

Colesterol e a prevenção de eventos ateroscleróticos: limites de uma nova fronteira

Luís Eduardo Teixeira de Macedo¹, Faerstein E¹

¹ Departamento de Epidemiologia. Instituto de Medicina Social. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

RESUMO

O controle da doença cardiovascular aterosclerótica - morbidade de alta prevalência e uma das principais causas de mortalidade no Brasil e no mundo - continua sendo tema de grande interesse para a Saúde Pública. Recentemente, três novas diretrizes sobre dislipidemia e prevenção da aterosclerose foram divulgadas. A convergência no tempo dessas importantes publicações constitui boa oportunidade para sua comparação: o modelo brasileiro tem maior sensibilidade, o inglês não trabalha com risco estratificado e o norte-americano parece estar superestimando o risco. Isso permitirá reflexões acerca dos avanços que já foram alcançados e identificação de aspectos ainda controversos, que seguem exigindo novas pesquisas e debates. É também uma oportunidade para discutir questões relacionadas ao diagnóstico precoce e sua eficiência como estratégia preventiva da doença aterosclerótica: as transformações do risco em doença, a diminuição progressiva de pontos de corte, as insuficiências da estratégia de rastreamento e o problema do sobrediagnóstico.

DESCRITORES: Aterosclerose, prevenção & controle. Diagnóstico Precoce. Dislipidemias, diagnóstico. Hipercolesterolemia, epidemiologia. Doenças Cardiovasculares, prevenção & controle.

Correspondência:

Luís Eduardo Teixeira de Macedo
Rua Pires de Almeida 14/102
22240-150 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: mced7@hotmail.com

Recebido: 22 mai 2015

Aprovado: 5 nov 2015

Como citar: Macedo LET, Faerstein E. Colesterol e a prevenção de eventos ateroscleróticos: limites de uma nova fronteira. Rev Saude Publica. 2017;51:2.

Copyright: Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.



INTRODUÇÃO

A mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) tem aumentado em todo o mundo, decorrente do crescimento e do envelhecimento populacional. Em 2013, correspondeu a quase um terço do total de óbitos³. No entanto, a mortalidade padronizada por idade tem apresentado queda significativa desde a década de 1990³.

No Brasil, as DCV também são a principal causa de morte. Apesar disso, diminuíram 31,0% entre 1996 e 2007²⁰. Nos últimos 40 anos, a doença cerebrovascular foi responsável por mais óbitos do que a doença coronária, provavelmente devido à alta prevalência de hipertensão arterial, mas com tendência declinante durante as décadas de 1980 e 1990¹¹.

A inatividade física e a dieta inadequada respondiam, em 2010, por 10,0% (IC95% 9,2–10,8) das perdas globais de anos de vida ajustados por incapacidade (DALY), que é a soma dos anos perdidos por morte prematura aos anos vividos com incapacidades, ajustados ao peso de sua severidade. A hipertensão arterial foi responsável por perda de 7,0% (IC95% 6,2–7,7) e o tabagismo, por 6,3% (IC95% 5,5–7,0)¹⁰.

A primeira tentativa em vencer a visão unifatorial do risco da DCV aterosclerótica aconteceu na Nova Zelândia, em 1993. Mas o principal avanço na utilização conjunta de fatores de risco veio em 1998, com a publicação de um artigo escrito pela equipe do *Framingham Heart Study*. Com isso, passou a ser possível estimar o risco absoluto de desenvolvimento de doença coronariana, para o período de uma década de vida, dados o sexo e a faixa etária, a pressão arterial sistólica, o colesterol total, a fração HDL-colesterol, o diagnóstico de diabetes e o conhecimento sobre o hábito tabágico¹².

Recentemente, três novas diretrizes sobre dislipidemia e prevenção da aterosclerose foram divulgadas. Em outubro de 2013, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou a “V Diretriz sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose”²⁵. Um mês depois, o *American College of Cardiology* e a *American Heart Association* publicaram o *Guideline on the assessment of cardiovascular risk*⁴. Por fim, em setembro de 2014, na Inglaterra, o *National Institute for Health and Care Excellence* publicou uma atualização sobre a modificação dos lípides séricos com o propósito de prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares^a.

As novas diretrizes preconizam condutas que diferem entre si, mas são todas referenciadas no nível de risco absoluto individual, estimado a partir de distintos modelos estatísticos multivariados de predição de risco. A Tabela compara as principais características de cada uma dessas diretrizes. Vários são os aspectos que merecem ser analisados.

Primeiramente, os desfechos para os quais o risco é estimado são diferentes. A simples expansão das possibilidades clínicas para as quais o risco é calculado traz consigo um aumento da probabilidade de que estejam presentes, e isso será sempre traduzido como um maior risco absoluto.

Um segundo aspecto que merece reflexão se refere à relação da idade com os níveis de risco. É sabido que, na medida em que a idade aumenta, aumenta o risco absoluto de manifestação de um caso de doença aterosclerótica; por outro lado, diminui o peso relativo dos outros fatores de risco na composição desse risco absoluto. A idade, por si só, pode selecionar os grupos de maior risco individual. Em relação aos eventos coronarianos e cerebrovasculares, um ponto de corte de 55 anos poderia ser usado para identificar 96% dos futuros casos fatais²³. Em outras palavras, o impacto da diminuição do LDL-colesterol na redução absoluta do risco de um evento aterosclerótico diminui com a idade.

Nas três diretrizes, o risco absoluto é apresentado em estratos graduados como baixo, médio e alto. Porém, tanto as variáveis que compõem as equações quanto os limites entre cada faixa de risco diferem entre as diretrizes. Isso faz com que o risco estimado e, conseqüentemente, a intervenção preconizada para uma mesma pessoa possam ser diferentes conforme a diretriz escolhida.

^a National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2008 [citado 2015 fev 27]. (NICE Guidelines CF67). Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/guidance-lipid-modification-cardiovascular-risk-assessment-and-the-modification-of-blood-lipids-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cardiovascular-disease-pdf>

Tabela. Síntese das principais características das novas diretrizes nacionais e internacionais sobre colesterol e doença aterosclerótica.

	Diretriz			
	V Diretriz da SBC		ACC/AHA Guideline	NICE
País	Brasil		Estados Unidos	Inglaterra
Divulgação	Outubro/2013		Novembro/2013	Setembro/2014
Idade dos indivíduos avaliados	Adultos > 30 anos		Adultos > 20 anos	Adultos > 40 anos
Período ao qual o risco absoluto se refere	10 anos ou ao longo da vida ^a		10 anos ou ao longo da vida ^b	10 anos ^c
Ferramenta de predição de risco	Escore de Risco Global		<i>Pooled Cohort Equations</i>	QRISK 2
Desfechos aos quais o risco se refere	Infarto Agudo do Miocárdio (IAM); Acidente Vascular Encefálico (AVE); Insuficiência Vascular Periférica; ou Insuficiência Cardíaca Congestiva		IAM; Morte por Doença Cardíaca Coronariana; AVE fatal e não fatal	IAM; Morte por Doença Cardíaca Coronariana; AVE fatal e não fatal
Níveis de risco:	Homens	Mulheres		
Alto	≥ 20,0%	> 10,0%	> 7,5%	Não estratifica os níveis de risco ^d
Intermediário	5,0% a 19,0%	5,0% a 10,0%	5,0% a 7,5%	
Baixo	0% a 4,0%	0% a 4,0%	< 5,0%	
Sugestão terapêutica	Antilipemiantes		Estatinas ^f	Estatinas ^f
Metas para o LDL-colesterol anteriores	Baixo risco: < 160 mg/dl ^e		Baixo risco: < 160 mg/dl	Apenas na prevenção secundária
	Médio risco: < 130 mg/dl ^e		Médio risco: < 130 mg/dl	
	Alto risco: < 100 mg/dl ^e		Alto risco: < 100 mg/dl	
Metas para o LDL-colesterol atuais	Baixo risco: meta individualizada		Sem metas	Apenas na prevenção secundária
	Médio risco: < 100 mg/dl ^e			
	Alto risco: < 70 mg/dl ^e			

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; QRISK: QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm

^a Indicado para aqueles com baixo risco em 10 anos e idade > 45 anos.

^b Indicado para aqueles com baixo risco em 10 anos; calculado para um período de 30 anos.

^c Risco também é apresentado para períodos maiores, como variável contínua.

^d Usa 10,0% e 20,0% de risco absoluto como referência para indicação terapêutica.

^e Metas terapêuticas mais rigorosas do que as da IV Diretriz sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Afiune Neto A, Souza AD, Lottenberg AMP, Chacra AP, Faludi AA, Loures-Vale AA, et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(Supl 1:1-19).

^f Intensidade terapêutica maior para riscos maiores.

É comum que os resultados dos ensaios clínicos sejam apresentados aos profissionais em termos de redução do risco relativo. Entretanto, a tomada de decisão requer medidas absolutas, ou seja, a redução absoluta do risco (RRA)¹⁹. Um exemplo pode ser demonstrado se compararmos estratégias de rastreamento que geram uma mesma redução do risco relativo de 20,0% em doenças com diferentes taxas de mortalidade. A primeira doença tem taxa de mortalidade de 5,0% e o rastreamento a reduziria para 4,0% (20,0% de 5,0%). A redução do risco absoluto é de 1,0% (5,0% menos 4,0%) e o número necessário para rastrear¹⁸ é 100 (1 dividido por 1,0% [1/RRA]). Para cada 100 pessoas não rastreadas, cinco morrerão e, para cada 100 pessoas rastreadas, quatro morrerão. Ou seja, a cada 100 rastreadas, é possível salvar uma vida. A segunda doença tem uma taxa de mortalidade menor, de 0,5%, e, sendo assim, o rastreamento reduzirá a mortalidade para 0,4% (20,0% de 0,5%). A redução do risco absoluto é de 0,1% (0,5% menos 0,4%) e o número necessário para rastrear é de 1.000 (1 dividido por 0,1%). Nesse caso, 1.000 pessoas teriam que ser rastreadas para se evitar uma morte¹⁹.

O Estudo de Framingham tem uma longa história na produção de modelos multivariáveis de predição de risco. O uso de tabelas que associam a ocorrência de fatores de risco à determinada pontuação, que irão resultar em um escore total, se origina da observação do

peso que cada fator tem nessas equações. Se, por um lado, o recurso acrescenta facilidade operacional, por outro simplifica demais a natureza multifatorial da doença aterosclerótica e permite perda de informações e de precisão nos resultados. Além disso, a população na qual o estudo se baseia tem composição étnica bastante diferente daquela do restante do mundo e, especialmente, do Brasil²².

A validade do uso desses escores de risco também pode ser questionada. A assimilação de um modelo preditivo para a prática clínica exige a realização anterior de quatro avaliações distintas. Primeiramente, identificação das variáveis que irão compor o modelo. Em seguida, validação da ferramenta na população onde foi gerada, quando se investiga sua capacidade discriminatória de doentes e não doentes. Posteriormente, validação em populações externas, ou calibração, quando se compara riscos calculados com riscos observados. E, por fim, análise do impacto da utilização da ferramenta na prática clínica propriamente dita¹. No caso da diretriz norte-americana, se por um lado houve a preocupação de preconizar apenas condutas já avaliadas em ensaios clínicos randomizados, por outro não foi aplicado o mesmo critério na seleção do modelo de predição de risco. De fato, a aplicação da *Pooled Cohort Equation* na população do *Women's Health Initiative*, *Women's Health Study* e do *Physician's Health Study* indicou superestimação dos riscos cardiovasculares, que chegou a mais de 150,0%¹⁷.

Essas diretrizes não são protocolos de tratamento de dislipidemias ou de aterosclerose, mas de prevenção de eventos isquêmicos, decorrentes de fenômenos aterotrombóticos, a partir do controle dos níveis séricos de colesterol. Assim, é pertinente retornarmos à base conceitual da medicina preventiva que foi sistematizada por Leavell e Clark⁸. O modelo de história natural proposto pelos autores apresenta o processo de adoecimento em fases de evolução. Inicialmente, existe uma fase de susceptibilidade, quando acontece a exposição aos riscos e a indução das doenças. A seguir, tem início a doença, mas ainda sem manifestação de sinais ou sintomas, em uma fase chamada subclínica, ou período de latência. A etapa seguinte é a de doença sintomática, também chamada de fase clínica. A ideia de pré-doença teve origem na oncologia do início do século XX⁹. O termo pré-diabetes apareceu na literatura médica por volta de 1940⁶; já pré-hipertensão é um termo mais recente, introduzido em 2003⁷. Assim, a fase de pré-doença antecede a fase de doença – subclínica inclusive. Ou seja, diz respeito a eventos que acontecem ainda no período de indução.

Uma pré-doença nem sempre evolui para a fase seguinte. Dentre os portadores de pré-hipertensão arterial, 20,0% a 30,0% normalizam seus níveis tensionais com o passar do tempo, sem que tenham se submetido a qualquer intervenção. Da mesma forma, níveis de glicemia de jejum entre 100 mg/dl e 110 mg/dl, conceitualmente um estado de pré-diabetes, quando acompanhados por até 20 anos não apresentaram risco maior do que o dos indivíduos com glicemia normal para o desenvolvimento tanto de retinopatia, nefropatia ou neuropatia quanto para a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores⁷.

A aterosclerose subclínica compreende estados que vão desde as reações iniciais à exposição aos riscos, especialmente a disfunção endotelial, até a existência de placas ateromatosas calcificadas, inflamadas e instáveis (Figura). É da lógica epidemiológica observar que, em uma cadeia causal, quanto mais distal estiver a exposição, menor será sua força de associação com o desfecho². Ou seja, a força de associação entre a exposição à hipercolesterolemia e o infarto agudo do miocárdio deve ser menor do que aquela observada entre a placa ateromatosa calcificada e infarto.

Sendo assim, uma questão se impõe: em que momento da história natural da aterosclerose, a detecção de anormalidades diminuirá a probabilidade de doença avançada ou morte? Se o diagnóstico precoce de doença em fase clínica é sempre desejado, não podemos afirmar o mesmo quanto às fases anteriores da doença aterosclerótica – pelo menos até que ensaios clínicos randomizados avaliem o impacto da intervenção terapêutica a partir do rastreamento de cada uma dessas etapas de encadeamento fisiopatológico e comprovem a efetividade dessa estratégia.

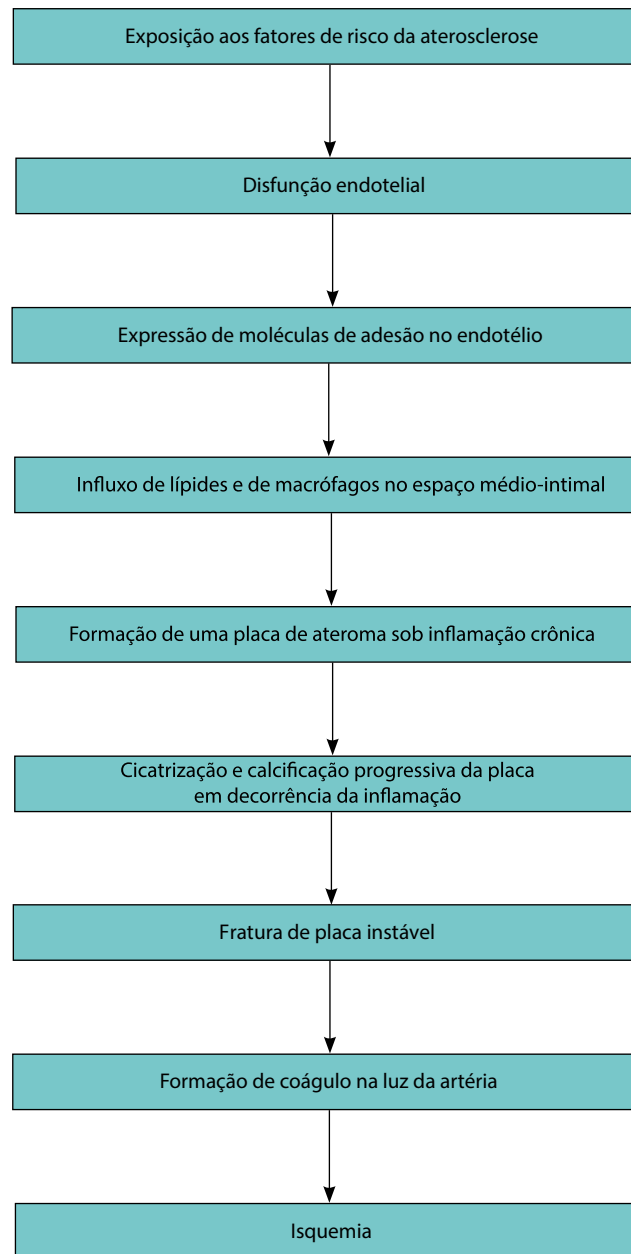


Figura. Sequência de eventos na fisiopatologia da doença cardiovascular aterosclerótica.

Existem duas estratégias diferentes de prevenção: a modificação dos riscos populacionais e a modificação dos riscos individuais. A primeira decorre da observação de que a variabilidade de determinada característica dentro de uma mesma população – o colesterol sérico, por exemplo – tende a formar uma distribuição contínua unimodal¹⁴. A estratégia populacional de prevenção tem por objetivo o deslocamento de toda essa distribuição de frequência de risco em uma direção favorável. Para tanto, é necessário impor intervenções que modifiquem o comportamento de toda a sociedade. É uma estratégia de alcance mais longo na cadeia causal e de efeito mais duradouro¹⁹.

A estratégia de prevenção que foca o alto risco individual interfere com uma parte menor da população total e oferece intervenções com boa relação custo-efetividade. É de alcance restrito, visto que não modifica comportamentos nem estruturas sociais injustas. Tem efeito paliativo, local e temporário e pouca capacidade de redução da carga populacional de doença¹⁹.

O rastreamento é uma estratégia de prevenção que busca por doentes em uma subpopulação com alto risco individual, assintomática, para que se imponha tratamento que modifique a história natural da doença¹⁶. As diretrizes em questão partem desse procedimento, mas, uma vez

estratificado o risco, logo já é proposto tratamento. Ora, faltam duas etapas nesse processo, que é a realização dos testes de rastreio e de diagnóstico. Quando propõem tratamento para todo o grupo de alto risco, inevitavelmente aumentam a ocorrência de falsos positivos e de sobrediagnóstico.

A literatura médica tem modificado os limites que definem importantes doenças relacionadas à aterosclerose, com grande impacto no cálculo de suas prevalências. Nos Estados Unidos, a diminuição nas exigências em relação ao colesterol sérico total, de 240 mg/dl para 200 mg/dl, somou mais 42.647.000 pessoas ao grupo de doentes (+86,0%). Para cada 100 pessoas diagnosticadas com dislipidemia a partir dos novos limites, 78 jamais evoluirão para doença em fase clínica. O diagnóstico e o tratamento deste grupo populacional são chamados, respectivamente, de *overdiagnosis* e *overtreatment* – ou sobrediagnóstico e sobretratamento²⁴.

Mas não é possível diferenciar os indivíduos cuja situação clínica atingirá significância clínica daqueles que nunca cruzarão esse horizonte. É possível perceber a existência de sobrediagnóstico pela comparação entre a incidência de doença clínica entre populações rastreada e não rastreada; pela identificação de doença subclínica durante estudos de necropsias; e pelo fato de que há aplicação de modelos preditivos mal calibrados que superestimam morbimortalidade²⁴.

O uso excessivo de alguns testes de rastreamento e diagnóstico é um importante componente do custo na atenção à saúde nos Estados Unidos – mais de US\$2.2 trilhões em 2008. O *American College of Physician* tem participado do esforço de diferenciar o valor de uma intervenção a partir da identificação de seus riscos, seus custos e seus benefícios¹⁵. Mais de US\$200 bilhões podem estar sendo desperdiçados anualmente, nos Estados Unidos, com tratamentos desnecessários¹³, onde erros médicos preveníveis, cometidos em ambiente hospitalar, são hoje a sexta maior causa de morte²¹.

É imperativo que no Brasil também façamos o debate sobre os excessos que estão sendo cometidos na abordagem ao indivíduo assintomático, em nome da prevenção, por se acreditar que quanto mais precoce o diagnóstico, tanto melhor.

REFERÊNCIAS

1. Adams ST, Leveson SH. Clinical prediction rules. *BMJ*. 2012;344:d8312. DOI:10.1136/bmj.d8312
2. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. Basic epidemiology. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2006.
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61682-2
4. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R et al. ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology. 2013. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/> DOI:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98/-/DC1
5. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475-82. DOI:10.1136/bmj.39609.449676.25
6. Jackson WP, Woolf N. The natural history of prediabetes. *N Engl J Med*. 1956;255(25):1183-5. DOI:10.1056/NEJM195612202552504
7. Kaplan RM, Ong M. Rationale and public health implications of changing CHD risk factor definitions. *Annu Rev Public Health*. 2007;28(1):321-44. DOI:10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144141
8. Leavell HR, Clark EG. Medicina preventiva. São Paulo (SP): McGraw-Hill do Brasil; 1976.
9. Levin I. Changes in tissue surrounding a growing tumor and the significance of the precancerous state. *J Exp Med*. 1912;16(2):149-54. DOI:10.1084/jem.16.2.149

10. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61766-8
11. Lotufo PA. Mortalidade pela doença cerebrovascular no Brasil. *Rev Bras Hipertens*. 2000;4:387-91.
12. Lotufo PA. O escore de risco de Framingham para as doenças cardiovasculares. *Rev Med Sao Paulo*. 2008;87(4):232-7.
13. Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ*. 2012;344:e3502. DOI:10.1136/bmj.e3502
14. Pickering GW. High blood pressure. London: Churchill Press; 1968.
15. Qaseem A, Alguire P, Dallas P, Feinberg LE, Fitzgerald FT, Horwitch C, et al. Appropriate use of screening and diagnostic tests to foster high-value, cost-conscious care. *Ann Intern Med*. 2012;156:147-9.
16. Raffle AE, Gray JAM. Screening : evidence and practice. Oxford: Oxford University Press; 2007. Chapter 4, Measuring what screening does; p.85-126.
17. Raymond C, Cho L, Rocco M, Hazen SL. New cholesterol guidelines: worth the wait?. *Cleveland Clinic J Med*. 2014;81(1):11-9. DOI:10.3949/ccjm.81a.13161.
18. Rembold CM. Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *BMJ*. 1998;317(7154):307-12. DOI:10.1136/bmj.317.7154.307
19. Rose G. The strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford University Press; 1992.
20. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60135-9
21. Starfield B, Hyde J, Gervas J, Heath I. The concept of prevention: a good idea gone astray? *J Epidemiol Community Health*. 2008;62(7):580-3. DOI:10.1136/jech.2007.071027
22. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham Study risk score functions. *Stat Med*. 2004;23(10):1631-60. DOI:10.1002/sim.1742
23. Wald NJ, Law MR. Screening for future coronary heart disease. Chapter 41. In *Coronary heart disease: from aetiology to public health*. Oxford: Oxford University Press; 2005. p.706-13.
24. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health. Massachusetts: Beacon Press Books; 2011.
25. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 supl 1):1-30. DOI:10.5935/abc.2013S010

Contribuição dos Autores: Concepção e planejamento do estudo e elaboração do artigo: LETM. Concepção do manuscrito, supervisão do trabalho e revisão do manuscrito: EF. Ambos os autores aprovaram a versão final do artigo e assumem responsabilidade pública pelo seu conteúdo.

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.