

# HDL-BAIXO E ATEROGÊNESE

**Dr. Desiderio Favarato, Dra. Luciana Uint, Dr. Carlos Costa Magalhães, Dr. Protásio Lemos da Luz**  
Unidade Clínica de Aterosclerose – InCor – HCFMUSP

Classicamente, foram considerados fatores de risco para doença arterial coronária:

- hipertensão arterial,
- hipercolesterolemia,
- *Diabetes mellitus*,
- tabagismo,
- história familiar,
- sexo masculino.

O papel antiaterogênico da HDL é decorrente de sua capacidade de promover a remoção do colesterol de células periféricas e transportá-lo ao fígado para ser excretado na bile, um processo denominado transporte reverso do colesterol (TRC). O colesterol retirado do meio intracelular é também transportado a tecidos esteroideogênicos, onde será utilizado para a síntese de vitamina D e hormônios esteróides.

## TRÁFICO INTRACELULAR DO COLESTEROL E TRANSPORTE REVERSO DO COLESTEROL

O colesterol ganha o meio intracelular e acumula-se nas células principalmente através da captação de lipoproteínas modificadas por meio do receptor "scavenger" tipo A. No meio intracelular, o excesso de colesterol é esterificado e armazenado no citosol como diminutas gotículas lipídicas. O colesterol acumulado no meio intracelular pode ser transportado à membrana plasmática e deixar a célula na presença de aceptores de colesterol, como a HDL, que promovem o efluxo de colesterol para o meio extracelular, reduzindo a concentração de colesterol na célula.

## EFLUXO DE COLESTEROL E HDL

A remoção do colesterol das células é resultante de um processo inespecífico e passivo e de processos ativos e específicos.

O processo inespecífico representa a difusão aquosa passiva do colesterol da membrana celular para uma molécula acceptora de colesterol presente no meio extracelular. Graças ao processo, o colesterol ganha o meio extracelular de maneira lenta e não-saturável em todos os tipos celulares. Esse processo

não necessita de receptores celulares de superfície ou da ativação de processos de transporte celulares. Entretanto, essa via de remoção não reduz a concentração intracelular de ésteres de colesterol.

Por outro lado, os componentes apolipoprotéicos da HDL, como a apo A-I, apo A-II, apo A-IV, apo C, apo E e peptídeos sintéticos, promovem efluxo de colesterol e fosfolípidos, depletando o estoque de ésteres de colesterol presentes no citosol. Esse efluxo mediado por apolipoproteínas é decorrente de um processo de microsolubilização, e de interações específicas com proteínas da membrana plasmática.

## ABCA1 COMO REGULADOR DO EFLUXO DE COLESTEROL

Recentemente identificou-se uma proteína denominada ABCA1, que desempenha papel importante na remoção do colesterol intracelular, sendo mediada por apolipoproteínas e, especificamente, a apo A-I.

Os portadores de doença de Tangier apresentam mutação do ABCA1 e acentuada redução do efluxo de colesterol mediado pela apo A-I. Os pacientes cursam com níveis plasmáticos de HDL e apo A-I extremamente reduzidos e apresentam depósitos de colesterol em todo o sistema reticuloendotelial.

Demonstrou-se ainda que a inibição do ABCA1 por anti-sense de oligonucleotídeos ou compostos farmacológicos reduz a remoção do colesterol intracelular na presença de apo A-I e que a superexpressão de ABCA1 aumenta o efluxo de colesterol intracelular, estabelecendo assim a participação do ABCA1 no efluxo de colesterol mediado pela HDL.

A expressão de ABCA1 poderá ser aumentada na presença de colesterol, oxisteróis, rexinóides e análogos do AMPc.

## TRANSPORTE DE COLESTEROL AO FÍGADO E TECIDOS ESTEROIDOGÊNICOS E HDL

Os receptores SR-BIs presentes no fígado e nos tecidos esteroideogênicos são mediadores da captação seletiva de ésteres de colesterol presentes



na HDL e na LDL sem a internalização dos componentes protéicos da HDL. O colesterol assim captado será utilizado para a síntese de lipoproteínas e hormônios esteróides nas gônadas e supra-renais.

Os SR-BIs também atuam como mediadores do efluxo de colesterol dependente da HDL. O movimento de colesterol para dentro ou fora da célula depende da concentração de colesterol intracelular e do grau de atividade das enzimas intracelulares que metabolizam o colesterol em ésteres de colesterol, ácidos biliares, lipoproteínas ou hormônios esteróides. A remoção do colesterol intracelular mediada pelos receptores SR-BIs reveste-se de importância nos roedores que não expressam proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP); porém, no homem, apenas 20% dos ésteres de colesterol são eliminados via SR-BI. A atividade do SR-BI é reduzida pelo colesterol e estradiol e aumentada na presença de ácidos graxos poliinsaturados no fígado, hormônios adrenocorticotrópicos nas adrenais e gonadotropinas no ovário e células de Leydig.

A regulação do metabolismo da HDL é complexa e dependente de diversas proteínas [apo A-I, ABCA1, CETP, proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP)], enzimas [lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), lipase hepática e lipase lipoprotéica endotelial] e do receptor SR-BI. Dessa forma, não é apenas o aumento dos níveis plasmáticos de HDL *per se* que favorecem o TRC, mas sim a concentração das várias subclasses de HDL e o transporte e troca de lípidos da partícula HDL é que determinam a eficácia do efluxo do colesterol intracelular mediado pela HDL e pelo risco de aterosclerose.

## ESTUDOS CLÍNICOS

O estudo PROCAM (“Prospective Cardiovascular Munster”) demonstrou que os indivíduos normais, com nível de HDL menor que 35 mg/dL apresentaram mortalidade 3,7 vezes maior que aqueles em que esses níveis se situavam entre 35 mg/dL e 55 mg/dL e mortalidade cinco vezes maior do que indivíduos com HDL acima de 55 mg/dL, no seguimento de seis anos. Também após o infarto agudo do miocárdio os níveis baixos de HDL têm valor preditivo independente para reinfarcto e mortalidade tardia.

Vários estudos, tanto de prevenção secundária quanto primária, demonstraram que o tratamento dos níveis baixos de HDL reduz a incidência de eventos cardiovasculares.

O estudo “Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)”, que avaliou os efeitos da sinvastatina em portadores de doença coronária, com LDL elevado, demonstrou que os pacientes com HDL menor que 39 mg/dL e triglicérides acima de 159 mg/dL

---

*Vários estudos, tanto de prevenção secundária quanto primária, demonstraram que o tratamento dos níveis baixos de HDL reduz a incidência de eventos cardiovasculares.*

---

apresentavam maior prevalência das outras características da síndrome metabólica (aumento do índice da massa corpórea, hipertensão e diabetes). Nesse subgrupo foi observada maior frequência de infarto do miocárdio e revascularização prévios e maior taxa de eventos durante o seguimento (36%). Entretanto, nesse subgrupo foi observada a maior redução de eventos (52%) com o tratamento.

Dois estudos recentes, o “Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT)” e o “Bezafibrate Infarction Prevention Trial (BIP)”, destinaram-se a esclarecer a contribuição desses fatores na incidência de eventos cardiovasculares.

O estudo BIP, randomizado, duplo cego, comparou o uso de 400 mg de bezafibrato com placebo em indivíduos com infarto do miocárdio prévio ou angina estável e com colesterol entre 180 mg/dL e 250 mg/dL, HDL menor que 45 mg/dL, LDL menor que 180 mg/dL e triglicérides menor que 300 mg/dL. Durante o seguimento de 6,2 anos, houve redução dos níveis de triglicérides e aumento de 18% nos níveis de HDL. Redução de infarto e de morte súbita, necessidade de revascularização miocárdica e angina instável não foram estatisticamente significativas no grupo tratado como um todo; entretanto, no subgrupo específico de portadores de hipertrigliceridemia (> 200 mg/dL) e HDL baixa (< 35 mg/dL) houve redução acentuada (39,5%) e estatisticamente significativa ( $p = 0,02$ ) da combinação de todos os eventos.

O estudo VA-HIT, randomizado, duplo-cego, comparou o uso de 1.200 mg de genfibrozila em homens portadores de infarto do miocárdio prévio, angina com testes isquêmicos positivos, revascularização miocárdica ou lesão coronária acima de 50%. Os critérios de inclusão foram: HDL < 40 mg/dL, LDL < 140 mg/dL e triglicérides < 300 mg/dL. Durante o seguimento médio de 5,1 anos, houve redução de 31% nos níveis de triglicérides, não ocorreu redução de LDL e houve aumento de 6% nos níveis



de HDL. Os eventos primários (infarto ou morte cardíaca de origem isquêmica) foram 22% menores ( $p = 0,006$ ) e a incidência de eventos combinados (infarto, morte de origem isquêmica e acidente vascular cerebral) foi reduzida em 24% ( $p < 0,001$ ).

A maior eficácia no estudo VA-HIT pode ser explicada pelos níveis mais baixos de LDL e HDL, níveis maiores de triglicérides, bem como pela maior frequência de diabetes melito (25% vs. 10%), hipertensão arterial (57% vs. 34%) e tabagismo (19% vs. 12%), menor uso de drogas hipolipemiantes (2% vs. 22%) e maior média de idade (64 anos vs. 61 anos); isto é, os pacientes do VA-HIT eram comparáveis ao subgrupo que apresentou redução significativa de eventos no estudo BIP.

Os níveis de LDL, HDL e triglicérides no estudo BIP eram semelhantes aos do estudo de prevenção secundária LIPID e aos do estudo de prevenção primária AFCAPS/TexCAPS (HDL de 36 mg/dL, LDL de 150 mg/dL e triglicérides de 142 mg/dL e 158 mg/dL respectivamente) com uso de vastatinas. Como nesses estudos houve efeito benéfico na redução de eventos cardiovasculares (22% no estudo LIPID e 36% no AFCAPS), pode-se supor que indivíduos com o padrão lipídico do estudo BIP – níveis de LDL elevados e triglicérides mais baixos – devam se beneficiar mais com o tratamento por vastatinas.

Da Luz *et al.*, em pacientes com indicação de cirurgia de revascularização miocárdica, encontraram manifestação mais precoce da doença coronária em indivíduos com a relação triglicérides/HDL superior a 3,75, demonstrando o papel relevante dos

níveis baixos de HDL e da hipertrigliceridemia na gênese e progressão da aterosclerose coronária.

O estudo LOCAT (“Lipid Coronary Angiography Trial”) avaliou o benefício de 1.200 mg de gemfibrozila sobre a prevenção e redução das lesões em pontes de veia safena em 395 pacientes com níveis baixos de HDL e níveis de LDL abaixo de 180 mg/dL e triglicérides de 150 mg/dL, seguidos por 32 meses. Houve redução do aparecimento de lesões nas pontes (2% vs. 14%) e menor progressão da aterosclerose nas artérias coronárias, demonstrando o valor do tratamento dirigido para os níveis baixos de HDL em pacientes que sofreram intervenção cirúrgica.

Magalhães, em estudo de caso controle, com tempo médio de cinco anos de pós-operatório de revascularização miocárdica, demonstrou o valor preditivo para mortalidade cardíaca dos níveis baixos de HDL (menor que 35 mg/dL). A mortalidade nos portadores de HDL baixa foi de 21% contra 6% nos pacientes controles com HDL acima de 35 mg/dL (relação de chances de 3,9; 95% de intervalo de confiança de 1,3 a 12,1;  $p = 0,01$ ).

As intervenções que aumentam os níveis de HDL são a prática de exercícios, o controle do peso e a redução dos triglicérides. Os fibratos têm boa ação quando há concomitância de hipertrigliceridemia, e as vastatinas, quando há elevação de LDL; contudo, a droga mais eficiente na elevação dos níveis de HDL é a niacina, que eleva preferencialmente as partículas ricas na lipoproteína A-I, mais relacionada com os efeitos antiateroscleróticos da HDL. ■

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Glomset JA. The plasma cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res*, 1968; 9: 155–67.
2. Genest J, Marcil M, Denis M, Yu L. High density lipoproteins in health and disease. *J Invest Med*, 1999; 47: 31–42.
3. Fielding CJ, Fielding PE. Intracellular cholesterol transport. *J Lipid Res*, 1997; 38: 1503–21.
4. Von Eckardstein A, Nofer J-R, Assman G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001; 21: 13–27.
5. Langmann T, Klucken J, Reil M, Liebisch G, Luciani M-F, Chimini G, Kaminski WE, Schmitz G. Molecular cloning of the human ATP-binding cassette transporter 1 (hABC1): evidence for sterol-dependent regulation in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999; 257: 29–33.
6. Lawn RM, Wade DP, Garvin MR, Wanfg X, Schwartz K, Porter JG, Seilthamer JJ, Vaughan AM, Oram JF. The Tangier disease product controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway. *J Clin Invest*, 1999; 104: R25–R31.
7. Trigatti B, Rigotti A, Krieger M. The role of high-density lipoprotein receptor SR-BI in cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol*, 2000; 11: 123–32.
8. Assman G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*, 1996; 124(Suppl.): S11–20.
9. Kaplan RC, Heckbert SR, Furberg CD, Psaty BM. Predictors of subsequent coronary events, stroke, and death among survivors of first hospitalized myocardial infarction *J Clin Epidemiol*, 2002; 55: 654–64.
10. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation*, 2001; 104(25): 3046–51.
11. Rubins HB, Davenport J, Babikian V et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL-cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation*, 2001; 103: 2828–33.
12. Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation*, 2001; 104: 2892–7.
13. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, Colquhoun Det al. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation*, 2002; 105(10): 1162–9.
14. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*, 1998; 279: 1615–22.
15. Da Luz PL, Cesena FH, Favarato D. A relação triglicérides/HDL-colesterol aumentada prediz doença coronária mais precoce. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo*, 2002; 12(Supl. B): 27.
16. 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.
17. Magalhães CC. HDL-colesterol baixo é preditor de mortalidade cardiovascular na evolução clínica de pacientes de ambos os sexos submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. Tese, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2002.