

Redução de risco de eventos cardiovasculares hipolipemiantes: racional para o seu uso e efeitos da terapia agressiva na progressão da aterosclerose

Evandro Tinoco Mesquita

Universidade Federal Fluminense, Hospital Pró-Cardíaco

Palavras-chave: Doença aterosclerótica coronariana, Terapêutica, Morbimortalidade

Resumo

As vastatinas constituem um grupo de medicamentos capazes de reduzir as lipoproteínas aterogênicas e a morbimortalidade cardiovascular. Nesse artigo são discutidas as bases científicas que apontam para um novo paradigma terapêutico em relação ao uso das vastatinas: os efeitos da terapia agressiva na progressão da aterosclerose coronariana e na redução de eventos cardiovasculares. Os estudos REVERSAL e PROVE-IT, publicados em março de 2004, representam as melhores evidências científicas disponíveis nessa área. Eles avaliaram os efeitos da terapêutica agressiva com as vastatinas sobre a redução do LDL-colesterol nos modelos agudo e crônico da doença aterosclerótica coronariana.

Introdução

Cenário Clínico

Um residente consulta o seu preceptor na unidade de dor torácica sobre o emprego ou não de vastatina em um paciente na fase aguda do infarto agudo do miocárdio (IAM). O nível plasmático do LDL-colesterol medido na admissão era de 108mg/dl.

Diferentes ensaios clínicos randomizados (ECR), envolvendo milhares de pacientes, documentam o definitivo impacto da terapia hipolipemiante com inibidores 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A

(HMG-CoA) redutase (vastatinas), reduzindo o risco de morte e eventos cardiovasculares, dentro de uma ampla variação dos níveis do colesterol e na presença ou na ausência de doença aterosclerótica coronariana^{1,2,3}. As doses usadas nos ECR promoveram reduções dos valores de LDL-colesterol entre 25% e 30%, embasando desta forma as atuais diretrizes das sociedades americana e européia no sentido de se reduzir o LDL-colesterol para valores inferiores a 100mg/dl nos casos de prevenção secundária^{4,5}.

A doença vascular aterosclerótica deve ser entendida como um complexo processo fisiopatológico, em que a inflamação crônica vascular se associa com ciclos de agudização da inflamação e de acentuação do estado pró-trombótico. Evidências laboratoriais, experimentais e clínicas apontam para o efeito antiinflamatório das vastatinas, como capazes de explicar os benefícios observados, independente da redução dos níveis de colesterol – efeito pleiotrópico das vastatinas⁶.

Recentemente, dois importantes estudos - o REVERSAL e o PROVE-IT.-confirmam o papel do uso agressivo das vastatinas, objetivando a interrupção da progressão da aterosclerose coronariana e, no PROVE-IT, a redução de eventos cardiovasculares pós-episódio de síndrome coronariana aguda^{6,7}. Os potenciais riscos decorrentes do uso de doses elevadas de vastatina têm sido progressivamente dissipados através da demonstração da segurança dessas drogas em estudos clínicos, envolvendo milhares de pacientes. É importante, no entanto, estar alerta, frente às possíveis interações medicamentosas que podem surgir nos pacientes da prática clínica, que diferem

daqueles dos ensaios clínicos³. Este artigo coloca em discussão esse novo paradigma: a intervenção intensiva com as vastatinas, modificando os níveis das lipoproteínas aterogênicas e o ambiente inflamatório presente na doença aterosclerótica coronariana.

Estudo REVERSAL – o modelo crônico

Nissen et al. elaboraram o estudo REVERSAL, do tipo mecanicista, avaliando pela ultra-sonografia intravascular a progressão da placa aterosclerótica (desfecho substituto) em resposta a dois diferentes regimes de vastatinas: o regime de doses usuais de pravastatina (40mg/dia) e o de altas doses de atorvastatina (80mg/dia) em portadores de angina estável⁶. Portanto, não foram avaliados nesse estudo desfechos clínicos robustos para angina estável tais como: IAM, angina instável refratária, morte cardiovascular ou acidente vascular encefálico (AVE).

Os principais resultados após 18 meses de seguimento foram o da redução dos níveis basais médios de LDL-colesterol de 150mg/dl para 110mg/dl no grupo da pravastatina e para 79mg/dl no grupo da atorvastatina. A proteína-C titulada diminuiu 5,2% com a pravastatina e 36,4% com a atorvastatina⁶.

A redução da progressão do ateroma, demonstrada pelo percentual de variação do seu volume, avaliado pela ultra-sonografia intravascular, foi maior no grupo da atorvastatina (tratamento agressivo). A progressão do ateroma não ocorreu no grupo da atorvastatina em comparação com os valores basais e aumentou 2,7% no grupo da pravastatina. Não foi possível explicar todas as diferenças observadas apenas pela redução dos níveis de LDL-colesterol, sugerindo um efeito adicional sobre a inflamação vascular^{6,8}.

Estudo PROVE-IT – o modelo agudo

O estudo Pravastatina or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT) teve como objetivo a comparação dos efeitos de dois diferentes regimes terapêuticos de vastatinas sobre eventos clínicos, utilizando duas vastatinas com posologias diferentes⁷. A atorvastatina (80mg) e a pravastatina (40mg) foram comparadas de maneira randomizada e duplo-cega em 4162 pacientes com síndromes coronarianas agudas, seguidos durante 2 anos. Esse estudo teve como objetivo principal avaliar os desfechos combinados de morte, IAM, angina instável necessitando reinternação, revascularização após 30 dias de randomização e AVE.

O estudo foi desenhado para estabelecer a não-inferioridade da pravastatina comparada com a atorvastatina em relação ao desencadeamento dos eventos combinados. O valor médio do LDL-colesterol durante o tratamento foi de 95mg/dl para o grupo de tratamento com as doses usuais de pravastatina e 62mg/dl com o regime de altas doses de atorvastatina ($p < 0,001$). O benefício da atorvastatina foi observado presente já nos primeiros trinta dias e ocasionou redução de 16% do risco de surgimento de eventos cardiovasculares⁷.

Confrontando os Estudos REVERSAL e PROVE-IT

Os cenários clínicos nesses estudos são diferentes em relação ao estágio crônico (REVERSAL) e o agudo (PROVE-IT), em relação à inflamação sistêmica vascular e provavelmente ao estado pró-trombótico. O potencial de atuar agressivamente, reduzindo a progressão ou regredindo a placa aterosclerótica quando se usa uma dose elevada de vastatina, visa a promover maior redução do colesterol plasmático (LDL) e atuar precocemente sobre a inflamação (Quadro1). Assim, estas modificações poderiam levar à redução dos eventos clínicos a partir da mudança das respostas fisiopatológicas que determinam o fenômeno da placa vulnerável^{7,8,9}.

Aplicabilidade Clínica

As bases racionais que embasam a resposta frente ao questionamento do colega médico residente mudaram após a publicação do estudo PROVE-IT. Adicionar uma vastatina, no momento da alta hospitalar, como estratégia para a prevenção secundária, não contribuiria apenas para aumentar a complacência ao medicamento a longo prazo. Os dados do estudo PROVE-IT vão além, apontando no sentido de que pacientes admitidos com síndromes coronarianas agudas podem ser beneficiar com a redução precoce e intensa dos níveis de LDL-colesterol.

Atualmente, não é possível estabelecer definitivamente que a atorvastatina seja superior à pravastatina, uma vez que foram comparados regimes terapêuticos com diferentes doses. Todas as vastatinas produzem redução dos níveis de LDL, porém a magnitude do efeito desta redução, proporcionada pelo aumento da dose, é variável. Uma meta-análise dos estudos que utilizaram 80mg de pravastatina demonstrou efeito adicional de apenas 4% sobre a redução do LDL-colesterol. A atorvastatina é, entre as vastatinas disponíveis no

Quadro 1
Principais Resultados dos Estudos REVERSAL e PROVE-IT

	REVERSAL	PROVE-IT
Número de pacientes	654	4162
Cenário Clínico	Angina Estável	Síndromes Isquêmicas Agudas
Tipo de Estudo	Mecanicista	Desfechos clínicos robustos
Tempo de seguimento	18 meses	24 meses
LDL-colesterol basal (mg/dl)	150	106
Grupo da atorvastatina	79	62
Percentual de redução	46	42
Grupo da pravastatina (mg/dl)	110	95
Percentual de redução	26	10
Proteína-C titulada ultra-sensível		
Basal	2,9	12,3
Grupo da atorvastatina (mg/l)	1,8	1,3
Percentual de redução	36	89
Grupo da pravastatina (mg/l)	2,9	2,1
Percentual de redução	5	83

mercado farmacêutico, a que promove a mais intensa redução do LDL-colesterol⁷.

No estudo PROVE-IT, ficou bem caracterizado que quando se alcançava uma redução mais intensa dos níveis basais de LDL-colesterol isto resultava em uma diminuição de 16% do risco de mortalidade cardiovascular. Portanto, é possível que se esteja avançando ao incorporar esta abordagem agressiva no manejo da hipercolesterolemia nos pacientes com síndromes coronarianas agudas. Desta forma, recomenda-se que estes pacientes devam ser liberados com a prescrição de vastatina para a prevenção secundária da doença coronariana, objetivando aumentar a complacência ao medicamento e também modificar os eventos de maneira prematura, presente nos primeiros dois anos⁷.

Por outro lado, em relação ao tratamento agressivo com a atorvastatina no contexto da doença aterosclerótica crônica, ainda não se têm informações definitivas publicadas sobre o real impacto com desfechos clínicos cardiovasculares robustos, para se indicar amplamente a redução mais agressiva do LDL-colesterol. Os dados do estudo REVERSAL, com o emprego da ultrasonografia intracoronariana, são promissores e concordantes com esta hipótese. Porém, dentro da prática clínica baseada em evidências, os achados desse estudo mecanicista representam a melhor evidência atualmente disponível, devendo ser o paciente informado e participante da decisão, pois se carecem de dados sobre desfechos clínicos dessa nova estratégia de redução agressiva dos níveis de LDL-colesterol^{10,11}.

Novas Evidências e Tendências

Estudo EASE

Em março de 2004, foi apresentado no Congresso do American College of Cardiology (ACC) o estudo *Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness* (EASE). Este estudo demonstrou que o efeito da co-administração do ezetimibe associado à terapia com a vastatina foi capaz de promover maiores reduções dos níveis do LDL-colesterol, quando comparado à terapêutica isolada com vastatinas. O alcance dos níveis de LDL-colesterol recomendados pelo NCEP III foi maior entre os pacientes tratados com esta combinação. Esse estudo randomizado, ainda não publicado, avaliou 3030 pacientes e também demonstrou segurança e boa tolerância com esta associação. Além dos efeitos sobre a redução do LDL-colesterol, houve significante melhora do perfil de outras lipoproteínas, incluindo triglicerídeos, HDL-colesterol e da apolipoproteína-B com o regime de combinação de medicamentos redutores de colesterol¹².

Estudo ALLIANCE

O estudo *Agressive Lipid Lowering to Alleviate New Cardiovascular Endpoints* (ALLIANCE), também apresentado no Congresso do ACC, demonstrou o impacto da terapêutica agressiva da redução do LDL-colesterol com a atorvastatina, em pacientes representativos da prática clínica. O ALLIANCE randomizou 2442 portadores de doença coronariana para tratamento usual com diversas vastatinas, dieta

e mudanças de hábitos de vida e comparou com a utilização da atorvastatina na dose máxima de 80mg/dia. O objetivo primário foi avaliar os desfechos combinados – mortalidade cardiovascular, IAM não-fatal, parada cardíaca ressuscitada, revascularização miocárdica e angina instável necessitando hospitalização. O estudo demonstrou no grupo atorvastatina uma redução de 17% de eventos comparados com o grupo de tratamento usual ($p=0,02$). Valores de LDL-colesterol abaixo de 100mg/dl foram observados em 72% no grupo da atorvastatina e em 40% no grupo de tratamento usual. As curvas de eventos começaram a se diferenciar após o primeiro ano. A incidência de eventos adversos graves foi igual em ambos os grupos¹².

Conclusões

As vastatinas são atualmente o mais freqüente medicamento prescrito nos Estados Unidos da América. A ampliação do espectro de recomendação deste tratamento de forma agressiva e precoce nas síndromes coronarianas agudas poderá aumentar ainda mais os custos associados à terapêutica com estes fármacos. Portanto, a análise farmacoeconômica é fundamental para auxiliar a incorporação dessas novas indicações para os profissionais de saúde, responsáveis pela gestão de saúde loco-regional e nacional.

Por outro lado, o cardiologista deve procurar balizar suas condutas nas melhores evidências disponíveis, balanceando suas decisões de acordo com a autonomia do paciente e da sua experiência clínica. A individualização destas decisões é um ponto fundamental na prática clínica, pois muitas vezes os pacientes diferem daqueles dos ensaios clínicos em relação à gravidade da doença, presença de comorbidades e da concomitância de medicamentos em uso (risco de interações medicamentosas), sendo importante o desenvolvimento de estudos que avaliam a efetividade clínica.

Referências bibliográficas

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;334:1383-389.
2. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-357.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-497.
5. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease and Prevention in Clinical Practice. *Atherosclerosis* 2003;171:145-55.
6. 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.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins following acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
8. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003;24:225-48.
9. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-36.
10. Topol EJ. Intensive statin therapy – a sea change in cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2004;350:1562-564.
11. Kent SM, Coyle LC, Flaherty PJ, Mark-Wood TT, Taylor AJ. Marked low-density lipoprotein cholesterol reduction below current National Cholesterol Education Program targets provides the greatest reduction in carotid atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2004;27:17-21.
12. Alliance: Aggressive LDL Lowering in “Real World” setting provides clinical benefit over usual care. *Heartwire. Atherosclerosis*. Disponível em: <<http://www.theheart.org>> Acesso em março 2004.