

Estatinas nas Síndromes Coronarianas Agudas: há evidências suficientes para a sua utilização?

Denilson Campos de Albuquerque¹, André Gustavo Ferreira², Ricardo Mourilhe Rocha³,
Felipe Neves de Albuquerque⁴, Roberto Esporcatte⁵

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Palavras-chave: Síndrome coronariana aguda, Aterosclerose coronariana, Terapêutica

Resumo

A aterosclerose representa a principal etiologia determinante da doença arterial coronariana, seja na sua forma aguda, seja na crônica. São diversos os fatores que levam à instabilidade da placa aterosclerótica, entre eles incluem-se os (a identificação desses) mediadores neuro-humorais, inflamatórios e infecciosos, cujos mecanismos ainda não se encontram plenamente elucidados. As estatinas constituem a classe terapêutica mais estudada na atualidade, com o objetivo de modular o desequilíbrio da placa de aterosclerose. Diversos ensaios clínicos controlados e randomizados têm demonstrado o grande valor desses fármacos na prevenção primária e na secundária da doença coronariana. Entretanto, faltava definir se a utilização das estatinas nas síndromes coronarianas agudas seria capaz de conferir benefícios com conseqüente redução de desfechos clínicos. Estudos clínicos, recentemente publicados, esclareceram muitas dessas dúvidas e poderão contribuir para mudanças das diretrizes das sociedades de Cardiologia. Este artigo de revisão resume os principais achados clínicos que justificam o uso rotineiro das estatinas nas síndromes coronarianas agudas.

Introdução

A síndrome coronariana aguda (SCA), que inclui a angina instável e o infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento do segmento ST, na última década, sofreu uma grande revolução do ponto de vista terapêutico.

No entanto, apesar do grande avanço tecnológico e farmacológico, os pacientes ainda apresentam alto risco de recorrência de eventos coronarianos em um curto prazo de tempo, quando comparados àqueles com doença coronariana estável. Cannon et al.¹, em um estudo de pacientes com SCA tratados clinicamente, demonstraram que a recorrência de eventos coronarianos foi de 20% em seis meses, justificando portanto a importância da adoção enérgica de estratégias de intervenção terapêutica precoce para a redução dessas taxas. Em contraposição, pacientes com angina estável apresentam um risco de eventos bem menor em curto prazo, e a redução do risco em longo prazo pode ser justificada pela modificação dos fatores de risco.

Até recentemente, havia poucas evidências de que fármacos, capazes de modificar o perfil lipídico e iniciados logo após o evento coronariano agudo (ainda durante a internação hospitalar), pudessem modificar a evolução clínica desses pacientes, seja em curto ou em longo prazo. Este é o tema que será abordado nesta revisão.

1. Professor-Ajuento de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas (UERJ). Coordenador do Serviço de Cardiologia da Rede D'Or Hospitais (RJ)

2. Residente do 3º Ano de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ)

3. Médico do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ), Médico da Rotina da Unidade Coronariana do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

4. Residente do 1º Ano de Clínica Médica do Hospital Universitário Antonio Pedro (UFF)

5. Professor-Assistente da Faculdade de Ciências Médicas (UERJ), Coordenador da Unidade Coronariana do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

Ação das estatinas nas SCA

Para melhor se compreender a indicação de terapia precoce com estatinas nas síndromes isquêmicas agudas, é necessário esclarecer os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta condição. A maioria das SCA é desencadeada pela ruptura de uma placa aterosclerótica coronariana vulnerável. Estas placas são constituídas tipicamente por uma fina camada fibrosa, resultante da diminuição da síntese e do aumento da degradação do colágeno, mediada pelas células inflamatórias que se acumulam principalmente na região de interseção da borda da placa com o tecido sadio subjacente (ombro da placa). Quando esta fina camada fibrosa se rompe, ocorre a exposição da camada lipídica subendotelial, que contém diversos fatores teciduais trombogênicos. A formação do trombo pode ocluir total ou parcialmente a luz do vaso, impedindo o fluxo de sangue e desencadeando a SCA. O fluxo coronariano também pode ser comprometido por disfunção vasomotora que determina vasoconstrição, impedindo o fluxo sanguíneo para o miocárdio mais distal. A disfunção vasomotora está mais presente nas lesões ateromatosas culpadas pelo evento do que nas lesões coronarianas estáveis.

A ativação das células inflamatórias na placa de ateroma associada à disfunção vasomotora e à presença de elementos pró-trombóticos são conseqüências das diversas alterações celulares que ocorrem na parede do vaso sanguíneo, incluindo a redução da produção do óxido-nítrico-endotélio-dependente. A biodisponibilidade do óxido nítrico na parede do vaso é reduzida à medida que se acumulam diversos substratos, em particular o aumento do LDL-colesterol e a conseqüente oxidação do LDL-C na parede do vaso.

A redução do LDL-C determinada por dieta e/ou agentes farmacológicos, principalmente as estatinas, conforme demonstrada em inúmeros ensaios clínicos²⁻⁵, promove a redução desta disfunção celular, melhorando a função endotelial e promovendo a estabilidade da placa⁶. Estudos demonstraram que a redução intensiva do LDL-C pode promover rápida melhora da disfunção vasomotora e endotelial em algumas horas. A redução do LDL-C também pode diminuir a densidade e a atividade das células inflamatórias na placa, pela redução do recrutamento destas células na parede do vaso e pelo aumento da apoptose, além de reduzir o número de vias pró-trombóticas, incluindo o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1)^{7,8}.

Além dos efeitos mediados pela redução do LDL-C, as estatinas também possuem alguns efeitos não-

lipídicos que têm apresentado resultados favoráveis em alguns estudos experimentais, e que potencialmente podem ter alguns benefícios em tratamentos clínicos⁶. Estes estudos descrevem os mecanismos básicos pelos quais as estatinas estabilizam as placas de aterosclerose e melhoram os desfechos clínicos após as síndromes coronarianas agudas⁷.

Evidências clínicas que suportam a terapia precoce com estatinas

Um forte argumento contra o início da terapia com estatinas ainda na fase hospitalar é de que poderia haver maiores riscos de efeitos adversos para os pacientes do que aqueles com doença arterial coronariana estável. Havia, portanto, a necessidade de se avaliar se o tratamento com estatinas iniciado na fase aguda, logo após o evento isquêmico, seria bem tolerado, ou seja, não apresentaria maior incidência de efeitos adversos nos pacientes quando comparado àqueles com doença coronariana estável⁸.

Os estudos PAIS⁹ e LAMIL¹⁰ forneceram essa resposta, sendo a pravastatina a droga testada, e demonstrada que a sua utilização após uma SCA foi bem tolerada e produziu uma redução significativa do colesterol total, LDL-colesterol e aumento do HDL-colesterol.

O ensaio clínico L-CAD¹¹, também testando a pravastatina, fez uma correlação entre SCA e análise do angiograma coronariano. Neste estudo randomizado, 126 pacientes com diagnóstico de IAM ou submetidos à angioplastia coronariana por angina instável, com o colesterol total entre 200mg/dl e 400mg/dl e LDL-C entre 130mg/dl e 300mg/dl, foram randomizados para o uso imediato (em média 6 dias após o evento) de terapia intensiva de redução do colesterol ou ao tratamento usual com hipolipemiantes. No grupo de tratamento intensivo, a pravastatina foi utilizada de forma isolada ou em associação com a colestiramina e/ou ácido nicotínico para a redução do LDL-C a níveis abaixo de 130mg/dl. Os pacientes randomizados para o grupo de redução intensiva do colesterol apresentaram uma redução angiográfica significativa das lesões ateroscleróticas após 6 e 24 meses, com diâmetro luminal mínimo diminuído em $0,08 \pm 0,20$ mm ($p=0,004$) e $0,18 \pm 0,27$ mm ($p<0,001$), respectivamente, quando comparado ao grupo com terapia convencional. Após 24 meses de seguimento, o grupo de redução intensiva apresentou significativamente menos eventos clínicos (23% vs 52%) que o grupo controle (IC 95%:0,13-0,60 / $p<0,005$).

A Figura 1 mostra a curva de Kaplan-Meier de tempo livre de eventos cardiovasculares maiores, evidenciando o benefício da terapia intensiva de redução do colesterol⁸.

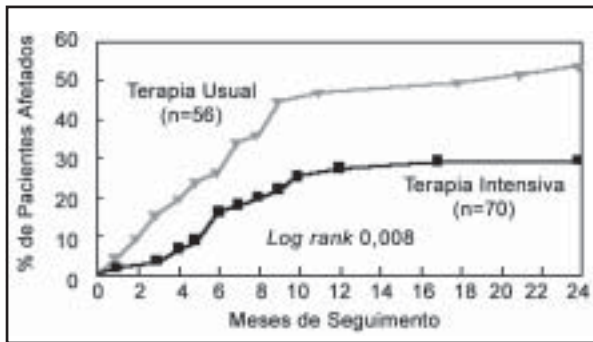


Figura 1

Eventos cardiovasculares maiores: todos os pacientes

O estudo RECIFE¹², que também utilizou a pravastatina, utilizando o ultra-som da artéria braquial, foi capaz de demonstrar benefícios na melhora da função endotelial em pacientes com síndrome coronariana aguda.

Todos estes estudos, embora com uma população pequena de pacientes, elegeram a pravastatina como a primeira estatina a ser utilizada nesta condição clínica, principalmente para os pesquisadores que já acreditavam que estes fármacos deveriam ser utilizados precocemente.

Estudo MIRACL

Com o sucesso obtido com a pravastatina nas SCA, outros estudos, com uma população maior de pacientes, foram publicados. Dentre eles o estudo MIRACL¹³ (Redução da Isquemia Miocárdica com a Diminuição Agressiva do Colesterol) que utilizou a atorvastatina, e que também comprovou estes benefícios.

O MIRACL apoiou-se na convicção de que a redução dos níveis de LDL-C e do colesterol total representa uma estratégia eficaz, em longo prazo, na redução da recorrência de eventos cardíacos em pacientes com doença aterosclerótica coronariana estável. Além disso, esse estudo insere-se no grupo reduzido de estudos clínicos bem conduzidos com uma população maior de pacientes, evidenciando o benefício da redução do LDL-C, particularmente com o uso de estatinas, imediatamente após um evento coronariano agudo.

O MIRACL testou a hipótese de que a utilização precoce das estatinas poderia reduzir a taxa de mortalidade e a recorrência de eventos isquêmicos em pacientes com SCA. Trata-se de um estudo

multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, envolvendo 3086 pacientes com diagnóstico de angina instável ou infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, para determinar se o tratamento com a atorvastatina na dose de 80mg, iniciada entre 24 e 96 horas após o episódio agudo e utilizado por 16 semanas, seria capaz de reduzir eventos cardiovasculares.

Os desfechos primários foram definidos como morte, infarto agudo do miocárdio (IAM) não-fatal, parada cardíaca com reanimação, ou isquemia miocárdica sintomática recorrente com necessidade de re-hospitalização. No grupo atorvastatina, os níveis de LDL-C reduziram-se em média 40% (124mg/dl para 72mg/dl), havendo um aumento de 12% do LDL-C no grupo-placebo. Os desfechos primários combinados ocorreram em 14,8% no grupo da atorvastatina e 17,4% no grupo-placebo, havendo uma redução de risco de eventos de 16% (RR=0,84/IC95%=0,70-1,00), porém sem significado estatístico (p=0,48). Não houve redução significativa do risco de morte, IAM não-fatal ou parada cardíaca entre os dois grupos, porém houve significativa redução de isquemia sintomática com necessidade de re-hospitalização no grupo atorvastatina 80mg/dia nas primeiras 16 semanas de tratamento (6,2% vs 8,4%/RR:0,74/p=0,02)¹¹.

Neste estudo, o uso de atorvastatina em altas doses foi bem tolerado e não causou nenhum evento adverso sério (por exemplo, rabdomiólise). No entanto, ao mesmo tempo em que este estudo sustenta a recomendação de se iniciar o tratamento com estatinas na fase precoce das SCA antes da alta hospitalar, ele não testa a hipótese de que doses menores de estatinas poderiam ter efeitos semelhantes, nem recomenda que o tratamento com dose máxima de estatina deva ser mantido de forma indefinida ou titulado para doses menores após as primeiras 16 semanas (Figura 2).

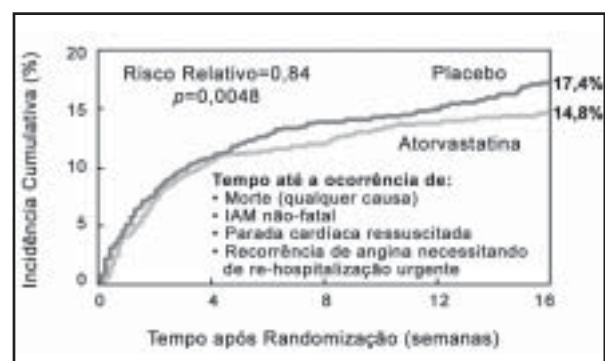


Figura 2

Estudo MIRACL: Resultado de eficácia primária

Estudos Clínicos de Registro nas SCA

Estudos observacionais em pacientes com SCA também demonstram uma importante redução no risco de eventos recorrentes nos pacientes que recebem alta hospitalar em uso de estatinas. Em um grande registro de pacientes admitidos com infarto do miocárdio, os pacientes que receberam alta em uso de estatinas experimentaram uma redução de 25% de morte em um ano¹⁴.

Embora a terapia hipolipemiante tenha demonstrado reduzir a morbimortalidade dos pacientes com doença arterial coronariana (DAC), estas drogas, em especial as estatinas, continuam sendo subutilizadas. Dos 138000 pacientes hospitalizados com infarto agudo do miocárdio analisados no Registro Nacional de Infarto do Miocárdio III, apenas 32% receberam alta hospitalar em uso de estatinas¹⁵ (Figura 3).

O início intra-hospitalar de terapia hipolipemiante tem demonstrado melhora de resultados clínicos em longo prazo em pacientes coronariopatas. Em uma análise de 600 pacientes com evidência angiográfica de DAC, apenas 18% receberam alta em uso de estatinas e 46% iniciaram esta droga no ambulatório. Após um seguimento de dois anos, 77% dos pacientes em uso de estatinas, iniciada ainda na fase intra-hospitalar, permaneceram com a medicação, enquanto apenas 40% dos pacientes que não haviam iniciado a medicação no momento da hospitalização, estavam em uso de redutores de colesterol ($p < 0,0001$). Os pacientes que iniciaram as estatinas antes da alta hospitalar apresentaram uma redução significativa da mortalidade no acompanhamento em longo prazo (6% vs 12%) ($p = 0,05$)¹⁶.

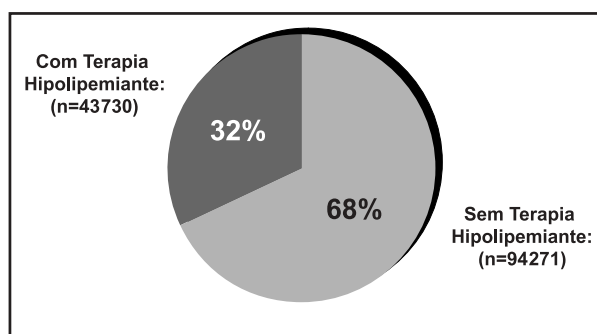


Figura 3
Uso de drogas hipolipemiantes na alta hospitalar após IAM: Registro Nacional de Infarto do Miocárdio 3 (NRFMI)

Na análise do Registro Sueco (RIKS-HIA), foram estudados 19599 pacientes admitidos em unidade de tratamento cardiointensivo com diagnóstico de IAM, sendo que 28% utilizaram estatina antes da alta hospitalar. Após 1 ano de acompanhamento, a

taxa de mortalidade não-ajustada foi de 4% comparada com 9% dos pacientes que não receberam estatina antes da alta hospitalar. A análise de regressão ajustada para os fatores que poderiam confundir os desfechos desfavoráveis revelou que o início precoce de estatina estava associado a uma redução de 25% no risco relativo de morte em 1 ano (IC95% / 0,63–0,89% / $p = 0,001$)¹⁷(Figura 4).

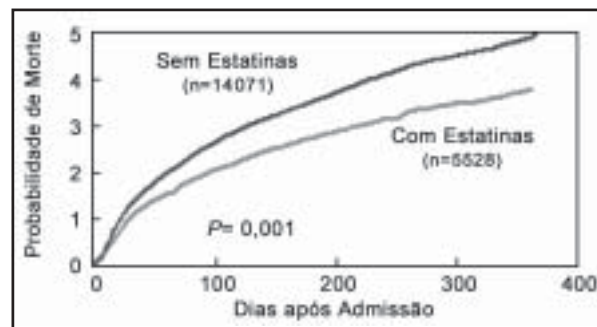


Figura 4
Início precoce da terapia com estatinas está associado à redução da mortalidade do IAM após 1 ano

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas

Ao lado dos grandes estudos clínicos com as estatinas, ensaios clínicos de menor porte também conseguiram demonstrar benefícios com o uso destes fármacos sem, entretanto, serem observadas grandes evidências de regressão da placa aterosclerótica.

Postula-se, por conseguinte, que outros mecanismos de ação das estatinas estejam envolvidos nesses resultados. São os chamados efeitos pleiotrópicos, que parecem atuar de forma benéfica sobre a função endotelial e a estabilização da placa, entre outros mecanismos, prevenindo a recorrência de eventos isquêmicos nos primeiros meses após um evento coronariano agudo. A estabilidade da placa representa uma complexa interação entre a presença da atividade local pró-coagulante, o grau e a natureza do acúmulo lipídico, a infiltração de células inflamatórias, a concentração de células musculares lisas e a força contra a distensão da capa fibrosa da lesão. Vários efeitos denominados pleiotrópicos, observados com as estatinas, parecem determinar melhora da disfunção endotelial, redução da inflamação, efeito antioxidante, diminuição da coagulação e da trombogenicidade, favorecendo um menor risco de rotura da placa e conseqüentemente uma maior estabilidade.

Diversos ensaios clínicos de grande escala, randomizados e placebo-controlados demonstraram claramente que a terapia com estatina reduz a

incidência de eventos coronarianos agudos, de AVE, de mortalidade total e de mortalidade por eventos coronarianos tanto na prevenção primária quanto na secundária da DAC. Grande parte desse benefício é atribuível à capacidade das estatinas de modular os níveis séricos de colesterol de baixa densidade de lipoproteína (LDL-C), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e de triglicerídeos.

Uma análise retrospectiva do subgrupo de dados do estudo PRISM¹⁸ (Inibição de Receptor de Plaqueta no Tratamento da Síndrome Coronariana Aguda) apóia a hipótese de que as estatinas exercem efeitos benéficos, independentemente da queda de lipídios no sangue. O estudo PRISM também sugere que a suspensão da estatina durante um quadro de isquemia miocárdica ou de um evento coronariano agudo pode determinar um risco aumentado para um novo evento. O estudo foi conduzido em 3232 pacientes com DAC comprovada e história de dor torácica durante as 24 horas anteriores à admissão no hospital.

Foi analisado neste estudo, o efeito da terapia com estatina nos 1616 pacientes com registros médicos completos, comparando grupos de pacientes que: (1) não receberam terapia de estatina (n=1151); (2) receberam terapia de estatina antes do início dos sintomas e permaneceram com ela por todo o estudo (n=379); e (3) receberam terapia de estatina antes do início dos sintomas, mas não receberam a terapia de estatina por todo o estudo (n=86).

Os grupos foram semelhantes em relação a características clínicas basais (terapia medicamentosa e distribuição demográfica). No 30º dia, o grupo que utilizou a terapia com estatina obteve redução significativa da mortalidade e da incidência de infarto do miocárdio não-fatal (IAM) quando comparado ao grupo de pacientes que não receberam as estatinas por todo o estudo (Risco Relativo ajustado [RR], 0,49 [95% intervalo de confiança (IC), 0,21–0,86]; p=0,004). A necessidade de revascularização foi mais baixa nos pacientes tratados com estatinas (RR ajustado, 0,60 [95% IC, 0,35–0,97]; p=0,042), e a duração da hospitalização foi diminuída pela terapia de estatina (9,2 dias vs. 11,5 dias para pacientes sem estatinas; p=0,02). A terapia com estatinas também diminuiu a incidência de isquemia recorrente 48 horas depois da internação (RR ajustado, 0,35 [95% IC, 0,16–0,89]; p<0,01); a diferença em 30 dias não foi estatisticamente significativa.

A interrupção da terapia com estatina durante ou após a internação aumentou significativamente a mortalidade e as taxas de IAM não-fatal comparada

com a terapia de estatina contínua (RR ajustado, 2,93 [95% IC, 1,64–6,27]; p=0,005). Esta interrupção também foi associada a um índice significativamente maior de revascularização em 7 dias quando comparada a pacientes que continuaram a receber estatinas. De interesse particular é a observação de que os índices de evento tenderam a ser mais altos em pacientes cuja medicação foi interrompida quando comparados àqueles que não receberam terapia de estatina em qualquer momento durante o estudo (RR ajustado, 1,69 [95% IC, 0,92–3,56]; p=0,15). Níveis de colesterol total foram semelhantes em todos os grupos de tratamento e durante todo o estudo. (basais e em 24, 48, e 72 horas).

O início de terapia com estatina na admissão (n=169 de hospitalização) mostrou uma tendência de redução de morte e IAM não-fatal quando comparado a pacientes que não receberam estatinas, porém esta observação não foi estatisticamente significativa (RR ajustado, 0,76 [95% IC, 0,51–1,35]; p=0,22). Duas semanas de terapia de estatina foram necessárias para que as (antes das) curvas com índices de eventos entre os dois grupos comesçassem a divergir. Terapia continuada com estatina foi um fator de proteção contra o desenvolvimento de eventos coronarianos agudos, como demonstrados por níveis estáveis de troponina T durante um período de 72 horas. Os índices de eventos eram mais altos em pacientes não recebendo estatinas (68 eventos em 48 horas após admissão [5,9%]) e em pacientes nos quais as estatinas foram descontinuadas (em 9 [10,5% de eventos]), comparados aos pacientes que continuaram com terapia de estatina (em 10 [2,6% de eventos]; p=0,009), ocorrendo o índice mais alto de eventos entre os pacientes cuja terapia com estatina foi suspensão durante ou depois da admissão.

Em pacientes apresentando dor torácica de origem cardiogênica, a continuação da terapia de estatina foi associada à redução na incidência de eventos coronarianos agudos e na necessidade de revascularização. Consistente com os resultados do MIRACL, o início da terapia de estatina, depois do desenvolvimento de sintomas relacionados à doença arterial coronariana, mostrou-se benéfico, mas precisou de um maior número de semanas antes que essa redução da isquemia pudesse ser observada.

Esta análise de subgrupo do PRISM sugere que a suspensão aguda da terapia com a estatina possa resultar de um “efeito rebote” tal, que o risco para eventos coronarianos agudos aumenta mais do que para aqueles que nunca haviam recebido estatina. Uma vez que esta elevação aguda do risco ocorreu

sem qualquer diferença no nível de colesterol do plasma, pode-se atribuí-la à perda de parte ou de todo o “efeito pleiotrópico” das estatinas, que, acredita-se, ser capaz de estabilizar as placas vulneráveis contra a fissura e a ruptura.

Os resultados deste estudo retrospectivo são provocantes, mas devem ser considerados apenas como uma hipótese, por causa das suas limitações que incluem tamanho pequeno da amostra no grupo em que as estatinas foram descontinuadas e a possibilidade de outros vieses como variáveis clínicas que precipitariam a descontinuidade da estatina (Figura 5)

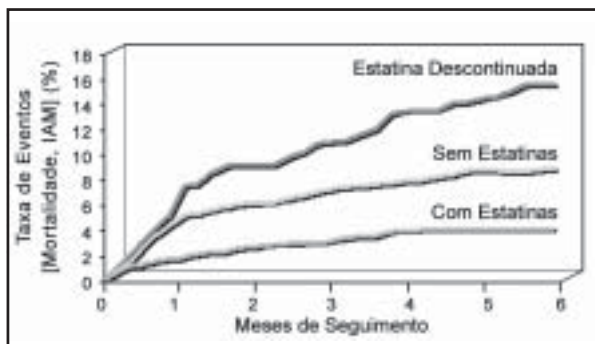


Figura 5
Estudo PRISM: terapia com estatinas reduz o risco de eventos

Estudos Recentes com Estatinas nas SCA

Estudo PROVE IT-TIMI 22

Diversos ensaios clínicos controlados e randomizados documentaram que a terapia redutora de colesterol com os inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima-A redutase (estatinas) reduz o risco de morte ou eventos cardiovasculares nos pacientes com ou sem história de doença arterial coronariana e com os mais variados níveis séricos de colesterol. As doses de estatinas utilizadas nestes estudos reduziram os níveis de colesterol com lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) entre 25% e 35%. As diretrizes atuais sobre dislipidemias recomendam um LDL-C alvo menor que 100mg/dl (ou 2,59mmol/l) para pacientes com doença arterial coronariana estabelecida ou diabetes⁸.

Recentemente, o estudo PROVE IT-TIMI 22¹⁹ (Avaliação com Pravastatina ou Atorvastatina e Terapia contra Infecção em SCA), multicêntrico, randomizado e controlado, envolvendo 4162 pacientes hospitalizados com diagnóstico de síndrome coronariana aguda (SCA) nos últimos 10 dias, comparou duas estratégias terapêuticas para a redução do colesterol, com estatinas: uma terapia

padrão com a pravastatina 40mg/dia e outra terapia intensiva com a atorvastatina 80mg/dia. Os desfechos primários foram compostos por morte de qualquer etiologia, infarto do miocárdio, re-hospitalização por angina instável, necessidade de revascularização miocárdica (até 30 dias após a randomização) e acidente vascular encefálico.

Este estudo foi desenhado para estabelecer a não-inferioridade da pravastatina quando comparada à atorvastatina em relação ao tempo de prevenção de um evento adverso. O tempo de seguimento médio foi de 24 meses (18-36 meses). A média final de LDL-C alcançada durante o tratamento foi de 95mg/dl (2,46mmol/l) no grupo com dose padrão de pravastatina e 62mg/dl (1,60mmol/l) no grupo com altas doses de atorvastatina ($p < 0,001$). A análise de Kaplan-Meier estimou que a taxa de desfechos primários em dois anos foi de 26,3% no grupo da pravastatina e 22,4% no grupo da atorvastatina, refletindo uma redução de 16% de eventos a favor da atorvastatina ($p < 0,005$). O estudo não estabeleceu critérios específicos de equivalência de dose, mas identificou a superioridade do regime terapêutico intensivo com atorvastatina. Concluindo, entre os pacientes com episódio de SCA recente, um regime de intensivo de redução do colesterol com estatinas promove maior proteção contra a morte e eventos cardiovasculares maiores do que o regime padrão de estatinas. Estes dados indicam que tais pacientes se beneficiam de terapia precoce e contínua para a redução do LDL-C a níveis substancialmente menores do que os recomendados atualmente¹⁹.

Estudo REVERSAL

Um outro estudo recentemente publicado, o REVERSAL²⁰, multicêntrico, duplo-cego e randomizado, com controle ativo, comparou o efeito de duas diferentes estatinas administradas em 654 pacientes que apresentaram alguma indicação clínica para a realização de coronariografia e que demonstraram pelo menos uma lesão coronariana com obstrução maior que 20%. O ultra-som intracoronariano foi realizado em 502 pacientes com lesões maiores que 50% de obstrução e 30mm de extensão, desde que não tenha sido programada a angioplastia. Estes pacientes foram acompanhados por 18 meses, e a análise de progressão da aterosclerose foi feita no início e no final do tratamento. O objetivo deste estudo foi comparar o efeito de duas estratégias de redução do colesterol: uma de redução moderada do LDL-C com pravastatina 40mg/dia e outra de redução intensiva com atorvastatina 80mg/dia na formação e progressão do ateroma coronariano. O parâmetro de eficácia primária foi a porcentagem de redução do volume da placa de ateroma (Figura 6).

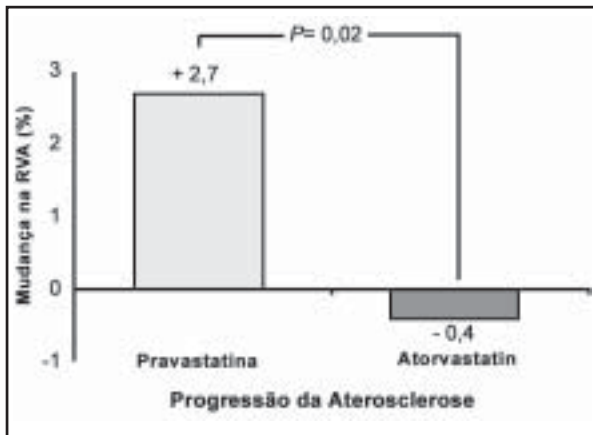


Figura 6

Desfecho primário: redução do volume de ateroma (%)

A média inicial do LDL-C na população foi de 150mg/dl (3,89mmol/l), sendo reduzida para 110mg/dl (2,85mmol/l) no grupo da pravastatina e 79mg/dl (2,05mmol/l) no grupo da atorvastatina ($p<0,001$). A proteína C reativa (PCR) teve uma redução de 5,2% com a pravastatina e 36% com a atorvastatina ($p<0,001$). Na análise do desfecho primário, a atorvastatina demonstrou uma taxa de progressão significativamente menor do que o grupo da pravastatina ($p=0,02$). A progressão de aterosclerose ocorreu em 2,7% dos pacientes tratados com pravastatina quando comparados ao início do tratamento neste grupo ($p=0,001$). Não houve progressão de placas de ateroma (-0,4%) no grupo da atorvastatina quando comparado ao início do tratamento ($p=0,98$). Em resumo, em pacientes com doença arterial coronariana, a terapia de redução intensiva do colesterol LDL com atorvastatina reduziu a progressão de aterosclerose coronariana quando comparada com pravastatina. Esta diferença pode estar relacionada com a maior redução do LDL-C e da PCR em pacientes tratados com a atorvastatina.

Estudo clínico ALLIANCE e EASE

Dois outros estudos²¹ também foram apresentados recentemente no ACC de 2004: o estudo EASE (Ezetimibe adicionada à Estatina para aumentar efetividade) e o Estudo ALLIANCE (Agressiva Redução de Lipídios para Reduzir Novos Desfechos Cardiovasculares). Embora não sejam estudos clínicos de fase aguda de doença coronariana, devem ser aqui citados, pela importância que podem representar em futuro próximo. O primeiro demonstrou que a adição do ezetimibe a uma estatina foi capaz de promover maiores reduções dos níveis do LDL-colesterol, quando comparado à terapêutica isolada com estatinas e com perfil de segurança idêntico. Este achado traz grandes oportunidades

para aqueles pacientes que, apesar de utilizar elevadas doses de estatinas, não conseguem alcançar os objetivos recomendados para (redução do) o LDL-colesterol e conseqüentemente podem necessitar da associação de dois fármacos com segurança e efetividade.

O segundo comparou doses elevadas de atorvastatina (até 80mg/dia como dose máxima) com outras estatinas utilizadas na prática clínica diária, além de mudanças de estilo de vida. Os resultados demonstraram uma superioridade da atorvastatina nestas doses, com redução de 17% de eventos (mortalidade cardiovascular, IAM não-fatal, parada cardíaca ressuscitada, revascularização miocárdica e angina instável) quando comparados ao grupo de tratamento usual, além de um controle mais efetivo do LDL-colesterol.

Conclusões

A redução dos níveis de colesterol reduz o risco de eventos coronarianos em pacientes com alto risco, incluindo pacientes diabéticos e com DAC crônica.

As diretrizes atuais da ACC/AHA, da ESC e das III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias recomendam que os níveis de lipídios sejam regulados por dietoterapia e por tratamento com drogas redutoras de colesterol, como as estatinas, quando os níveis de LDL-C forem maiores que 130mg/dl, sendo que a meta a ser atingida será abaixo de 100mg/dl. Apesar de os estudos sugerirem que a porcentagem de redução dos níveis de colesterol seja importante em reduzir o risco de eventos em pacientes com altos níveis de LDL-C, os novos estudos orientam para uma redução além dos 100mg/dl, dentro do contexto do “quanto menor, melhor”. Entretanto, não há ainda uma recomendação explícita nas diversas diretrizes publicadas, sugerindo que a redução dos níveis de LDL-C para valores muito abaixo de 100mg/dl deva ser buscada.

Por outro lado, ainda não existe consenso sobre como se deve atuar nas síndromes coronarianas agudas em relação ao perfil lipídico; no entanto, a partir destas novas informações acredita-se já existirem dados consistentes na literatura, sugerindo-se as seguintes recomendações:

1. Sempre que possível, obter o perfil lipídico do paciente no período das 24 horas de internação, procurando comprovar se os níveis do LDL-colesterol estão adequados para a prevenção secundária (abaixo de 100mg/dl). Naqueles

casos em que o paciente já sabe que é portador de dislipidemia, mas que não se encontra em tratamento, também é necessário avaliar o perfil lipídico nas primeiras 24 horas e instituir a terapêutica de acordo com os resultados. Quando não for possível obter o perfil lipídico nas primeiras 24 horas, o exame deve ser feito assim que possível, e se o resultado estiver acima do desejável o tratamento também deve ser instituído.

2. Se o paciente já utiliza medicação hipolipemiante quando é internado por síndrome coronariana aguda, deve-se manter a medicação em uso, uma vez que o aumento dos níveis de LDL-C pode produzir piora da disfunção endotelial e conseqüente incremento da morbimortalidade conforme demonstrado no Estudo PRISM.
3. Os pacientes que durante uma internação por SCA (no momento da chegada ao hospital) apresentarem um perfil lipídico recente com todos os valores recomendados no momento da internação devem ter seus dados confirmados nas primeiras 24 horas de internação.
4. Todos os pacientes com SCA e com LDL-colesterol acima de 100mg/dl após dosagem do perfil lipídico, devem ser tratados com uma estatina na dose suficiente para atingir os níveis-alvo recomendados na prevenção secundária. Não é encontrada nenhuma recomendação explícita sobre a estatina que deve ser utilizada nestas circunstâncias, ou sobre a dose que deva ser iniciada, ficando unicamente esta decisão a critério do especialista, baseado na sua experiência.
5. O uso rotineiro de altas doses de estatina na fase aguda da DAC aguarda ainda melhor definição de eficácia e, principalmente, de aceitável relação de custo-efetividade.
3. Waters DD, Azar RR. Should intensive cholesterol lowering play a role in management of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2000;86(suppl 8B):35J-42J.
4. 4S Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). *Lancet* 1994;334:1383-389.
5. 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. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-357.
6. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-75.
7. Scott Kinlay. When should statin therapy begin following an acute coronary syndrome? *Harrison's Advances in Cardiology*. New York: McGraw-Hill; 2003:188-92.
8. Bertolami MC, Faludi AA. Tratamento hipolipemiante durante as síndromes coronárias agudas In: Timmerman A, Feitosa G. Síndromes Coronárias Agudas. Rio de Janeiro: Atheneu; 2003:331-41.
9. Den Hartog FR, Van Kalmthout PM, Van Loenhout TT, Schaafsma HJ, Rila H, Verheugt FW, et al. Pravastatin in acute ischaemic syndromes: results of a randomized placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract* 2001;55(5):300-304.
10. Kesteloot H, Claeys G, Blanckaert N, Lesaffre E. Time course of serum lipids and apolipoproteins after acute myocardial infarction: modification by pravastatin. *Acta Cardiol* 1997;52(2):107-116.
11. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, et al. Beneficial effects of pravastatin (+/- colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event. The randomized Lipid-Coronary Artery Disease Study (L-CAD Study). *Am J Cardiol* 2000;86:1293-298.
12. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Théroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelium function after acute coronary syndromes. The Reduction of Cholesterol in Ischaemia and Function of Endothelium Trial (The RECIFE Trial). *Circulation* 1999;99(25):3227-233.
13. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-718.
14. Stenestrand U, Wallentin L, for the Swedish Register of Cardiac Intensive Care. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-37.

Referências bibliográficas

1. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes tested with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Eng J Med* 2001;344:1879-885.
2. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):1-10.

15. Fonarow GC, French WJ, Parsons LS, Sun H, Malmgren JA, for the National Registry of Myocardial Infarction 3 Participants. Use of lipid-lowering medications at discharge in patients with acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 3 (NRMI-3). *Circulation* 2001;103:38-44.
16. Muhlestein JB, Horne BD, Bair TL, Li Q, Madsenet TE, et al. Usefulness of in-hospital prescription of statin agents after angiographic diagnosis of coronary artery disease in improving continued compliance and reduced mortality. *Am J Cardiol* 2001;87:257-61.
17. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD, on behalf of the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. *Circulation* 2002;105:1446-452.
18. Cannon C, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. From the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22 Trial). *N Eng J Med* 2004;350(15):1495-504.
19. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial (REVERSAL Trial). *JAMA* 2004;291(9):1071-108.
21. Mesquita ET. Redução de risco de eventos cardiovasculares hipolipemiantes: racional para o seu uso e efeitos da terapia agressiva na progressão da aterosclerose. *Rev SOCERJ* 2004;17(1):33-36.