

Redução da Colesterolemia e Mortalidade. Análise Crítica

Gilson Soares Feitosa
Salvador, BA

O colesterol apresenta ampla disponibilidade no ser humano (aproximadamente 2g por kg de peso corpóreo, sendo que apenas cerca de 6g são existentes no plasma) e a ele atribuem-se ao menos duas funções básicas fundamentais: seu papel estrutural, na composição de membranas e organelas; e como precursor de ácidos biliares e de hormônios esteróides, como corticosteróides, estrogênio e testosterona¹.

A despeito da predominância de colesterol nos tecidos e órgãos (em especial no sistema nervoso que contém 25% do total de colesterol do organismo, distribuído principalmente nas bainhas de mielina), há definitivas evidências de que elevações da sua concentração plasmática associam-se a aterosclerose em vários territórios vasculares, especialmente em coronárias, grandes vasos e artérias cerebrais, constituindo-se mesmo no fator de risco individual mas significativo desta doença².

Além do mais, estudos conduzidos com as mais diferentes formas de intervenção, são unânimes em demonstrar consideráveis benefícios obtidos com a redução do nível sérico de colesterol, no tangente à prevenção de aterosclerose, e, em especial, de doença arterial coronariana (DAC)^{3,4}.

Assim, dada a magnitude de DAC, no mundo contemporâneo, e o freqüente achado de níveis séricos elevados de colesterol na população do mundo ocidental, ensejando medidas para o seu controle, cada vez mais divulgadas, apresenta-se com enorme interesse a verificação de se a sua redução associa-se a eventos indesejáveis.

Alguns estudos populacionais⁵ têm levantado dúvidas sobre a existência de uma curva U no tocante à mortalidade observada em relação ao nível sérico de colesterol. No ramo à direita, abrangendo níveis mais elevados de colesterol sérico, observando-se uma relação direta, curvilínea, entre o nível sérico de colesterol e a mortalidade por DAC. No ramo à esquerda, abrangendo níveis mais baixos de colesterol sérico, observando-se uma relação entre estes níveis e mortalidade por eventos não-cardiovasculares.

Além disto, alguns estudos de intervenção terapêutica^{6,7} têm apontado para a possível ocorrência de um excesso de mortalidade por eventos não-cardiovasculares, no grupo com hipercolesterolemia submetido a tratamento, em comparação ao grupo controle. Estudos que tra-

zem à discussão importantes considerações sobre a implementação de medidas preventivas de DAC, através do rigoroso controle da hipercolesterolemia.

Níveis baixos de colesterol e aumento de mortalidade

Hipocolesterolemia primária - Tem sido descrita em duas condições hereditárias raras, a a-b-lipoproteinemia e a hipo-b-lipoproteinemia familiar. Embora de mecanismos diferentes - já que um defeito genético ligado à apo-B só é identificado na hipo-b-lipoproteinemia familiar - tanto a a-b-lipoproteinemia como a hipo-b-lipoproteinemia familiar monozigótica apresentam quadro clínico semelhante, onde se constatam síndrome neurológica progressiva, desde a infância e nas duas décadas iniciais de vida, com neuropatia, ataxia, retinite pigmentosa, perda progressiva de visão, nistagmus e oftalmoplegia, e alterações eritrocitárias, com anemia hemolítica. Nestas condições o nível sérico de colesterol encontra-se abaixo de 50mg/100ml. A tentativa de elevar o nível sérico de colesterol não corrige, no entanto, o quadro clínico apresentado pelo paciente, apontando para a possibilidade de que outras alterações metabólicas estejam possivelmente em jogo na determinação da doença.

Hipocolesterolemia secundária - Ocorre em consequência de uma variedade de doenças, por mecanismos os mais diversos: malabsorção, citocinas e receptores de grande afinidade por LDL. A absorção defeituosa de nutrientes, resultando numa produção hepática inadequada de VLDL e, posteriormente, com redução de LDL, é o mecanismo principal nas síndromes de mal absorção intestinal¹.

Complexos mecanismos intermediados por citocinas^{9,10} tais como o fator de necrose tumoral ou a interleucina-6, reduzem a síntese hepática de lipoproteínas, sendo este mecanismo, provavelmente, o preponderante em processos inflamatórios crônicos e em certos tipos de cancer.

Além disso, a existência de receptores de grande afinidade para LDL têm sido descritos em alguns processos neoplásicos¹¹, notadamente os processos mieloplásicos, responsabilizando-se pelo consumo exacerbado de LDL, e conseqüente redução do colesterol sérico.

Nessas condições a doença básica tem um complexo sintomatológico próprio, freqüentemente com curso evolutivo rápido e, neste contexto, não têm sido reconhecidas repercussões atribuíveis ao achado de hipocolesterolemia *per se*.

Níveis baixos de colesterol e mortalidade na população em geral - Esta observação foi inicialmente feita por investigadores japoneses¹², relacionando colesterol <160mg/100ml com maior incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico. Em seguida, vários investigadores anotaram correlações com esta e várias outras condições mórbidas (quadro I). O acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico, como primeiro observado no Japão¹² e, posteriormente entre descendentes de japoneses em outros países¹³, parece correlacionar-se com níveis baixos de colesterol nesse grupo étnico, em diversos estudos, porém não em todos¹⁴⁻²⁰. Um fator que confunde esta análise de relação causal hipocolesterolemia-AVC hemorrágico é a prevalência aumentada de AVC hemorrágico entre os japoneses, que possuem também uma elevada prevalência de uma estabelecida causa de AVC hemorrágico, que é a hipertensão arterial sistêmica.

Além disso, nessa população, hábitos alimentares de baixa ingestão de ácidos graxos saturados associam-se a um consumo maior de sal e de peixe, que predispoem, a um só tempo, a elevação da pressão arterial e a uma menor atividade plaquetária, fatores que poderiam concorrer para uma maior incidência de AVC hemorrágico nessa população²¹. Uma observação que suscitou interesse, foi a do estudo do MRFIT¹⁴, em população americana, onde se constatou tendência a um aumento de mortalidade por AVC hemorrágico entre os possuidores do menor quintil de colesterol, no período de seguimento de 6 anos. Tanto no estudo do MRFIT, como em alguns estudos japoneses, demonstrou-se, no entanto, que uma extensão do período de observação, para além dos 10 anos, anula esta relação²².

Um aumento de mortalidade por cancer em geral, e do cólon em particular, foi apontado em alguns estudos populacionais¹⁵⁻¹⁷. Na maioria desses estudos o período de acompanhamento foi curto, geralmente em torno de 5 anos. Tal relação não é notada em períodos mais longos²³, levantando-se a hipótese da pré-existência destas neoplasias, possivelmente em estado sub-clínico. Esta hipótese tem sido reforçada pelo entendimento atual de que, por mecanismos os mais variados, e principalmente, pela liberação de citoquinas, estas neoplasias causam redução do nível sérico de colesterol. Explicação esta que

se aplica à aparente correlação de baixos níveis de colesterol e mortalidade ou outras doenças de natureza inflamatória, como certas formas de hepatopatias crônicas e doença pulmonar obstrutiva crônica¹⁸, entre outras. De particular interesse, dada a sua prevalência elevada em nosso meio, é a constatação de níveis baixos de colesterol em portadores de vírus B da hepatite, precedendo em muitos anos a deflagração da doença hepática²⁴.

A relação entre baixos níveis de colesterol na população em geral e a tendência a morte de natureza violenta ou suicídio^{7,18} tem sido ainda menos consistente e também sujeita à presença de elementos outros, como ingestão alcoólica e estados depressivos preexistentes, que tendem a ocasionar tanto uma predisposição à morte violenta ou suicídio, como, pelas mesmas razões, levar a distorções de hábitos alimentares, originando os achados de baixos níveis séricos de colesterol. No estudo de Honolulu, onde cerca de 8.000 descendentes de japoneses foram acompanhados por 23 anos, não houve excesso de mortalidade total entre os portadores de baixos níveis de colesterol total, e que pertenciam ao grupo de 6.132 indivíduos que não apresentavam condições adversas de saúde associadas, no início da observação. Aumento de mortalidade só foi constatada entre os portadores de baixos níveis de colesterol total que, quando do seu ingresso na observação, já apresentavam outras condições, como alcoolismo ou tabagismo intensos, ou doenças importantes do trato digestivo²⁵.

Redução do nível sérico de colesterol e mortalidade

Estudos de prevenção primária - Estudos dirigidos a um grupo selecionado de indivíduos que, embora não apresente ainda manifestações da DAC, é possuidor de níveis séricos elevados de colesterol. Estes estudos freqüentemente têm sido de curta duração e critérios de admissão freqüentemente excluem portadores de reconhecida propensão à manifestação da DAC, como o *diabetes mellitus*, resultando que a esperada mortalidade da população estudada tende a ser naturalmente baixa, no período de observação, que geralmente não se tem estendido além de 5 a 8 anos. As intervenções feitas têm sido com dieta apenas, ou com esta e drogas, com uma eficácia de redução do colesterol sérico que se situa entre 5 e 15%.

Dadas tais considerações, não é surpreendente que não se tenha, nesses estudos, demonstrado uma redução da mortalidade total nos pacientes tratados⁴. Observa-se nesses estudos, no entanto, uma consistência na redução de eventos coronarianos e uma redução da mortalidade por DAC.

Também aqui se tem levantado a possibilidade de um aumento de mortalidade por doença não-cardiovascular, tais como o cancer em geral (em especial o cancer de cólon), assim como a morte por causas violentas: sui-

Quadro I - Entidades mórbidas relacionadas a níveis baixos de colesterol sérico em estudos populacionais

Autor	Condição mórbida
Komachi e col ¹² Yano e col ¹³ Isso e col ¹⁴	Acidente vascular cerebral hemorrágico
International collabotative Group ¹⁵ Rose e col ¹⁶ Miller e col ¹⁷	Câncer de todos os tipos Câncer de cólon
Hulley e col ¹⁸ respiratórias, digestivas	Morte violenta Outras causas

cídio, acidente e homicídio.

Em relação ao cancer tal constatação foi registrada mais especificamente no Estudo do Clofibrate, e se relacionava ao cancer de vias biliares e cólon⁶. Vale a pena ressaltar que no Estudo do Clofibrato patrocinado pela OMS, mesmo após uma cuidadosa análise dos dados²⁶, onde se excluíram os pacientes com uso inadequado da droga, ainda assim persistia a diferença.

Estudos com outras drogas²⁷, inclusive outros derivados do ácido fíbrico²⁸ não apontam para esta ocorrência, o que possivelmente implica numa ação deletéria própria do clofibrato.

Alguns estudos de metanálise sugerem um aumento de morte por suicídio, homicídio ou acidentes⁷. Numa análise cuidadosa, de caso a caso, de 2 estudos de prevenção primária, o Estudo de Helsinki e o Estudo da Colestiramina, compreendendo 20 casos de morte violenta, observa-se que dificilmente tal correlação possa existir de fato²⁹. Assim é que a maioria dos casos de suicídios ocorreu em pacientes que já não mais estavam em uso das medicações. Nos pacientes que faleceram em consequência de acidentes foi demonstrado nível alcoólico sanguíneo incriminador em sua maioria e apenas 2 pacientes, do total avaliado, faleceram em consequência de homicídio, sendo que 1 deles já não se encontrava em uso da medicação.

A despeito de observações experimentais que apontam para um comportamento agressivo em animais submetidos a tratamento hipocolesterolemiantes³⁰, evidências cabais em seres humanos são questionáveis, existindo mesmo sugestões ao contrário, que apontam para uma redução do estado depressivo e da hostilidade em pacientes submetidos a tratamento de sua hipercolesterolemia³¹.

Estudos de prevenção secundária

Nestes estudos são incluídos pacientes já com documentação da doença, principalmente sobreviventes do infarto agudo do miocárdio (IAM), onde o índice de recorrência de manifestações da doença isquêmica do coração e mortalidade por DAC é bastante expressivo³². Além do mais, o nível sérico de colesterol aumentado nesses pacientes, desempenha um decisivo papel prognóstico³³, esperando-se, por isso mesmo, que aqui se demonstre uma clara influência do tratamento da hipercolesterolemia na sobrevida dos mesmos.

De fato, tais estudos têm demonstrado claros benefícios na redução de eventos coronarianos, de mortalidade por DAC³⁴, além de estabilização e, até, regressão do processo aterosclerótico, como visto nos estudos com controle angiográfico³⁵⁻⁴⁰. Tais estudos têm falhado, no entanto, em demonstrar redução da mortalidade total, sendo que, em metanálise recente, observa-se uma tendência a esta redução, sem que alcance significação estatística⁴. Há de se registrar, por outro lado, que não se

observa aumento estatisticamente significativo de mortalidade por quaisquer das condições mórbidas não-cardiovasculares, apontadas em estudos de prevenção primária.

Dois pontos importantes devem ser considerados nos estudos de prevenção secundária: naqueles sem acompanhamento angiográfico, o nível de controle do colesterol sérico obtido com o tratamento tem sido modesto, situando-se entre 5 e 15%; nos estudos com controle angiográfico, via de regra, o período de acompanhamento tem sido relativamente curto, em média de 3-5 anos.

Por outro lado, as drogas disponíveis à época apresentavam consideráveis problemas de eficácia, quer por reduzida capacidade hipocolesterolemiantes das drogas, quer por sua intolerabilidade e conseqüente pequeno nível de aderência ao tratamento.

O surgimento recente de drogas mais potentes e de melhor tolerabilidade oferece uma perspectiva de melhores resultados, o que se constata na publicação do Estudo Escandinavo de Sobrevivência com Simvastatina (4S)⁴¹, relatando, num período médio de 5,4 anos de acompanhamento de 4.444 portadores de angina de peito ou sobreviventes de IAM, uma significativa redução de mortalidade total do grupo tratado com simvastatina, em comparação ao grupo controle, de cerca de 30%. A mortalidade por DAC foi reduzida em 42% e não houve diferença na mortalidade observada por doenças não-cardiovasculares. O colesterol total e colesterol-LDL foram reduzidos, respectivamente, em 25% e 35%, e o colesterol-HDL aumentou em 8%.

Tal benefício demonstrado ao grupo como um todo, pôde também ser documentado em subgrupos, geralmente pouco avaliados em estudos de intervenção em DAC, como nas mulheres e nos pacientes idosos.

Conclusão

Mesmo depois de transcorrido tanto tempo desde a demonstração do papel decisivo do colesterol na determinação da aterosclerose, em geral, e na DAC, em particular, e a despeito de todos os estudos já realizados a respeito do assunto, ainda não estão inteiramente resolvidos os problemas relacionados ao manuseio da hipercolesterolemia.

Observa-se nitidamente a necessidade, ainda, de uma melhor compreensão do papel que o colesterol possa desempenhar em diversos processos biológicos no organismo sadio, assim como das repercussões que variações do seu nível possam ocasionar.

Alguns pontos, no entanto, se encaminham para uma melhor definição do processo: 1º, parece inteiramente inadequada a correlação, que ocasionalmente se faz, das implicações de níveis baixos de colesterol, encontrados na população em geral, com a tentativa de redução do colesterol elevado. Na população em geral, o nível mais reduzido, aquém do qual se demonstra uma futura ocorrência de eventos mórbidos, situa-se em torno de

122mg/dl²², nível este praticamente inatingível durante o tratamento de hipercolesterolemia. Além disto, frequentemente doenças subjacentes já estão presentes, em seu pleno estado clínico, ou em estado silente, vindo no futuro a ser responsável pelo desenlace fatal do paciente; 2º, na situação de prevenção primária, embora que, ainda não definido um aumento da longevidade com o tratamento da hipercolesterolemia, são inequívocos os benefícios advindos da redução dos diversos eventos coronarianos, o que se traduz em redução de sofrimentos pessoais, com melhoria da qualidade de vida; custos sociais e suas implicações.

Há de se ter em mente que os melhores benefícios serão colhidos pelos pacientes que se encontrarem em faixa de risco maior para o desenvolvimento de DAC, como, por exemplo, quando à hipercolesterolemia se associem outros fatores de risco⁴². Dessa forma, a seleção apropriada para intervenção, o seu tipo e intensidade, têm que ser convenientemente analisados.

E, finalmente, na situação de prevenção secundária, onde a preponderância de eventos e mortalidade por DAC são de tal forma freqüentes, pouca dúvida existe, no momento, sobre a adequação de se levarem a termo medidas eficientes de redução da hipercolesterolemia⁴³, quiçá com um rigor maior do que o que tem sido feito até recentemente, para cujo sucesso, certamente, muito contribuirão, uma consciência maior do cardiologista em relação ao assunto, e sua ênfase junto ao paciente.

Referências

- Myant NB - The Biology of Cholesterol and Related Sterols London: Heinerman 1981.
- Roberts WC - Atherosclerotic risk factors: are there ten or is there only one? Am J Cardiol 1989; 64 552-4.
- Holme I - Relation of coronary heart disease incidence and total mortality to plasma cholesterol reduction in randomized trials: use of meta-analysis. Br Heart J 1993; 69(Suppl) S42-S47.
- LaRosa JC - Cholesterol lowering, low cholesterol, and mortality. Am J Cardiol 1993; 72 776-86.
- Jacobs D, Blackburn H, Higgins M et al - Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. Circulation 1992; 86: 1046-500.
- Report from the Committee of Principal Investigators. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Br Heart J 1978; 40: 1069-118.
- Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA - Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. Br Med J 1990; 301: 309-14.
- Molloy MJ, Kane JP - Hypolipidemia. Med Clin North Am 1982; 66: 469-84.
- Ettinger WH, Miller LD, Albers JJ, Smith TK, Parks JS - Lipopolysaccharide and tumor necrosis factor cause a fall in plasma concentration of lecithin: Cholesterol acyltransferase in cynomolgus monkeys. J Lipid Res 1990; 31: 1099-107.
- Bentler B - A proinflammatory mediator with potential relevance in aging. J Am Geriatr Soc 1990; 38: 1027-36.
- Budd D, Ginsberg H - Hypocholesterolemia and acute myelogenous leukemia: Association between disease activity and plasma low-density lipoprotein cholesterol concentrations. Cancer 1986; 58:1361-5.
- Komachi Y, Iida M, Shimamoto T et al - Geographic and occupational comparisons of risk factors in cardiovascular diseases. Jpn Circ J 1971; 35: 189-207.
- Yano K, Reed DM, Maclean CJ - Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. Stroke 1989; 20 i460-5.
- Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen J - Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. N Engl J Med 1989; 320 904-10.
- International Collaborative Group - Circulation cholesterol level and risk of death from cancer in men aged 40-69 years: Experience of an International Collaborative Group. JAMA 1982; 248: 2853-9.
- Rose G, Blackburn H, Keys A et al - Colon cancer and blood cholesterol. Lancet 1974; 1:181-3.
- Miller SR, Tarlter PI, Papatostas AE, Slater G, Aufes AH - Serum cholesterol and colon cancer. J Natl Cancer Inst 1981; 67: 297-300.
- Hulley BS, Judith MB, Walsh MD, Newman TB - Health policy on blood cholesterol time to change directions. Circulation 1992; 86: 1026-9.
- Shimamoto T, Komachi Y, Inada H - Trends for coronary heart disease and stroke risk factors in Japan. Circulation 1989; 79 503-15.
- Blackburn H, Jacobs DE - The ongoing natural experiment of cardiovascular diseases in Japan. Circulation 1989; 79 718-20.
- Goto Y, Moriguchi EH - Diet and ischemic heart disease in Japan. Atherosclerosis Rev 1990; 21: 21-33.
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D et al for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group-Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arc Intern Med 1992; 152: 1490-500.
- Harris T, Feldman JL, Kleinman JL, Ettinger WH, Markuc DM, Shatzkin AG - The low cholesterol-mortality association in a national cohort. J Clin Epidemiol 1992; 45: 595-601.
- Chen Z, Kecch A, Collins R et al - Prolonged infection with hepatitis B virus and association between low blood cholesterol concentration and liver cancer. Br Med J 1991; 303 890-4.
- Iribarren C, Dwyer JH, Burchfield CM, Reed DM - Can the U-shaped relation between mortality and serum cholesterol be explained by confounding? 1993; 87: 7.
- Heady JA, Morris JN, Oliver MF - WHO clofibrate/cholesterol trial: clarifications. Lancet 1992; 340: 1405-6.
- Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. JAMA 1984; 251: 351-74.
- Frick MH, Elo O, Haapa K et al - Helsinki Heart Study - Primary-prevention trial with gemfibrosil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987;317 1237-45.
- Wysowsky DK, Gross TP - Deaths due to accidents and violence in two recent trials of cholesterol-lowering drugs. Arch Intern Med 1990; 150: 2169-72.
- Kaplan JR, Manuck SB, Shively C - The effects of fat and cholesterol on social behavior in monkeys. Psychosom Med 1991; 53: 634-42.
- Weidner G, Connor SL, Hollis JF, Connor WE - Improvements in hostility and depression in relation to dietary change and cholesterol lowering: The Family Heart Study. Ann Intern Med 1992;117: 820-23.
- Pekkanen J, Lian S, Heiss G et al - Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. N Engl J Med 1990; 322: 1700-7.
- Wong ND, Wilson PWF, Kannel WB - Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: The Framingham Study. Ann Intern Med 1991; 115: 687-93.
- Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM - The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. N Engl J Med 1990; 323: 1112-9.
- Breusike JF, Levy RL, Kelsey SF et al - Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. Circulation 1984; 69: 313-24.
- 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.
- 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.
- Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al - Effects of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of Hyperlipidemias (POSCH). N Engl J Med 1990; 323 946-55.
- Omish D, Brown SE, Scherwitz LW et al - Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? Lancet 1990; 336:129-33.
- Watts GF, Lewis B, Brant JNH et al - Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). Lancet 1991; 339: 563-9.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
- Davey SG, Song G, Sheldon T - Cholesterol lowering and mortality: The importance of considering initial level of risk. Br Med J 1993; 306: 1367-73.
- Stamler J, Stamler R, Virgil Brown W et al - Serum cholesterol-doing the right thing. Circulation 1993; 88: 1954-60.