

A importância do HDL-C e da PCR na avaliação do risco cardiovascular em idosos longevos

The importance of HDL-C and CRP in cardiovascular risk evaluation in longevous elderly individuals

Renato Laks¹, Lara Miguel Quirino Araújo¹, Clineu de Mello Almada Filho¹, Maysa Seabra Cendoroglo¹

RESUMO

A associação entre mortalidade total, lipoproteínas e marcadores inflamatórios, e suas implicações com o envelhecimento e a longevidade são, muitas vezes, controversas. Entre os marcadores mais estudados, encontram-se o colesterol HDL baixo e a proteína C-reativa alta. Particularmente, nos octogenários, espera-se que o impacto da inclusão do colesterol HDL e da proteína C-reativa melhore a estratificação do risco cardiovascular absoluto. No presente trabalho, realizamos uma revisão da literatura por meio do PubMed sobre a relação entre colesterol HDL, inflamação e longevidade. Aplicando os critérios de inclusão e exclusão adotados, selecionamos 30 estudos, dentre os quais 1 revisão sistemática sobre a relação entre colesterol HDL e acidente vascular cerebral, 1 meta-análise sobre a relação entre colesterol total e colesterol HDL com mortalidade, 22 estudos longitudinais e 6 estudos transversais. Os resultados mostram uma associação inversa entre o colesterol HDL e a mortalidade total, e entre a mortalidade cardiovascular e a proteína C-reativa, assim como uma associação positiva entre a proteína C-reativa e a mortalidade em longevos. A proteína C-reativa e o colesterol HDL apresentam características promissoras como preditores de mortalidade cardiovascular em idosos longevos.

Descritores: Longevidade; Proteína C-reativa; Lipoproteínas HDL; Colesterol HDL; Mortalidade; Sistema cardiovascular; Lipídeos

ABSTRACT

The association between total mortality, lipoproteins, and inflammatory markers, and their implications with aging and longevity are often controversial. Among the most often studied markers are low HDL cholesterol and high C-reactive protein. Particularly in octogenarians, it is expected that the impact of the inclusion of HDL cholesterol and C-reactive protein will improve the stratification of absolute cardiovascular risk. In the present study, we performed a literature review in PubMed about the relation between HDL cholesterol, inflammation and longevity. Applying the inclusion and exclusion criteria adopted, we selected 30 studies, among which one systematic review on the relation between HDL cholesterol and stroke, one meta-analysis on the relation between total cholesterol and HDL cholesterol with mortality, 22 longitudinal studies, and six cross-sectional studies. The results show an inverse association between HDL cholesterol and

total mortality, and between cardiovascular mortality and C-reactive protein, as well as a positive association between C-reactive protein and mortality in longevous individuals. C-reactive protein and HDL cholesterol displayed promising characteristics as predictors of cardiovascular mortality in longevous elderly persons.

Keywords: Longevity; C-reactive protein; Lipoproteins, HDL; Cholesterol, HDL; Mortality; Cardiovascular system; Lipids

INTRODUÇÃO

A prevalência de doença cardiovascular aterosclerótica aumenta exponencialmente com o envelhecimento, sendo a principal causa de morbimortalidade em idosos. A estratificação de risco é fundamental para a determinação das metas de tratamento. Porém, o valor preditivo dos fatores de risco tradicionais diminui com a idade, enquanto a identificação de marcadores de risco emergentes apresentam maior importância, principalmente para idosos longevos.

A proteína C-reativa (PCR) elevada é um biomarcador bem estabelecido em adultos de meia-idade. Albert et al., em estudo transversal realizado em 2003, mostraram correlação significativa entre os níveis de PCR e escore de risco de Framingham⁽¹⁾.

Danesh et al.⁽²⁾, em estudo prospectivo pesquisaram a relação entre PCR e doença arterial coronariana (DAC) em 2.459 participantes que desenvolveram doença arterial coronariana DAC e 3.969 controles. A média de idade foi de 56 anos, sendo a razão de chances para o desenvolvimento de DAC entre o tercil com maior e menor PCR (> 2 mg/L e < 0,78 mg/L, respectivamente) de 1,45 (IC95%: 1,25-1,68). Esses autores também realizaram uma meta-análise com os mesmos objetivos, envolvendo 22 estudos prospectivos e 7.068 participantes, resultando em uma razão de chances para o desenvolvimento de DAC no grupo com PCR elevada de 1,58 (IC95%: 1,48-1,68). O *Emerging Risk Factors Collaboration* realizou nova meta-análise em 2010 envolvendo 54 estudos

¹ Disciplina de Geriatria e Gerontologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Renato Laks – Rua Comendador Miguel Calfat, 128, Conjunto 308 – Itaim Bibi – CEP 04537-080 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 3846-2462 – e-mail: renatolaks@yahoo.com

Data de submissão: 22/12/2010 - Data de aceite: 2/9/2011

prospectivos, com 160 mil participantes e média etária de 60 anos, obtendo risco relativo de 1,55 com o aumento de um desvio padrão no log da concentração da PCR⁽³⁾

Podemos também destacar a importância do estudo “Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin” (JUPITER) de intervenção, o qual demonstrou que o tratamento da inflamação, avaliada por meio da PCR, foi efetivo, independentemente da meta do colesterol LDL (LDL). Esse ensaio clínico que acompanhou 17.802 indivíduos, com média etária de 66 anos e seguimento médio de 1,9 anos, com LDL-C < 130 mg/dL e PCR > 2 mg/L, avaliando o benefício da introdução de rosuvastatina. O grupo que usou a medicação apresentou redução de 37% dos níveis da PCR, com risco relativo para mortalidade cardiovascular ou eventos cardiovasculares > 0,56 ($p < 0,00001$)^(4,5).

A relação entre colesterol HDL (HDL-C) baixo e doença cardiovascular também é bem estabelecida em adultos de meia-idade. Gordon et al., avaliaram os dados de 4 grandes estudos prospectivos americanos, resultando em 15.252 participantes, com idades entre 30 e 69 anos, e obtiveram uma relação protetora significativa entre o HDL-C e DAC. O aumento de 1 mg/dL do HDL-C resultou em redução de DAC de aproximadamente 2 e 3% em homens e mulheres, respectivamente⁽⁶⁾.

Cooney et al. investigaram o impacto da inclusão do HDL-C na estratificação de risco cardiovascular de 104.961 adultos com 47 anos, de 12 coortes europeias que originaram a Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), mostrando melhora estatisticamente significativa do índice de reclassificação de riscos, com risco relativo de 0,62 e 0,76 em mulheres e homens, respectivamente, e discreta modificação do risco absoluto (6,5% dos participantes aumentaram em 1% o risco)⁽⁷⁾. Os mesmos autores, em outro estudo publicado em 2009, avaliaram o efeito do HDL-C na morbimortalidade cardiovascular também por meio das coortes do estudo SCORE; porém dessa vez, foi incluída a faixa etária acima de 65 anos. Nestes, o aumento de 19,3 mg/dL resultou em um risco relativo de 0,53 (IC95%: 0,42-0,8) e 0,79 (IC95%: 0,64-0,98) para mulheres e homens, respectivamente. Esses dados tornam-se ainda mais relevantes porque em idosos longevos os riscos relativos são frequentemente atenuados, pois a idade é um fator de risco importante, porém as reduções do risco absoluto são geralmente maiores, devido à alta prevalência de doenças cardiovasculares⁽⁸⁾.

Entretanto, Briel et al., em revisão sistemática realizada em 2008 incluindo 108 ensaios clínicos, não obtiveram benefício adicional com o aumento do HDL-C em relação à redução isolada do LDL-C, sinalizando que, nos adultos de meia-idade, possivelmente as frações do HDL-C sejam mais importantes do que o seu valor total⁽⁹⁾. Em outro estudo prospectivo com 89 indivíduos adultos, a PCR (24% apresentaram nível > 3

mg/dL) e o HDL-C baixo (72% de prevalência) foram mais prevalentes e importantes preditores comparados aos fatores de risco tradicionais nos indivíduos com antecedente familiar de doença coronariana⁽¹⁰⁾

Particularmente nos octogenários espera-se que o impacto da inclusão do HDL-C e da PCR melhore a estratificação do risco cardiovascular absoluto. Portanto, o objetivo deste trabalho foi investigar, na literatura, dados sobre a associação entre mortalidade total, lipoproteínas e marcadores inflamatórios, e suas implicações com o envelhecimento e a longevidade.

MÉTODOS

Tratou-se de um estudo de caráter exploratório e natureza descritiva, baseado no método qualitativo de investigação.

Realizamos uma busca na literatura do PubMed, da *National Library of Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) combinando os seguintes descritores MeSH (medical subject headings): “lipids”, “C-reactive protein”, “lipoproteins, HDL”, “mortality” e “cardiovascular system”. A pesquisa considerou os artigos publicados no período de Janeiro de 2003 até o dia 15 de Agosto de 2010.

A seguir, aplicamos os seguintes critérios de inclusão:

- revisões sistemáticas;
- estudos observacionais (coortes, transversais, casos-controle e estudos ecológicos);
- idiomas: inglês, português e espanhol;
- inclusão de indivíduos com mais de 80 anos.

Foram critérios de exclusão:

- estudos com população específica (por exemplo, pacientes em hemodiálise), pela dificuldade de aplicação dos dados para a população geral.

A partir da seleção dos estudos que preencheram esses critérios, iniciamos a análise detalhada, conforme o nível de evidência.

RESULTADOS

Por meio da estratégia de busca do PubMed foram identificados 2.617 estudos de potencial relevância para a combinação dos descritores “C-reactive protein” e “lipids”; 519 publicações combinando os termos “lipoproteins, HDL” e “C-reactive protein”; 750 com os termos “lipoproteins, HDL” e “cardiovascular system”; 1.191 combinando os termos “lipids” e “mortality”; 60 com os termos “lipoproteins, HDL” e “mortality”; 290 com os termos “C-reactive protein” e “mortality” e 1.423 com a combinação de termos “C-reactive protein” e “cardiovascular system”.

Aplicando os critérios de inclusão e exclusão adotados, selecionamos 30 estudos, dos quais 1 revisão sistemática sobre a relação entre HDL-C e acidente vascular cerebral⁽¹¹⁾,

1 meta-análise sobre a relação entre colesterol total e HDL-C com mortalidade⁽¹²⁾, 22 estudos longitudinais e 6 estudos transversais⁽¹³⁻⁴⁰⁾. A descrição desses artigos consta no quadro 1.

Quadro 1. Artigos selecionados que analisaram a importância do HDL-C e da PCR na avaliação do risco cardiovascular em idosos longevos

Referência	População	Resultados
Amarenco et al. 2008 ^{*(11)}	10 coortes prospectivas e 8 estudos caso-controles analisaram o desfecho de acidente vascular cerebral. Enquanto que 6 estudos longitudinais e 36 estudos transversais foram incluídos para analisar a espessura carotídea	Somente 2 estudos prospectivos não mostraram associação entre HDL-C e acidente vascular cerebral. 5 estudos mostraram redução de 11-15% do risco de acidente vascular cerebral para o aumento do HDL-C de 10 mg/dL. Dos estudos caso-controles, somente 3 não mostraram associação, com RR ajustado médio de 0,66 para cada aumento do HDL de 10 mg/dL. Quanto à aterosclerose carotídea, os dados mostram uma tendência ao efeito protetor
Prospective Studies Collaboration 2007 ^{*(12)}	61 estudos prospectivos observacionais, com faixa etária entre 40 e 89 anos, incluindo 222 mil longevos por ano. Informações sobre HDL foram disponíveis em 150.000 pessoas. O seguimento médio foi de 13 anos	Entre os índices que avaliaram o HDL-C, a relação CT/HDL obteve o melhor valor preditivo positivo para mortalidade cardiovascular. O aumento de 0,33 mmol/L do HDL-C ou a redução de 1,33 do CT/HDL-C reduziram em cerca de 33% a mortalidade por DAC
Vliet et al., 2010 ^{*(13)}	599 participantes do estudo Leiden 85-plus, com idade de 85 anos, sendo 34% do sexo masculino. O seguimento foi de 5 anos e, para mortalidade, de 10 anos	Entre os marcadores estudados, o HDL-C e a PCR aumentaram durante o seguimento dos 85 aos 90 anos de idade ($p < 0,001$). Os participantes com menor aumento do HDL-C apresentaram maior mortalidade ($p < 0,001$). A PCR foi analisado em conjunto com CT, HDL-C, LDL-C, hemoglobina, glicemia, albumina e leucócitos, mostrando associação significativa com mortalidade total e mortalidade por câncer ($p < 0,01$)
Willems, 2010 ^{*(14)}	599 participantes do estudo Leiden 85-plus, com idade de 85 anos, sendo 34% do sexo masculino. O seguimento foi de 5 anos e, para mortalidade, de 10 anos	A PCR apresentou associação significativa com mortalidade, com risco relativo de 1,17 (1,09-1,33)
Cesari et al., 2009 ^{*(15)}	336 participantes do estudo iSIRENTE idade superior a 80 anos, sendo a média etária de 85,8 anos. O seguimento foi de 2 anos	A PCR apresentou relação inversa com o HDL-C, mas com significância estatística somente no grupo com mais de 85 anos. A PCR foi o único biomarcador com associação significativa com mortalidade após regressão linear
Kravitz et al., 2009 ^{*(16)}	227 participantes do estudo "Vitality 90+", com idades variando entre 90 e 102 anos, e média de 93,9 anos, sendo 62,1% do sexo feminino	Idosos com PCR $\geq 0,5$ mg/dL tiveram aumento significativo do risco de mortalidade, com HR: 1,7 (IC: 1-2,9), sendo que nos portadores do alelo APOE4 a associação foi ainda mais forte, com RR: 5,6 (IC:1-30,7)
Ruijter et al., 2008 ^{*(17)}	302 participantes do estudo Leiden-85, com idade de 85 anos, sendo 71,1% do sexo feminino. O seguimento foi de 5 anos	Os fatores de risco clássicos, incluindo o CT e o HDL-C não foram preditores de mortalidade cardiovascular quando usados no escore de risco de Framingham, com risco relativo de 1,2 (IC 0,51-2,6). A PCR e a IL6 não foram preditoras de mortalidade cardiovascular, com $p = 0,68$ e $0,44$, respectivamente
Carriere et al., 2008 ^{*(18)}	1.441 participantes com média etária de 70 anos e desvio-padrão de 6,6 anos. Destes, 134 tinham mais de 80 anos, sendo 38% do sexo masculino	A PCR elevada associou-se com mortalidade total, precoce e tardia em ambos os sexos, porém com significância estatística somente no gênero masculino. O HDL-C não foi analisado
Berbée et al., 2008 ^{*(19)}	561 participantes, todos com idade de 85 anos	Alto nível de apoC1 se associou com mortalidade por todas as causas. Tanto o HDL-C quanto a PCR apresentaram associação positiva significativa com a apoC1
Clarke et al., 2008 ^{*(20)}	5.360 participantes do gênero masculino. Com média de idade de 76,9 anos, variando entre 66 e 96 anos	A PCR e a relação CT/ HDL-C apresentaram associação positiva significativa com mortalidade vascular e não vascular
Landi et al., 2008 ^{*(21)}	359 idosos, todos com mais de 80 anos, sendo a média etária de 85,9 anos. 67% eram do gênero feminino. A análise foi realizada durante o período de 2 anos	O HDL-C apresentou relação inversa com mortalidade. Comparando o terço com HDL-C mais alto ($> 45,1$ mg/dL para homens e $51,1$ mg/dL para mulheres) com o de HDL-C mais baixo (< 38 mg/dL e < 41 mg/dL para homens e mulheres, respectivamente), o HR foi de 0,41, IC: 0,21-0,79, sendo similar entre os gêneros, mantendo significância estatística após análise dos indicadores de fragilidade e da albumina
Akerblom et al., 2008 ^{*(22)}	Foram analisados 2.556 participantes, com média etária de 77 anos, variando entre 65 e 103 anos. Destes, 27,6% eram caucasianos, 31,2% afro-americanos e 41,2% hispânicos	Os maiores níveis de HDL-C foram obtidos dos afro-americanos, os quais apresentaram também maior mortalidade. Entretanto, não houve associação significativa entre o HDL-C e a mortalidade
Kompoti et al., 2008 ^{*(23)}	382 pacientes admitidos em uma enfermaria no período de 6 meses. Com média etária de $70,8 \pm 15,7$ anos, sendo a principal causa de internação o acidente vascular cerebral	A PCR foi maior em pacientes que faleceram, com $p < 0,001$, aumentando com a idade. Entre os maiores de 80 anos a PCR foi preditora de mortalidade hospitalar, com HR: 5,41 e $p = 0,01$
Shinkai et al., 2008 ^{*(24)}	1.034 idosos japoneses, com idades entre 65-89 anos, e seguimento médio de 7,9 anos	Os participantes foram divididos em 3 grupos conforme o nível de PCR. O grupo com PCR intermediária apresentou HR para mortalidade: 1,39, com IC: 0,98-1,98 e o grupo com PCR elevada teve HR: 1,44, com IC: 1-2,06
Spada et al., 2007 ^{*(25)}	23 moradores da zona rural, todos com idade entre 85 e 94 anos, sendo 65% do gênero masculino, foram analisados por 2 anos	O colesterol total variou de 116 a 239 mg/dL. Avaliando 4 variáveis (gênero, IMC, idade e colesterol total), somente o CT baixo (< 160 mg/dL) apresentou relação significativa com mortalidade, com $p < 0,002$.
Dupuy et al., 2007 ^{*(26)}	1.709 participantes com média de idade de 69,3 anos variando de 60 a 92,9 anos. Destes, 169 tinham mais de 80 anos e 38% eram do gênero masculino	A PCR não apresentou diferença estatística entre os gêneros. Comparando os quartis com maior e menor PCR ($> 3,05$ e $< 0,82$ mg/L) houve relação significativa com a síndrome metabólica. Analisando o HDL-C < 40 mg/dL para homens ou < 50 mg/dL para mulheres, o OR para prevalência de síndrome metabólica foi de 1,6 em mulheres, com IC: 1,03-2,48, sem significância estatística entre os homens

Continua...

...continuação

Quadro 1. Artigos selecionados que analisaram a importância do HDL-C e da PCR na avaliação do risco cardiovascular em idosos longevos

Referência	População	Resultados
Jylha et al., 2007 ^{***} (27)	285 nonagenários foram acompanhados pelo período de 4 anos	Tanto o HDL-C quanto a PCR foram maiores nos sobreviventes, existindo uma relação inversa entre o HDL-C e a PCR com significância estatística ($p < 0,001$). A PCR apresentou também relação positiva com a mortalidade, mas sem significância estatística após ajuste por todas as variáveis
Mooijaart et al., 2006 ^{***} (28)	546 idosos, todos com idade de 85 anos	O HDL-C apresentou relação inversa com a APOE4 e com a mortalidade cardiovascular. A PCR também apresentou relação positiva significativa com a APOE4 e com a mortalidade cardiovascular, sendo o risco de mortalidade cardiovascular relacionado a APOE4 dependente da PCR
Kistorp et al., 2005 ^{***} (29)	626 participantes com média etária de 67,9 anos, variando entre 50 e 89 anos foram avaliados pelo período de 5 anos	O grupo formado por 20% dos participantes com maior nível de PCR apresentou relação positiva com mortalidade, com HR: 1,46, mas sem significância estatística, $p = 0,14$
Schupf et al., 2005 ^{***} (30)	2.277 idosos sem déficit cognitivo, com média etária de 76 anos, variando entre 65 e 98 anos, sendo 65,6% do gênero feminino. O seguimento médio foi de 3 anos, com desvio-padrão de 2,5 anos	O HDL-C não apresentou relação estatística com mortalidade. Os participantes com mais de 75 anos tiveram HDL-C mais alto do que os menores de 75 anos, com $p < 0,05$
Psaty et al., 2004 ^{***} (31)	4.885 idosos, com idade acima de 65 anos, e média etária de $73 \pm 5,7$ anos para homens e $72,3 \pm 5,3$ anos para mulheres, sendo 60% do gênero feminino. O seguimento médio foi de 7,5 anos	O HDL-C apresentou relação inversa com o risco de IAM em ambos os sexos, com HR:0,85 e IC: 0,76-0,96. Sendo esta relação mais importante em < 75 anos. HR: 0,75 versus 0,95 em maiores de 75 anos. Quanto ao desfecho de AVC, o HDL-C apresentou relação inversa em homens, com HR: 0,74, mas não em mulheres (HR:1). Não houve interação com a PCR ($p = 0,61$) e nem relação significativa com mortalidade total
Weverling-Rijnsburger et al., 2003 ^{***} (32)	599 participantes do estudo Leiden 85-Plus. Todos com mais de 85 anos, sendo 67% do sexo feminino. O seguimento médio foi de 2,6 anos	A principal causa de morte foi cardiovascular, com resultados semelhantes em todos os níveis de LDL-C, mas com risco relativo de doença cardiovascular fatal de 2 para o grupo com menores níveis de HDL-C, sendo o risco relativo de 2 para DAC e de 2,6 para acidente vascular cerebral
Lloyd-Jones et al., 2003 ^{***} (33)	7288 participantes do "Framingham Heart Study" sendo 55% do sexo feminino, com idades entre 40 e 94 anos	Na faixa etária de 80 anos, dividindo-se os participantes em 3 subgrupos, conforme os níveis de HDL-C, o risco de desenvolver DAC foi de 19,4 e 12,7% no terço com maior HDL-C, 18,8 e 20,1% no subgrupo intermediário e 40,4 e 20,9% naqueles com menor HDL-C, em homens e mulheres respectivamente. Considerando o índice CT/HDL-C, os resultados mostraram risco 16,3 e 0% o grupo com a menor relação, 18,6 e 18,5% no grupo intermediário e 36,2 e 21,9% naqueles com o maior índice, em homens e mulheres respectivamente
Shor et al., 2008 [#] (34)	204 pacientes internados durante o ano de 2005, foram divididos em dois grupos, conforme o HDL-C. O Grupo 1 (HDL-C < 20 mg/dL) com média de idade de 66,6 anos e desvio padrão de 18,9 anos e o grupo 2 (HDL-C > 65 mg/dL) com média de idade de 66,3 anos, e desvio padrão de 16,9 anos	O grupo 1 apresentou OR: 17,5 para mortalidade ($p < 0,0001$), OR: 15 para febre ou SEPSE ($p < 0,0001$) e OR: 6,7 para o desenvolvimento de malignidades ($p = 0,004$).
Yokohawa et al., 2008 [#] (35)	171 pacientes com diagnóstico de acidente vascular cerebral, com idades entre 36 e 96 anos. Os pacientes foram subdivididos em 4 subtipos etiológicos e analisados quanto aos marcadores de fibrinólise e aterosclerose	O nível de HDL-C variou significativamente entre os subtipos de acidente vascular cerebral, com média de 37,8 mg/dL no embólico, 40,2 mg/dL no aterotrombótico, 47mg/dL no lacunar e 48,2 mg/dL no AIT, com $p < 0,05$. Sendo o acidente vascular cerebral embólico o de pior prognóstico, com maior incapacidade funcional tempo de internação. A PCR não apresentou significância estatística
Fujisawa et al., 2008 [#] (36)	136 longevos com mais de 80 anos foram avaliados quanto à aterosclerose carotídea. A média etária foi de 84 anos, sendo 39% do gênero masculino. Os fatores relacionados com a aterosclerose foram analisados por meio da regressão múltipla	O HDL-C foi significativamente mais elevado em mulheres, enquanto que a espessura da camada íntima da carótida foi maior em homens. Não houve diferença significativa entre o HDL-C do grupo com menos e com mais de 1 mm de espessura da camada íntima da carótida
Flegar-Meštrić et al., 2007 [#] (37)	119 pacientes com insuficiência e estenose carotídea foram investigados, com média de idade de 66 anos no grupo com estenose menor do que 70%, e de 68 anos no grupo com estenose maior do que 70%, variando entre 41 e 83 anos	Comparando o grupo sem estenose com os outros dois, o HDL-C apresentou associação significativa com estenose carotídea, mas comparando os dois grupos com estenose, não houve significância estatística. Quanto a PCR, apresentou associação significativa com estenose carotídea, somente perdendo a significância estatística quando comparados os grupos com estenose menor do que 70% com o controle. Houve relação positiva entre a PCR e a relação Colesterol total/HDL-C no grupo com estenose $> 70\%$
Rontu et al., 2006 [#] (38)	291 nonagenários foram analisados comparando com outras 3 populações como controles, envolvendo recém-nascidos, uma coorte de 40 e outra de 70 anos	O HDL-C não apresentou associação com o genótipo da ApoE. A PCR elevada associou-se positivamente com o genótipo $\epsilon 2/3$ e inversamente com $\epsilon 3/4$, com significância estatística quando comparados somente os 3 genótipos mais comuns. Sendo que a ApoE4 tem relação inversa com longevidade
Lehtimaki et al., 2005 [#] (39)	291 nonagenários foram analisados comparando com grupo de 227 adultos saudáveis com média de idade de 44 anos. 20% eram do gênero masculino	Nonagenários tiveram maiores níveis de IL6 e PCR ($p < 0,001$). Conforme o quartil de IL6, foram maiores os níveis de PCR ($p < 0,001$) e menor o HDL-C ($p = 0,002$). Essas associações não foram encontradas em adultos jovens
Hoekstra et al., 2005 [#] (40)	605 participantes média etária de 73 anos para homens e 74 anos para mulheres, variando entre 65 e 84 anos	Em participantes com IMC < 25 kg/m ² a PCR teve associação negativa com HDL-C ($p < 0,001$). Porém, em participantes com IMC > 25 kg/m ² , perde-se a significância estatística

* Revisão sistemática

** Meta-análise

*** Coorte prospectiva

Coorte retrospectiva

Estudo transversal

HDL-C: colesterol HDL; CT: colesterol total; DAC: doença arterial coronariana; PCR: proteína C-reativa; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal

DISCUSSÃO

O objetivo desta revisão foi pesquisar na literatura os estudos que avaliaram a relação entre HDL-C, PCR e longevidade. Encontramos um número relativamente pequeno de trabalhos, sendo que a maioria mostra uma forte associação do HDL-C baixo e da PCR elevada com morbimortalidade cardiovascular em adultos idosos longevos.

Dados do “Cardiovascular Health Study”, que incluíram somente indivíduos com mais de 65 anos, com média de idade de 72 anos, mostram que aproximadamente 50% das mulheres e 60% dos homens sem doença cardiovascular clínica apresentam doença subclínica, definida por alterações do ecocardiograma ou do eletrocardiograma, espessura carotídea ou estenose de carótidas no ultrassom Doppler, e índice tornozelo-braquial diminuído⁽⁴¹⁾. Dessa forma, a apresentação subclínica da doença e os fatores que aceleram a progressão ou desestabilizam a doença aterosclerótica parecem ter maior relevância do que os fatores aterogênicos nessa faixa etária. O HDL-C e a PCR apresentam diversas propriedades que influenciam na estabilidade da placa. O HDL-C participa do transporte reverso do colesterol e apresenta também propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antitrombóticas, além de contribuir com o reparo dos danos endoteliais⁽⁴²⁾. A PCR sustenta um estado pró-trombótico, pró-inflamatório e pró-aterosclerótico por meio de seus efeitos na regulação das células endoteliais, no remodelamento vascular, na função dos macrófagos, no aumento da migração, proliferação e produção de radicais livres de oxigênio pelas células musculares lisas dos vasos sanguíneos e no aumento da atividade das metaloproteinases, com consequente degradação da matriz biológica e instabilidade da placa aterosclerótica⁽⁴³⁾.

Weverling-Rijnsburger et al.⁽³²⁾, em estudo envolvendo 599 idosos, todos com mais de 85 anos, mostraram um risco relativo de 2 para mortalidade cardiovascular no grupo com menores níveis de HDL-C, sendo a mortalidade cardiovascular independente dos níveis de LDL-C. Ruijter et al.⁽¹⁷⁾ estudaram a mesma coorte de idosos com mais de 85 anos, porém excluíram os participantes com antecedente pessoal de doença cardiovascular, resultando em 302 idosos. Nestes, o nível de HDL-C não foi preditor de risco cardiovascular. Entretanto, ao excluir os portadores de cardiopatias, foram excluídos também os participantes com HDL-C mais baixo, sendo o HDL-C encontrado entre 42 e 62 mg/dL, com média de 50,2 mg/dL, enquanto o tercil com HDL-C mais baixo da coorte inicial apresentava valores entre 32 e 40 mg/dL.

O *Prospective Studies Collaboration*⁽¹²⁾ analisou a relação entre mortalidade e perfil lipídico por meio de

uma meta-análise de 61 estudos prospectivos, envolvendo 900 mil pessoas, com idades entre 40 e 89 anos, mostrando redução de 33% da mortalidade por DAC com o aumento de 12 mg/dL do HDL-C⁽¹²⁾. Nesse estudo, o colesterol total perdeu a significância estatística para predizer acidente vascular cerebral e mortalidade vascular em muito idosos, exceto por DAC, concluindo ser o HDL-C um preditor mais importante para mortalidade do que o LDL-C e o colesterol total em longevos.

O HDL-C é classificado por seu tamanho e densidade em duas frações principais: HDL2-C, maior e rico em colesterol, e o HDL3-C, menor e com menor quantidade de colesterol. Possivelmente o HDL2-C é a fração que melhor representa o transporte reverso do colesterol e quando seus níveis estão baixos, há relação com alto risco cardiovascular. Ettinger et al., em estudo transversal com 1.952 idosos com mais de 65 anos, mostraram que o aumento do HDL-C com o envelhecimento provavelmente deve-se ao aumento da fração HDL2-C⁽⁴⁴⁾.

A relação entre PCR elevada e mortalidade vascular e não vascular sugere que o gene da PCR é possivelmente um dos relacionados à longevidade⁽⁴⁵⁾. Polimorfismos do gene da PCR estão associados ao aumento de seu nível sérico. Porém, ainda não foi estabelecida a associação desses polimorfismos com aumento da mortalidade⁽⁴⁶⁾. Por sua vez, Mooijjaart et al.⁽²⁸⁾ mostraram em uma coorte de longevos que o gene da apolipoproteína E associa-se a menor HDL-C, maiores níveis de PCR e aumento da mortalidade, sendo esse efeito na mortalidade dependente dos níveis de PCR.

O presente estudo mostrou que, em idosos longevos, o HDL-C baixo é melhor preditor de mortalidade cardiovascular do que as outras frações do colesterol, possivelmente substituindo o LDL-C como principal meta de tratamento nessa faixa etária. Entretanto, antes de alterar as metas de prevenção, são necessários mais ensaios clínicos com o objetivo de aumentar o HDL-C na população com mais de 80 anos.

A PCR elevada também se mostrou um excelente preditor de mortalidade cardiovascular nos idosos longevos. Contudo, apesar do estudo JUPITER ter mostrado benefícios na sua redução com rosuvastatina, também faltam ensaios clínicos que incluam os idosos longevos.

A identificação de marcadores biológicos da longevidade possibilitará o desenvolvimento de estudos sobre os mecanismos que protegem o ser humano de doenças comuns e lentificam os processos biológicos do envelhecimento. Idealmente os marcadores de risco cardiovascular devem prover informações prognósticas em diversos níveis de risco, adicionando informações aos fatores de risco tradicionais, e ser reprodutíveis, com custo acessível e alta prevalência na população avaliada.

CONCLUSÃO

A PCR e o HDL-C apresentam características promissoras, embora ainda necessitem de maiores evidências. Pesquisas futuras devem explorar as relações deles com a doença cardiovascular em idosos longevos, colaborando com a incorporação dos mesmos aos fatores de risco tradicionais na elaboração de diretrizes para essa faixa etária crescente, mas ainda pouco estudada.

AGRADECIMENTOS

Gabriel Seabra Cendoroglo, por sua colaboração neste trabalho

REFERÊNCIAS

- Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham coronary heart disease risk score. *Circulation*. 2003;108(2):161-5.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1387-97.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207.
- Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(8):488-96, W174.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-Density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79(1):8-15.
- Cooney MT, Dudina A, Bacquer DD, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I, SCORE Investigators. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(3):304-14.
- Upmeier E, Lavonius S, Lehtonen A, Viitanen M, Isoaho H, Arve S. Serum lipids and their association with mortality in the elderly: a prospective cohort study. *Aging Clin Exp Res*. 2009;21(6):424-430.
- Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*. 2009;338:b92.
- Sailam V, Karalis DG, Agarwal A, Alani F, Galardi S, Covalesky V, et al. Prevalence of emerging cardiovascular risk factors in younger individuals with a family history of premature coronary heart disease and low Framingham risk score. *Clin Cardiol*. 2008;31(11):542-5.
- Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: A systematic review. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):489-96.
- Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829-39.
- van Vliet P, Oleksik AM, van Heemst D, de Craen AJ, Westendorp RG. Dynamics of traditional metabolic risk factors associate with specific causes of death in old age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(5):488-94.
- Willems JM, Trompet S, Blauw GJ, Westendorp RG, de Craen AJ. White blood cell count and C-reactive protein are independent predictors of mortality in the oldest old. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(7):764-8.
- Cesari M, Onder G, Zamboni V, Capoluongo E, Russo A, Bernabei R, et al. C-reactive protein and lipid parameters in older persons aged 80 years and older. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(7):587-93.
- Kravitz BA, Corrada MM, Kawas CH. High levels of serum C-reactive protein are associated with greater risk of all-cause mortality, but not dementia, in the oldest-old: results from The 90+ Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(4):641-6.
- Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, den Elzen WP, de Craen AJ, le Cessie S, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ*. 2009;8;338:a3083.
- Carriere I, Dupuy AM, Lacroux A, Cristol JP, Delcourt C. Pathologies Oculaires Liées à l'Age Study Group. Biomarkers of inflammation and malnutrition associated with early death in healthy elderly people. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(5):840-6.
- Berbée JFP, Mooijaart SP, Craen AJM, Havekes LM, Heemst D, Rensen PCN, Westerdorn RGJ. Plasma apolipoprotein C1 protects against mortality from infection in old age. *J Gerontol Series A*. 2008;63(2):122-6.
- Clarke R, Emberson JR, Breeze E, Casas JP, Parish S, Hingorani AD, et al. Biomarkers of inflammation predict both vascular and non-vascular mortality in older men. *Eur Heart J*. 2008;29(6):800-9.
- Landi F, Russo A, Pahor M, Capoluongo E, Liperoti R, Cesari M, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels and mortality in frail, community-living elderly. *Gerontology*. 2008;54(2):71-8.
- Akerblom JL, Costa R, Luchsinger JA, Manly JJ, Tang MX, Lee JH, et al. Relation of plasma lipids to all-cause mortality in caucasian, african-american and hispanic elders. *Age Ageing*. 2008;37(2):207-13.
- Kompoti M, Drimis S, Papadaki A, Kotsomytis K, Pouloupoulou C, Gianneli D, et al. Serum C-reactive protein at admission predicts in-hospital mortality in medical patients. *Eur J Intern Med*. 2008;19(4):261-5.
- Shinkai S, Chaves PH, Fujiwara Y, Watanabe S, Shibata H, Yoshida H, et al. Beta2-microglobulin for risk stratification of total mortality in the elderly population: comparison with cystatin C and C-reactive protein. *Arch Intern Med*. 2008;268(2):200-6.
- Spada RS, Toscano G, Cosentino FI, Iero I, Lanuzza B, Tripodi M, et al. Low total cholesterol predicts mortality in the nondemented oldest old. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;44 Suppl 1:381-4.
- Dupuy AM, Jaussent I, Lacroux A, Durant R, Cristol JP, Delcourt C. Waist circumference adds to the variance in plasma C-reactive protein levels in elderly patients with metabolic syndrome. *Gerontology*. 2007;53(6):329-39.
- Jylhä M, Paavilainen P, Lehtimäki T, Goebeler S, Karhunen PJ, Hervonen A, et al. Interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, and C-reactive protein as predictors of mortality in nonagenarians: the vitality 90+ study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(9):1016-21.
- Mooijaart SP, van Vliet P, van Heemst D, Rensen PC, Berbée JF, Jolles J, et al. Westendorp RGJ. Plasma levels of apolipoprotein E and cognitive function in old age. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1100:148-61
- Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA*. 2005;293(13):1609-16.
- Schupf N, Costa R, Luchsinger J, Tang MX, Lee JH, Mayeux R.O. Relationship between plasma lipids and all-cause mortality in nondemented elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(2):219-26.

31. Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, Tracy RP, Orchard T, Fried LP, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(10):1639-47.
32. Weverling-Rijnsburger AW, Jonkers IJ, van Exel E, Gussekloo J, Westendorp RG. High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Arch Intern Med.* 2003;163(13):1549-54.
33. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Leip E, Beiser A, D'Agostino RB, et al. Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages. *Arch Intern Med.* 2003;163(16):1966-72.
34. Shor R, Wainstein J, Oz D, Boaz M, Matas Z, Fux A, Halabe A. Low HDL levels and the risk of death, sepsis and malignancy. *Clin Res Cardiol.* 2008;97(4): 227-33.
35. Yokokawa H, Goto A, Terui K, Funami Y, Watanabe K, Yasumura S. Prevalence of metabolic syndrome and serum marker levels in patients with four subtypes of cerebral infarction in Japan. *J Clin Neurosci.* 2008;15(7):769-73
36. Fujisawa M, Okumiya K, Matsubayashi K, Hamada T, Endo H, Doi Y. Factors associated with carotid atherosclerosis in community-dwelling oldest elderly aged over 80 years. *Geriatr Gerontol Int.* 2008;8(1):12-8.
37. Flegar-Mestrić Z, Vrhovski-Hebrang D, Preden-Kereković V, Perkov S, Hebrang A, Grga A, et al. C-reactive protein level in severe stenosis of cerebral arteries. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(5-6):430-4.
38. Rontu R, Ojala P, Hervonen A, Goebeler S, Karhunen PJ, Nikkilä M, et al. T. Apolipoprotein E genotype is related to plasma levels of C-reactive protein and lipids and to longevity in nonagenarians. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(3):265-70.
39. Lehtimäki T, Ojala P, Rontu R, Goebeler S, Karhunen PJ, Jylhä M, et al. Interleukin-6 modulates plasma cholesterol and C-reactive protein concentrations in nonagenarians. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(9):1552-8.
40. Hoekstra T, Geleijnse JM, Schouten EG, Kok FJ, Kluij C. Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in normal-weight and overweight elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15(4):270-8.
41. Mukamal KJ, Kronmal RA, Tracy RP, Cushman M, Siscovick DS. Traditional and novel risk factors in older adults: cardiovascular risk assessment late in life. *Am J Geriatr Cardiol.* 2004;13(2):69-80.
42. Rye K, Barter PJ. Anti-inflammatory Actions of HDL: A new insight. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(11):1890-1.
43. Verma S, Devaraj S, Jialal I. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-Reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation.* 2006;113(17):2128-51.
44. Ettinger Jr WH, Verdery RB, Wahl PW, Fried LP. High density lipoprotein cholesterol subfractions in older people. *J Gerontol.* 1994;49(3):M116-M122.
45. Hindorff LA, Rice KM, Lange LA, Diehr P, Halder I, Walston J, et al. Common variants in the CRP gene in relation to longevity and cause-specific mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis.* 2008;197(2):922-30.
46. Zacho J, Tybjærg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Silllesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med.* 2008;359(18):1897-908.