

APOLIPOPROTEÍNAS B E A-I: FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR?

NEUSA FORTI*, JAYME DIAMENT

Trabalho realizado pela Disciplina de Cardiologia FMUSP - Instituto do Coração HCFMUSP

RESUMO

A apolipoproteína (apo) B faz parte das frações lipídicas aterogênicas (Qm e VLDL remanescentes, LDL_p (a)) e a apo A-I da fração não-aterogênica (HDL). A determinação dessas apos é direta, automatizada, padronizada, com coeficiente de variação pequeno e não requer jejum.

Os autores revisaram os principais estudos clínico-epidemiológicos e de intervenção terapêutica nas hiperlipidemias nos quais as apos B e A-I foram avaliadas.

Esses estudos sinalizaram a importância das apos B e A-I no prognóstico de risco e permitiram que especialistas recomendassem a relação apo B / apo A-I como alternativa à já utilizada CT / HDL-c no cálculo de risco.

Aguarda-se posicionamento futuro das Diretrizes para incluir as apos na avaliação do risco individual e objetivo terapêutico a ser atingido. Os autores sugerem que, na prática clínica, a determinação de apo B deve ser reservada ao coronariopatas com valores desejáveis de LDL-c ou na impossibilidade de seu cálculo e a de apo A-I, quando os valores de HDL-c são muito baixos.

UNITERMOS: Apolipoproteínas. Fator de risco. Doença cardiovascular.

*Correspondência

R. Fernão Dias, 98 ap.81
Cep: 05427-000 –
São Paulo – SP
nforti@incor.usp.br

INTRODUÇÃO

O risco de doença aterosclerótica pode ser avaliado pela presença de determinados fatores, destacando-se entre eles as concentrações sanguíneas elevadas do colesterol ligado às lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e baixas do colesterol ligado às lipoproteínas de alta intensidade (HDL-c), hipertensão arterial, diabetes melito, tabagismo, antecedentes familiares, obesidade, síndrome metabólica. Considerando os dois primeiros fatores mencionados, valores de corte foram estabelecidos pelas Diretrizes, não só para avaliar o risco mas também como alvo terapêutico^{1,2}. Também, foram incorporados os valores da fração não HDL-c, representativa do total das partículas consideradas aterogênicas (somatória do colesterol contido em LDL, VLDL, IDL e Lp (a)), calculada pela diferença entre o colesterol total (CT) e HDL-c (fração considerada não aterogênica)^{1,3}. O risco de doença aterosclerótica parece estar mais intimamente relacionado ao número de partículas aterogênicas circulantes que entram em contato e penetram na parede arterial e não à medida do colesterol contido naquelas frações lipoprotéicas³. Na última década, a atenção tem-se voltado para a determinação da concentração sanguínea das apoproteínas (apo) B e A-I, que, respectivamente, representam com mais propriedade o número das partículas aterogênicas ou não. Nesta publicação, serão abordados de modo sucinto, aspectos básicos referentes às apos e relevantes de estudos clínico-epidemiológicos e prospectivos de intervenção terapêutica nas hiperlipidemias que, em sua maioria, sinalizam para a importância da determinação das apos B e A-I para o prognóstico de risco da doença aterosclerótica.

Noções básicas

As apolipoproteínas (apo) são as proteínas constituintes das partículas lipoprotéicas responsáveis pela estabilização de sua estrutura e que têm diferentes funções no metabolismo lipídico. Foram identificadas as apos B, A, C, D, E, J, (a). O percentual e o tipo de apo divergem nas classes das lipoproteínas (Quadro I).

APO B³⁻⁶ – Apresenta-se sob duas formas: B-48 e B-100, diferenciadas pelo peso molecular. A apo B-48, sintetizada no intestino, é constituinte dos quilomicrons (Qm) e seus remanescentes (com potencial aterogênico) e metabolizada na circulação e no fígado. A apo B-100 é sintetizada no fígado, faz parte das principais frações lipoprotéicas consideradas aterogênicas (LDL, IDL, LDL pequenas e grandes), cujo conteúdo de colesterol é variável. Somente uma molécula de apo B-100 está presente em cada uma dessas frações. A apo B-100 é essencial para ligação das partículas de LDL aos receptores celulares, permitindo a entrada de LDL nas células; logo um excesso de apo B representa um fator desencadeante para o processo aterogênico. As atuais Diretrizes^{1,2} admitem, como já dissemos, a importância da fração não HDL-c na aterogênese. Os valores desta fração, determinada indiretamente, correlacionam-se significativamente aos de apo B: essa correlação varia de 0,87 a 0,92⁶⁻⁹. Se levarmos em conta os valores dessa correlação, as variações de colesterol nas partículas constituintes de não HDL-c, a possibilidade de determinação direta da concentração sanguínea de apo B, o conteúdo de apo B em LDL, podemos inferir que a dosagem de apo B representa uma alternativa para a determinação de LDL-c e não HDL-c³.

Para determinar os valores sanguíneos de apo B, não é necessário jejum. São determinados por imunoturbidimetria ou nefelometria, método automatizado, com padronização pela Organização Mundial de Saúde e Federação Internacional de Química Clínica (WHO-IFCC), incluem a somatória de apo B-48 e apo B-100¹⁰. São desejáveis quando inferiores a 1,2 g/L⁴. O coeficiente de variação (precisão) é de 2,6%, semelhante ao de CT ($\leq 3\%$) e menor que o de HDL-c ($\leq 4\%$). A variação diária individual é de 5% a 7%, semelhante à de CT, inferior a de LDL-c e não HDL-c (9%)⁶.

APO A⁴ – Apresenta também duas formas: A-I e A-II. Ligam-se essencialmente às HDL. Estas, de acordo com conteúdo de apo A-I e A-II, são separadas em HDL-A-I ou Lp AI (só possuem A-I) e HDL A-I: A-II ou Lp A-I: A-II (possuem A-I e A-II).

A apo A-I é sintetizada no fígado e no intestino, age como co-fator para a lecitina colesterol-aciltransferase (LCAT), é ligante para o cassete ABCA-I (transportador que promove o fluxo de colesterol livre e fosfolípidos das células) e, portanto, está envolvida no transporte reverso do colesterol^{4,11-12}. Experimentalmente, a apo A-II mostrou-se capaz de inibir a atividade das lipases hepática e lipoprotéica.

A determinação de apo A inclui A-I e A-II; na prática, determina-se somente a concentração de apo A-I, cujo método já está padronizado pela WHO-IFCC e não requer jejum¹³. Consideram-se indesejáveis os valores de apo A-I inferiores a 1,2 g/L em geral ou menores que 1,15 e 1,25 g/L, respectivamente, para homens e mulheres. O coeficiente de variação é de 2,4% (o de HDL-c é $\leq 4,0\%$) e a variação diária individual é de 6,5%.

Relação APO B / APO A – I^{3,4,14} – Esta relação reflete, de modo simples, o balanço do transporte do colesterol. Algumas investigações clínico-epidemiológicas a apontam como determinante de risco de aterosclerose. Consideram-se como de risco valores superiores a 0,9 no homem e 0,8 na mulher.

Demais APOS⁴ – As outras apos não são determinadas na rotina clínica e laboratorial. A apo C inclui as formas C-I, C-II, C-III e C-IV. A apo C-I inibe a captura de VLDL pelos receptores hepáticos, inibe a CETP e interfere na captura de ácidos graxos; a apo C-II ativa a lipase lipoprotéica; a apo C-III inibe a lipólise das lipoproteínas ricas em triglicérides (TG) e a apo C-IV está envolvida na regulação da absorção dos lípidos. A apo E, cujo gen é polimórfico, tem ação protetora em relação à aterogênese por mecanismos não suficientemente esclarecidos. Engloba três subtipos: apo E2, apo E3 e apo E4. O alelo E4 tem efeito pró-aterogênico. A apo D associa-se a HDL e seu papel não está ainda esclarecido. A apo (a) entra na formação da Lp (a) e compete com o plasminogênio por sítios de ligação a células endoteliais.

Estudos clínico-epidemiológicos

Valores de apo B, apo A-I e da relação apo B/apo A-I foram objeto de diversos estudos clínico-epidemiológicos que visavam a avaliação do risco de doença aterosclerótica coronariana (DAC). Serão abordados os mais relevantes.¹⁵⁻²⁸

Bogalusa Heart Study¹⁵ – Em crianças cujos pais foram acometidos por infarto do miocárdio, Freedman et al. verificaram

taxas sanguíneas maiores de apo B, menores de apo A-I e maiores da relação apo B/apo A-I, embora os níveis de LDL-c e HDL-c estivessem dentro dos limites da normalidade.

Québec Cardiovascular Study¹⁶⁻¹⁷ – Neste estudo, foram seguidos 2.155 homens, de 45 a 76 anos (em média 56,5), durante cinco anos, com a finalidade de avaliar os fatores relacionados ao aparecimento de sinais clínicos de doença cardíaca isquêmica-DCI (angina aos esforços, infarto do miocárdio não fatal, morte por DAC). Foram avaliados a idade, a pressão arterial sistólica, a presença de diabetes melito e de tabagismo, CT e TG (por auto-analyser), LDL-c (pela equação de Friedewald), apo B e apo A-I por imunoeletróforese. O valor inicial mediano de apo B foi igual a 116 mg/dL e o da relação CT/HDL-c foi igual a 5,65. Após cinco anos, o aumento da concentração plasmática de CT e o de apo B mostraram-se significativamente associados ao desencadear de DCI (risco relativo (RR)=1,46 e 1,44 respectivamente), independentemente de outras variáveis (idade, tabagismo, diabetes melito, hipertensão arterial) mesmo após ajustes para TG, HDL-c e CT/HDL-c. O mesmo não ocorreu em relação às taxas de apo A-I e HDL-c: o risco não diminuiu significativamente com a elevação dessas taxas (RR=0,85 e 0,97 respectivamente). Mas, a probabilidade de sobrevida sem DCI foi maior no tercil inferior de apo B (significativamente) e no superior de apo A-I (não significante). Ficou demonstrada também, neste estudo, a falta de interação aditiva apo B e CT/ HDL-c: para o valor mediano de CT/HDL-c inferior a 5,65, os valores de apo B elevados (acima de 116 mg/dL) aumentaram o risco; entretanto, para CT/HDL-c superior a 5,65, o risco relativo aumentava significativamente, independentemente dos níveis de apo B. Após 13 anos de seguimento, 230 dentre 2.072 homens que iniciaram o estudo tiveram IM não fatal ou morte coronariana. Comparando o tercil mais elevado ao mais baixo, o risco relativo para eventos isquêmicos foi igual a 1,89 para apo B (após ajustes para fatores lipídicos e não lipídicos) e de 2,02 para LDL-c (independentemente de outros fatores lipídicos ou não). A associação de valores de apo B ≥ 128 mg/dL e LDL-c ≥ 166 mg/dL aumentou o risco relativo duas vezes, ao passo que a associação de apo B < 128 mg/dL e LDL-c ≥ 166 mg/dL aumentou 1,53. A curva ROC (Receiver Operating Characteristic, estima a habilidade discriminativa para o primeiro evento em 10 anos) indicou que os níveis plasmáticos de apo B são melhores preditores para DAC em pacientes com altas taxas de LDL-c (área sob a curva =58% para apo B e 53,5% para LDL-c).

European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT) Angina Pectoris Study¹⁸

– Envolveu três mil anginosos, seguidos por dois anos. Taxas baixas de HDL-c e de apo A-I mostraram ser mais fortes preditoras para infarto do miocárdio independentemente de outros valores lipídicos e de outros fatores de risco. Ocorreu também associação significativa entre o aumento de apo B e eventos coronarianos, mas não independente de HDL-c.

Apolipoprotein-related Mortality Risk Study (AMORIS)¹⁹⁻²²

– Realizado na Suécia, este amplo estudo foi delineado para verificar: 1) o poder de apo B, apo A-I e da relação apo B/apo A-I para prever IM fatal ou morte súbita; 2) se esse poder é superior ao de CT, TG e LDL-c. Dele participaram 175.553 indivíduos, sendo 98.772 homens (em média = 47,1 anos), e 76.831 mulheres (em média 49,5 anos), seguidos respectivamente por 66,8 e 64,4 meses. No tratamento estatístico por análise univariada, os valores aumentados de apo B, de apo B/apo A-I e os baixos de apo A-I mostraram-se altamente preditores para o risco de IM fatal ou morte súbita. Por análise multivariada (ajuste para a idade, CT e TG), valores mostraram ainda ser mais fortes que LDL-c, CT e TG. Quando comparados os quartis mais elevados aos mais baixos, o risco relacionado a apo B aumentou três vezes, a apo B/apo A-I aumentou quatro vezes no homem e três vezes na mulher; relacionado a apo A-I reduziu-se em 50%. Esses resultados foram semelhantes em homens e mulheres, tanto abaixo como acima dos 70 anos. Em homens e mulheres com idade superior a 40 anos e LDL-c < 115,8 mg/dL, o risco relativo (comparando o tercil mais elevado ao mais baixo), aumentou de modo significativo para apo B/apo A-I (2,67x), para TG (2,56x) e não significativo para LDL-c (1,26x).

No seguimento de 98 meses de indivíduos com idade acima de 40 anos, 1.183 homens (dentre os 69.030) e 560 mulheres (dentre 57.168) morreram por IM. O risco de IM fatal mostrou-se forte e diretamente associado a aumento de apo B/apo A-I e de apo B e inversamente associado ao aumento de apo A-I. A relação apo B/apo A-I foi superior a outras relações lipídicas (LDL/HDL-c, não HDL-c/HDL-c) e ainda mais evidente se LDL-c < 140 mg/dL²⁰. E, no segmento de 10,3 anos, taxas aumentadas apo B/apo A-I e também de apo B e diminuídas de apo A-I foram preditivas para acidente vascular cerebral, principalmente para o de natureza isquêmica²¹.

O aumento da relação LDL-c/apo B reflete a presença de LDL grandes, ao passo que a sua diminuição sinaliza para LDL pequenas, de maior importância na aterogênese. No acompanhamento de 10 anos do estudo AMORIS, ficou evidente a relação inversa entre o risco de IM fatal e LDL-c/apo B, após ajuste para idade e sexo. O risco relativo para LDL-c/apo B foi 0,93, para apo B=1,34 (aumento de 34% do risco) e para apo B/apo A-I foi 1,41 (aumento de 41% do risco). Esses resultados evidenciaram que o tamanho de LDL não adicionou informação maior que o da relação apo B/apo A-I e permitem inferir que a determinação de apo A-I melhora o poder preditivo.

The Atherosclerotic Risk in Communities study (ARIC)²³

– O risco para DAC (morte por DAC, IM silencioso ou não, procedimentos de revascularização), foi avaliado em acompanhamento de 10 anos em 12.339 indivíduos, de 45 a 64 anos. Comparando o quintil mais elevado ao mais baixo, o risco relativo foi, em homens e mulheres respectivamente para LDL-c 2,5 e 2,7, para apo B 2,4 e 2,8, HDL-c 0,36 e 0,16, apo A-I 0,50 e 0,38. A apo B não foi preditor independente para o risco de DAC, com a ressalva de que o

método empregado para sua determinação não foi padronizado e o coeficiente de variação foi alto.

Northwick Park Study²⁴ – Este estudo foi delineado inicialmente para avaliar o risco de DAC relacionado a fatores hemostáticos. Foram seguidos 2.508 homens, sem DAC, de 50 a 61 anos, durante seis anos, para verificar o risco de DAC (IM silencioso ou não, de procedimentos de revascularização miocárdica). Após seis anos ocorreram 163 desses eventos. Comparando o quartil mais elevado ao mais baixo, o risco relativo de DAC foi 2,90 para apo B 0,52 para apo A-I, 3,58 para apo B/apo A-I, 2,15 para TG, 2,56 para CT, 2,67 para LDL-c, 0,42 para HDL-c, 4,05 para apo B+TG e 8,38 para apo B + HDL-c. Na análise multivariada, o aumento de apo A-I não diminuiu o risco relativo. Esta investigação mostrou que a relação apo B/apo A-I e associação apo B + HDL-c são mais importantes que a apo B isoladamente para o prognóstico de risco.

Monica/Kora Augsburg Study²⁵ (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease, Cooperative Research in the Region of Augsburg) – Neste estudo de coorte, foram acompanhados por 13 anos, cidadãos alemães, sendo 1.414 homens e 1.436 mulheres, de 35 a 64 anos, para avaliar o risco de IM fatal e não fatal e morte súbita. Ocorreram 114 eventos (53 fatais e 61 não fatais) nos homens e 31 (18 fatais, 13 não fatais) nas mulheres. Valores aumentados de CT, de CT/HDL-c, apo B, apo B/apo A-I associaram-se a maior risco, e os de HDL-c e de apo A-I a menor risco. A associação do risco com outros fatores, como diabetes melito, hipertensão arterial, obesidade, tabagismo e idade também foi encontrada. A relação apo B/apo A-I e apo B constituíram fatores preditores, tanto na análise um como na multivariada, ao passo que a apo A-I não foi significante. A análise das curvas ROC não mostrou diferenças das relações CT/HDL-c e apo B/apo A-I, quer em homens quer em mulheres (área sob a curva em homens, respectivamente 0,65 e 0,64 e em mulheres 0,76 e 0,74). Houve semelhança quanto à sensibilidade e especificidade da relação apo B/apo A-I com a relação CT/HDL-c, indicando valor prognóstico análogo.

InterHeart Study²⁶ – Estudo caso-controle objetivou avaliar nove fatores de risco para aterosclerose em 262 centros cardiológicos, distribuídos em 52 países, inclusive no Brasil. Envolveu 15.152 pacientes (em média = 58 anos) hospitalizados por episódio de IM pela primeira vez e 14.820 indivíduos controles, pareados para idade e sexo. A relação apo B/apo A-I foi o índice considerado para indicar anormalidade lipídica, sua mediana foi 0,85 nos pacientes e 0,80 nos controles. A OR (Odds ratio) para o aumento de apo B/apo A-I foi 3,25, constituindo o mais importante fator de risco em todas as regiões (tabagismo 2,87, diabetes 2,37, hipertensão 1,91, adiposidade abdominal 1,12, fatores psicossociais 2,67, consumo diário de frutas e vegetais 0,70, consumo regular de álcool 0,91 e atividade física regular 0,86). Comparando o último decil de apo B/apo A-I ao primeiro decil, a OR alcançou o

valor de 4,73. E, quando associados o apo B/apo A-I (no último quintil) ao tabagismo, diabete, hipertensão, a OR atingiu 42,3. As associações foram semelhantes em homens e mulheres, velhos e jovens, em todas as etnias e regiões. No conjunto, os nove fatores de risco analisados foram responsáveis por 90% do PAR (risco atribuído a população) no homem e 94% na mulher. Apesar das limitações do estudo (desenho caso-controle, realizado somente em hospitalizados, com pequeno número apresentando oito ou nove fatores de risco, avaliação pouco precisa de alguns fatores, como história de diabete melito e hipertensão arterial), os resultados permitem admitir que os métodos de prevenção devem ser semelhantes em todo o mundo e que a relação apo B/apo A-I pode ser considerada como o mais importante fator de risco, o melhor marcador do balanço das lipoproteínas aterogênicas e não-aterogênicas.

Health Professionals Follow – up study²⁷ – O objetivo deste trabalho foi comparar apo B, não HDL-c e outros fatores lipídicos como preditores de doença coronária (IM fatal e não fatal). Envolveu 18.255 homens, sadios de 40 a 75 anos, acompanhados por seis anos; 266 apresentaram o evento. Comparando o quintil mais elevado ao mais baixo, o RR foi para não HDL-c=2,76 (após ajustes para idade, tabagismo e mês da coleta de sangue, passou para 0,70 não significativo) apo B=3,01 (após ajuste 4,18); LDL-c=1,81, HDL-c =0,31, TG=2,41, Lp(a) =1,42). Considerando os tercis de HDL-c (< 39,4, 39,4 - 49,1, ≥ 49,2 mg/dL), de apo B (< 81,6, 81,6-100,6, ≥ 100,7 mg/dL) e de não HDL-c (< 139,6, 139,6 - 171,3, ≥ 171,4 mg/dL), os autores verificaram que: 1) em cada tercil de HDL-c, o risco aumenta com o aumento do tercil de apo B; 2) em cada tercil de apo B, o risco diminuiu com o aumento do tercil de HDL-c; 3) em cada tercil de não HDL-c, o risco aumenta com o tercil de apo B; 4) em cada tercil de apo B, o risco não aumenta com o aumento do tercil de não HDL-c. Concluiu-se que apo B e não HDL-c são mais fortes preditores que LDL-c, mas apo B é ainda mais forte que não HDL-c.

Women's Health Study²⁸ – Neste estudo prospectivo de coorte, foram acompanhados por dez anos, 15.632 mulheres sadias, de 48 a 59 anos (aproximadamente = 54,4 anos), não submetidas à terapêutica de reposição hormonal no período basal, com o objetivo de avaliar o risco de doença cardiovascular. As determinações das taxas lipídicas e de apo foram realizadas uma só vez em sangue estocado e a dosagem de LDL-c foi por método direto. Foram obtidas as seguintes correlações (r de Pearson): LDL-c/apo B -100 = 0,81; LDL-c não HDL-c = 0,92; LDL-c/CT = 0,91; HDL-c/ apo A-I = 0,80; CT/ não HDL-c = 0,94; não HDL-c/ apo B - 100 = 0,87. A análise estatística expressa pelo HR (hazard-ratio), após ajustes para outros fatores de risco como idade, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes, índice de massa, mostrou no quintil superior os seguintes resultados: LDL-c = 1,62; apo A-I = 1,75; CT = 2,08; HDL-c = 2,32; apo B-100 = 2,50; não HDL-c = 2,51; proteína C Reativa (PCR) = 2,98; apo B/apo A-I = 3,01; LDL-c/HDL-c = 3,18; apo B-100/HDL-c =

3,56; CT/HDL-c = 3,81. Como se pode apreciar, não HDL-c foi preditor semelhante a apo B-100, mas a relação CT/HDL-c foi melhor que a relação apo B-100/ apo A-I. Por outro lado, a PCR após ajustes adicionou informação prognóstica às medidas lipídicas tradicionais.

Outros estudos - No Health Professionals Follow-up Study, participaram 746 homens diabéticos, de 46 a 81 anos, dos quais 103 apresentaram angina, IM, AVC ou foram submetidos à revascularização miocárdica ao final de seis anos; entre os fatores de risco estudados encontravam-se o LDL-c, apo B, não HDL-c e a relação CT/HDL-c. Comparando o quartil mais elevado ao mais baixo, o RR para os eventos citados foi semelhante para apo B e não HDL-c (respectivamente 2,31 e 2,34), porém mais elevados que o de LDL-c (1,74). Pela curva ROC, verificou-se que apo B e não HDL-c são melhores preditores que LDL-c (área sob a curva respectivamente 0,691, 0,695 e 0,685), mas o melhor prognóstico foi atribuído à relação CT/HDL-c (área sob a curva= 0,722)²⁹.

No *Insulin-Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)*, foram incluídos 1.522 indivíduos (719 homens, 905 mulheres), de 40 a 69 anos, 712 euglicêmicos, 353 intolerantes a glicose, 559 diabéticos. O grupo de participantes com o aumento de apo B, mas com LDL-c normal, comparado ao grupo com apo B normal e LDL-c aumentada, apresentou maior frequência de obesidade abdominal, dislipidemia, resistência à insulina e trombose. Ficou evidenciada a associação entre valores de apo B elevados a outros fatores de risco. Também a apo B mostrou-se mais fortemente associada àqueles fatores de risco de que não HDL-c no grupo com síndrome metabólica³⁰⁻³¹.

Lind et al., em 1.826 homens, examinados aos 50 anos, seguimento mediano de 26,8 anos, verificaram que síndrome metabólica e a relação apo B/apo A-I foram independentes preditores para IM (HR=1,48 e 1,69 respectivamente), após ajustes para LDL-c e tabagismo³².

Estudos de intervenção terapêutica

A importância das apos para a avaliação do risco para aterosclerose também foi observada em estudos, de longo prazo, de intervenção terapêutica nas dislipidemias, embora não tenham sido delineados para tal^{3-5,33}.

No estudo de prevenção primária de DAC, AFCAPS/Texas CAPS (Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), foram considerados preditores para um primeiro evento: 1) no período basal, apo B, apo A-I, apo B/apo A-I, LDL-c/HDL-c, CT/HDL-c, HDL-c. Para cada aumento de 0,25 na relação apo B/apo A-I, o risco aumentou 36%; 2) após um ano, tanto no grupo placebo como no tratado com lovastatina (20-40 mg/dia), apo B, apo A-I e apo B/apo A-I. A mais forte relação foi a de apo B/ apo A-I³³. No 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, estudo de prevenção secundária), a apo B e LDL-c foram preditores, após um ano, tanto grupo placebo como no tratado com sinvastatina. No LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), outro estudo de prevenção secundária, após um ano, a

Quadro 1 – constituição apoproteica das lipoproteínas

% apos nas LP					
	Tipos %	Qm	VLDL	IDL	LDL
A - I	31				65
A - II	<1				10 - 23
B - 48	5 - 8				
B - 100		30 - 40	60 - 80	> 85	
Grupo C	32	40 - 50	10 - 20	< 1	5 - 15
E	10	10 - 15	10 - 15	< 1	1 - 3

Legendas: LP= lipoproteína; QM= quilomicon; VLDL= lipoproteína de muito baixa densidade; IDL= lipoproteína de densidade intermediária; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; apo= apolipoproteína

Quadro 2 – Objetivo (mg/dL) da terapêutica hipolipemiante nas diferentes categorias de risco coronariano³⁸⁻⁴⁰

Categoria de Risco	Secundário		apo B
	LDL c	não HDL- c	
<i>Muito Alto</i>			
DAC ou equivalente (risco 10 anos > 20 %)	< 100 • < 70	< 130 • < 100	< 90 • < 80
<i>Moderado /Alto</i>			
2 FR (risco 10 anos 10 - 20 %)	< 130 • < 100	< 160 • < 130	< 105 • < 90
<i>Moderado</i>			
2 FR (risco 10 anos < 10 %)	< 130	< 160	< 105
<i>Baixo</i>			
0 - 1FR	< 160	< 190	< 120

• Opcional * secundário : TG 200 - 500 mg / dL

Legendas : DAC= doença aterosclerótica das coronárias; FR= fator de risco; LDL-c= colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade/ não HDL-c= colesterol não ligado à lipoproteína de alta densidade/ apo B= apolipoproteína B; TG= triglicérides

apo B/apo A-I foi mais forte preditora de eventos do que CT/HDL-c, nos grupos placebo e tratado com pravastatina³⁵. Em investigação mais curta e com menor número de dislipidêmicos, também se verificou a importância das apo. No *Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS)*³⁶, a diminuição das taxas sanguíneas de apo B, induzida pelo tratamento com lovastatina, colestipol e niacina, mostrou-se associada a menor progressão e maior regressão das lesões coronarianas e diminuição de eventos coronarianos.

Em 675 homens (em média = 64,2 anos) e 173 mulheres (em média = 66,9 anos) com DAC comprovada por angiografia, seguidos por três anos, as vastatinas levaram à diminuição em média de 30% de CT. Foram considerados preditivos para IM e/ou mortalidade total: apo A-I nos homens e nas mulheres, apo B e relação apo B/apo A-I no conjunto, HDL-c só nas mulheres; CT e TG não foram preditores³⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A determinação da concentração sanguínea das apos é direta, já está padronizada, o coeficiente de variação é pequeno e não requer jejum. Independente do tamanho e conteúdo lipídico, há uma molécula de apo para cada lipoproteína. Os resultados de estudos clínico-epidemiológicos e de intervenção terapêutica nas dislipidemias apontam para a importância da determinação de apos B e da relação apo B/apo A-I para o prognóstico de risco. Diante do anteriormente citado, discute-se se os valores das apo devem ser considerados na avaliação do risco individual e como objetivo terapêutico. Nesse sentido, já existe uma proposta para modificação da diretriz americana³⁸⁻⁴⁰, incluindo os valores de apo B a serem atingidos de acordo com a categoria de risco (Quadro 2).

Recentemente, 30 especialistas de 10 países assumiram que: 1) a relação apo B/ apo A-I pode ser aceita como alternativa a CT/ HDL-c para calcular o risco de aterosclerose; 2) valores-alvo de apo B podem ser adotados como alternativa aos de LDL-c ou não HDL-c³.

Na rotina clínica, o cálculo da concentração plasmática de LDL-c, apesar de requerer jejum, tem-se mostrado, na imensa maioria dos pacientes, suficiente para a estratificação do risco, orientação terapêutica e objetivo a ser atingido. E, a nosso ver, na prática, a determinação de apo B deve ser reservada àqueles pacientes com valores desejáveis de LDL-c ou na impossibilidade de seu cálculo e a de apo A-I, somente quando os valores de HDL-c forem muito baixos. Apesar do esforço de educação nos últimos anos, as metas preconizadas ainda não são atingidas a contento, quer quanto ao valor dos parâmetros lipídicos, quer quanto ao percentual de médicos que têm demonstrado interesse e adesão ao programa. Paralelamente, atenção maior para as taxas de não HDL-c ainda está por ser incrementada, apesar de os estudos salientarem a relevância desse parâmetro. É nosso pensamento que a incorporação de apo B nas próximas diretrizes poderá acarretar dispersão na atuação dos clínicos, trazendo prejuízo ao tratamento adequado, além do custo operacional de tal determinação.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

APOLIPOPROTEIN B AND A-I: CARDIOVASCULAR RISK FACTOR?

Apolipoprotein (apo) B is present in atherogenic lipoproteins (remnant Qm and VLDL, LDL and Lp (a)) and apo A is present in non-atherogenic lipoprotein (HDL). Measurement of the apos is automated, standardized, with a small variation of coefficient and does not require fasting blood samples.

The authors reviewed clinical, epidemiological and therapeutic trials on hyperlipidemia with apo B and A-I evaluation. These works showed the importance of apo B and A-I as cardiovascular risk factors. Experts recommended apo B / apo A-I ratio as an alternative to TC / HDL-c ratio for risk estimate.

Future positioning from the Guidelines is expected to include apos in individual risk prediction and as a therapeutic target. The authors suggest that, in clinical practice, measurement of apo B is

necessary for coronary heart disease patients with desirable LDL-c levels or when this assessment is not possible and the measurement of apo A-I if HDL-c values are very low. [Rev Assoc Med Bras 2007; 53(3): 276-82]

KEY WORDS: Apolipoprotein. Risk factor. Cardiovascular disease.

REFERÊNCIAS

- Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High. Blood cholesterol in adults (adult treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-97.
- III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2001;77(supl 3):1-48.
- Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Cabezas MC, Chapman MJ, Couture P, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty – person / ten – country panel. J Intern Med. 2006;259(3):247-58.
- Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid modifying therapy. J Intern Med. 2004;255(2):188-205.
- Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Van Lennepe JE, Frolich J, Jungner I, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. Lancet. 2003;361(9359):777-80.
- Denke MA. Weighing in before the fight: low-density lipoprotein cholesterol and non-high density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B as the predictor for coronary heart disease and the best measure of therapy. Circulation. 2005;112(22):3368-70.
- Bachorick PS, Lovejoy KL, Carroll MD, Johnson CL. Apolipoprotein B and A-I distributions in the United States, 1988-1991: results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) Clin Chem. 1997;43(12):2364-78.
- Sniderman AD, St Pierre AC, Cantin B, Dagenais G, Despres JP, Lamarche B. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk. Am J Cardiol. 2003;91(10):1173-7.
- Sniderman AD. Apolipoprotein B versus non-high-density lipoprotein cholesterol. And the winner is. Circulation. 2005;112(22):3366-7.
- Marcovina SM, Albers JJ, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. III. Comparability of apolipoprotein B values by use of international reference material. Clin Chem. 1994;40(4):586-92.
- Oram JF, Vaughan AM. ABCA1- Mediated transport of cellular cholesterol to HDL and lipoproteins. Curr Opin Lipidol. 2000;11(3):253-60.
- Forti N, Diamant J. Lipoproteínas de alta densidade (HDL): aspectos metabólicos, clínicos, epidemiológicos e de intervenção terapêutica. Atualização para os clínicos. Arq Bras Cardiol. 2006;87(5):671-9.
- Marcovina SM, Albers JJ, Henderson LO, Hannan WH. International Federation of Clinical Chemistry standardization project of measurements of apolipoproteins A-I and B. III. Comparability of apolipoprotein A-I values by use of international reference material. Clin Chem. 1993;39(5):773-81.
- Walldius G, Jungner I. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as target for lipid-lowering therapy. Eur Heart J. 2005;26(3):210-2.
- Freedman DS, Scrivinasan SR, Shear CL, Franklin FA, Webber LS, Berenson GS. The relation of apolipoproteins A-I and B in children to parental myocardial infarction. N Engl J Med. 1986;315(12):721 –6.
- Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five year follow-up of men in the Quebec Cardiovascular Study. Circulation. 1996;94(3):273-8.
- St. Pierre AC, Cantin B, Dagenais G, Després JP, Lamarche B. Apolipoprotein B, low-density lipoprotein cholesterol, and the long-term risk of coronary heart disease in men. Am J Cardiol. 2006;97(7):997-1001.
- Bolibar I, Van Eckardstein A, Assman G, Thompson E. Short-term prognostic value of lipid measurement in patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group: European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. Thromb Haemost. 2000;84(6):955-60.
- 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(9138):2026-33.
- Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apo B/ apo A-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and anti-atherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. Clin Chem Lab Med. 2004;42(12):1355-63.
- Walldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apo B/ apo A-I ratio: results of the AMORIS prospective study. J Intern Med. 2006;295(3):259-66.
- Jungner I, Sniderman AD, Furberg CD, Aastveit AH, Holme I, Walldius G. Does low-density lipoprotein size add to atherogenic particle number in predicting the risk of fatal myocardial infarction? J Am Cardiol. 2006;97(7):943-6.
- Sharret AR, Ballantyne CM, Coady AS, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoprotein A-I and B, and HDL subfractions. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2001;104(10):1108-13.
- Talmud P, Hawe E, Miller GJ, Humphries SE. Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease in middle - aged UK men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22(11):1918-23.
- Meisinger C, Loewell H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women : results from the Monica / Kora Augsburg cohort study. Eur Heart J. 2004;26(3):271-8.
- Yusuf S, Hawken S, Öunpuu 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(9438):937-52.
- Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non –high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. Circulation. 2005;112(22):3375-83.
- Ridker PM, Rifai N, Cook N, Bradwin GBS, Buring JE. Non HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B-100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women JAMA. 2005;294(3):326-33.
- Jiang R, Schulze M, Li T, Nader R, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. Non HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27(8):1991-7.
- Williams K, Sniderman AD, Sattar N, D'Agostino R, Wagenknecht LE, Haffner SM. Comparison of the associations of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation. 2003;108(19):2312-6.
- Sattar N, Williams K, Sniderman AD, D'Agostino R, Haffner SM. Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Circulation. 2004;110(17):2687-93.
- Lind L, Vessby B, Sundstrom J. The apolipoprotein B/ A-I ratio and metabolic syndrome independently predict risk for myocardial infarction in middle-aged men Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(2):406-10.

33. Gotto AM, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weiss S, et al. Relation between baseline and on treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS / Tex CAPS). *Circulation*. 2000;101(5):477-86.
34. Pedersen TJ, Olsson AG, Faergeman O, Kjekskus J, Wedel H, Berg C, et al. Lipoproteins changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival study (4S). *Circulation*. 1998;97(15):1453-60.
35. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, Colghon D, Sullivan D, Stewart RH. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in the 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.
36. Brown BG, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, 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.
37. Van Lennep JER, Westerveld HT, Van Lennep HWOR, Zwinderman AH, Erkelens DW, Vander Wall EE. Apolipoprotein concentration during treatment and recurrent coronary artery disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(11):2408-13.
38. Grundy SM. Low density lipoprotein, non-high density lipoprotein and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2002;106(20):2526-9.
39. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz HB, Brewer JR HB, Clarck LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
40. Stein EA, Sniderman A, Laskarzinski P. Assessment of reaching goal in patients with combined hyperlipidemia: low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, or apolipoprotein B. *Am J Cardiol* 2005; 96 (9) Suppl 1: 36-43.

Artigo recebido: 09/11/06
Aceito para publicação: 04/12/06
