

Ensaio Clínicos Recentes em Dislipidemia: lições do ASCOT-LLA, ALLHAT-LLP e HPS

Roberto Bassan

Clínica São Vicente - RJ

Palavras-chave: Dislipidemia, Doença aterosclerótica, Doença arterial coronariana, Fatores de risco, Prevenção

Resumo

As diretrizes atuais sobre o tratamento das dislipidemias para a prevenção primária e a secundária da doença arterial coronariana estipulam patamares variáveis de valor sérico de LDL colesterol, de acordo com o risco de doença, para a utilização de terapêutica farmacológica. Assim, pacientes sem evidência de doença arteriosclerótica, com até um fator de risco e LDL ≥ 190 mg/dL, devem iniciar o uso de hipolipemiante. Para aqueles com dois ou mais fatores de risco, e risco de doença $< 10\%$ em 10 anos, o tratamento deve ser iniciado se LDL ≥ 160 mg/dL, enquanto aqueles com risco de doença entre 10% e 20% em 10 anos recebem tratamento se LDL ≥ 130 mg/dL. Pacientes com risco de doença $> 20\%$ em 10 anos, pacientes com diabetes, pacientes com doença arteriosclerótica e pacientes com doença coronariana recebem tratamento se LDL ≥ 130 mg/dL. Os níveis-alvo séricos de LDL a serem alcançados nestes 3 grupos de pacientes com o tratamento são < 160 mg/dL, < 130 mg/dL e < 100 mg/dL, respectivamente. O estudo HPS demonstrou que, em pacientes com doença arteriosclerótica conhecida, mesmo quando o nível de LDL estiver menor que 100 mg/dL, o uso de sinvastatina produz benefício na redução de eventos, sugerindo irrelevância de valor sérico do LDL na tomada de decisão do uso de estatina na prevenção secundária. O estudo ASCOT-LLA demonstrou importante redução de eventos

cardiovasculares com o uso de atorvastatina na prevenção primária de indivíduos de baixo risco e LDL ≤ 130 mg/dL, sugerindo uma mudança no patamar lipídico para o uso de estatina e nível-alvo do LDL a ser alcançado. O estudo ALLHAT-LLT, com seu resultado negativo do uso da pravastatina para a prevenção primária em indivíduos de médio risco e para a prevenção secundária, lança uma dúvida sobre o efeito de classe das estatinas em relação aos vieses metodológicos dos estudos clínicos. A análise cuidadosa e criteriosa dos ensaios clínicos continua a ser o grande desafio para a transposição de seus resultados para a elaboração das diretrizes e para a prática médica no mundo real.

Introdução

Diversos ensaios clínicos realizados na última década, envolvendo um grande número de pacientes, estabeleceram definitivamente o importante papel exercido pelos inibidores de 3-hidroxi 3-metilglutaril coenzima A redutase – conhecidos genericamente como estatinas – no tratamento das dislipidemias, e, principalmente, na prevenção primária e na secundária da doença aterosclerótica¹⁻⁵. Redução significativa de eventos cardiovasculares, notadamente morte, infarto agudo do miocárdio, necessidade de revascularização miocárdica e acidente vascular encefálico têm sido observados em pacientes randomizados para o uso de estatinas nos mais variados níveis séricos de colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL e com os mais variados níveis de risco para eventos cardiovasculares. Estes estudos intervencionistas

demonstraram impacto significativo já nos primeiros anos de uso das estatinas, não só na prevenção secundária – mesmo naqueles indivíduos com colesterolemia em níveis abaixo da média – mas também na prevenção primária. Deste modo, estas drogas hipolipemiantes têm sido recomendadas nas diversas diretrizes não só para o tratamento da hipercolesterolemia e prevenção primária da doença coronariana em pacientes considerados de alto risco, mas também para a prevenção secundária em pacientes com colesterolemia em níveis medianos.

O que mostram os recentes estudos

Nos últimos 2 anos foram publicados três importantes estudos do uso das estatinas na prevenção primária e na secundária da doença coronariana que causou algum impacto nos conceitos atuais sobre a utilização dessas drogas.

O estudo HPS testou a hipótese de que a sinvastatina na dose de 40mg/dia reduziria a morbimortalidade cardiovascular em pacientes de ambos os sexos considerados de alto risco (por já serem portadores de doença coronariana, doença cerebrovascular, doença vascular periférica, diabetes ou hipertensão arterial sob tratamento) e que apresentavam colesterol total sérico >135mg/dL⁶. De forma randomizada e duplo-cega, a sinvastatina foi utilizada em 10269 pacientes (sendo que a maioria se manteve na dose-alvo de 40mg/dia nos 5 anos de seguimento) e 10267 utilizaram placebo. Os pacientes em uso de sinvastatina, como era de se esperar, apresentaram maiores reduções dos níveis médios de colesterol LDL do que os que usaram placebo: diferença de $37 \pm 0,8$ mg/dL.

Em relação à ocorrência de eventos cardiovasculares, houve uma redução significativa de $17\% \pm 4,4\%$ na taxa de mortalidade cardiovascular (sinvastatina = $7,7\%$, placebo = $9,2\%$, $2p < 0,0002$), cuja importância clínica também pode ser aferida pelo NNT (número de pacientes necessários para tratar) igual a 67. A análise do chamado evento cardiovascular composto (morte, infarto agudo do miocárdio, necessidade de revascularização miocárdica e acidente vascular encefálico) demonstrou uma redução de risco de 24% com a sinvastatina em relação ao placebo ($19,9\%$ e $25,4\%$, respectivamente, $2p < 0,00001$), com um NNT=18. O efeito benéfico da sinvastatina foi independente do nível sérico do colesterol total e do colesterol LDL (mesmo naqueles com LDL <100mg/dL) assim como da existência prévia ou não de doença coronariana.

Outro dado extremamente importante do HPS – reproduzindo resultados de outros estudos – foi que a redução de eventos cardiovasculares com a utilização da sinvastatina começou a ser observada já a partir do primeiro ano do início de sua utilização, apresentando as curvas de Kaplan-Mayer uma progressiva divergência a partir daí.

Por fim, o HPS não mostrou qualquer benefício com o uso associado da vitamina E (600mg/dia), vitamina C (250mg/dia) ou betacaroteno (20mg/dia), confirmando os resultados dos estudos GISSI e HOPE.

O estudo ALLHAT-LLT, subestudo do ensaio clínico ALLHAT para tratamento da hipertensão arterial, testou a hipótese de que a pravastatina na dose de 40mg/dia reduziria a mortalidade por qualquer causa ou a ocorrência de infarto agudo do miocárdio fatal ou não-fatal em homens e mulheres com mais de 55 anos (média = 66 anos), sob tratamento de hipertensão arterial, com moderada hipercolesterolemia (colesterol-LDL entre 120mg/dL e 189mg/dL para pacientes sem coronariopatia prévia e entre 100mg/dL e 129mg/dL para os com coronariopatia, com um valor médio = 146mg/dL), e que apresentassem pelo menos mais um fator de risco para doença coronariana (35% eram diabéticos)⁷.

Apesar de o estudo ser randomizado, ele não era cego para o uso da estatina e pacientes do grupo-controle eram desencorajados a usar drogas hipolipemiantes (81% efetivamente não as receberam até o 4º ano do estudo). No seguimento médio de 4,8 anos, observou-se uma redução do colesterol total e do colesterol LDL em ambos os grupos, porém significativamente maior no grupo pravastatina (27,7% no pravastatina e 11% no controle para o colesterol LDL no 4º ano). Entretanto, a taxa de mortalidade total foi semelhante em ambos os grupos: 14,9% nos 5170 pacientes da pravastatina e 15,3% nos 5185 pacientes-controle ($p = 0,88$). Similarmente, não se observou diferença significativa na taxa de infarto agudo do miocárdio fatal ou não-fatal (9,3% e 10,4%, respectivamente, $p = 0,16$). Heterogeneidade de eventos só foi encontrado em relação à cor, onde negros tiveram significativamente menos desfechos coronarianos (morte e infarto não-fatal) que brancos com o uso da pravastatina: risco relativo = 0,73 e 1,02, respectivamente ($p = 0,03$).

O estudo ASCOT-LLA testou a hipótese de que a atorvastatina na dose de 10mg/dia, quando administrada a pacientes hipertensos mas não

considerados dislipidêmicos (colesterol LDL médio =131mg/dL, colesterol total =212mg/dL) e nem portadores de doença coronariana, reduziria a taxa de morte coronariana e infarto agudo do miocárdio não-fatal em relação ao grupo randomizado para placebo num período de 5 anos⁸. O estudo foi interrompido precocemente (3,3 anos) ao se observar, no grupo tratado, uma redução significativa do desfecho primário em relação ao grupo-controle (6,0% e 9,4% respectivamente, $p=0,0005$) assim como da taxa de acidente vascular encefálico (5,4% e 7,4%, respectivamente, $p=0,0236$).

Os autores observaram que no 3º ano de seguimento, o grupo tratado apresentou uma taxa de aderência ao uso da atorvastatina de 87% enquanto 9% dos do grupos-placebo se encontravam em uso da alguma estatina; observaram ainda que os níveis de pressão arterial durante o estudo foram semelhantes em ambos os grupos. A taxa de 34% de redução do desfecho primário no grupo da atorvastatina foi semelhante à encontrada nos diversos subgrupos de pacientes, exceto nas mulheres, nos diabéticos, naqueles com hipertrofia ventricular esquerda e ainda nos pacientes com doença vascular prévia (nos quais a diferença em relação ao placebo não foi significativa).

O que aprendemos com o HPS, o ALLHAT-LLT e o ASCOT-LLA

A relação entre os níveis séricos de colesterol e as dislipidemias com o desenvolvimento da doença arterial coronariana está alicerçada em evidências epidemiológicas, clínicas e estudos em animais e seres humanos⁹, principalmente a partir das inúmeras publicações do *The Framingham Heart Study*, iniciado há mais de 50 anos, e que demonstrou ser a hipercolesterolemia um fator de risco não só para o aparecimento da aterosclerose coronariana mas também para a morte por causa coronariana^{9,10}. A partir daí, inúmeros ensaios clínicos realizados em indivíduos hipercolesterolêmicos demonstraram que a redução dos níveis séricos do colesterol (principalmente a sua fração LDL) resulta numa significativa redução da mortalidade e de outros eventos cardiovasculares^{9,11}.

Como já mencionado, as estatinas se consolidaram como as drogas de escolha para a prevenção primária e a secundária da doença coronariana em pacientes com hipercolesterolemia. A III Diretriz sobre Dislipidemias da Sociedade Brasileira de

Cardiologia, publicada em 2001¹², utiliza a classificação de risco de eventos coronarianos em 10 anos, recomendada pelo III Relatório do *National Cholesterol Education Program (NCEP)*¹³, que utiliza os escores de risco de Framingham^{14,15}.

Para prevenção primária, a Diretriz recomenda que pacientes classificados como de baixo risco (<10% de eventos e que, geralmente, só apresentam 1 fator de risco para doença coronariana, além do colesterol LDL >160mg/dL) só devem receber tratamento medicamentoso se o colesterol LDL for maior que 190mg/dL. Pacientes de médio risco (10% < eventos < 20% e que geralmente apresentam 2 fatores de risco de doença coronariana além de colesterol LDL >160mg/dL) recebem tratamento medicamentoso se o colesterol LDL for >160mg/dL. Pacientes de alto risco (eventos $\geq 20\%$ e que geralmente apresentam mais de 2 fatores de risco de doença coronariana e/ou são diabéticos) recebem tratamento medicamentoso se o colesterol LDL ≥ 130 mg/dL. A presença de diabetes sempre coloca o paciente na posição de alto risco de doença coronariana.

Para prevenção secundária (pacientes portadores de qualquer forma de doença aterosclerótica e/ou pacientes diabéticos), o tratamento farmacológico é recomendado quando o colesterol LDL ≥ 130 mg/dL (como feito na prevenção primária de pacientes de alto risco).

O estudo HPS ratificou as Diretrizes com a recomendação do uso da terapêutica farmacológica para a prevenção secundária da doença aterosclerótica em pacientes com colesterol LDL acima de 130mg/dL^{7,13}. De fato, a demonstração de que indivíduos com doença aterosclerótica (mesmo não-coronariana) com níveis de colesterol LDL <100mg/dL também se beneficiaram com o uso de sinvastatina, torna a medida desta variável irrelevante na tomada de decisão da utilização das estatinas. Por outro lado, ao acrescentar nos critérios de inclusão os indivíduos com hipertensão arterial sob tratamento e colesterol LDL >135mg/dL – que representaram 41% dos pacientes estudados apesar de que somente 1% apresentava exclusivamente hipertensão arterial – não foi capaz de demonstrar que estes indivíduos se beneficiam diferentemente dos não-hipertensos. Isto sugere que este subgrupo de pacientes – hipertensos e hipercolesterolêmicos, mas sem evidência clínica de doença aterosclerótica – não se constituem

verdadeiramente num grupo de alto risco e que devam receber estatinas.

O estudo ALLHAT-LLT, ao não demonstrar benefício na redução de eventos com o uso da pravastatina em indivíduos de médio risco nem para a prevenção primária e nem para a prevenção secundária, põe em xeque as recomendações societárias^{7,13}. Entretanto, como previamente mencionado, o estudo apresentou um viés metodológico importante (não ser cego) e, além disso, os níveis médios do colesterol LDL dos pacientes eram mais baixos do que aqueles recomendados para o uso de drogas hipolipemiantes, fatos estes que poderiam explicar os resultados negativos do estudo.

Os resultados do ensaio clínico ASCOT-LLA são os que mais impacto causam nas atuais recomendações das diretrizes societárias. Ao demonstrar significativa e precoce redução dos eventos coronarianos e vasculares com o uso da atorvastatina em prevenção primária de indivíduos de baixo risco (hipertensos e com colesterol LDL médio de 130mg/dL) estabelece um novo patamar de hipocolesterolemia ou conceito de risco de doença para o uso das estatinas em pacientes sem coronariopatia conhecida. A redução da taxa de acidente vascular encefálico neste grupo de pacientes hipertensos com o uso de estatina também foi surpreendente, principalmente por ser independente dos níveis pressóricos durante o estudo (que foram semelhantes nos grupos atorvastatina e placebo). Surpreendente também foi o inesperado fato de a estatina não ter demonstrado efeito benéfico nos subgrupos de alto risco, a saber, aqueles com diabetes e/ou doença vascular prévia.

Conclusão

Os estudos HPS, ALLHAT-LLT e ASCOT-LLA de um modo geral ratificam as atuais recomendações para uso das estatinas na prevenção primária e na secundária da doença aterosclerótica coronariana e não-coronariana. Entretanto, trazem também algumas novas informações que podem mudar alguns paradigmas referentes à indicação do tratamento farmacológico e o limiar colesterolêmico decisório para o uso de drogas. Por fim, sugerem que o efeito de classe pode não ser verdadeiro no caso das estatinas. Estes fatos tornam necessários novos estudos sobre este fascinante tema.

Referências bibliográficas

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-389.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-307.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
4. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemia 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.
5. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al, for the AFCAPS/ TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/ TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-622.
6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
7. 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) [Summary]. *JAMA* 2001;285:2486-497.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
9. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, for the ASCOT investigators. 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-158.
10. Gotto Jr AM, LaRosa JC, Hunninghake D, et al. The Cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and The National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 1990;81:1721-733.

11. Kannel WB, Castell WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.
12. National Research Council, Committee on Diet and Health: Diet and Health. Implications for reducing chronic disease risk. Washington (DC): National Academy Press; 1989.
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da SBC. *Arq Bras Cardiol* 2001;77(supl III):1-48.
14. 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) [Summary]. *JAMA* 2001;285:2486-497.
15. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor category. *Circulation* 1998;97:1837-847.
16. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, et al. Validation of the Framingham heart disease prediction scores: Result of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180-87.