

CONSENSOS E CONTROVÉRSIAS NA DAC CRÔNICA

A NOVA META: REGRESSÃO DA PLACA

Emilio H. Moriguchi¹
José Luiz da Costa Vieira²

¹Professor de Pós-Graduação em Medicina, Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Professor de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da UNISINOS e Chefe do Centro de Geriatria e Gerontologia do Hospital Moinhos de Vento

²Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Instituto de Cardiologia, Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Endereço para correspondência:

Av. Carlos Gomes, 1000, Conj. 401
Porto Alegre, RS (CEP.: 90480-001)

Telefone: +51-3022-5805; FAX: +51-3061-2588

E-Mail: moriguch@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A decisão sobre as metas dos níveis de lipídeos e de lipoproteínas a serem atingidas no tratamento farmacológico da dislipidemia é um dilema freqüente na prática clínica. Apesar do papel estabelecido das dislipidemias na patogênese da aterosclerose e da doença arterial coronariana com o benefício de seu tratamento tendo sido amplamente demonstrado em estudos observacionais e experimentais, ainda há indecisão freqüente entre os clínicos em relação às metas a serem atingidas na abordagem medicamentosa. No entanto, resultados de estudos recentemente concluídos nos fornecem informações importantes que podem nortear a decisão clínica nesta área.

Após os resultados dos estudos HPS¹, PROSPER², REVERSAL³, PROVE-IT⁴, TNT⁵ e ASCOT-LLA⁶, o Programa Nacional de Educação do Colesterol III (NCEP III)⁷, assim como o Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁸, atualizaram as diretrizes para a intervenção lipídica em pacientes de alto risco:

- Foi introduzido um nível desejável mais agressivo, porém opcional, de LDL-C < 70 mg/dL em pacientes de *risco muito alto*, mantendo a meta de 100 mg/dL para os de alto risco.

- Confirmou-se o benefício de redução dos níveis de LDL-C com estatinas em idosos de 70 a 80 anos com doença cardiovascular estabelecida ou sob risco muito elevado, uma vez que a redução de risco absoluta foi tão significativa nesse grupo quanto nos demais e os idosos toleraram bem o uso das estatinas (HPS¹ e PROSPER²).

- Os pacientes identificados como de *risco muito alto* são um subgrupo dos indivíduos de alto risco, caracterizados por apresentar DAC associada a um ou mais fatores de risco de difícil correção ou que não consegue ser eliminado; à presença de múltiplos fatores de risco da síndrome metabólica, particularmente quando os triglicérides forem > 200 mg/dL e/ou o HDL-C < 40 mg/dL ou à presença de síndrome coronária aguda.

A NOVA META E REGRESSÃO DA PLACA ATEROSCLERÓTICA

Na verdade, a nova meta estabelecida de níveis de LDL-C < 70 mg/dL, em pacientes de *risco muito alto*, tem a sua fundamentação nos resultados de estudos clínicos de intervenção^{4,5} (Figura 1), mas também tem o sua base em estudos angiográficos⁹ que sugeriam que seria necessário atingir níveis de LDL-C < 70 mg/dL para se obter a parada de progressão (Figura 2) e, níveis mais

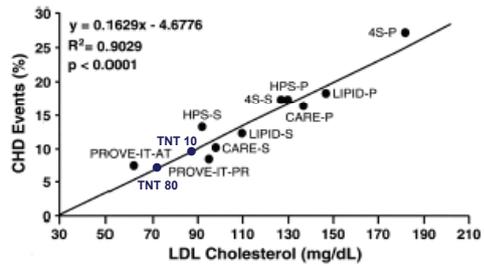
baixos, para se obter uma regressão da placa aterosclerótica¹⁰ (Figura 3). Desse modo, a nova meta de LDL-C está embasada em estudos de intervenção que avaliaram o seu impacto sobre eventos clínicos e sobre a placa aterosclerótica.

Recentemente, uma meta-análise de estudos clínicos randomizados, tanto angiográficos como de eventos clínicos,¹¹ sugeriu que estes benefícios, tanto clínicos como angiográficos, não seriam relacionados somente aos níveis de LDL-C atingidos, mas também dos níveis atingidos de HDL-C. Esta meta-análise avaliou 29 estudos clínicos ou angiográficos randomizados, selecionou somente estudos clínicos prospectivos e controlados com placebo, tabulando os resultados das diferenças nos níveis de LDL-C, HDL-C e triglicérides, juntamente com as diferenças nas taxas de eventos ou de mudanças angiográficas, comparando os grupos placebo e tratamento ativo. As intervenções foram separadas em 7 grupos de intervenção: estatinas, fibratos, resinas, ácido nicotínico e as combinações possíveis entre os mesmos. A média das diferenças no grupo intervenção, corrigidas contra o grupo placebo, foi classificada conforme o tipo de intervenção, com a análise sendo realizada, tanto para estudos de eventos como para estudos angiográficos, contra as mudanças nos níveis de mudanças de LDL-C, HDL-C ou triglicérides, isolados ou em conjunto, para se determinar o que realmente tem maior impacto sobre eventos ou sobre as mudanças angiográficas.

Essa meta-análise mostrou que, muito mais que níveis isolados de LDL-C atingidos com o tratamento, independente do tipo da intervenção, a redução de eventos (Figura 4) e o impacto sobre os parâmetros angiográficos (Figura 5) têm uma predição mais acurada quando se leva em consideração conjuntamente a variação percentual dos níveis de HDL-C menos a variação percentual dos níveis de LDL-C do grupo intervenção em relação ao grupo controle.

A terapia ideal deve visar atingir o máximo de benefício com mínimo de malefícios, buscando atingir metas estabelecidas embasadas em evidências, que, com as intervenções atualmente disponíveis, são mais viáveis de serem alcançadas. Enquanto atualmente levamos em consideração somente os níveis de LDL-C para estabelecer as metas de nossa intervenção, a tendência é que, em breve, também coloquemos na equação os níveis de HDL-C a serem atingidos, o que poderá levar a uma melhor escolha do tipo de intervenção que beneficiariam os nossos pacientes de uma forma mais integral e completa.

Metas de LDL atingidas e ↓ de eventos



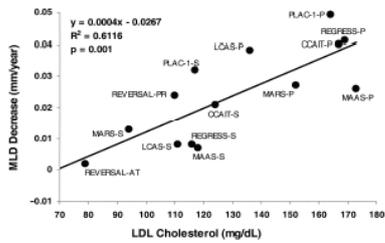
Modificado de: O'Keefe J. JACC 2004;43:2142-6

Meta-analysis: Clinical Event Rates & Drugs

- Placebo (6)
- Fibrates (5)
- Statins (13)
- Statin+Resin (1)
- Niacin (1)
- Niacin Combos (5)
- Ileal Bypass (1)
- Statins (HLo-2)
- Resin (1)

25

Statin Trials of Coronary Atherosclerosis



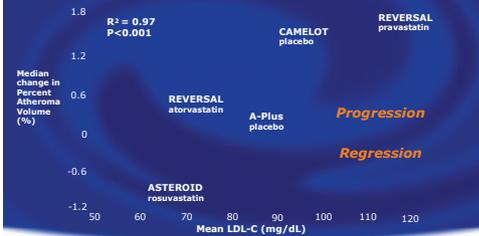
O'Keefe J. JACC 2004;43:2142-6

Meta-analysis: Angiographic Effects of Lipid Drugs

- Placebo (6)
- Fibrates (1)
- Statins (6)
- Statin+Resin (1)
- Niacin Combos (4)

24

Relationship between LDL-C levels and change in percent atheroma volume for several IVUS trials



Ref: Nissen S et al. JAMA 2005; 293: 840-8. Reprint sheet of point

GALAXY
 ASTEROID

Referências Bibliográficas

1. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
2. Shepherd J, Blauw G, Murphy M, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-30.
3. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1071-80.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2004; 350:1495-504.
5. Waters D, Guyton J, Herrington D, et al. Treating to new targets (TNT) study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yields incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004; 93:154-8.
6. Sever P, Dahlof B, Poulte N, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
7. Grundy S, Cleeman J, Merz C, et al. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39.
8. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2007; 88(1): 2-19.
9. O'Keefe JH, Jr., Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2142-6.
10. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
11. Brown BG, Stukovsky KH, Zhao XQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:631-6.