

Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar

Assistente Doutora da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

## As apolipoproteínas podem ser melhores marcadores de risco cardiovascular do que o LDL-C?

As lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) são consideradas as mais aterogênicas, enquanto as de alta densidade (HDLs) são protetoras, e as metas do tratamento hipolipemiante estão claras em diretrizes para esses parâmetros lipídicos. Mais recentemente, também os níveis de triglicérides e o colesterol não-HDL foram reconhecidos como marcadores de risco cardiovascular, sendo especialmente importantes nos estados de resistência insulínica, como a síndrome metabólica e o *diabetes mellitus*, nos quais as principais alterações estão relacionadas ao aumento dos triglicérides, à redução do HDL-colesterol e à presença de partículas de LDL pequenas e densas, mais aterogênicas. Assim, os triglicérides e o colesterol não-HDL foram incorporados a diretrizes que definem o risco cardiovascular e receberam valores-alvo como metas secundárias no controle do tratamento hipolipemiante. Também as relações entre colesterol total e HDL-C, LDL-C e HDL-C e não-HDL-C e HDL-C são associadas a maior risco cardiovascular. Apesar de o LDL-C ser o principal alvo terapêutico, os outros parâmetros lipídicos devem também ser avaliados, e algumas informações podem ser perdidas quando o foco está apenas no LDL-C.

## Aspectos metodológicos das dosagens podem influenciar os resultados?

A apo B é o principal constituinte protéico das lipoproteínas potencialmente aterogênicas como as partículas de VLDL (lipoproteína de densidade muito baixa), IDL (lipoproteína de densidade intermediária) e LDL. Existe apenas uma apo B por partícula; assim, os níveis de apo B refletem o número de partículas que contêm colesterol e, de certa forma, também o número de partículas ricas em triglicérides. No plasma, a apo B é mais abundante nas partículas de LDL pequenas e densas, sendo que 90% da apo B total está contida nestas partículas. As LDLs são heterogêneas, sendo as pequenas e densas mais aterogênicas do que as grandes (*buoyant*). Dessa forma, uma simples quantificação do LDL-C não é capaz de discriminar o perfil aterogênico. A apo A1, por sua vez, é o principal componente protéico da partícula HDL e inicia o transporte reverso de colesterol. Possui outras propriedades importantes além de ser um mero transportador de lipídios. Tem ação antioxidante, antiinflamatória e antitrombótica e estimula a produção do óxido nítrico pelas células endoteliais, entre outras. A mensuração dos parâmetros apolipoprotéicos e suas relações têm sido investigadas, mas valores-alvo ainda necessitam de definição. Alguns aspectos epidemiológicos e laboratoriais devem ser ressaltados. Na prática médica, as dosagens lipídicas do HDL-C e do LDL-C utilizam diferentes métodos e são, portanto, sujeitas a erros. A maior parte dos dados epidemiológicos e de ensaios clínicos baseia-se no LDL-C estimado, pela equação de Friedewald. Para isso é necessária a coleta de sangue em jejum, e os níveis de triglicérides elevados são uma limitação do método, subestimando o LDL-C. Já as formas diretas de mensuração do LDL-C utilizam reagentes diferentes para diferentes epítomos presentes na partícula de LDL, e não existe uniformidade sobre o que realmente está sendo quantificado por essas técnicas. Não há padronização internacional de dosagem de lipoproteínas, e os resultados podem variar bastante entre laboratórios, dependendo do método utilizado. O mesmo ocorre com as dosagens do HDL-C. Considerando-se que os níveis de HDL-C entram na fórmula de Friedewald, para o cálculo do LDL-C, surge aí outra fonte de erro. Assim, toda prática médica utiliza valores de LDL-C que podem ser inexatos ou variáveis e influenciar a intervenção médica.



Em 1993/1994, a Organização Mundial de Saúde e a Federação Internacional de Química Clínica (WHO-IFCC) padronizaram as técnicas e os materiais para dosagem das apolipoproteínas A1 e B. As apolipoproteínas podem ser determinadas diretamente por nefelometria ou imunoturbidimetria, de maneira precisa e com coeficientes de variabilidade nos valores extremos < 5%. Não é necessário jejum para as dosagens, e quando se utiliza a relação entre apo B e apo A1 pode-se estimar o balanço entre as lipoproteínas pró e antiaterogênicas. As apolipoproteínas A1 e B foram bem avaliadas em estudos longitudinais e de caso e controle, constituindo-se em bons preditores do risco de infarto do miocárdio. As dosagens de apolipoproteínas devem ser quantificadas com duas casas decimais e podem ser expressas em mg/dL, na nomenclatura americana, ou em mmol/L, na européia. A utilização da relação entre apoB e apo A1 oferece vantagem, quando comparada ao emprego das lipoproteínas também nesse aspecto, já que a unidade não é considerada no cálculo da relação. Valores da relação estão habitualmente entre 0,30 e 2,00.

## Evidências epidemiológicas dão suporte às apolipoproteínas como novos marcadores do risco cardiovascular.

Vários estudos prospectivos e de caso e controle avaliaram o uso de apolipoproteínas e o risco cardiovascular. Entre eles, o maior foi o AMORIS (Apolipoprotein-related MOrtality RISK study), que avaliou 98.722 homens e 76.831 mulheres, num período de cinco anos, quanto à ocorrência do primeiro infarto do miocárdio. Foram analisados lípides e apolipoproteínas, e a principal variável lipídica associada ao IM fatal foi a relação entre apo B e apo A1, tanto em homens como em mulheres, bem como naqueles com mais ou menos de 70 anos. Quanto maior essa relação, maior o risco de IM fatal. A apo B foi melhor do que os níveis de LDL-C, especialmente quando esse colesterol era baixo. O risco era dependente dos valores elevados de apo B e reduzidos de apo A1, sendo maior nos indivíduos que apresentavam ambos alterados. A relação entre apo B e apo A1 foi ainda o principal preditor do risco de IM fatal e de AVC fatal no estudo AMORIS.

O estudo INTERHEART, em 52 países, que incluiu 15.152 indivíduos com um primeiro infarto do miocárdio e 14.820 controles, pareados por sexo e idade, demonstrou que entre 9 fatores de risco convencionais a relação entre apo B e apo A1 foi o principal fator de risco de IM. Os resultados foram semelhantes em homens e mulheres e nos 52 países estudados. Outros estudos demonstraram ainda que a relação entre apo B e apo A1 foi melhor preditor do que o LDL-C em outras manifestações de doença vascular, em insuficiência cardíaca, insuficiência renal, aneurisma de aorta, doença vascular periférica, obesidade abdominal, síndrome metabólica, diabetes tipo 2, pacientes com aumento do IMT (espessamento médio-intimal) e em portadores de disfunção endotelial.

## Referências

1. Walldius G, Jungner I. Is there a better marker of cardiovascular risk than LDL cholesterol? Apolipoproteins B and A-I e new risk factors and targets for therapy Nutr, Metabolism Cardiovasc Dis 2007;17:565-71.
2. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. Lancet 2001; 358:2026-33.
3. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. Clin Chem Lab Med 2004;42:1355-63.
4. Walldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study. J Intern Med 2006;259:259-66.
5. Yusuf S, Hawken S, O'unpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-52.