

RESULTADOS PRELIMINARES DO “HPS – HEART PROTECTION STUDY” CONFIRMAM AS RECOMENDAÇÕES DAS III DIRETRIZES DE PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE

DADOS APRESENTADOS NA SESSÃO CIENTÍFICA ANUAL DA ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE CARDIOLOGIA

Dr. Raul Dias dos Santos

Vice-Presidente do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2000/2001, Coordenador das III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da SBC

Os resultados do “HPS – Heart Protection Study” foram formalmente apresentados na sessão científica anual da Associação Americana de Cardiologia (“American Heart Association”), em Anaheim, na Califórnia (EUA), em novembro de 2001.

Reconhecido como o maior estudo já realizado com um redutor de colesterol em termos mundiais, o “HPS” reuniu 20.536 pacientes de ambos os sexos, entre 40 e 80 anos de idade, dos quais 5.805 (28%) tinham idade acima de 70 anos, 5.082 (25%) eram mulheres e 5.963 portavam diabetes melito tipo 1 ou tipo 2. Foram admitidos pacientes com diferentes níveis basais de LDL-colesterol: 33% < 116 mg/dL; 25% entre 116 e 135 mg/dL e 42% > 135 mg/dL.

Estruturado e desenvolvido por uma equipe de pesquisadores da Universidade de Oxford, na Inglaterra, sob o patrocínio principal do Conselho de Pesquisas Médicas do Reino Unido e da Fundação Britânica do Coração, com o apoio dos Laboratórios Merck Sharp & Dohme e Roche, o estudo utilizou exclusivamente uma vastatina (a sinvastatina, na dose de 40 mg/dia), em comparação com vitaminas antioxidantes – quadro 1.

Os resultados demonstraram claramente que pacientes com mais de 70 anos de idade e com histórico de doença arterial coronária (infarto agudo do miocárdio, angina do peito etc.), e todos aqueles que apresentam níveis sanguíneos de LDL-colesterol acima de 130 mg/dL, devem ser considerados para o tratamento com vastatina.

Do mesmo modo, comprovaram que todos os pacientes com histórico de acidente vascular cerebral (AVC) ou de outra enfermidade vascular oclusiva, como as doenças vasculares periféricas, ou ain-

da diabete, independentemente da idade, sexo ou nível de colesterolemia, devem também receber tratamento com vastatina. Isto significa que os diabéticos, mesmo na ausência de doença arterial coronária (DAC), apresentam risco suficiente para a indicação do redutor de colesterol, sobretudo quando têm idade mais avançada ou outros fatores de risco.

Outro achado de grande relevância clínica do “HPS” foi a demonstração de que a terapêutica hipolipemiante reduz o risco de complicações vasculares obstrutivas em níveis comparáveis tanto em homens como em mulheres. Como, em faixas etárias mais elevadas (> 70 anos), as populações femininas tendem a desenvolver enfermidades vasculares com frequência superior à observada em homens, constata-se que o uso de uma vastatina torna-se particularmente útil para manter ou restaurar a qualidade de vida nesse grupo populacional.

Quadro 1

Esquema de tratamento

Sinvastatina (40 mg/dia)	vs.	Placebo comprimidos
Vitaminas (E: 600 mg, C: 250 mg, betacaroteno: 20 mg)	vs.	Placebo cápsulas
Tempo planejado de acompanhamento: pelo menos cinco anos		

Quadro 2

III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose

TERAPIA FARMACOLÓGICA

Papel das vastatinas

Recomendação das doses adequadas para atingir as metas propostas

Uso precoce após as síndromes isquêmicas agudas, tendo como meta atingir taxa de LDL-C < 100 mg/dL

Quando indicar:

- Prevenção secundária
- Prevenção primária de alto risco

PREVENÇÃO EM DIABÉTICOS

Metas lipídicas

- LDL-C < 100 mg/dL
- HDL-C > 45 mg/dL
- TG < 150 mg/dL

META LIPÍDICA PARA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA OU PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE ALTO RISCO

- **Meta:** LDL-C < 100 mg/dL
- **Perfil desejado:** - HDL-C > 40 mg/dL
- TG < 150 mg/dL

META LIPÍDICA PARA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE MÉDIO RISCO

- **Meta:** LDL-C < 130 mg/dL
- **Perfil desejado:** - HDL-C > 40 mg/dL
- TG < 150 mg/dL

META LIPÍDICA PARA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE BAIXO RISCO

- **Meta:** LDL-C < 130 mg/dL
(porém, tolera-se até 160 mg/dL)
- **Perfil desejado:** - HDL-C > 40 mg/dL
- TG < 150 mg/dL

RESULTADOS DO "HPS" CONFIRMAM PREMISSAS DAS III DIRETRIZES

Representando um verdadeiro trabalho de atualização e aprimoramento do II Consenso Brasileiro de Dislipidemias, as **III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da SBC** foram desenvolvidas dentro de uma abrangência bem maior, com inovações conceituais de relevância clínica, como mostra o quadro 2.

O diabetes melito, tipo 1 e tipo 2, por exemplo, passou a seguir metas lipídicas iguais às recomendadas em casos de DAC.

Essas e outras inovações foram endossadas pelos resultados do "HPS – Heart Protection Study", que demonstrou benefícios para diversos subgrupos igualmente valorizados nas III Diretrizes, como será analisado nos tópicos apresentados a seguir.

■ **Diabete & DAC.** A equiparação do diabete com a doença arterial coronária em termos de orientação para condutas de prevenção secundária, com a recomendação de se reduzirem os níveis de LDL-colesterol para taxas inferiores a 100 mg/dL, foi uma atitude até certo ponto agressiva, que ainda não havia sido comprovada em estudo clínico. Entretanto, a divulgação dos dados finais do "HPS" veio demonstrar que o paciente diabético deve ter sua colesterolemia controlada com todo o rigor, mesmo na ausência de DAC, AVC ou qualquer outra complicação vascular oclusiva. A sinvastatina reduziu significativamente o risco de eventos vasculares na população com diabete tipo 1 ou tipo 2 (32%), em comparação com o placebo – quadro 3.

■ **Redução de eventos por doença preexistente.** O "HPS" mostrou também que as enfermidades vasculares oclusivas, menos pesquisadas, podem se beneficiar do uso de vastatinas. A incidência de eventos vasculares em pacientes com doença vascular periférica, por exemplo, foi reduzida, registrando-se 332 casos no grupo da sinvastatina (10.269) *versus* 427 no grupo placebo (10.267). Em indivíduos com histórico de infarto agudo do miocárdio, a taxa de redução de risco foi também expressiva, como mostra o quadro 3.

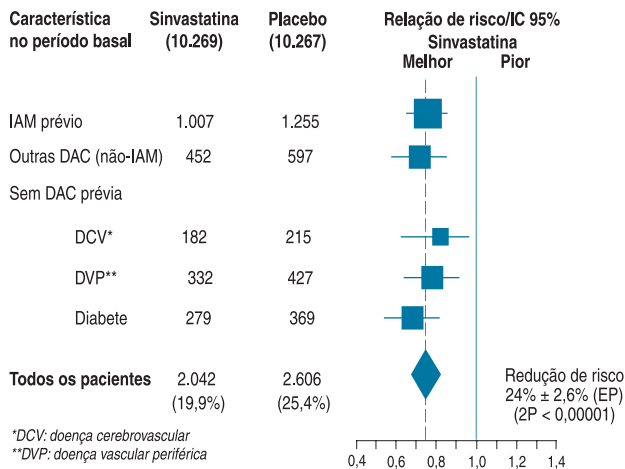
- **Idosos (> 70 anos).** Com base nos resultados dos estudos "4S" (sinvastatina), CARE e LIPID (pravastatina), as III Diretrizes mostraram que as vastatinas são eficazes para reduzir eventos cardiocirculatórios nas faixas etárias mais avançadas. Considerando somente os subgrupos de pacientes entre 70 e 74 anos de idade e com mais de 75 anos de idade, o "HPS" demonstrou que a sinvastatina reduziu o risco de eventos vasculares, confirmando que, mesmo nessas faixas em que a expectativa de vida é gradativamente menor, a introdução da terapêutica preventiva com vastatina é plenamente justificável – quadro 4.
- **Mulheres.** As III Diretrizes assinalaram que a terapêutica de reposição hormonal pode melhorar o perfil lipídico de mulheres na pós-menopausa por diminuir os níveis de LDL-colesterol (em até 20%–25%) e aumentar os de HDL-colesterol (em até 20%). Entretanto, salientaram que ainda não estão disponíveis evidências científicas que indiquem a TRH para prevenir eventos clínicos ateroscleróticos. Destacam em suas recomendações que as vastatinas são eficazes em mulheres com níveis baixos de HDL-colesterol, constituindo o tratamento de escolha para pacientes com alto risco cardiovascular. Os resultados do "HPS" confirmaram, por sua vez, que as mulheres tratadas com sinvastatina apresentaram importante redução de risco de eventos vasculares – quadro 4.

"HPS - Heart Protection Study"

- Realizado pela Universidade de Oxford, Inglaterra, sob os auspícios do Conselho de Pesquisas Médicas do Reino Unido e da Fundação Britânica do Coração.
- É reconhecido como o maior estudo já realizado com uma vastatina, pois incluiu **20.536** pacientes, entre 40 e 80 anos com alto risco cardiovascular, sendo
 - 25% do sexo feminino;
 - 28% com idade acima dos 70 anos;
 - 29% com diabetes melito tipo 1 ou tipo 2;
 - 58% apresentavam níveis normais de **LDL-colesterol : < 135 mg/dL.**
- O tempo médio de acompanhamento foi de **5,5 anos.**
- **O estudo "HPS" demonstrou que a administração de 40 mg diários de sinvastatina reduziu em um terço o risco de eventos cardiovasculares na população estudada.**
- **Administrada na dose de 40 mg/dia, a sinvastatina foi muito bem tolerada, com ocorrência de eventos adversos em percentuais próximos aos do grupo placebo.**

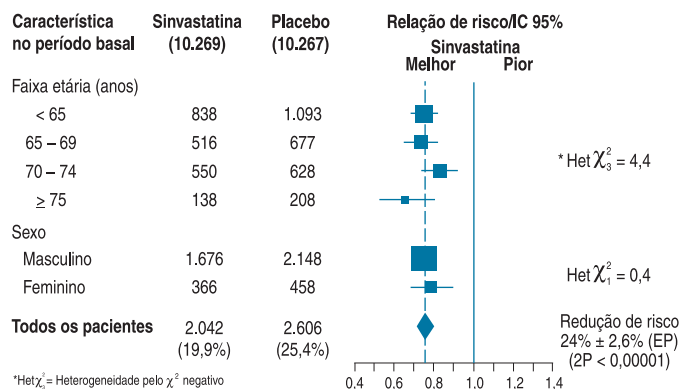
Quadro 3

Eventos vasculares por doença preexistente



Quadro 4

Ocorrência de eventos vasculares por idade e sexo



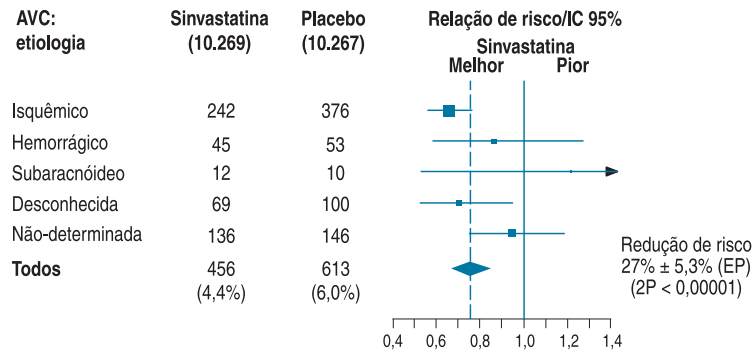


Resultados preliminares do "HPS – Heart Protection Study"
confirmam as recomendações das
III Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose

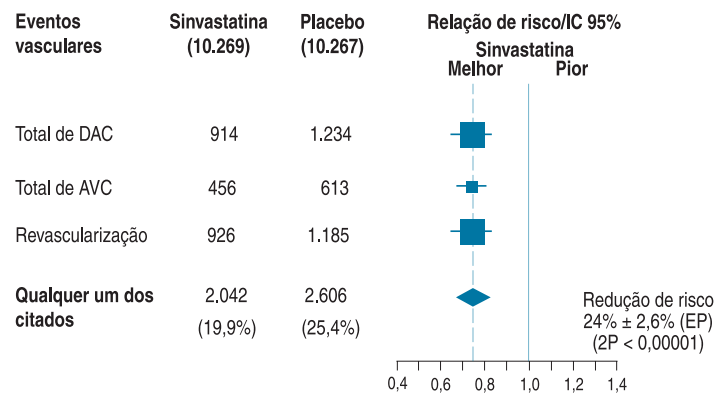
■ **Redução de risco de AVC.** Estudos anteriores, como o "4S", "CARE" e "LIPID", já haviam reunido evidências de que a redução da colesterolemia com o uso de vastatina contribuía para reduzir o risco de acidentes vasculares cerebrais, principalmente aqueles de natureza trombótica. Segundo dados preliminares do "HPS", o uso regular da sinvastatina, na dose de 40 mg/dia, resultou em redução de risco principalmente de AVC isquêmico e hemorrágico. Considerando todos os tipos de AVC, essa redução situou-se ao redor de 27%. Conclui-se então que pacientes com histórico de AVC ou ataque isquêmico transitório, mesmo na ausência de DAC ou de outros fatores de risco, são candidatos ao tratamento preventivo com vastatinas – quadros 5 e 6.

■ **Redução de eventos segundo os níveis de LDL-C.** Como já havia sido enfatizado nas III Diretrizes, esse estudo dos pesquisadores da Universidade de Oxford veio demonstrar que a terapêutica com vastatina é benéfica mesmo para indivíduos com valores basais de LDL-colesterol abaixo de 130 mg/dL. Como se observa no quadro 7, a redução de risco de eventos vasculares, mesmo para os pacientes com níveis basais de LDL-C abaixo de 100 mg/dL, foi clinicamente relevante. Tais resultados indicam que pacientes com diabetes, histórico de DAC ou de AVC, por exemplo, obtêm benefícios significativos com a redução da colesterolemia pela vastatina, independentemente de seus níveis basais de colesterolemia – quadros 7 e 8.

Quadro 5
AVC por etiologia



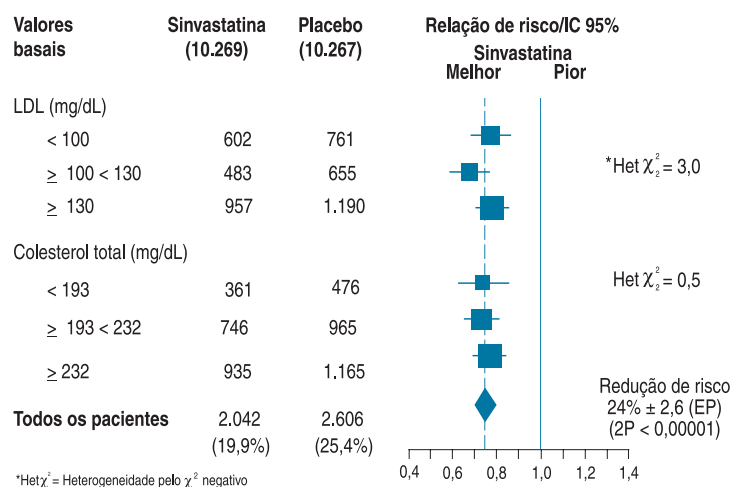
Quadro 6
Principais eventos vasculares



Resultados preliminares do "HPS – Heart Protection Study"
confirmam as recomendações das
III Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose

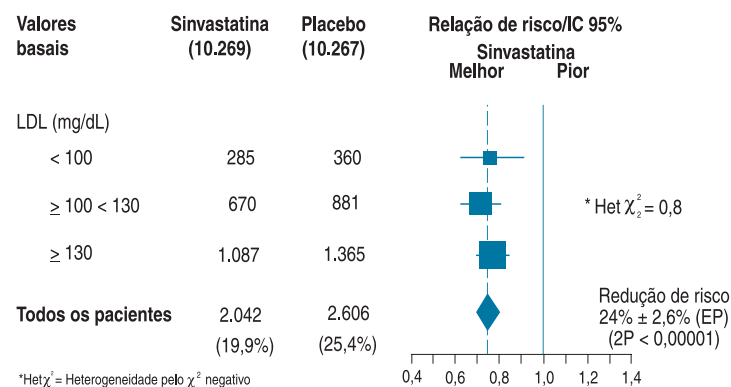
Quadro 7

Eventos vasculares segundo os níveis basais de LDL-C e CT



Quadro 8

Incidência de eventos vasculares por níveis de LDL-C



■ **Posologia/Eventos adversos.** As III Diretrizes recomendam o uso de vastatinas em doses apropriadas para reduzir os níveis de colesterol até a meta desejada para cada caso em particular; estudos publicados mais recentemente demonstram que tais medicamentos são em geral muito bem tolerados mesmo em esquemas posológicos mais agressivos. A ocorrência de complicações fatais com a cerivastatina foi entendida como uma reação adversa relacionada mais diretamente a essa substância e não como um efeito de classe. A monitoração dos

efeitos adversos no "HPS" mostrou que os comportamentos das enzimas hepáticas e da creatinquinase (CK) foram bastante próximos nos dois grupos estudados. Aumento de enzimas hepáticas (três vezes acima do LSN) ocorreu em 0,8% dos pacientes do grupo tratado com sinvastatina, em comparação com 0,6% no grupo placebo; as elevações da CK em níveis acima de dez vezes o limite superior da normalidade foram constatados em apenas nove pacientes (0,09%) do grupo sinvastatina e em cinco (0,05%) do grupo placebo. É importante assinalar que

nesse estudo a sinvastatina foi utilizada em doses mais elevadas (40 mg/dia) do que as doses iniciais usuais, e por tempo suficientemente prolongado (5,5 anos) para confirmar sua boa tolerabilidade – quadro 9.

Quadro 9
Perfil de segurança

Enzimas no sangue (x limite superior da normalidade)	Sinvastatina (10.269)	Placebo (10.267)
Fígado: ALT > 3 x LSN	77 (0,8%)	65 (0,6%)
Músculo: CK > 10 x LSN	9 (0,09%)	5 (0,05%)

■ **Risco de eventos vasculares & vitaminas antioxidantes.** Segundo a hipótese oxidativa, as vitaminas antioxidantes têm propriedades lipofílicas e, portanto, teriam a capacidade de se incorporar às partículas de LDL-C tornando-as menos sensíveis ao processo oxidativo. Entretanto, após analisar os estudos disponíveis com tais vitaminas, as III Diretrizes concluíram que ainda não se dispõe de evidências científicas suficientes de que a suplementação de vitaminas E, C ou betacaroteno possa prevenir a ocorrência de eventos de natureza aterosclerótica. Depois de cinco anos e meio de tratamento com as vitaminas citadas, os resultados do "HPS" endossaram o acerto dessa conclusão e não demonstraram resposta positiva na prevenção de even-

tos cardiovasculares e na redução da incidência de doenças neoplásicas, outro eventual benefício cogitado das vitaminas antioxidantes.

Como assinalou o Dr. Rory Collins, principal pesquisador do "HPS", no final de sua apresentação no evento da "American Heart Association", os resultados alcançados têm enormes implicações em termos de saúde pública, pois demonstrou-se pela primeira vez que o tratamento de redução da colesterolemia pode proteger um elenco muito maior de subgrupos de pacientes do que se imaginava, contribuindo para reduzir o risco de manifestações agudas da doença arterial coronária (IAM, angina etc.) e o risco de acidente vascular cerebral (isquêmico ou, em menor proporção, hemorrágico). ■

IMPORTANTE

Os dados aqui citados foram apresentados na Sessão Científica Anual da Associação Americana de Cardiologia ("American Heart Association"), realizada em Anaheim, CA, Estados Unidos, em novembro de 2001, e representam dados preliminares, uma vez que não incluem informações relativas aos últimos pacientes que completaram o estudo em outubro de 2001. A publicação final do "Heart Protection Study" está prevista para meados do primeiro semestre de 2002.

Informações adicionais sobre o "Heart Protection Study" podem ser obtidas no site atheros.com.br, que dispõe de "link" direto com o site do próprio estudo (www.hpsinfo.org).