

Duas décadas de progresso na prevenção de doenças vasculares: impacto dos resultados do estudo "HPS – Heart Protection Study"

Tópicos relevantes de comentários do Dr. Salim Yusuf
Universidade McMaster – Hamilton, Ontário

Os métodos de prevenção e/ou redução do risco de eventos cardiovasculares fundamentam-se sabidamente no controle concomitante de todos os fatores de risco presentes em cada caso. Observa-se, no entanto, que os quadros de dislipidemia, com prevalência da fração mais aterogênica do colesterol (LDL-colesterol), passaram a merecer atenção redobrada em todo o mundo, sobretudo após o advento dos resultados de importantes estudos clínicos nessa área específica.

A recente divulgação dos dados finais do estudo "HPS – Heart Protection Study", por exemplo, tem levado a manifestações relevantes de pesquisadores internacionalmente conceituados, como o Dr. Salim Yusuf, do Instituto de Pesquisa em Saúde Pública, Universidade McMaster, de Hamilton, Ontário, Canadá. Seu comentário "Duas décadas de progresso na prevenção de doenças cardiovasculares" (The Lancet, 2002; 360 (6 de julho): 2–3), reúne uma série de informações que, em conjunto, mostram as grandes conquistas obtidas na prevenção primária e secundária da doença aterosclerótica e de suas repercussões vasculares: infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), doença vascular periférica etc.

DE UM INÍCIO DE DÚVIDAS A REALIZAÇÕES CIENTÍFICAS MAIORES

Em meados dos anos 50, lembra o Dr. Yusuf, os eventos vasculares de caráter obstrutivo (IAM, AVC etc.) não eram considerados passíveis de prevenção. Essa noção equivocada persistiu até o início da década de 80. Nas últimas duas décadas, porém, surgiram comprovações científicas confiáveis

e consistentes, mostrando que determinadas medidas poderiam reduzir de forma significativa o risco de eventos vasculares:

- redução da colesterolemia,
- combate ao tabagismo,
- uso de:
 - betabloqueadores,
 - inibidores da ECA,
 - agentes antiplaquetários etc.

O grande destaque, no momento, ressalta o pesquisador da Universidade McMaster, é a publicação dos resultados finais do estudo "HPS – Heart Protection Study" (The Lancet, 2002; 360 (6 de julho), uma grande pesquisa (> 20 mil pacientes, de ambos os sexos) com desenho de protocolo bem estruturado, aleatorizado e multifatorial 2x2, que avaliou os benefícios da redução da colesterolemia com sinvastatina, na dose de 40 mg/dia, e um coquetel de vitaminas antioxidantes (vitamina E, C e betacaroteno) na prevenção de eventos vasculares.

Os resultados da redução da colesterolemia com sinvastatina, enfatiza Dr. Yusuf, constitui o ápice de estudos experimentais e epidemiológicos, bem como de pesquisas clínicas aleatorizadas, realizadas ao longo dos últimos 30 a 40 anos.

Os primeiros trabalhos sobre a redução da colesterolemia não se mostraram convincentes porque as intervenções então desenvolvidas com

drogas hipolipemiantes menos ativas ou com dietas insuficientes apresentaram limitações relevantes:

- modesta redução dos níveis de colesterol,
- intervenções mal toleradas,
- estudos sem poder estatístico adequado etc.

Com a descoberta das vastatinas, assinala ele, grandes reduções das concentrações sanguíneas de colesterol passaram a ser facilmente obtidas, com esquemas potentes e bem tolerados, possibilitando o desenvolvimento de muitos estudos clínicos para confirmar os benefícios da redução da colesterolemia em populações selecionadas.

Estima-se, particulariza o Dr. Yusuf, que a queda de 1 mmol nas taxas de LDL-colesterol resulte na redução de 25% do risco relativo de eventos vasculares (doença arterial coronária, AVC etc.).

Essa redução, no entanto, complementa o pesquisador, está provavelmente subestimada em relação aos verdadeiros benefícios da sinvastatina, na dose de 40 mg/dia, porque uma significativa proporção de pacientes do grupo placebo do "HPS" também recebeu alguma vastatina em outros estudos de que participaram.

Compreende-se, desse modo, que o benefício real da sinvastatina deve ser maior, situando-se provavelmente em torno da redução de um terço do risco relativo de doença cardiovascular.

ESTUDO DE SUBGRUPOS AMPLIA BENEFÍCIOS DA SINVASTATINA

Benefícios claros e significativos da sinvastatina, esclarece o Dr. Yusuf, foram também observados em diversos subgrupos de pacientes mal estudados em pesquisas clínicas anteriores. Tais subgrupos incluem:

- pacientes com mais de 75 anos,
- mulheres,
- indivíduos com taxas de LDL-colesterol abaixo de 2,5 mmol/L,
- pacientes com doença cerebrovascular ou doença arterial periférica documentada,
- pacientes diabéticos, mas sem história de eventos vasculares.

Além disso, explica o pesquisador de Hamilton, Canadá, a redução na ocorrência de AVC isquêmico, sem excesso de sangramento cerebral, é igualmente relevante, e confirma os achados de estudos prévios.

A redução de eventos vasculares com a sinvastatina, na dose de 40 mg/dia, enfatiza o Dr. Yusuf, ocorreu em adição aos efeitos de outras modalidades terapêuticas também eficazes, como o uso de aspirina, betabloqueadores e inibidores da ECA.

RESULTADOS DO ESTUDO "HPS": IMPLICAÇÕES PRÁTICAS

As implicações dos achados do "HPS" no manejo rotineiro de pacientes com risco cardiovascular são profundas, comenta ele, uma vez que a redução da colesterolemia com uma vastatina (sinvastatina) é de valor terapêutico para uma população muito mais ampla do que a que tem sido reconhecida, incluindo indivíduos com níveis lipídicos baixos e normais. Isso significa que praticamente todos os pacientes com doença vascular, em países ocidentais, podem se beneficiar com o uso regular de vastatinas.

Os clínicos, comenta, talvez prefiram iniciar e manter o tratamento com vastatinas apenas em pacientes de alto risco, sem recorrer à determinação prévia dos níveis da colesterolemia.

Aqui é importante assinalar os índices extremamente baixos de miopatia e de aumento das enzimas hepáticas, confirmando o perfil favorável de segurança da sinvastatina, na dose de 40 mg/dia. Essa baixa toxicidade hepática sugere que, na maioria dos pacientes, não há necessidade de controles rotineiros de enzimas musculares e hepáticas. Minimizando a necessidade de tais controles, acrescenta o Dr. Yusuf, pode-se simplificar o uso de vastatinas e reduzir os custos de tratamento.

VITAMINAS ANTIOXIDANTES NO ESTUDO "HPS"

Os resultados do "HPS" juntam-se aos de outras pesquisas clínicas para mostrar a falta de eficácia das chamadas vitaminas antioxidantes (vitamina C, vitamina E e betacaroteno) na prevenção de eventos cardiovasculares.

Aliás, o Dr. Yusuf chama a atenção para o fato de que houve pequenos aumentos nos níveis sanguíneos de triglicérides e de LDL-colesterol com tais vitaminas, sendo assim seu uso prolongado pode ser potencialmente prejudicial, pelo menos em países ocidentais em que as populações não apresentam deficiências nutricionais.

A falta de benefícios das vitaminas antioxidantes demonstrada por grandes estudos clínicos contradiz os resultados de trabalhos observacionais que sugerem proteção dessas vitaminas contra doenças cardiovasculares e câncer. Observam-se, na prática, salienta o Dr. Yusuf, várias outras contradições entre resultados de estudos aleatorizados e dados de pesquisas observacionais, como algumas que foram evidenciadas pelo "HPS". Estudos observacionais, por exemplo, não têm assinado nenhuma relação consistente entre concentrações sanguíneas de lípidos e a ocorrência de AVC isquêmico, enquanto outras chegam a sugerir aumento na incidência de AVC hemorrágico em pacientes com baixas taxas de lípidos no sangue. Entretanto, os dados finais do estudo "HOPE" registram importante redução de AVC isquêmico, sem excesso de ocorrência de AVC hemorrágico.

Além disso, comenta o pesquisador da Universidade McMaster, estudos observacionais têm sugerido baixos índices de fraturas com o uso de vasstatinas e vitaminas, altas taxas de doença obstrutiva de vias aéreas em pacientes com baixos níveis de colesterolemia, baixa incidência de catarata e baixos índices de demência com a utilização de tais intervenções farmacológicas. Contudo, nenhuma dessas observações têm sido confirmada por estudos aleatorizados, incluindo o próprio "HOPE".

Essas aparentes contradições parecem ser decorrentes de outros fatores, associados ao uso de vasstatinas e vitaminas, que não podem ser adequadamente ajustados em relação a trabalhos observacionais, o que sugere a necessidade de confirmação de qualquer benefício obtido por meio de estudos aleatorizados bem desenhados.

IMPACTO CUMULATIVO DE DIFERENTES ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

No decorrer dos últimos 25 anos, lembra o Dr. Yusuf, estabeleceu-se que o uso de aspirina, redutores de colesterol, betabloqueadores e inibidores da ECA resulta em redução do risco de eventos vasculares em cerca de 25% cada, em pacientes de alto risco.

Os benefícios de cada uma dessas intervenções parecem ser efetivamente independentes. Assim, quando utilizados em conjunto em pacientes bem selecionados, pode-se presumir a prevenção de futuros eventos cardiovasculares da ordem de dois terços a três quartos.

Considerando que aproximadamente 80% dos casos de doença cardiovascular ocorrem nos países em desenvolvimento, ressalta o Dr. Yusuf, uma prioridade importante é certamente tornar as medidas de prevenção acessíveis e fáceis de usar pela população em geral. Afinal, se em qualquer parte do mundo, pacientes de alto risco puderem receber essas formas de tratamento preventivo serão alcançados substanciais benefícios tanto clínicos como econômicos, favorecendo as políticas de saúde pública.

Acrescentando a esse raciocínio os benefícios potenciais da cessação de fumar, que reduz o risco de IAM pela metade, e a redução dos níveis da pres-

Quadro 1

**Prevenção secundária de eventos cardiovasculares:
impacto cumulativo potencial**

	Redução do risco relativo	Índice de eventos*/ dois anos
Nenhum	–	8%
Aspirina	25%	6%
Betabloqueadores	25%	4,5%
Redutores de lípidos (cerca de 1,5 mmol)	30%	3%
Inibidores da ECA	25%	2,3%

Redução de risco relativo cumulativa se todas as quatro classes de drogas forem utilizadas: 75%.

* **Eventos:** morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou AVC. Para calcular a redução de risco cumulativa foi utilizada uma escala multiplicativa: por exemplo, duas intervenções que reduzem cada uma o risco de evento em 30% devem promover uma redução de risco relativo de 50% [$1 - (0,70 \times 0,70)$]. Não se observam interações nos efeitos do tratamento em estudos clínicos, sugerindo que a redução de risco de cada droga específica, na presença ou ausência de outras intervenções efetivas, deve ser similar. A cessação do tabagismo diminui o risco de IAM recorrente em cerca de 50% após dois anos. Desse modo, em tabagistas com doença vascular, parar de fumar e seguir as quatro estratégias aqui assinaladas oferece, teoricamente, benefícios potenciais significativos: cerca de 80% de redução do risco relativo de eventos cardiovasculares.

Adaptado de Salim Yusuf. *The Lancet*, 2002; 360: 2–3

são arterial sistólica em cerca de 10 mmHg (que, em pacientes hipertensos, leva à diminuição do risco cardiovascular em um quarto), pode-se passar a projetar uma redução de risco cardiovascular de mais de quatro quintos em pacientes de alto risco, como mostra o quadro 1.

Desse modo, complementa o Dr. Yusuf, os benefícios potenciais na redução de eventos cardiovasculares com o uso associado das estratégias aqui assinaladas são significativamente maiores.

Considerando que aproximadamente 80% dos casos de doença cardiovascular ocorrem nos países em desenvolvimento, conclui o Dr. Yusuf, uma prioridade importante é certamente tornar as medidas de prevenção acessíveis e fáceis de usar pela população em geral. Afinal, se em qualquer parte do mundo, pacientes de alto risco puderem receber essas formas de tratamento preventivo serão alcançados substanciais benefícios tanto clínicos como econômicos, favorecendo as políticas de saúde de pública. ■

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *The Lancet*, 2002; 360 (6 de julho): 2–3.