

Prevenção Primária e Secundária da Aterosclerose: perspectivas atuais e futuras

Edson A. Saad

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Palavras-chave: Aterosclerose, Tratamento, Prevenção

Resumo

A confluência de fatores de risco cardiovascular contribui para o desenvolvimento da doença aterosclerótica e para a ocorrência de eventos cardiovasculares. Em certas situações, como na síndrome metabólica, que inclui a resistência à insulina, o diabetes e as dislipidemias, os danos celulares e vasculares são potencializados e acelerados. Níveis elevados de colesterol estão relacionados ao aumento da incidência de doença aterosclerótica desde o estudo de Framingham. Diversos outros estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais confirmaram estes achados e o modelo lipídico da doença aterosclerótica consagrou-se definitivamente como um dos principais responsáveis pelo surgimento desta doença. Por outro lado, cerca de 40% dos indivíduos portadores de doença aterosclerótica coronariana apresentam níveis normais ou discretamente aumentados de LDL colesterol. Nesse sentido, outros fatores de risco têm sido identificados e o seu reconhecimento e a sua abordagem poderão contribuir para reduzir a morbimortalidade cardiovascular. O conceito atual, portanto, visa combater e controlar ao mesmo tempo todas as condições eventualmente presentes, de forma a obter o máximo de benefícios em termos da redução do risco de eventos cardiovasculares. Nesse cenário, o tratamento farmacológico das dislipidemias representa um grande avanço na redução dos eventos clínicos relacionados à aterosclerose coronariana, cerebrovascular ou periférica.

Introdução

Os três maiores avanços no tratamento da doença arterial coronariana no século XX incluem: a cirurgia de *bypass* aortocoronariana, a angioplastia coronariana transluminal percutânea e a terapêutica trombolítica do infarto do miocárdio. Embora estes tratamentos tenham resultados e benefícios impressionantes, não influenciam o mecanismo básico da doença nem a possibilidade de progressão do processo aterosclerótico nas demais artérias coronárias. Os fatores de risco para o desenvolvimento da doença arterial coronariana incluem: o hábito de fumar, a hipertensão arterial, a história familiar, o diabetes mellitus, a obesidade e a inatividade. Elevações anormais do colesterol têm sido consistentemente identificadas com esses fatores de risco no desenvolvimento da doença arterial coronariana, bem como detendo um papel significativo na progressão do processo mórbido aterosclerótico.

O papel dos lipídios na aterosclerose

A causa mais provável da aterosclerose é a incorporação de lipídios e elementos sangüíneos circulantes em células anormais na parede vascular, e a influência das forças mecânicas e condições isquêmicas¹. Esta teoria lipídica da aterosclerose inclui a atração, o depósito e a modificação das substâncias lipídicas dentro da parede arterial^{2,3}.

Inicialmente os lipídios se acumulam nos monócitos que, subseqüentemente, são convertidos em

macrófagos carregados de gordura, ou células espumosas. Uma teoria corrente⁴ é que a oxidação do LDL colesterol dentro da parede vascular serve como estímulo para um recrutamento adicional de monócitos e acúmulo adicional de LDL modificadas, bem como o crescimento celular e a proliferação vascular.

Extensos estudos animais e clínicos forneceram evidências para comprovar esta hipótese lipídica. A alimentação com altas quantidades de lipídios em primatas e em outras espécies produzem lesões ateroscleróticas^{5,6}. Em primatas, a aterosclerose regride quando o colesterol sérico é reduzido por medidas dietéticas ou terapêutica por drogas⁷⁻¹⁰. Estudos clínicos demonstraram que o colesterol total e o LDL colesterol se correlacionam diretamente com o risco de doença coronariana em vários estudos populacionais. Em indivíduos que migraram de países onde o nível de colesterol e a doença coronariana tendem a ser baixos, os estudos mostraram um aumento do risco quando estes indivíduos adotam um estilo de vida peculiar às populações de alto risco. Finalmente, estudos familiares de anormalidades herdadas do metabolismo do LDL colesterol identificaram famílias com uma alta incidência de aterosclerose prematura severa.

Em adição ao seu papel na gênese da aterosclerose, as anormalidades do colesterol também influenciam a função das plaquetas e a reatividade vascular. Na presença de níveis elevados de colesterol, a agregação plaquetária está aumentada. Em animais experimentais e em seres humanos, os níveis elevados de colesterol estão associados à vasoconstrição anormal das artérias coronárias, quando submetidas à acetilcolina, um neurotransmissor que causa vasodilatação nos vasos normais. Assim, estudos experimentais em animais e investigações clínicas continuam a demonstrar e a enfatizar o papel primário das anormalidades lipídicas, no desenvolvimento e na progressão da aterosclerose nas artérias coronárias.

Fatores de risco para a doença arterial coronariana

Os fatores que influenciam a aterosclerose coronariana, mais consistentemente reconhecidos, são: a elevação dos lipídios, o fumo e a hipertensão. Fatores de risco adicionais incluem: uma história familiar de doença coronariana prematura, diabetes mellitus, baixa concentração de colesterol HDL e idade: homens acima de 45 anos e mulheres acima de 55 anos.

O fumo pode exercer um efeito deletério na artéria coronária, nos elementos circulantes e na viabilidade miocárdica. O endotélio vascular pode ser lesado pelo fumo, causando a liberação de tromboxane A₂, diminuindo a produção de prostaciclina, induzindo a estimulação alfa-adrenérgica, aumentando a geração de vasopressina e, finalmente, provocando a constrição dos vasos sangüíneos¹¹. O fumo aumenta a agregação plaquetária e altera a sobrevivência das plaquetas, elevando os níveis circulantes de catecolaminas e ácidos graxos livres que podem alterar, subseqüentemente, o tônus vascular. Como resultado, a freqüência cardíaca, a pressão arterial e a contratilidade miocárdica se elevam com uma elevação concomitante da resistência vascular e da demanda de oxigênio miocárdico. O consumo de cigarro é associado aos níveis reduzidos de HDL colesterol^{12,13}. Esta redução de HDL colesterol se correlaciona com a vasoconstrição anormal na doença manifesta e nas artérias coronárias normais. A continuação do hábito de fumar depois do infarto do miocárdio está associada a uma mais alta mortalidade e a um aumento da freqüência de reestenose após a angioplastia.

A hipertensão pode predispor à aterosclerose quando existe um fator de risco coexistente, embora a incidência de doença arterial coronariana seja baixa, em pacientes com hipertensão, associada a níveis de colesterol total abaixo de 150mg/dL. Quer a hipertensão fixa, quer a hipertensão lábil, quer a hipertensão sistólica no indivíduo idoso estão associadas a um risco aumentado de doença coronariana. A hipertensão é um fator de risco adicional em indivíduos que fumam, têm colesterol elevado, intolerância à glicose e outros fatores de risco. Ocasionalmente, a hipertensão associada à redução de colesterol HDL, pode contribuir para a aterogênese e uma reatividade vascular anormal¹⁴. Alguns medicamentos anti-hipertensivos também aumentam os fatores de risco por provocar hiperglicemia, colesterol elevado, trigliceridemia elevada e abaixamento do LDL colesterol¹⁵.

Um colesterol total acima de 160mg/dL é associado ao aumento do risco de desenvolver doença coronariana em nível mundial¹⁶. Os estudos epidemiológicos demonstram que esse risco aumentado está ligado à elevação do colesterol total e dos níveis de LDL colesterol. O estudo de Framingham¹⁷ demonstrou, inicialmente, que um colesterol HDL anormalmente baixo é um fator de risco para a aterosclerose coronariana. Estudos recentes¹⁸ demonstraram que, tanto em homens como em mulheres com um colesterol total abaixo de 200mg/dL, o valor anormalmente baixo de colesterol HDL foi a única anormalidade lipídica

correlacionada angiograficamente com a doença arterial coronariana. A baixa do colesterol HDL é freqüentemente associada ao fumo, à hipertensão, ao diabetes e ao sedentarismo. A proteína Lp(a), que é uma combinação da Apo B100, originária do LDL e Apo A, e é estruturalmente análoga ao plasminogênio, traz um risco adicional para doença arterial coronariana^{19,20}. A Lp(a) representa uma ligação potencial entre o metabolismo lipoproteico e a trombose, e pode interferir com a geração de plasmina e a trombólise^{21,22}.

Embora a hipertrigliceridemia não tenha sido consistentemente identificada no passado como um fator de risco significativo, estudos recentes sugerem que esse lipídio possa também contribuir para a doença coronariana em ambos os sexos²³⁻²⁶. Os valores para HDL colesterol menores do que 35mg/dL foram identificados pelo Programa Educacional Nacional para o Colesterol como um fator de risco coronariano, e as recomendações de 1993 sugerem um valor de colesterol HDL acima de 60mg/dL, quando então ele não é considerado um fator de risco^{27,28}.

Em adição a estas considerações meramente epidemiológicas, uma alta incidência de doença coronariana foi encontrada no cateterismo cardíaco em homens e mulheres com colesterol HDL baixo²⁹. O mecanismo para este fato parece ser a associação de uma vasorresponsividade anormal, dependente do endotélio, como demonstrado pela administração de acetilcolina em pacientes com doença manifesta, ou com pacientes portadores de coronária aparentemente normal. Assim, a disfunção vasodilatadora dependente do endotélio associado ao baixo nível de colesterol HDL pode refletir uma disfunção mais generalizada, permitindo o desenvolvimento de aterosclerose²⁹. No entanto, é preciso salientar que uma relação de causa e efeito jamais foi provada para a baixa do colesterol HDL em relação à doença coronariana.

No que se refere à história de doença coronariana prematura em uma família com indivíduos abaixo de 55 ou 65 anos, embora seja um fator de risco, ela pode ou não estar associada a uma desordem familiar do metabolismo lipídico, hipertensão, ou diabetes. Os estudos continuam a relacionar a elevação do colesterol e anormalidades lipídicas com o desenvolvimento da aterosclerose, quer em jovens, quer em pacientes mais idosos³⁰⁻³³.

O hábito de fumar aumenta a influência aterogênica do diabetes, hipertensão e hipercolesterolemia, ou de traços hereditários não-definidos.

A intolerância à glicose aumenta o risco de doença arterial coronariana mais em mulheres do que em

homens. Em adição a esses fatores de risco: fumo, hipertensão e hipercolesterolemia, o diabetes mellitus acelera o desenvolvimento de alterações ateromatosas nas artérias coronárias em ambos os sexos, mas a incidência é 3 ou 4 vezes maior em mulheres do que em homens antes dos 50 anos³⁴. O diabetes mellitus influencia o desenvolvimento da doença arterial coronariana através de mecanismos tais como: as anormalidades lipídicas, hipertensão, obesidade e LDL anormalmente baixo³⁵. No entanto, o diabetes mellitus aumenta o risco de doença coronariana mesmo em pacientes sem nenhuma anormalidade lipídica manifesta³⁶. Em adição, a resistência à insulina em indivíduos não-diabéticos com hipertensão arterial pode contribuir para a aterosclerose coronariana.

A obesidade é reconhecida pela sua relação com a morbidade e a mortalidade da doença coronariana^{37,38}. Estima-se que, nos Estados Unidos, um terço da população adulta tenha peso elevado. Existe também evidência de que a obesidade abdominal, com aumento da relação entre a cintura abdominal e a cintura pélvica, é mais fortemente associada à doença arterial coronariana do que a obesidade mais marcada na altura das coxofemurais.

Um estilo de vida sedentário aumenta o risco para doença arterial coronariana³⁹. Um baixo nível de atividade física é associado aos níveis baixos de colesterol HDL, aumento da pressão sangüínea, aumento de alguns fatores de coagulação e aumento do peso⁴⁰⁻⁴². O sexo masculino é um fator de risco coronariano não-modificável. Parece haver uma relação entre a calvície e o infarto do miocárdio nos homens. O infarto agudo do miocárdio em mulheres situa-se aproximadamente uma década atrás do que ocorre nos homens, permanecendo menor nas mulheres com qualquer idade. A elevação do colesterol LDL e a diminuição do colesterol HDL em mulheres podem estar relacionadas ao aumento da incidência de doença coronariana acima dos 60 anos nas mulheres.

Fatores como os níveis de estrogênio e de androgênio devem ainda ser determinados. Risco adicional inclui a falta de estrogênio na mulher pós-menopausa, a idade avançada e o estresse psicológico. Estudos têm reportado que as mulheres pós-menopausa em reposição hormonal têm uma incidência, significativamente inferior àquelas que não estão fazendo reposição hormonal. A idade está associada à doença arterial coronariana em todos os estudos angiográficos.

Embora controversa, a caracterização inicial dos tipos A e B de personalidade podem ajudar na

identificação de indivíduos propensos à doença coronariana em alguns estudos. Um ensaio de modificação de risco identificou que o manuseio do estresse é um risco modificável significativo, em termos de maior lentidão da progressão e à indução de regressão na anatomia da doença coronariana.

Modificação das características de risco da doença coronariana

Com exceção do genótipo, do sexo e da idade, os fatores de risco podem ser modificados por alterações no estilo de vida, por dieta e pelo uso de agentes farmacológicos.

A cessação do hábito de fumar diminui o risco coronariano em cerca de 50% no primeiro ano e para valores próximo dos não-fumantes dentro de 2 a 10 anos⁴³. Também eleva o colesterol HDL em aproximadamente 10% em 1 mês, e reduz a agregação plaquetária.

Embora os estudos iniciais da terapêutica anti-hipertensiva tivessem demonstrado que o controle da hipertensão arterial moderada a severa resulta numa redução da mortalidade por acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca, nenhum efeito significativo nos índices de infarto do miocárdio foi observado⁴⁴. Mais recentemente, contudo, o tratamento da hipertensão diastólica leve mostrou reduzir a mortalidade cardiovascular global⁴⁵. Estas observações resultaram numa reavaliação dos resultados negativos referentes aos eventos coronarianos. Na opinião de muitos, a dificuldade inicial em demonstrar a redução dos eventos cardíacos no hipertenso tratado deve-se aos efeitos metabólicos dos diuréticos tiazídicos e dos betabloqueadores que eram comumente usados. Os tiazídicos, por exemplo, elevam os triglicerídios e o colesterol, enquanto que os betabloqueadores elevam os triglicerídeos. Atualmente a diminuição dos diuréticos tiazídicos e o aumento do uso dos bloqueadores do cálcio e dos bloqueadores das enzimas de conversão da angiotensina provocam menos efeitos metabólicos potencialmente danosos, decrescendo os eventos cardíacos mais convincentemente. A redução do peso, a restrição calórica e a diminuição do sal devem constituir a terapêutica inicial no tratamento de pacientes com hipertensão leve. O exercício regular diminui a pressão arterial, e os estudos com biofeedback e relaxamento de estresse sugerem que eles podem contribuir para o controle da pressão arterial em pacientes selecionados.

O Programa Nacional de Educação para o Colesterol recomenda o manejo dietético e o exercício regular

para os pacientes que apresentam níveis iniciais elevados de colesterol. Há dois tipos de dietas propostos pela *American Heart Association; Step I e o Step II*. No *Step I*, cerca de 30% das calorias vêm de gorduras; 7% a 10% de gorduras saturadas; 50% a 60% vêm de carboidratos e, 20% de proteínas com ingestão menor do que 300mg/dL de colesterol por dia. Na dieta *Step II*, o total de calorias vindas de gordura permanece em 30%, com menos de 7% de gorduras saturadas, 50% a 60% de carboidratos, 20% de proteínas e uma ingestão de colesterol menor do que 200mg/dL por dia.

O exercício regular é recomendado, consistindo em 15 a 20 minutos de caminhadas diárias, com exercícios mais intensos para a perda de peso⁴⁶. Em adição ao seu papel na redução do peso e da pressão arterial, o exercício regular aumenta o componente HDL sanguíneo⁴⁷. As diretrizes correntes recomendam alterações dietéticas e exercícios regulares por um período de 4 a 6 meses para o tratamento de elevações lipídicas em pacientes com 2 ou mais fatores de risco. Os agentes farmacológicos podem ser instituídos depois desse período inicial de dieta e exercício, ou mesmo mais cedo em indivíduos com doença coronariana documentada.

Como referido anteriormente, tanto o diabetes como a resistência à insulina subclínica aumentam o risco de doença arterial coronariana. Embora a possibilidade de diminuir o risco de doença coronariana em pacientes com diabetes mellitus não tenha sido demonstrada definitivamente, ela é lógica à luz dos recentes ensaios clínicos de redução lipídica em diabéticos que melhoraram o controle da glicose e do metabolismo lipídico, melhorando também a possibilidade de controle da progressão da doença arterial coronariana.

Dieta e controle de peso podem trazer contribuições importantes ao controle glicêmico. A melhoria na tolerância à glicose pode elevar o colesterol HDL. A redução do peso com uma dieta hipolipídica pode reduzir os eventos coronarianos, por influenciar vários fatores de risco. Em adição ao exercício, o controle do comportamento pode facilitar a redução do peso. Parece haver um papel nas atividades de exercício recreacionais. O exercício moderado ou o de intensidade alta têm efeitos comparáveis nos estudos MRFIT (*Multiple Risk Factors Intervention Trial*) com os exercícios mais leves, como por exemplo, andar de 15 a 20 minutos/dia por 5 dias na semana. Isso pode elevar os níveis de HDL colesterol, aliviar o estresse psicológico e promover uma sensação de bem-estar. Em adição, o aumento do gasto calórico pelo exercício pode inibir o apetite.

Embora a ênfase seja inicialmente colocada nas anormalidades de elevação do colesterol total e do colesterol HDL como modificações lipídicas maiores, um HDL anormalmente baixo foi reconhecido como um importante fator de risco no Estudo de Framingham e no Programa Nacional de Educação para o Colesterol. Os esforços para aumentar o colesterol HDL através de exercício regular, a cessação do fumo e o controle da pressão arterial elevada, da intolerância à glicose e da obesidade são importantes intervenções em pacientes selecionados. A discussão do uso de estrogênio em mulher pós-menopausa foge ao escopo deste trabalho.

Prevenção primária

Ensaio de prevenção primária são aqueles realizados em indivíduos que não apresentam, no início, manifestações clínicas de doença arterial coronariana. Ao contrário, a prevenção secundária é dirigida para sustentar um segundo ou, subsequentemente, um maior evento cardíaco em pacientes que já experimentaram pelo menos um episódio. Os dados referidos a partir daqui já foram publicados no Programa de Educação Continuada da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁴⁸.

Tratamento das dislipidemias na prevenção primária da doença coronariana

• Magnitude do problema

A doença arterial coronariana é uma das causas-líder de morte nas nações industrializadas. A doença cardiovascular é comum na população geral e a prevalência continua a aumentar em adultos com 60 anos de idade ou acima.

Como categoria diagnóstica, a doença cardiovascular inclui três áreas maiores:

- Doença arterial coronariana, manifestada por infarto do miocárdio, angina pectoris, insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita;
- Doença cerebrovascular, manifestada por acidente vascular encefálico e ataques isquêmicos transitórios;
- Doença arterial periférica manifestada por claudicação intermitente.

Com o aumento da população idosa brasileira, é concebível que a doença arterial coronariana continue a se manter como causa-líder de morbimortalidade. A prevalência da doença arterial coronariana é 1/3 da metade das doenças cardiovasculares. Segundo dados de um estudo de

7733 indivíduos com idades entre 40 e 99 anos e inicialmente livre de doença do *Framingham Heart Study*, o risco contínuo de doença arterial coronariana para pessoas de 40 anos era 49% para os homens e 32% para as mulheres, enquanto que o risco continuava apreciável mesmo para aqueles livres de doença arterial coronariana na idade de 70 anos, sendo 35% para os homens e 24% para as mulheres. Embora a percentagem de morte por doença arterial coronariana em idade-específica tenha decrescido desde 1975, o número de mortes ainda permanece muito alto, sendo que nas duas últimas décadas cerca de 1 milhão de americanos/ano morreu de doença coronariana.

O reconhecimento da hiperlipidemia como um fator de risco

A aterosclerose coronariana é responsável pela maior parte, senão a quase totalidade dos casos de doença coronariana isquêmica. A aterosclerose inicia-se com depósitos gordurosos em forma linear na parede da artéria que são encontrados já desde a adolescência ou eventualmente mesmo na infância. Essas lesões progridem insidiosamente até a formação de placas, ocorrendo no início da idade adulta, e culminam posteriormente com o seu crescimento por oclusões trombóticas, resultado de fissuras ou processos de hemorragia na placa. A trombose desempenha um papel extremamente importante na gênese das manifestações agudas da doença, que por isso tem sido conhecida com o nome de aterotrombose.

Vários fatores, agindo isoladamente ou em conjunto, são associados ao aumento do risco de formação de placas ateroscleróticas nas artérias coronárias e em outros leitos arteriais. Por isso, a aterosclerose é vista no momento, como um processo mórbido complexo. Fatores de risco reconhecidos de aterosclerose são:

- Idade
- Sexo masculino
- História familiar de doença coronariana prematura
- Hipertensão arterial
- Hiperlipidemia
- Diabetes mellitus
- Fumo
- Vida sedentária

Estudos recentes levaram à identificação de fatores de risco adicionais que podem ter um impacto na prevenção e no tratamento da doença arterial coronariana. A lista sempre crescente destes fatores inclui o papel da inflamação, da deficiência de estrogênio, a obesidade, a elevação de homocisteína, os níveis de fibrinogênio plasmático e de ácido úrico.

Similarmente, existe evidência de que uma dieta rica em frutas, vegetais e fibras pode reduzir o risco de cardiopatia aterosclerótica. A ingestão moderada de álcool é considerada um fator protetor na aterosclerose. A oxidação das lipoproteínas de baixa densidade parece associar-se ao aumento do risco de aterosclerose. Disfunção endotelial induzida por dislipidemias e estresse oxidativo são fenômenos iniciais na aterosclerose. Vários estudos demonstraram que a disfunção endotelial na doença arterial coronariana pode prever a progressão a longo termo da aterosclerose e um aumento na incidência de eventos cardiovasculares. É preciso, porém, se notar que estes fatores de risco adicionais não atingiram, na gênese da aterosclerose coronariana, um grau de certeza que permita ou indique fora de qualquer dúvida que eles devam ser considerados numa estratégia preventiva.

A avaliação dos fatores de risco é útil nos adultos para guiar a terapêutica para dislipidemia, hipertensão e diabetes e as formulações multivariáveis podem ser usadas para estimar o risco de eventos na doença arterial coronariana.

Hiperlipidemia como um fator de risco da aterosclerose

As evidências de que o colesterol total é um fator de risco para a doença arterial coronariana surgem de diversos estudos. Estudos populacionais mostraram que quanto mais baixa a concentração do colesterol total no soro, menor é a incidência de doença arterial coronariana. Dois estudos são muito significativos neste particular: o Estudo dos 7 Países e o Estudo dos 20 Países. Subseqüentemente, estudos clínicos demonstraram que reduções no colesterol total e no LDL colesterol diminuem a mortalidade e os eventos coronarianos em prevenção primária e secundária.

O Estudo Mister FIT - MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) avaliou mais de 350 mil americanos para risco de doença coronariana e demonstrou que esse risco aumentava progressivamente com os valores mais altos de colesterol total. Também no Estudo de Framingham, esse risco aumentava linearmente com o aumento do nível do colesterol. Na população mais idosa, contudo, o impacto da hiperlipidemia como um fator de risco da doença coronariana apresenta-se diminuído.

Dados mais recentes demonstram as vantagens de se conhecer as concentrações das frações lipídicas como o LDL e o HDL em adição ao colesterol total. As seguintes anormalidades lipídicas estão associadas ao aumento de risco para a doença arterial coronariana:

- Colesterol LDL elevado
- Colesterol HDL baixo
- Aumento da relação colesterol total para HDL
- Hipertrigliceridemia
- Aumento de Lipoproteína (a) (Lp(a))
- Aumento do colesterol não-HDL
- Aumento da Apolipoproteína B (encontrada primariamente no LDL)
- Diminuição da Apolipoproteína A-I (um componente do HDL)

A prevalência da dislipidemia em pacientes com doença arterial coronariana prematura está na faixa de 75% a 85% comparada com os 40% a 48% em controles de idade idêntica, porém sem doença arterial coronariana. Os distúrbios do metabolismo lipoproteico são freqüentemente familiares.

Evidências de benefícios da redução do colesterol em prevenção primária são oriundas dos ensaios clínicos. O tratamento da hipercolesterolemia em pacientes que não tenham evidência clínica de doença arterial coronariana é denominado prevenção primária. O racional para este tipo de conduta é baseado nos dados epidemiológicos que documentam um grau contínuo de relação entre os níveis de colesterol sérico e a mortalidade. A relação de causa e efeito do nível de colesterol com a mortalidade é sugerida nos ensaios clínicos que demonstraram que a redução do colesterol LDL em pacientes com hipercolesterolemia reduz a mortalidade por doença coronariana.

Interessa aqui analisar os resultados dos grandes estudos em prevenção primária com drogas hipocolesterolemiantes, entre os quais um estudo mais recente que é o *Heart Protection Study* (HPS). Esses estudos estão relacionados no Quadro 1.

Demografia dos participantes e resultados

A demografia dos participantes foi relativamente similar nos quatro primeiros Estudos que se dirigiam primariamente a pacientes com risco relativamente alto e com altos níveis de colesterol. Estes quatro primeiros Ensaios incluíram apenas homens entre 46 e 55 anos com o colesterol total de 248mg/dL a 290mg/dL; HDL médio = 46mg/dL; e triglicérides de 159mg/dL a 177mg/dL. O percentual de fumantes variou de 36% a 56% e a pressão arterial de 125mmHg x 80mmHg a 141mmHg x 90mmHg.

Em contraste, o Ensaio *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS/Tex

Quadro 1

Ensaio de prevenção primária com drogas redutoras do colesterol

Referência	Nome do estudo	Droga usada	Nº de participantes
Br Heart J 1978;40:1069-79. Lancet 1980;2:379-85.	<i>World Health Organization (WHO) Cooperative Trial</i>	Clofibrate	10577
JAMA 1984;251:351-64.	<i>Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial</i>	Colestiramina	3806
Frick et al. N Engl J Med 1987;317:1237.	<i>Helsinki Heart Study</i>	Gemfibrozil	4081
Sherpherd et al. N Engl J Med 1995;333:1301.	<i>West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)</i>	Pravastatina	6595
Down et al. JAMA 1998;279:3015.	<i>AFCAPS/ TexCAPS Trial</i>	Lovastatina	6605
Am Heart Ass Sc. Session Anaheim, 2001	<i>Heart Protection Study (HPS)</i>	Sinvastatina	> 20530

Quadro 2

Diretrizes para Tratamento de Adultos III (ATP-III) do Programa Nacional de Educação para o Colesterol

Pacientes Elegíveis (N)			
Risco	Diretrizes atuais ATP II	Novas Diretrizes ATP III	Ganho
Alto	8612	14713	6101
Moderado	19555	23663	4108
Baixo	1264	1264	0
Total	29431	39640	10109

N = Número de pacientes com nível de tratamento igual ou acima do nível inicial

CAPS) envolveu homens e mulheres pós-menopausa com um colesterol total e LDL colesterol respectivamente de 221mg/dL e 140mg/dL e valores de HDL relativamente baixos (média de 36mg/dL). O mais recente dos Ensaio, o *Heart Protection Study (HPS)*, envolveu homens e mulheres entre 40 e 80 anos que apresentavam alto risco de desenvolver doença coronariana, incluindo aqueles com níveis de colesterol sérico na média ou abaixo da média, pacientes com mais de 70 anos, diabéticos e indivíduos com doença vascular não-coronariana (Quadro 2).

Cada um desses ensaios mostrou benefícios no grupo tratado. Nos três ensaios iniciais demonstrou-se um decréscimo significativo em eventos coronarianos (25%, 19% e 34% respectivamente). O tempo para um benefício significativo variou de 1 ano e meio no *Helsinki Heart Study* até 3 anos no *WHO Cooperative Trial* (WHO Clofibrato).

Tendências de mortalidade preocupantes nos ensaios iniciais

Os três ensaios iniciais não demonstraram uma diminuição na mortalidade por doença arterial coronariana. A característica mais preocupante de cada um destes ensaios iniciais de prevenção primária foi um aumento inesperado na mortalidade por causas não-cardiovasculares. Isto levou Michael Oliver a afirmar, tendo em vista que a redução de mortalidade cardiovascular foi compensada por um aumento da mortalidade por causas não-cardiovasculares, como por exemplo: doenças da vesícula biliar ou cânceres exóticos (por ex. na boca), que "a terapêutica foi muito bem sucedida, mas o doente veio a falecer". A mortalidade não-coronária aumentou de 31% para 42% e a mortalidade por câncer de 18% para 24% no *WHO Cooperative Trial* e no *Helsinki Heart Study* e a mortalidade total aumentou 25% no *WHO Cooperative Trial* com alterações não-significativas nos outros dois estudos.

Esta mortalidade aumentada por causas não-cardíacas levantou preocupações relativas à segurança da terapêutica de redução do colesterol, especialmente em grupos populacionais de baixo risco relativo. Estas preocupações confundiram as diretrizes de tratamento para a prevenção primária nos indivíduos hipercolesterolêmicos até que elas fossem baseadas na *West of Scotland Prevention Study* (WOSCOPS).

O Ensaio WOSCOPS foi destinado a avaliar o efeito da pravastatina – dose de 40mg – por 5 anos, na incidência de infarto do miocárdio não-fatal e morte coronariana em 6595 homens com hipercolesterolemia e sem evidências anteriores de infarto do miocárdio ou revascularização. O Estudo envolveu homens de 45 a 64 anos, com uma concentração de colesterol total acima de 252mg/dL, LDL acima de 155mg/dL nas visitas 2 e 3, e acima de 174mg/dL mas abaixo de 232mg/dL, em uma ocasião após uma dieta de 4 semanas. Os pacientes randomizados para pravastatina que aderiram à terapêutica mostraram uma alteração significativa entre os valores basais e os do fim do estudo nos níveis lipídicos como demonstrado no Quadro 3. Os resultados foram baseados na intenção de tratar, levando a uma redução significativa nos eventos clínicos como demonstrado na Tabela 1.

Esses benefícios foram notados independentemente de outros preditores de evolução, incluindo o fumo,

o diabetes, o consumo de nitratos, alterações eletrocardiográficas, pressão arterial, angina pectoris, relação colesterol total para HDL e história familiar de doença coronariana. Assim, os benefícios absolutos da terapêutica foram maiores em indivíduos com os maiores riscos basais. Ao final de 6 anos, a redução de infarto não-fatal e morte coronariana foi de 9,4 para o grupo não-tratado e 6,4% para o grupo tratado. Isso significa uma *redução absoluta ou um benefício absoluto de 3%*, ou seja, em cerca de 3000 pessoas ocorreu uma redução de 3% na incidência de infarto do miocárdio não-fatal e morte coronariana em 6 anos. O impacto destes dados é claramente bem menor do que quando se anuncia uma redução relativa de risco de 31% para infarto do miocárdio não-fatal e morte coronariana; 31% para os infartos não-fatais; 32% da mortalidade coronariana e 22% da mortalidade, havendo ainda uma redução de 31% a 37% na incidência de cirurgia de revascularização ou procedimentos percutâneos coronarianos. Um resultado considerado bastante modesto. A diminuição nos eventos clínicos começou 6 meses após a randomização, muito cedo para ser explicado pela regressão da aterosclerose. Outra observação importante é que, em contraste com os primeiros estudos de prevenção primária, não houve diferença entre a mortalidade não-cardiovascular ou a incidência do câncer entre o grupo tratado e o grupo placebo.

Quadro 3

Estratégia em 9 itens para a implementação do *National Cholesterol Program Adult Treatment Panel III*

- Determinar os níveis lipoproteicos em jejum
- Identificar a presença de aterosclerose clínica
- Determinar a presença de fatores de risco maiores
- Se o número de fatores de risco for maior que 2, calcular o escore global de risco
- Determinar a categoria de risco e estabelecer um objetivo para o nível de colesterol LDL
- Iniciar as modificações no estilo de vida e dieta (se o colesterol LDL for acima do objetivo)
- Acrescentar terapêutica por droga se o colesterol LDL continua a exceder os níveis iniciais
- Identificar a síndrome metabólica e tratá-la, se presente, depois de 3 meses de modificação dos fatores do estilo de vida
- Tratar os triglicérides elevados até os objetivos não-HDL

Tabela 1

Magnitude da Redução de Eventos Clínicos no Ensaio WOSCOPS

Eventos clínicos	Redução no risco relativo	Significância
Infarto não-fatal ou morte coronariana	31%	P < 0,001
Infarto do miocárdio não-fatal	31%	P < 0,001
Mortalidade coronariana total	32%	P = 0,033
Mortalidade total	22%	P = 0,051
Revascularização miocárdica (Bypass/Intervenção Percutânea)	31% a 37%	P < 0,01

A análise de subgrupo demonstrou que os benefícios ocorrem nos indivíduos mais jovens e mais velhos e nos fumantes e não-fumantes. Benefícios também foram encontrados de forma idêntica em indivíduos, independentemente dos níveis basais de lipídios e da diminuição da concentração de LDL colesterol pela terapêutica. Embora não houvesse redução de risco sem uma diminuição de LDL colesterol, uma diminuição na faixa de 24% foi suficiente para produzir o benefício máximo com a pravastatina. Assim, os resultados do *WOSCOPS* demonstram que o benefício da redução do LDL com pravastatina é visto em pacientes com reduções modestas ou robustas na concentração do LDL colesterol. Também a diminuição isolada do LDL não parece responder por todos os benefícios da terapêutica com a pravastatina.

O número de pacientes a ser tratado com pravastatina para prevenir um evento em cinco anos variou de 17 no grupo de alto risco a 66 no grupo de baixo risco. Mesmo neste último grupo, contudo, o benefício absoluto ainda foi maior do que o obtido pelo tratamento da hipertensão arterial leve com drogas hipotensoras. Por outro lado, o benefício absoluto foi 3 vezes menor do que o registrado com o uso de sinvastatina para a prevenção secundária no *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S). Estes dados demonstram um benefício absoluto maior em pacientes com os riscos maiores de eventos cardiovasculares. Um dado surpreendente foi de que a terapêutica por pravastatina resultou numa diminuição de 30% no risco de desenvolver diabetes.

Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Trial (AFCAPS/ Tex-CAPS)

O AFCAPS/ Tex-CAPS foi um ensaio randomizado, placebo-controlado da lovastatina na dose de 20mg a 40mg em 6605 pacientes sem doença coronariana. Ele difere do *WOSCOPS* em dois pontos principais:

- 999 mulheres pós-menopausa foram incluídas
- a concentração sérica média de colesterol total e LDL colesterol dos participantes estava próxima dos valores médios da população geral, ou seja 221mg/dL para o colesterol total e 150mg/dL para o LDL.

A concentração média do HDL estava levemente baixa (36mg/dL). A lovastatina reduziu o LDL colesterol sérico em 25% e aumentou o HDL em 6%. Após um período de acompanhamento de 5,2 anos, um benefício absoluto foi notado em indivíduos tratados com a lovastatina. Para cada 1000 homens e mulheres tratados em 5 anos, houve 19 eventos coronarianos maiores, estimando-se que 12 infartos não-fatais e 17 revascularizações coronarianas puderam ser prevenidos. O benefício absoluto total foi de aproximadamente 2%; assim, 50 pacientes devem ser tratados para prevenir um evento em 5 anos. Novamente, um resultado consideravelmente modesto. Da mesma maneira do *WOSCOPS*, o benefício foi independente do nível absoluto do colesterol HDL.

Heart Protection Study (HPS)

No HPS, 20530 indivíduos foram randomicamente alocados para um tratamento com sinvastatina na dose de 40mg ou com placebo; 33% destes pacientes tinham um nível de LDL basal menor do que 116mg/dL, e 25% tinham o nível entre 116mg/dL e 135mg/dL, com 42% tendo níveis maiores do que 135mg/dL. Depois de um tempo de tratamento médio de 5 anos e meio, benefícios significativos com a sinvastatina foram notados (Tabela 2). A mortalidade por qualquer causa foi de 13% no grupo tratado e 14,6% no grupo placebo. Isso significa uma diferença de 1,4 apenas para 10250 pacientes em 5 anos. A mortalidade cardiovascular variou de 7,7% para os tratados e 9,2 para o placebo; uma diferença de 1,5 em 10250 pacientes em 5 anos. Eventos cardiovasculares maiores tiveram uma redução absoluta de 5,4% em 10250 pacientes em 5 anos. Não

Tabela 2

Redução de Eventos Clínicos no *Heart Protection Study*

Eventos clínicos	Redução do risco relativo	Incidência absoluta de eventos em grupo tratado vs placebo
Mortalidade de todas as causas	12%	13,0% vs 14,6%
Mortalidade cardiovascular	17%	7,7% vs 9,2%
Eventos cardiovasculares maiores (morte)	24%	20,0% vs 25,4%
Acidente vascular encefálico	27%	4,4% vs 6,0%
Infarto do miocárdio e AVE em diabéticos sem doença cardiovascular (n = 3982)	28%	14,0% vs 18,7%

houve nenhum efeito na incidência de mortes não-cardiovasculares e o decréscimo na incidência de acidente vascular encefálico foi, primariamente, resultado de uma diminuição do AVE isquêmico sem aumento do AVE hemorrágico. O detalhe do impacto do nível basal de LDL colesterol nos eventos clínicos ainda não foi analisado neste estudo, mas uma análise preliminar dos dados sugere que o benefício do tratamento pela sinvastatina se estenda aos pacientes com baixo LDL colesterol, mulheres e idosos. Estes dados, se confirmados, são interessantes no sentido de que eles sugerem que pacientes de alto risco cardiovascular se beneficiam na terapêutica por estatina independentemente dos níveis basais de LDL colesterol. Estes benefícios apenas marginais e modestos na prevenção primária da doença coronariana, quando os valores absolutos são levados em conta, levanta o problema da segurança e custo-benefício da terapêutica.

Custo-benefício e segurança

A relação custo-benefício para a terapêutica por pravastatina foi analisada para vários países com base no ensaio *WOSCOPS*. A relação situa-se abaixo de 25000 dólares por vida-ano ganhos, independentemente do país. A relação custo-benefício foi melhor em grupos com risco basal mais elevado.

No ensaio *AFCAPS/Tex-CAPS*, o custo da terapêutica por lovastatina foi de 4654 dólares por paciente. No entanto, ao longo do estudo, a terapêutica por lovastatina diminuiu a frequência de hospitalização cardiovascular em 28% e os procedimentos diagnósticos e terapêuticos como angioplastia e cirurgia de revascularização miocárdica em 23% e 32%, respectivamente. O efeito final nos custos de cuidados cardiovasculares foi reduzido em 27% com a lovastatina comparado com o placebo, ultrapassando o custo da droga em 524 dólares por paciente. Um estudo da relação custo-benefício em prevenção primária da doença cardiovascular demonstrou que o tratamento com a lovastatina em doses de 20mg foi custo-efetiva em homens e mulheres com um colesterol total basal de 258mg/dL, ou maior. Doses mais altas de lovastatina parecem ser progressivamente menos custo-efetivas, a menos que o colesterol ultrapasse 300mg/dL, provavelmente devido à progressão menor nos efeitos.

Alguns estudos iniciais como o WHO Clofibrato e o *Helsinki Heart Study* sugeriram que a redução de colesterol pode estar associada com o aumento em mortes não-cardiovasculares como: acidentes, suicídios ou violência. Contudo, nos ensaios mais

recentes e primariamente conduzidos com inibidores da HMGCoA Redutase, não se identificaram tais relações.

Uma meta-análise de 19 estudos randomizados de prevenção primária e secundária não detectou aumento na mortalidade não-cardiovascular associada à terapêutica hipolipemiante, globalmente, ou com a administração de estatina. O risco de efeitos adversos modestos com o uso de drogas não-estatinas é raro. Pára-efeitos como o envolvimento hepático e o envolvimento muscular com rabdomiólise são reais, e devem ser considerados na equação custo-benefício, particularmente quando as estatinas estão sendo usadas para a prevenção primária em pessoas relativamente saudáveis. Avaliações clínicas e laboratoriais seriadas para detectar esses efeitos adversos estão, pois, indicadas. Apesar da retirada de uma estatina, a cerivastatina, devido à morte causada por rabdomiólise, provocada pela associação de doses altas deste medicamento com o gemfibrosil, as estatinas em uso na prática corrente são consideradas relativamente seguras e o seu benefício ultrapassa de muito os riscos.

Estatinas: um avanço maior na terapêutica lipídica e redução dos eventos coronarianos

Para a grande maioria dos autores, o ensaio *WOSCOPS* demonstrou diminuição dramática dos eventos clínicos durante um período relativamente curto de 5 anos, iniciando-se já aos 6 meses, em homens com os níveis de colesterol LDL acima de 150mg/dL.

Uma meta-análise dos ensaios de prevenção primária, nos quais as estatinas foram administradas, suporta a idéia da sua grande contribuição para a terapêutica cardiovascular. Meta-análises mostraram 26% de diminuição da mortalidade global o que é primariamente o resultado de 37% de redução nas mortes cardiovasculares sem nenhum efeito das mortes não-cardiovasculares e sem diferença na incidência de cânceres fatais ou não-fatais. Na realidade, "*faute de mieux*" as estatinas devem ocupar um lugar importante na prevenção primária e secundária da doença coronariana.

O estudo *AFCAPS/ Tex-CAPS* estendeu estas observações de duas maneiras. Em primeiro lugar ele demonstrou a eficácia da prevenção primária em mulheres, como notado também no estudo 4S (*Scandinavian Sinvastatin Survival Study*) em prevenção secundária. Segundo, ele demonstrou o efeito da prevenção primária em pacientes com concentrações séricas normais de colesterol. As

implicações clínicas deste estudo para o tratamento de indivíduos assintomáticos com estatinas levaram à revisão das diretrizes do *National Cholesterol Educational Program (ATP-III Adult Treatment Panel III)*. Estes achados são também consoantes com a capacidade dos agentes hipocolesterolemiantes de causar a estabilização ou mesmo a regressão da placa de aterosclerose e reduzir os eventos coronarianos e morte, quando usados em pacientes que já apresentam evidências clínicas de doença coronariana, isto é, quando usados em prevenção secundária.

Limitação dos ensaios clínicos

Embora a terapêutica com agentes hipolipemiantes seja efetiva para a prevenção primária, é incerto que os resultados destes ensaios possam ser aplicados à população geral, porque eles incluíram primariamente homens com perfil lipídico de alto risco; apenas o *AFCAPS/ Tex-CAPS* incluiu mulheres. Vários tipos de pacientes não foram incluídos, tais como aqueles com colesterol total desejável, mas baixo colesterol HDL, colesterol total médio e níveis moderadamente elevados de HDL ou aqueles com hipertrigliceridemia como um componente maior das dislipidemias. No *Framingham Heart Study*, cerca de 40% dos homens e 80% das mulheres com perfil lipídico e que não foram estudados nestes grandes ensaios clínicos; importante, 25% dos homens e 66% das mulheres que desenvolveram doença coronariana durante o período de *follow up* não teriam sido elegíveis para estes ensaios devido à hipertrigliceridemia isolada.

Impacto das diretrizes do programa educacional para o colesterol (ATP - III) no uso de agentes hipolipemiantes

O terceiro relatório do *Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III ou ATP - III)* resumiu as recomendações atuais para o manuseio da hipercolesterolemia. Estas diretrizes são baseadas em observações epidemiológicas que mostraram uma relação gradual entre a concentração do colesterol total e risco coronariano, e a evidência de benefícios no manuseio da hiperlipidemia. Estas diretrizes atualizadas foram baseadas em dados de ensaios clínicos e em outras evidências disponíveis desde as últimas diretrizes publicadas em 1993. Elas são influenciadas pela ausência (prevenção primária) ou presença (prevenção secundária) de doença arterial coronariana pré-existente. Uma meta-análise de 38 ensaios de prevenção primária e secundária demonstrou que, para cada 10% de diminuição do

colesterol total, a mortalidade da doença coronariana foi reduzida em 15% e o risco de mortalidade total em 11%. Não foram observados aumentos na mortalidade não-coronariana.

Vários conceitos emergem dessas diretrizes da ATP - III:

Ênfase em múltiplos fatores de risco

O ATP - III enfatiza os múltiplos fatores de risco para a prevenção primária. No ATP - II, a categoria de risco mais alta está limitada a pacientes com doença coronariana conhecida ou outras manifestações de doença aterosclerótica, enquanto que as novas diretrizes do ATP - III reconhecem equivalentes de risco de doença coronariana que aumentam o risco de eventos nessa enfermidade em pacientes sem doença manifesta para um valor igual àqueles com doença coronariana estabelecida.

Neste sentido, o diabetes mellitus é um equivalente de risco de doença coronariana. Os pacientes com diabetes mellitus, a maior parte dos quais apresentam múltiplos fatores de risco, devem ser tratados tão agressivamente quanto os pacientes com doença coronariana conhecida. Esta alteração é baseada num conceito fundamental de que a intensidade da terapêutica deve ser proporcional ao risco de doença coronariana. Estudos epidemiológicos demonstram que adultos com diabetes mellitus têm igual risco de doença coronariana, e por isso é lógico que eles sejam tratados tão intensivamente quanto aqueles com doença arterial coronariana.

Entre os pacientes com múltiplos (2 ou mais) fatores de risco, a intensidade do tratamento deve ser dirigida pela estimativa de Framingham do risco absoluto de eventos coronarianos nos próximos 10 anos. A presença de múltiplos fatores de risco envolve um risco de eventos coronarianos maior que 20% em 10 anos, equivalente ao risco dos pacientes com doença coronariana conhecida, devendo, portanto receber tratamento intensivo. Pacientes com risco de doença coronariana entre 10% e 20% em 10 anos devem também receber tratamento intensivo. Pacientes com LDL colesterol de 130mg/dL ou mais, embora o limite para o uso de medicamento permaneça em 160mg/dL ou acima, devem ser tratados se o risco em 10 anos for menor que 10%.

O ATP - III reconhece um segundo objetivo na terapêutica, qual seja, a síndrome metabólica, uma constelação de fatores de risco que incluem a obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica (elevação dos níveis de triglicerídeos, partículas de LDL pequenas, e baixo colesterol HDL), elevação

da pressão arterial e insulino-resistência (com ou sem intolerância à glicose), e um estado pró-trombótico e pró-inflamatório. Nestes pacientes, uma mudança de estilo de vida deve ser iniciada, incluindo a redução de peso e o aumento da atividade física, com o objetivo combinado de diminuir as causas subjacentes de síndrome metabólica e tratar os fatores de risco lipídicos e não-lipídicos a ela associados.

Importância de outros fatores de risco

Vários outros fatores de risco para doença coronariana têm sido sugeridos em estudos epidemiológicos, quais sejam: a obesidade, a inatividade física, alterações da glicose em jejum, presença de inflamação, homocisteinemia, anormalidade na trombose e disfunção endotelial. Contudo, não existem evidências em estudos controlados de que o tratamento destes fatores de risco melhore a evolução da aterosclerose. Assim, a sua presença não influencia as diretrizes correntes para a redução do colesterol, embora o ATP – III sugira que estes fatores podem ser usados para modificar o julgamento clínico em algumas circunstâncias.

Alteração dos níveis lipídicos com propósitos terapêuticos

A classificação dos valores lipídicos também foi alterada nas diretrizes do ATP – III. Um LDL ótimo é atualmente definido como menor do que 100mg/dL, sendo agora o objetivo em pacientes com doença coronariana reconhecida ou com equivalente de risco de doença coronariana. O HDL colesterol é classificado como baixo quando é menor do que 40mg/dL. Os triglicérides são considerados normais para valores até 150mg/dL; de 150mg/dL a 199mg/dL é limítrofe-alto; de 200mg/dL a 499mg/dL é alto, e acima de 500mg/dL é extremamente alto.

Relação Colesterol total / Colesterol HDL

Dado o valor protetivo do HDL colesterol, tem sido sugerido que a relação colesterol total / HDL seja de grande valor preditivo, maior do que o do colesterol total, ou do colesterol LDL. Em contraste, o valor do colesterol total ou do LDL não acrescenta um valor preditivo independente à relação colesterol total/ colesterol HDL.

Colesterol não-HDL

Colesterol não-HDL é definido como a diferença entre o colesterol total e o colesterol HDL. Colesterol não-HDL inclui todo o colesterol presente nas partículas de lipoproteínas considerado aterogênico, incluindo o LDL, a lipoproteína(a), as lipoproteínas de densidade intermediária e as lipoproteínas de muito baixa densidade. Tem sido mesmo sugerido

que a fração colesterol não-HDL possa ser um melhor instrumento para avaliação de risco do que o LDL colesterol.

O ATP – III identifica a concentração de colesterol não-HDL como um alvo secundário na terapêutica em pessoas que apresentam níveis altos de triglicérides (200mg/dL ou mais). O objetivo para o colesterol não-HDL nessa circunstância é uma concentração 30mg/dL maior do que as do LDL colesterol.

Implementação das Diretrizes

As diretrizes do ATP-III recomendam a realização de um perfil lipídico em jejum em todos os adultos com 20 anos ou acima e a repetição deste perfil a cada 5 anos.

TLC = *Therapeutic Lifestyle Changes* (Alterações Terapêuticas do Estilo de Vida) é o novo termo para a terapêutica dietética, incluindo o uso de estanol (ou esteróis vegetais) e o aumento de fibra solúvel para 10g a 25g para aumentar a redução dos níveis de colesterol LDL. A dieta TLC é similar à dieta *Step II* (nível II) das diretrizes prévias, e recomendada para a prevenção primária e secundária da doença coronariana. Em adição à dieta, a redução do peso e o aumento da atividade física são componentes essenciais desse programa terapêutico.

Ênfase no Colesterol LDL

Como nas diretrizes do ATP-II, o objetivo primário da terapêutica nas diretrizes do ATP-III permanece sendo o colesterol LDL que é usado para determinar o início da dieta e da terapêutica medicamentosa, bem como os objetivos da terapêutica. Essas diretrizes distinguem três categorias de risco, cada uma delas com níveis diferentes de LDL e objetivos terapêuticos a eles referentes. O modelo de Framingham para prever o risco de 10 anos de doença coronariana é usado para definir a intensidade de tratamento nesta nova diretriz.

A terapêutica

As diretrizes do ATP recomendam TLC para 65,2 milhões de americanos, e terapêutica por droga para 36,5 milhões. Embora o número de pacientes que necessitam modificação no estilo de vida seja semelhante entre as categorias de alto risco e as de baixo risco, cerca de 3/4 dos pacientes nos quais a terapêutica medicamentosa é recomendada estão na categoria de alto risco. Com a implementação das novas diretrizes, há um aumento do número de pacientes para os quais a terapêutica medicamentosa é recomendada, que são aqueles com doença coronariana previamente conhecida ou de equivalentes de risco de doença coronariana.

Alterações terapêuticas no estilo de vida

As diretrizes do ATP-III recomendam a redução do risco de doença coronariana por implementação da dieta e outras alterações no estilo de vida. A dieta prescrita deve diminuir a ingestão de gordura saturada a menos do que 7% das calorias, com a diminuição da ingestão de colesterol para menos de 200mg/dL. A gordura total é limitada a 25% a 35% do total de calorias com a redução dos ácidos graxos-trans. Estanóis e esteróis vegetais e aumento das fibras solúveis são incluídas como uma opção para aumentar a redução do colesterol LDL, particularmente se o nível ideal não tenha sido atingido. Atividade física moderada é recomendada com redução do peso nos indivíduos com sobrepeso ou obesidade para aumentar a redução do colesterol LDL.

Terapêutica medicamentosa

Pelas diretrizes do ATP-III, mais pacientes são classificados como da categoria de alto risco de doença coronariana ou de seu equivalente e, portanto, o objetivo é a redução do colesterol LDL para menos de 100mg/dL. Isto requer uma terapêutica mais agressiva nestes pacientes, sendo que a terapêutica medicamentosa é a mais recomendada nessa categoria.

Contudo, estudos prévios demonstraram que os pacientes freqüentemente não são tratados apesar das recomendações das diretrizes. No *Lipid Treatment Assessment Project* (L-TAP – Projeto de Avaliação do Tratamento para Lípidos), que incluiu 4888 pacientes com dislipidemia, apenas 18% daqueles com doença coronariana prévia teve o seu colesterol LDL reduzido aos objetivos do ATP-III de 100mg/dL, ou abaixo. Da mesma maneira, no *Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study* (ACCESS – Estudo Comparativo da Eficácia e Segurança com Atorvastatina), nos quais a dosagem da droga foi titulada conforme necessário para o protocolo, o LDL colesterol foi reduzido para os níveis do ATP-II de 100mg/dL ou abaixo em 25% dos pacientes tratados com pravastatina, 30% com fluvastatina, 44% com lovastatina, 51% com sinvastatina, e 72% com atorvastatina. Esses dados demonstram claramente a necessidade de um reconhecimento melhor e de uma intensificação do tratamento para muitos pacientes.

Limitações da aplicação dos ensaios controlados na prática clínica

Uma questão importante é a aplicabilidade destas observações no cenário do cuidado primário. Baseado em dados da maior parte dos ensaios clínicos, torna-se mais evidente que existe uma redução de 25% a 35% no risco relativo de eventos coronarianos maiores nos ensaios de prevenção

primária e secundária. Assim, os pacientes com um risco maior de eventos coronarianos são aqueles que têm mais benefício em termos absolutos. Os benefícios vistos no WOSCOPS e no AFCAPS/TextCAPS se traduzem numa redução absoluta de apenas 2% a 3%. No momento não há maneira de se distinguir os 2 ou 3 pacientes que obterão maiores benefícios, ou os outros 97 ou 98 em 100 que não terão benefícios maiores. Não distinguindo os pacientes que terão os maiores benefícios, a recomendação corrente é tratar todos os pacientes em risco. A identificação dos pacientes com risco aumentado há de modificar o seu tratamento no futuro. Novos avanços incluindo estudos genômicos podem ser úteis no futuro.

Apesar do reconhecimento de que a aterosclerose é uma doença que se inicia cedo, não existem dados científicos para sugerir o quão cedo na vida o tratamento deve ser iniciado. Devem os pacientes jovens (20 anos ou menos) ser testados rotineiramente? Deverão aqueles de mais alto risco ser tratados desde cedo? O benefício do tratamento por um período prolongado de tempo supera os riscos potenciais. A maior parte das estratégias preventivas primárias correntes é dirigida a pessoas que já têm a sobrecarga de aterosclerose subclínica, e o objetivo aqui é diminuir os efeitos adversos. Em princípio será prudente prevenir a aterosclerose em estágios precoces da vida em vez de reduzir apenas os eventos secundários.

A maior parte dos estudos não incluiu pacientes de alto risco para eventos coronarianos. Por exemplo, o tratamento de pacientes com HDL baixo e com colesterol total e LDL normais permanece enigmático. Deve-se reduzir neles o colesterol LDL de qualquer modo, particularmente quando não existe um meio efetivo de tratar o colesterol HDL baixo? O desenvolvimento de medicamentos que aumentem o colesterol HDL no futuro próximo pode resolver algumas dessas questões.

Diferenças raciais e étnicas do benefício do tratamento podem existir. A definição dos objetivos e a intensidade do tratamento podem variar por razões étnicas e raciais. No momento, a imensa maioria dos pacientes arrolados nos estudos clínicos, é de cor branca. Da mesma maneira o risco de eventos adversos pode ter diferenças raciais.

A relação custo-benefício do tratamento permanece uma preocupação primária, particularmente quando se constata que próximo a 35 milhões de americanos necessitam intervenção farmacológica. O percentual de eventos é relativamente baixo em pacientes de baixo risco e o benefício absoluto será, pois, bastante limitado, apesar da diminuição do

risco relativo impressionante em cerca de 35%. Na população de pacientes de baixo risco, o custo de reduzir um evento pode exceder a 125 mil dólares, comparado com cerca de 25 mil dólares nos pacientes dos grupos de alto risco. Assim, o custo de se salvar uma vida pode exceder a 1 milhão de dólares no grupo de risco muito baixo. A contenção de custos deve ser tratada pela sociedade em geral. É nesta perspectiva que uma estratificação de risco pode evitar o tratamento desnecessário de pacientes. O papel da hs-CRP (Tomografia Computadorizada por Feixes de Elétrons) para definir um escore de cálcio coronariano ou estudos genômicos pode evoluir no futuro para redefinir estratégias terapêuticas.

Dados preliminares do estudo HPS levantam aspectos interessantes. Pacientes com LDL normal ou baixo beneficiaram-se do tratamento com sinvastatina. A definição do objetivo da redução de colesterol LDL pode ser menos necessária para iniciar a terapêutica.

Importante lembrar que a TLC, incluindo alterações nos hábitos dietéticos, precisa ser enfatizada aos mais vulneráveis, ou seja, aos adolescentes que serão os pacientes de amanhã.

Terapêutica de combinação

A terapêutica de combinação para o tratamento da doença arterial coronariana tem-se tornado uma das estratégias mais utilizadas para promover um tratamento efetivo das dislipidemias. Os novos objetivos para a redução intensiva das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e das lipoproteínas não de alta densidade foram recentemente estabelecidos no Programa Nacional de Educação para o Colesterol para o Tratamento de Adultos III (*National Cholesterol Education Program – NCEP*), *Adult Treatment Panel (ATP-III)*, com ênfase na prevenção primária em pessoas com fatores de risco múltiplos para doença coronariana.

Estas novas diretrizes propõem um tratamento mais agressivo da hipercolesterolemia, que resultará no tratamento de um número significativo de indivíduos em risco (Quadro 1). Neste cenário, contudo, a obtenção de níveis de LDL condizentes com os objetivos da terapêutica constitui um desafio considerável, uma vez que pesquisas prévias demonstraram que apenas um pequeno subgrupo de pacientes com doença coronariana atinge níveis de LDL abaixo de 100mg/dL. O objetivo final do tratamento da doença coronariana é diminuir a morbimortalidade. Embora o LDL colesterol seja o alvo primário desta terapêutica, o tratamento efetivo das dislipidemias também envolve o tratamento do não-HDL colesterol e por extensão o

tratamento dos triglicerídeos elevados e dos níveis baixos de colesterol HDL. As novas diretrizes do NCEP – ATP-III, recomendam nove etapas para se atingir os objetivos da redução de lipoproteínas (Quadro 2). Algumas intervenções terapêuticas incluindo estilo de vida e agentes farmacológicos estão disponíveis, podendo ser usadas em combinação terapêutica para promover o tratamento dos fatores de risco lipídicos e não-lipídicos.

As estatinas (inibidores da 3-hidroxi-3 metilglutaril Coenzima A redutase) são agentes altamente efetivos para a redução do colesterol LDL, diminuindo a incidência de eventos cardiovasculares iniciais e recorrentes. No *Heart Protection Study (HPS)* e no *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Diseases (LIPID)*, a terapêutica por estatinas foi acompanhada de uma redução da mortalidade cardiovascular de 17% (95% de intervalo de confiança = 26% - 18%; $p=0,005$), de 24% (95% de intervalo de confiança = 12% - 35%; $p<0,001$) e de 42% (95% de intervalo de confiança = 46% - 73%; $p<0,0001$), respectivamente.

A mortalidade por todas as causas desses três Estudos foi respectivamente 13% (intervalo de confiança de 95% = 19% - 6%; $p=0,003$); 22% (intervalo de confiança 95% = 13% - 31%; $p<0,001$) e 30% (intervalo de confiança 95% = 58% - 85%; $p=0,003$). No Estudo Colesterol e Eventos Recorrentes (*Cholesterol and Recurrent Events (CARE)*) houve uma redução de 24% (95% do intervalo de confiança = 9% - 36%; $p=0,003$) em eventos coronarianos fatais e não-fatais. Contudo, a incidência de doença coronariana e da mortalidade de todas as causas não foi significativamente reduzida. Numa análise combinada do LIPID e do CARE houve reduções na mortalidade cardiovascular de 23% (95% de intervalo de confiança; $p<0,001$) e na mortalidade por todas as causas em 19% ($p=0,0001$). Estes valores de redução sobem a 31% nos indivíduos com risco moderado ou alto para doença coronariana (95% de intervalo de confiança = 17% - 43%; $p<0,001$) no estudo WOSCOPS e a 40% no estudo AFCAPS/ Tex-CAPS. Apesar desses benefícios, muitos pacientes tratados com estatina têm ainda um evento inicial ou recorrente mesmo com a redução do LDL colesterol.

É possível que uma redução ainda mais agressiva do colesterol LDL seja acompanhada de uma maior redução nos eventos coronarianos. Contudo, uma conduta mais agressiva permanece não substanciada, e essas hipóteses estão correntemente sob investigação em vários estudos clínicos randomizados.

Várias lipoproteínas estão associadas ao aumento do risco cardiovascular em pacientes com

hipercolesterolemia, a saber:

- Baixo nível de HDL colesterol
- Concentração elevada de partículas de LDL (LDL e HDL de pequenas partículas)
- Elevação da lipoproteína (a)

Níveis de homocisteína identificaram indivíduos em risco de um evento cardiovascular inicial no AFCAPS/Tex-CAPS. Vários estudos demonstraram a importância da elevação na proteína C reativa de alta sensibilidade na identificação de indivíduos em grupos de risco elevado, com e sem doença arterial coronariana.

Níveis baixos de lipoproteínas de alta densidade

Análise de subgrupo em alguns dos ensaios com estatina em indivíduos com baixos níveis de colesterol HDL mostraram níveis de eventos coronarianos consistentemente mais altos do que em indivíduos com níveis menos elevados de colesterol HDL. O risco coronariano associado ao baixo nível de colesterol HDL é de alguma forma mitigado pela terapêutica por estatinas, mas ainda assim o baixo colesterol HDL permanece um preditor significativo de eventos recorrentes na maior parte dos estudos (Tabelas 1 e 2).

Ao contrário desses ensaios, o risco cardiovascular associado ao baixo colesterol HDL no AFCAPS/Tex-CAPS foi minimizado pela lovastatina. A análise de subgrupos sugere que níveis baixos de colesterol HDL possam ser um dos mais importantes preditores de eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana. Essa observação é consistente com os dados evolutivos das clínicas de pesquisa de lipídios. Neste estudo (*Lipid Research Clinics Prospective Population Study*), pacientes com doença cardiovascular e com níveis de colesterol HDL baixos têm uma incidência 11 vezes maior de risco de morte coronariana, embora os efeitos aditivos da elevação do HDL nos indivíduos tratados por estatina não tenham sido ainda comparados.

O *HDL Atherosclerosis Treatment Study* (HATS) avaliou a combinação sinvastatina-niacina (ácido nicotínico) versus placebo em estenoses coronarianas e eventos clínicos em indivíduos com doença arterial coronariana e baixo HDL (<35mg/dL). A terapêutica por sinvastatina-niacina diminuiu o colesterol LDL em 42% e aumentou o HDL em 26%; as estenoses coronarianas progrediram 3,9% com placebo e regrediram 0,4% ($p < 0,001$); os eventos clínicos cardiovasculares foram reduzidos em 90% (intervalo de confiança de 95% = 19% - 99%; $p = 0,03$) em relação ao placebo (3% versus 24%; $p < 0,001$).

Subclasses de lipoproteínas

Estudos, utilizando a coronariografia, demonstraram que o tamanho da LDL é um importante determinante da progressão da aterosclerose coronariana e carotídea. No *Stanford Coronary Risk Intervention Project* (SCRIP), a terapêutica de redução de lipídios reduziu mais efetivamente a progressão da aterosclerose coronariana nos pacientes com moléculas pequenas de LDL do que naqueles com partículas grandes. No *Familial Atherosclerosis Treatment Study* (FATS), alterações durante o tratamento no tamanho das LDLs, tal como medido por ultracentrifugação de densidade de gradientes, respondeu por 37% na variação da severidade da estenose coronariana, enquanto que as alterações nas apolipoproteínas B foram responsáveis por apenas 5% adicionais ($p < 0,05$). No *Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronaries* (PLAC-I), as alterações durante o tratamento na concentração das partículas de LDL foram mais fortemente correlacionadas com a redução do diâmetro luminal mínimo ($R = -0,24$; $p < 0,05$). Após ajuste para idade, sexo, fatores de risco cardíaco e lipídios plasmáticos, as pequenas partículas de LDL ($\leq 20,5\text{nm}$) foram preditivas de aumento da frequência de progressão da aterosclerose coronariana (razão de chance 5; 95% de intervalo de confiança = 1 - 9), enquanto que as concentrações altas da LDL de grandes partículas ($\geq 30\text{mg}\%$) foram os preditores mais importantes (razão de chance 9,1; intervalo de confiança 95% = 2,1 - 39). Também nos estudos com pacientes tratados por pravastatina, o único preditor lipoproteico de progressão da aterosclerose foi o LDL de pequenas partículas. Em contraste, um estudo de caso-controle no CARE mostrou que a LDL de partículas grandes foi preditiva de eventos recorrentes em pacientes com doença arterial coronariana.

O efeito da terapêutica por estatinas na mudança do tamanho das partículas de LDL é principalmente influenciado pelo tamanho basal da LDL. No PLAC-I, a pravastatina teve em geral um efeito maior na subclasse mais abundante de LDL. Em outro estudo, a combinação de atorvastatina na dose de 10mg por dia e niacina, reduziu a concentração de LDL de pequenas partículas para 44% e 35%, respectivamente ($p > 0,05$ para diferenças de grupo). A LDL de partículas grandes foi reduzida pela atorvastatina em 9,8%, mas aumentou em 75% com a terapêutica por niacina ($p = 0,0001$ para diferenças de grupo). Por outro lado, o PLAC-I demonstrou que a ênfase no efeito hipocolesterolemizante da pravastatina subestima os benefícios da terapêutica por estatina nas alterações das lipoproteínas nos pacientes de alto risco com LDL de pequenas partículas.

Finalmente, o Estudo 4S demonstrou que pacientes com hipertrigliceridemia, redução de colesterol HDL e elevação de LDL apresentavam uma incidência consideravelmente maior de eventos coronarianos em 5 anos (35,9% versus 20,8%), comparado com pacientes com elevações isoladas do LDL colesterol. A sinvastatina foi mais efetiva na redução de eventos coronarianos recorrentes em pacientes com a tríade lipídica. É necessário tratar 6 pacientes com tríade lipídica para se evitar um evento coronariano maior, e 36 pacientes para a hipercolesterolemia isolada.

Novos estudos

Recentemente, dois importantes estudos - o REVERSAL e o PROVE-IT - confirmaram o papel do uso agressivo das estatinas para a interrupção da progressão da aterosclerose coronariana (REVERSAL), e a redução de eventos cardiovasculares pós-episódio de síndrome coronariana aguda (PROVE-IT)^{49,50}. A preocupação com os possíveis riscos de estatinas administradas em doses elevadas tem sido dissipada pelas observações dos estudos envolvendo um grande número de pacientes.

O estudo REVERSAL é um estudo tipo mecanicista, avaliando pela ultra-sonografia intravascular a progressão na placa aterosclerótica, como desfecho substitutivo em resposta a dois diferentes regimes de vastatinas: o regime de doses usuais de pravastatinas de 40mg por dia, e o de doses altas de atorvastatina de 80mg por dia em pacientes com angina estável. Não foram avaliados neste estudo desfechos clínicos robustos para a angina estável, tais como: infarto do miocárdio, angina instável refratária, morte cardiovascular, ou acidente vascular encefálico. Após 18 meses de seguimento, a redução dos níveis basais médios de LDL colesterol foi 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 atorvastatina. A redução da progressão do ateroma, demonstrado pelo percentual de variação do seu volume avaliado pela ultra-sonografia intravascular, foi maior no grupo tratado agressivamente com atorvastatina. A progressão do ateroma não ocorreu no grupo da atorvastatina em comparação aos valores basais, e aumentou 2,7% no grupo da pravastatina. Não foi possível explicar todas as diferenças observadas apenas pela redução dos níveis de colesterol LDL, sugerindo um efeito adicional sobre a inflamação vascular^{49,50}.

O estudo PROVE-IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infective Therapy*) comparou dois

regimes diferentes, em terapêutica com vastatinas sobre os eventos clínicos, utilizando 2 vastatinas com doses diferentes⁵¹. A atorvastatina 80mg por dia e a pravastatina 40mg por dia foram comparadas de maneira randomizada e duplo cego em 4162 pacientes com síndromes coronarianas agudas, seguidos durante 2 anos. Este estudo teve como objetivo principal avaliar os desfechos combinados de morte, infarto agudo do miocárdio, angina instável necessitando de reintervenção, revascularização após 30 dias de randomização e acidente vascular encefálico.

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 para o regime de altas doses de atorvastatina ($p < 0,001$). O benefício da atorvastatina foi presente, já nos primeiros 30 dias, ocasionando uma redução de 16% do risco de surgimento de eventos cardiovasculares.

Uma comparação entre os estudos REVERSAL e PROVE-IT mostra que eles são diferentes em relação ao estágio crônico REVERSAL e o estágio 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 estatina, visa promover uma maior redução do colesterol LDL e atuar precocemente sobre a inflamação. Assim, essas modificações poderiam levar à redução dos eventos clínicos, a partir da mudança das respostas fisiopatológicas que determinam o fenômeno da placa vulnerável^{50,51,52}.

Esses estudos contribuem para demonstrar a importância do uso de estatinas em pacientes admitidos com síndromes coronarianas agudas. Eles não foram desenhados para demonstrar se a redução precoce e intensa dos níveis de colesterol LDL têm benefício sobre o uso iniciado depois da ocorrência da síndrome aguda. Atualmente não é possível estabelecer se a atorvastatina é superior à pravastatina, uma vez que elas foram comparadas em regimes com doses diferentes. Todas as estatinas produzem uma redução nos níveis de colesterol LDL, mas a magnitude do efeito dessa 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. No momento, a atorvastatina é, entre as estatinas disponíveis no mercado, a que

promove uma mais intensa redução do LDL colesterol⁵⁰.

O estudo PROVE-IT caracterizou bem que, quando se utiliza uma redução mais intensa dos níveis basais de LDL colesterol, obtém-se uma diminuição de 16% de risco de mortalidade cardiovascular. Empiricamente, tem-se recomendado para a prevenção secundária da doença coronariana o uso de estatinas, objetivando aumentar a complacência ao medicamento e modificar os eventos de maneira prematura presentes nos primeiros 2 anos. Não se têm evidências definitivas, sobre o real impacto nos desfechos clínicos cardiovasculares robustos para indicar, amplamente, a redução mais agressiva do LDL colesterol através do uso de doses maiores de atorvastatina.

O estudo REVERSAL, utilizando ultra-som intracoronário, é consistente com estes dados. Não se tem, contudo, dados sobre os desfechos clínicos desta estratégia de redução agressiva dos níveis de LDL colesterol^{53,54}. Outrossim, o fornecimento dos dados em forma de percentual, diz pouco em relação ao efeito real do medicamento. É necessário também o resultado quantitativo para que se possa analisar bem o seu efeito, como já discutido anteriormente nesse trabalho. Este estudo demonstrou que a administração do ezetimibe em adição às estatinas promove maiores reduções dos níveis de LDL colesterol, quando comparado à terapêutica isolada com estatinas. Os pacientes com essa combinação atingiam mais freqüentemente os níveis de colesterol LDL recomendados pelo NCEP III. A associação beneficia também os níveis de triglicérides, HDL colesterol e de apolipoproteína B⁵⁵.

O estudo ALLIANCE (*Aggressive Lipid Lowering to Alleviate New Cardiovascular Endpoints*) demonstrou o impacto da terapêutica agressiva na redução do LDL colesterol com atorvastatina em pacientes representativos da prática clínica. O ALLIANCE randomizou 2442 pacientes com doença coronariana, sendo portanto um estudo de prevenção secundária para o tratamento usual com diversas estatinas, dieta e mudança de hábito de vida, e comparou com a utilização da atorvastatina na dose máxima de 80mg por dia. O objetivo primário foi avaliar os desfechos combinados de mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não-fatal, parada cardíaca ressuscitada, revascularização miocárdica e angina instável necessitando hospitalização. O grupo da atorvastatina evidenciou uma redução de 17% de eventos comparados com o grupo de tratamento usual ($p=0,02$). Níveis de colesterol LDL abaixo de 100mg/dL foram observados em 72% do grupo da atorvastatina e 40% no grupo do tratamento usual.

As curvas de evento começaram a se diferenciar após o 1º ano. A incidência de eventos adversos graves foi igual em ambos os grupos⁵⁵.

Estima-se que por volta de 2010, as populações, especialmente nos Estados Unidos, tenham através de uma dieta melhorada, o seu nível de colesterol total mais baixo. A melhoria é ligada ao uso de dietas de uma orientação populacional mais efetiva através de programas inovadores de baixo custo. Há que se desenvolver a capacidade de documentar a melhoria dos resultados associados com tais esforços. Finalmente, avanços significativos na genética médica trazem a suposição de um aconselhamento nutricional mais dirigido não apenas para a população geral, mas particularmente, para aqueles de alto risco de doença cardiovascular.

Prevenção secundária

Cinco grandes estudos de resultados com o uso da 3-Hidroxy-3-Metilglutaril Coenzima A redutase (HMG-COA), inibidores da redutase de estatinas, realizados durante os anos 90, estabeleceram definitivamente que a diminuição do colesterol LDL reduzia o risco cardiovascular, quer na prevenção primária, quer na prevenção secundária. Três desses ensaios eram de prevenção secundária e dois de prevenção primária. O estudo *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) foi desenhado para responder à seguinte pergunta: *se a redução do colesterol com sinvastatina em indivíduos com doença arterial coronariana e elevação do colesterol reduziria a mortalidade (o desfecho primário)*. Um total de 4444 pacientes com angina de peito, ou infarto do miocárdio prévio, cujo colesterol total estava entre 212-310mg/dL, foram randomizados para placebo ou sinvastatina. A dose de sinvastatina foi titulada para reduzir o colesterol total a níveis abaixo de 200mg/dL. Os pacientes foram seguidos por uma média de 5,4 anos; 189 mortes ocorreram no grupo recebendo placebo e 111 em um grupo recebendo sinvastatina, resultando numa elevada redução relativa da mortalidade total em 30% ($p<0,00001$). O risco relativo de um evento coronariano maior (desfecho secundário), tal como a morte cardiovascular ou o infarto do miocárdio, foi reduzida em 44% ($p<0,00001$). O número de revascularizações do tipo cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia também caiu significativamente, em 34%. Uma análise econômica baseada no estudo 4S concluiu que, pelo menos nos Estados Unidos, a redução dos custos hospitalares como resultado do tratamento virtualmente se sobrepôs aos custos da medicação. Importaneamente, a redução no risco não foi observada somente entre os pacientes com alto risco de colesterol. O quartil com o risco mais baixo, na

avaliação basal, teve proporcionalmente muito maior benefício com o tratamento, comparado com o quartil mais alto. Este aspecto é importante, uma vez que a maioria dos pacientes com doença coronariana não tem colesterol particularmente elevado; de fato, cerca de 35% de todos os pacientes com doença arterial coronariana têm colesterol abaixo de 200mg/dL.

Por isso, um outro ensaio maior o *Cholesterol and Recurrent Events Study* avaliou a questão previamente não respondida: *se o paciente que teve infarto do miocárdio e tem um colesterol elevado médio, se beneficiaria de uma ulterior redução do colesterol com pravastatina*. Neste estudo, 4159 pacientes que tiveram um infarto do miocárdio ocorrido 3 a 20 meses antes do ensaio, e apresentavam um colesterol total abaixo de 240mg/dL, foram randomicamente indicados para receber placebo ou pravastatina 40mg por dia, e seguidos por uma média de 5 anos. O colesterol total médio foi 209mg/dL em cada um dos grupos e o colesterol LDL médio foi apenas 139mg/dL. Após 5 anos, 274 pacientes do grupo-placebo não sofreram infarto do miocárdio não-fatal ou morte coronariana (desfecho primário), comparado com 212 indivíduos no grupo tratado com pravastatina, resultando numa redução significativa do risco relativo de 24% ($p=0,003$). Os procedimentos de revascularização foram reduzidos em 27% ($p<0,001$). Estes resultados demonstram, inequivocamente, que o benefício da redução do colesterol se estende a pacientes com doença coronariana, que apresentam níveis médios de colesterol.

O estudo *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study* (LIPID) foi o maior estudo de prevenção secundária realizado até o momento. Ele incluiu 9014 pacientes, entre 31 e 75 anos, que se apresentavam ou com infarto agudo do miocárdio ou angina instável, e que tinham um colesterol basal em uma larga faixa de 155mg/dL a 271mg/dL. Os indivíduos foram randomicamente indicados para receber placebo ou pravastatina na dose de 40mg, diariamente, e seguidos por 6 anos. O tratamento com pravastatina reduziu significativamente a mortalidade por doença coronariana (desfecho primário) em 24% ($p<0,001$) e a mortalidade total em 22% ($p<0,001$). Este estudo foi encerrado precocemente pelo Comitê de Monitorização de Segurança, devido às diferenças altamente significativas entre a mortalidade total entre os 2 grupos. A ocorrência de revascularização foi reduzida em 20%, e a ocorrência de acidente vascular encefálico de qualquer tipo reduzida em 19%.

Esses três estudos estabeleceram definitivamente a eficácia da terapêutica por estatina na redução dos eventos cardiovasculares e na mortalidade total em pacientes com doença coronariana estabelecida, com uma larga faixa de variação do colesterol basal e do LDL basal. A redução agressiva de colesterol em pacientes com doença coronariana ou outras doenças cardiovasculares ateroscleróticas é agora um *standard* de cuidados médicos, acordados em um documento conjugado da Associação Médica Americana e do Colégio Americano de Cardiologia. A maioria dos pacientes com doença aterosclerótica cardiovascular deve ser considerada candidata à terapêutica por redução de lipídios.

O debate corrente sobre a prevenção secundária *não é se os pacientes devem ser tratados, mas até onde reduzir o colesterol LDL*. Estudos correntes tendem a responder a esse questionamento. Todos os estudos de estatinas aqui revistos excluíram pacientes que estavam na faixa de 3 a 6 meses pós-infarto agudo do miocárdio. O ensaio LIPID foi de fato o único estudo de prevenção secundária a incluir pacientes que se apresentavam com angina instável. No LIPID, a redução de risco relativo para mortalidade total com pravastatina foi 20,6% entre os pacientes que sofreram infarto do miocárdio, e 26,3% em pacientes que tiveram angina instável, sugerindo uma tendência para um maior benefício nos pacientes com angina instável. Como não aceitamos o termo *tendência*, na realidade uma injúria estatística, esses resultados devem ser tidos como negativos, ou não-provados no ensaio.

Uma questão de interesse clínico substancial é *se os pacientes que se apresentam com infarto agudo do miocárdio, se beneficiam de um início imediato da terapêutica com estatinas*. Em um pequeno estudo denominado *Randomized Lipid – Coronary Artery Disease Study*, os pacientes foram randomicamente indicados, em uma média de 6 dias depois da síndrome coronariana aguda, para receber 40mg de pravastatina por dia, combinado, quando necessário, com colestiramina ou ácido nicotínico para atingir níveis de LDL colesterol menores do que 130mg/dL ou o cuidado usual. Após 2 anos, 52% dos pacientes do grupo que recebeu a terapêutica convencional e apenas 23% do grupo que recebeu um tratamento agressivo, experimentaram um evento cardiovascular recorrente ($p=0,005$).

Em um estudo maior, denominado *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study*, pacientes que se apresentavam com síndrome coronariana aguda e não sofreram revascularização miocárdica, foram randomicamente

indicados para receber terapêutica imediata com atorvastatina 80mg ou placebo, e seguidos por 4 meses. Uma redução de 16% nos eventos coronarianos agudos recorrentes esteve associada à terapêutica imediata por estatina, uma diferença que levemente atingiu o significado estatístico ($p=0,048$).

Estudos estão em curso, incluindo pacientes que receberam revascularização e nos quais se projeta responder à questão importante do benefício do início imediato da terapêutica com estatina.

Controvérsias e perspectivas

A argumentação para um tratamento agressivo visando a redução do colesterol tem se tornado mais forte com o passar dos anos, sendo numerosos os estudos publicados. Estes estudos contribuíram para o paradigma de desviar de um foco de doença angiográfica e grau de estenose luminal, para um conceito de estabilização da placa na prevenção de eventos coronarianos agudos. Uma variedade de editoriais tem sido publicada a esse respeito, inclusive o dos Prêmios Nobel Michael Brown e Joseph Goldstein que afirmaram no *Science* que a “*Exploração de recentes avanços – prova da hipótese do colesterol – a descoberta de drogas efetivas e uma melhor definição dos fatores de suscetibilidade genética podem muito bem terminar a doença coronariana como um assunto de saúde pública maior e, precocemente no próximo século*”.

É amplamente acordado que a terapêutica medicamentosa para reduzir o colesterol é indicada na prevenção secundária de eventos clínicos e na mortalidade por doença coronariana estabelecida. A maioria dos especialistas também concorda que a terapêutica por droga seja indicada em prevenção primária em certos grupos de indivíduos de alto risco como os diabéticos, e naqueles com múltiplos fatores de risco que apresentam hipercolesterolemia não-controlada adequadamente com dieta e exercício.

Portanto, na prevenção primária, a ênfase maior está voltada para a identificação mais precisa dos indivíduos de alto risco que são os que, mais provavelmente, se beneficiarão de uma terapêutica mais agressiva. É reconhecido, de um modo geral, que embora os fatores de risco tradicionais sejam razoavelmente bons para prever o excesso de risco acima da linha de base em populações particulares, eles permitem aos clínicos prever apenas aproximadamente 50%-60% da variação do risco absoluto nos pacientes, individualmente.

Portanto, fatores que aumentam a capacidade preditiva de um modo aditivo sobre os fatores de risco tradicionais têm uma grande importância clínica, permitindo que melhores decisões sejam feitas em relação ao uso de terapêuticas preventivas comprovadas.

Há, portanto, muito a aprender em aspectos genéticos dos efeitos dos vários lipídios e dos marcadores inflamatórios. Tem havido um aumento do interesse no conceito de aterosclerose como doença inflamatória. Este conceito foi alimentado pelo achado no soro de marcadores de inflamação, que predizem eventos cardiovasculares futuros. O marcador mais estudado tem sido a Proteína C reativa de alta sensibilidade (titulada), que está associada ao aumento do risco cardiovascular em vários estudos prospectivos. Outros marcadores inflamatórios que predizem o risco têm sido encontrados, incluindo a interleuquina 6, a amilóide A sérica e as moléculas de adesão intercelular solúvel. Estes marcadores inflamatórios são aditivos aos marcadores lipídicos para prever o futuro risco cardiovascular.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization, Regional Office for Europe. The rehabilitation of patients with cardiovascular diseases (EURO 0381). Copenhagen 1969.
2. World Health Organization. Report of the WHO Expert Committee on Disability Prevention and Rehabilitation. Disability Prevention and Rehabilitation. Geneva 1981.
3. American College of Cardiology. Position report on cardiac rehabilitation. Recommendations of the American College of Cardiology on cardiovascular rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:451-53.
4. Mark DB, Sigmon K, Topol EJ, Kereiakes DJ, Pryor DB, Candela RJ, et al. Identification of acute myocardial infarction patients suitable for early hospital discharge after aggressive interventional therapy. Results from the Thrombolysis and Angioplasty in Acute Myocardial Infarction Registry. *Circulation* 1991;83:1186-193.
5. Raft D, McKee DC, Popio KA, Haggerty JJ. Life adaptation after percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1985;56:395-98.
6. Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, LaFreniere RL, Epstein SE. Prognostic implications of symptomatic versus asymptomatic (silent) myocardial ischemia induced by exercise in mildly symptomatic and in asymptomatic patients with angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;60:778-83.

7. Council on Scientific Affairs. Physician-supervised exercise programs in rehabilitation of patients with coronary heart disease. *JAMA* 1981;245:1463-466.
8. Ehsani AA, Martin WH III, Heath GW, Coyle EF. Cardiac effects of prolonged and intense exercise training in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1982;50:246-54.
9. Ehsani AA, Biello DR, Schultz J, Sobel BE, Holloszy JO. Improvement of left ventricular contractile function by exercise training in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1986;74:350-58.
10. Schuler G, Schlierf G, Wirth A, Mautner H-P, Scheurlen H, Thumm M, et al. Low-fat diet and regular, supervised physical exercise in patients with symptomatic coronary artery disease: Reduction of stress-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1988;77:172-81.
11. Benowitz HL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988;319:1318-330.
12. Garrison RJ, Kannel WB, Feinleib M, Castelli WP, McNamara PM, Padgett SJ. Cigarette smoking and HDL cholesterol. The Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis* 1978;30:17-25.
13. Brischetto CS, Connor WE, Connor SL, Matarazzo JD. Plasma lipid and lipoprotein profiles of cigarette smokers from randomly selected families. Enhancement of hyperlipidemia and depression of high-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 1983;52:675-80.
14. Chobanian AV. The influence of hypertension and other hemodynamic factors in atherogenesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1983;26:177-96.
15. Lardinois CK, Neuman SL. The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1988;148:1280-288.
16. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987;257:2176-180.
17. Gordon T, Castelli WP, Hjartland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary artery disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707-14.
18. Romm PA, Green CE, Reagan K, Rackley CE. Relation of serum lipoprotein cholesterol levels to presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:479-83.
19. Scanu AM. Lipoprotein(a). A genetic risk factor for premature coronary heart disease. *JAMA* 1992;267:3326-329.
20. Schreiner PJ, Morrisett JD, Sharrett AR, Patsch W, Tyroler HA, Wu K, et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for preclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1993;13:826-33.
21. Edelberg JM, Pizzo SV. Lipoprotein(a) inhibits plasminogen activation in a template-dependent manner. *Blood Coag Fibrinol* 1991;2:759-64.
22. Loscalzo J. Lipoprotein(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:672-79.
23. Manninen V, Tenkanen L, Koshkinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45.
24. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease. The PROCAM Experience. *Am J Cardiol* 1992;70:733-37.
25. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, Cowan LD, Suchindran CM, Bangdiwala S, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993;328:1220-225.
26. NIH Consensus Development Panel on Triglyceride, High-Density Lipoprotein, and Coronary Heart Disease. Triglyceride, high-density lipoprotein and coronary heart disease. *JAMA* 1993;269:505-10.
27. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988;148:36-69.
28. The Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 1993;216:3015-3023.
29. Stampfer MS, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991;325:373-81.
30. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP III, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70:851-58.
31. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993;328:313-18.
32. Zimetbaum P, Frishman WH, Ooi WL, Derman MP, Aronson M, Gidez LI, et al. Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly. The Bronx Aging Study. *Arterioscler Thromb* 1992;12:416-23.
33. Ettinger WH, Wahl P, Kuller LH, Bush TL, Tracy RP, Manolio TA, et al. Lipoprotein lipids in older people. Results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1992;86:858-69.
34. Donahue RP, Abbott RD, Bloom E, Reed DM, Yano K. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987;1:821-24.
35. Kannel WB. Lipids, diabetes and coronary heart disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985;110:1100-107.
36. Lyons TJ. Glycation and oxidation. A role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1993;71:26B-31B.

37. Goff Jr DC, Shekelle RB, Katan MB, Gotto Jr AM, Stamler J. Does body fatness modify the association between dietary cholesterol and risk of coronary death? Results from the Chicago Western Electric Study. *Arterioscler Thromb* 1992;12:755-61.
38. Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An under recognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. *Arch Intern Med* 1993;153:1093-103.
39. Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP, Flynn MM, Chenevert CB, Herbert PN. High density lipoprotein metabolism in endurance athletes and sedentary men. *Circulation* 1991;84:140-52.
40. Fletcher GF, Blair SN, Bloomenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, et al. Statement on exercise. Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. *Circulation* 1992;86:340-44.
41. Bonaa KH, Arnessan E. Association between heart rate and atherogenic blood lipid fractions in a population. The Tromso Study. *Circulation* 1992;86:394-405.
42. Curfman GD. The health benefits of exercise. A critical reappraisal [Editorial]. *N Engl J Med* 1993;328:574-76.
43. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease. Insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1006-1010.
44. Smith WM. Treatment of mild hypertension. Results of a ten year intervention trial. US Public Health Service Hospitals Cooperative Study Group. *Circ Res* 1977;40(suppl I):I-98-I-105.
45. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Effect of stepped care treatment on the incidence of myocardial infarction and angina pectoris. Five year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension* 1984;6(suppl I):I-198-I-206.
46. Kannel WB, Wilson P, Blair SN. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J* 1985;109:876-85.
47. Hespel P, Lijnen P, Fagard R, Van Hooj R, Rosseneu M. Changes in plasma lipids and apoproteins associated with physical training in middle-aged sedentary men. *Am Heart J* 1988;115:786-92.
48. Amino JGC, Saad EA. Probabilidade e prevenção em Cardiologia. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Programa de Educação Médica Continuada. Módulo II; 2003.
49. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1071-80.
50. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003;24:225-48.
51. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins following acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
52. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285:430-36.
53. Topol EJ. Intensive statin therapy – a sea change in cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2004; 350:1562-564.
54. 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.
55. 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.