioplastia ou cirurgia de revascularização. Ornish e col², utilizando dieta vegetariana, tratamento anti-estresse e exercício, obtiveram, no grupo tratado, uma significativa diminuição do número, intensidade e duração dos episódios de angina de peito. Essa melhora já se evidenciava com 30 dias de tratamento, não podendo, portanto, ser atribuída à regressão da placa coronária, mas muito provavelmente, a alterações do tônus vasomotor ou das interações plaqueta- endoteliais.

Em trabalho com pacientes com aterosclerose coronária³, separados por quatro níveis de colesterol, utilizando o Holter de 48h, ficou demonstrado que a isquemia miocárdica aumenta com os níveis de colesterol: aqueles com níveis mais altos exibiam maior número e duração dos episódios isquêmicos. Tudo parece indicar que a melhora ou piora sintomática da isquemia causada pelos níveis de colesterol, está ligada à vasomotricidade coronária endotélio-dependente.

Harrison e col⁴ utilizaram macacos cinomolgus visando avaliar a importância da dieta na aterosclerose. Analisaram 3 grupos: grupo 1 com alimentação e colesterol normais; grupo 2 com dieta aterogênica com resultante hipercolesterolemia; e grupo 3, inicialmente com dieta aterogênica, passando depois à dieta normal, o que fez reverter a hipercolesterolemia a níveis normais.

A resposta endotelial à acetilcolina foi normal no

grupo 1, muito diminuída no grupo 2 e também normal no grupo 3. Fato muito importante: as placas de ateroma ficaram mínimas nos grupos 1 e 3, e significativamente maiores no grupo 2. Os autores demonstraram como o ateroma pode regredir e como a vasodilatação coronária endotélio-dependente pode estar alterada pela hipercolesterolemia, passando a normalizar-se com a baixa dos níveis de colesterol.

O efeito da baixa do colesterol na vasomotricidade coronária foi também demonstrado por Leug e col⁵ em pacientes com cinecoronariografia basal e após 6 meses de tratamento hipolipemiente. Enquanto no basal a acetilcolina produzia vasoconstrição coronária, após o tratamento a resposta foi de vasodilatação ($p < 0,001$).

Em trabalho recente⁶ foi avaliada a vasodilatação coronária durante a ergometria em pacientes com coronárias normais e outros com doença aterosclerótica coronária que exibiam segmentos estenosados e segmentos normais. Os pacientes foram divididos com relação à colesterolemia em 3 grupos, verificando que a dilatação coronária durante o esforço, no grupo controle normal, era inversamente proporcional ao nível de colesterol, com diferença bastante significativa ($p < 0,01$).

Muitos dos trabalhos empregando o tratamento hipolipemiente em coronarianos mostram uma significativa diminuição dos quadros coronarianos agudos (angina instável, IAM, morte súbita). Davies e col⁷⁻⁹ foram os que mais contribuíram para a compreensão do mecanismo desencadeador dos quadros coronarianos agudos, ensinando-nos que: 1) não é possível reconhecer, na angiocardiorrafia, as placas em risco de fissura e trombose, o que muitas vezes ocorre em placas que nem chegam a ser visibilizadas; 2) que as placas instáveis, com alto risco de fissura e trombose apresentam-se com grande conteúdo de colesterol líquido, com uma parede fina separando o ateroma da luz do vaso e com um nível discreto de obstrução vascular. O tratamento da hipercolesterolemia reduz, não só o nível de colesterol no ateroma, como também protege os lipídios da oxidação, podendo ainda impedir a formação de fissuras nas placas, ou mesmo alterar a constituição daquelas já existentes, transformando-as em placas estáveis.

Esses estudos e outros mais comprovam que o rigoroso tratamento das dislipidemias previne a instalação e progressão da doença aterosclerótica. Comporta-se como procedimento anti-isquêmico, ao normalizar a vasomotricidade coronária endotélio-dependente e estabiliza as placas ateromatosas, evitando os eventos cardíacos agudos.

Correspondência: A. de Carvalho Azevedo
Rua Siqueira Campos, 7/601 - CEP 22031-070 - Rio de Janeiro, RJ
Recebido para publicação em 21/9/94
Aceito em 28/11/94

Como normalizar

É consenso geral que a primeira medida a ser tomada é estabelecer dieta pobre em colesterol e em gorduras saturadas. O segundo relatório do estudo *National Cholesterol Education Program* (INCEP)¹⁰ aconselha 2 fases: a fase 1 contendo 8 a 10% de gordura saturada no total de calories, 30% de calories por total de gordura e menos de 300mg de colesterol por dia. Caso essa orientação seja insuficiente, deve-se indicar a fase 2 que consiste em dieta com menos de 7% de gordura saturada no total de calories, e menos de 200mg de colesterol por dia. Esse mesmo esquema foi preconizado pelo Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias¹¹. Na maioria dos trabalhos com drogas ou com cirurgia para o tratamento das dislipidemias^{1,12,13} há sempre um grupo controle, para comparação. Esse grupo segue a fase 2 da dieta acima mencionada e, em todos os trabalhos, apresenta na cinecoronariografia uma piora das obstruções coronárias e um aumento dos quadros coronarianos agudos, em comparação com o grupo tratado.

O trabalho de Ornish e col² foi o único que comprovou reversão das obstruções coronárias, com expressiva melhora clínica, alcançada sem droga, somente com dieta vegetariana (ingestão de colesterol limitada a 5mg/dia ou menos), associada a exercício e tratamento anti-estresse. O grupo controle desse trabalho, submetido à dieta padrão exibiu piora das lesões obstrutivas e dos sintomas clínicos. Essas observações parecem indicar que a fase 2 da dieta é insuficiente para melhorar os sintomas e as obstruções.

Outrossim, os níveis de colesterol e LDL preconizados por Castelli¹⁴ para se obter uma regressão das obstruções (colesterol total abaixo de 150mg/dl e LDL abaixo de 90mg%) são inatingíveis com a fase 2 da dieta. Em nossa experiência os valores preconizados por Castelli podem ser atingidos com a dieta vegetariana em mais de 50% dos pacientes, acompanhado de grande melhora do quadro clínico. Há 2 tipos de dieta dita vegetariana, a dos adventistas, chamada também *lacto-ovo* em que são permitidos os ovos e os derivados do leite e a dieta vegetariana mais rígida, denominada pelos americanos de *vegans* em que se admite só a clara de ovo e o leite desnatado.

Os níveis de lipídios obtidos com as dietas vegetarianas foram recentemente avaliados¹⁵, obtendo-se valores médios de colesterol de 158mg/dl para os *vegans* e de 181mg% para os *lacto-ovo*. A ingestão diária de fibras nessas dietas é muito alta (45g).

Outra incontestável vantagem da dieta vegetariana diz respeito à incidência de câncer¹⁵. Parecer haver incidência significativamente menor de câncer, particularmente do colo-retal nos pacientes com dieta vegetariana. Vários estudos epidemiológicos, experimentais, e clínicos¹⁶⁻¹³ confirmam a maior frequência de câncer do cólon e da mama na vigência de alimentação rica em carne vermelha (de gado).

A importância da dieta vegetariana foi também evidenciada no estudo retrospectivo feito com um grupo de médicos nos Estados Unidos da América, pertencentes a duas Universidades¹⁹, uma adventista, com dieta vegetariana *lacto-ovo*, abstenção de fumo e álcool, outra com a alimentação normal dos norte-americanos. A mortalidade global, por doenças coronária e câncer foi significativamente menor nos médicos adventistas.

Em trabalho recente, a Escola Inglesa defende que não é só pela correção da dislipidemia que a dieta tem efeito benéfico na progressão da doença coronária²⁰. A restrição da ingestão de gordura saturada por si só, está ligada à melhora obtida nas obstruções coronárias, além da redução da LDL.

Artaud-Wild e col²¹, estudando a relação entre ingestão de colesterol, gordura saturada e mortalidade coronária, analisaram o que foi denominado de paradoxo França-Finlândia. Verificaram que o índice colesterol-gordura saturada estava significativamente e de maneira positiva associado com a mortalidade coronária em 40 países. Aqueles com baixo índice tinham baixa mortalidade. Contudo, a França e a Finlândia, com índices iguais, tinham mortalidades diferentes: a da Finlândia a mais alta e a da França uma das mais baixas. Numa análise mais detalhada dos diversos nutrientes com gordura saturada consumidos nesses dois países, esses autores verificaram que o consumo de leite e de gordura de manteiga era 3 vezes maior na Finlândia e o consumo de óleos vegetais líquidos, ricos em ácidos gordurosos mono e poliinsaturados era 8 vezes maior na França, com o consumo de azeitonas e azeite de oliva 30 vezes maior. O efeito aterogênico do colesterol e da gordura saturada associado à maior tendência trombogênica causada pela gordura saturada do leite seria um dos substratos da diferença da morbomortalidade, entre os dois países.

Confirmando essa hipótese, os autores utilizaram a diferença de mortalidade coronária entre o norte e o sul da França: no norte onde ela é maior, o consumo de manteiga é grande, enquanto no sul, com menor taxa de mortalidade, predomina o consumo de óleo de oliva.

Na decisão sobre a oportunidade do emprego de drogas hipolipemiantes é fundamental levar em conta a meta-análise, recense, de 35 trabalhos da literatura mundial²³. Baseados na mortalidade global dos grupos controle, os autores dividiram arbitrariamente os trabalhos em 3 grupos: **baixo risco** - em que a mortalidade global era baixa; (<10/1.000 pessoas anos); **médio risco** - com mortalidade global maior (10-50/1.000 pessoas anos) e **alto risco** - com mortalidade global alta (>50/1.000 pessoas anos). Verificaram que no grupo de alto risco a mortalidade foi menor nos pacientes submetidos ao tratamento, comprovando assim seu benefício. Mas no grupo de baixo risco, a mortalidade global foi maior nos pacientes (comparado ao grupo controle), mostrando a desvantagem do uso de drogas nesses casos. Esse aumento da mortalidade, contudo, não ocorreu quando só foi empregada a dieta. Concluíram, quanto à mortalidade, que as

drogas atualmente empregadas só produzem benefício nos pacientes de alto risco.

Todas essas observações nos levam a aconselhar a dieta vegetariana o mais estritamente possível, e só usar drogas se a dieta não bastar para atingir os níveis desejáveis de lipídios.

Quanto normalizar

Ao contrário do que se pensava, a relação entre colesterol sanguíneo e morte prematura por doença coronária é contínua e gradual. Isto foi mostrado no estudo MRFIT²³, em que 356.222 pessoas foram acompanhadas durante 6 anos e divididas em quintis de colesterol. Verificaram que a mortalidade aumentava contínua e gradualmente do quintil mais baixo (182-202mg/dl), até o mais alto, não havendo um limiar de normalidade, sendo a mortalidade tanto mais baixa quanto mais baixo o colesterol.

Em apoio a esse ponto de vista temos o trabalho de Shangai²⁴, num acompanhamento de 8 a 13 anos de 9.021 chineses, homens e mulheres, entre 35 e 64 anos de idade. Os níveis de colesterol variaram entre 139 e 185mg/dl e a mortalidade também aumentava, contínua e gradualmente, do nível mais baixo ao mais alto, sem haver um limiar de normalidade.

Castelli¹⁴ propõe duas estratégias, em relação aos lipídios, conforme se deseje obter a regressão ou, simplesmente conseguir a estabilização das lesões coronárias:

Para a regressão - a) Colesterol abaixo de 150/dl (3,8mmol/l); **b)** LDL abaixo de 90mg/dl (2,3mmol/l); **c)** relação Co/HDL <3,3; **d)** triglicéridos abaixo de 100mg/dl (1,1mmol/l); **e)** essa estratégia mantida durante 5 anos e, em seguida, continuar com os valores para estabilização.

Para estabilização - a) Colesterol abaixo de 200mg/dl (5,2mmol/l); **b)** 1. LDL abaixo de 160mg/dl (4,1mmol/l); 2. Se o paciente for portador de doença coronária (IAM, cirurgia de revascularização, AVC, etc) LDL abaixo de 130mg/dl (3,3mmol/l); **c)** relação Co/HDL <4,5; **d)** triglicérides abaixo de 150mg/dl (1,65mmol/l); **e)** o paciente deve atingir todos os objetivos citados em b, c e d.

Para responder quanto e quão rapidamente a redução do colesterol diminui o risco de cardiopatia isquêmica foi feita uma análise²⁵ englobando 10 estudos prospectivos e 28 controlados, randomizados. Os autores concluíram que a diminuição do colesterol leva a uma substancial proteção em relação à cardiopatia isquêmica e que o benefício da redução se relaciona à idade; 10% de redução no colesterol produz uma redução de cardiopatia isquêmica de 50% aos 40 anos, de 40% aos 50, de 30% aos 60 e de 20% aos 70. Com poucas semanas já se pode notar melhora clínica, maior benefício após 2 anos e benefício máximo após 5 anos.

Vê-se, portanto, que o tratamento da hipercolesterolemia é para o resto da vida, e o máximo de benefí-

cio é atingido após 5 anos. Por outro lado, a interrupção do tratamento faz reverter o benefício, pelo menos no que diz respeito à sua ação na isquemia miocárdica endotélio-dependente, como demonstraram Gould e col²⁶ utilizando o *Positron Emission Tomography* (PET). Após 90 dias de rigoroso tratamento hipolipemiante houve nítida melhora da área hipoperfundida e a suspensão do tratamento entretanto promoveu, após 60 dias, o retorno ao padrão de perfusão basal.

A resposta a quanto normalizar está dada pelos níveis propostos por Castelli¹⁴, devendo-se evitar interrupções do tratamento e saber que ele é para o resto da vida. É claro que, às medidas necessárias à normalização dos lipídios, há que acrescentar a correção dos outros fatores de risco que o paciente apresente.

Referências

1. Brown G, Albers JJ, Fisher LD et al - Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-98.
2. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW et al - Can lifestyle changes reverse coronary artery disease? *Lancet* 1990; 336:129-33.
3. Raby K, Andrews T, Young A et al - The activity of myocardial ischemia increases with plasma cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 47A.
4. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC et al - Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987; 80: 1808-11.
5. Leung WH, Lau CP, Wong CK et al - Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1993; 341:1496-500.
6. Seiler C, Hess O, Vassalli G et al - Coronary vasomotion and serum cholesterol in angiographically normal vessels of patients with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; special issue: 209A.
7. Davies MJ, Wool N, Katz DR - The role of endothelial denudation injury, plaque fissuring, and thrombosis in the progression of human atherosclerosis. In: *Atherosclerosis Reviews* 1991. New York, Raven Press.
8. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N et al - The risk of thrombosis in human atherosclerosis plaques, the role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-81.
9. Davies MJ - Plaque disruption. In: *Myocardial Reperfusion concepts and Controversies*. Simpósio da Cleveland Clinic, 1993.
10. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
11. Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias. Detecção, Avaliação e Tratamento. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 67-79.
12. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA et al - Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264: 3007-12.
13. Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al - Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 323: 946-55.
14. Castelli WP - Lipids and coronary heart disease. The cholesterol campaign. In: *1st National Conference on the Elimination of Coronary Artery Disease*, Tucson, Arizona 1991.
15. Resnicow K, Barone J, Engle A et al - Diet and serum lipids in vegan vegetarians: A model for risk reduction. *J Am Diet Assoc* 1991; 91: 447-53.
16. Cohen LA, Chan OC, Wynder L - The role of a high-fat diet in enhancing the development of mammary tumors in ovariectomized rats. *Cancer* 1981; 47: 66-71.
17. Armstrong B. Doll factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975; 15: 617-31.
18. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA et al - Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323:1664-72.
19. Ullmann D, Phillips RL, Beeson et al - Cause-specific mortality among physicians with differing life-styles. *JAMA* 1991; 265: 2352-9.

-
20. Watts GF, Jackson P, Mandalia S et al - Nutrient intake and progression of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73: 328-32.
 21. Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G et al - Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. *Circulation* 1993; 88: 2771-9.
 22. Smith GD, Song F, Sheldon TA - Cholesterol lowering and mortality: Importance of considering initial level of risk. *BMJ* 1993; 306: 1367-73.
 23. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD - Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Finding in 356222 primary screeners of the multiple risk factor. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991; 303:276 - Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-8.
 24. Chen Z, Peto R, Collins R et al - Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *Br Med J* 1991; 303: 276-82.
 25. Law MR, Wald NJ, Thompson SG - By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease. *Br Med J* 1994; 308: 367-72.
 26. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI et al - Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 89:1530-8.
-