

Dr. Francisco A. H. Fonseca

Professor Afiliado, Livre-docente da Disciplina de Cardiologia da
Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo

Estatinas na Insuficiência Cardíaca

Pacientes com insuficiência cardíaca avançada têm sido habitualmente excluídos dos principais estudos com estatinas. Além disso, eventos coronarianos agudos são relativamente incomuns nesses pacientes e a segurança do emprego das estatinas ainda não havia sido estabelecida, uma vez que se observou que baixos níveis de colesterol e insuficiência cardíaca associam-se a pior prognóstico em alguns estudos.

Este ano, durante o congresso da AHA 2007 foram mostrados os resultados finais do estudo *Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure* (CORONA).

Um total de 5.011 pacientes com idade média de 73 anos (41% tinham ao menos 75 anos), insuficiência cardíaca nos estágios II, III ou IV da NYHA (62% em classe III) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo em média de 31% foi aleatoriamente distribuído para receber rosuvastatina 10 mg ou placebo, como coadjuvante do tratamento da insuficiência cardíaca, que incluiu amplo uso de diuréticos (inclusive de antagonistas da aldosterona), bloqueadores do sistema renina-angiotensina, betabloqueadores, digitais, antiplaquetários, anticoagulantes, antiarrítmicos etc. O objetivo primário do estudo foi composto de morte por qualquer causa, evento coronariano, morte por causa cardiovascular e hospitalizações.

Em comparação aos que receberam placebo, os pacientes do grupo rosuvastatina tiveram redução de 45% nos níveis de LDL-C e de 21% nos de triglicérides e aumento de 5% nos níveis de HDL-C. Além disso, foi observada redução de 37% nos níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade. Durante uma média de 32,8 meses de seguimento, o objetivo primário foi atingido em 692 pacientes do grupo rosuvastatina e em 728 do grupo placebo (HR: 0,92; IC de 95%: 0,86-1,05; p=0,31). Não houve diferença de eventos coronarianos ou de mortes cardiovasculares, mas observou-se menor taxa de hospitalizações no grupo rosuvastatina (2.193) do que no placebo (2.564) (p<0,001). Com relação aos eventos adversos, a descontinuação da medicação foi mais freqüente no grupo placebo. Além disso, várias categorias de eventos adversos foram mais freqüentes no grupo placebo do que no rosuvastatina. O número de relatos de mialgia ou de elevações de enzimas musculares não diferiu entre os dois grupos. Os níveis de creatinina desde o período basal até a última visita aumentaram de 1,30 para 1,41 mg/dL no grupo rosuvastatina e de 1,30 para 1,45 mg/dL no placebo.

4

A conclusão do estudo foi que o emprego da rosuvastatina não reduziu a taxa de mortes por qualquer causa nessa população idosa e portadora de insuficiência cardíaca avançada, mas reduziu significativamente o número de hospitalizações. Mesmo nessa população o emprego da rosuvastatina se mostrou seguro.

Algumas interpretações sobre o estudo sugeriram que, nessa população, os mecanismos de morte se dão primariamente por causa elétrica, secundários a dilatação ventricular e regiões de infarto prévios, ou ainda por falência ventricular, e menos por complicações aterotrombóticas. Em fases menos avançadas da insuficiência cardíaca o benefício das estatinas já havia sido demonstrado. No estudo TNT (*Treating to New Targets*) o uso de atorvastatina 80 mg em comparação com atorvastatina 10 mg também reduziu significativamente o número de internações hospitalares, notadamente nos pacientes com disfunção ventricular ao início do estudo. Em conclusão, os estudos com estatinas na insuficiência cardíaca reduzem as taxas de hospitalizações, mas os maiores benefícios na redução de desfechos cardiovasculares e principalmente coronarianos parecem ocorrer em fases menos avançadas da falência miocárdica.

Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. N Engl J Med 2007;357.

Khush KK, Waters DD, Bittner V, et al. Circulation 2007;115:576-83

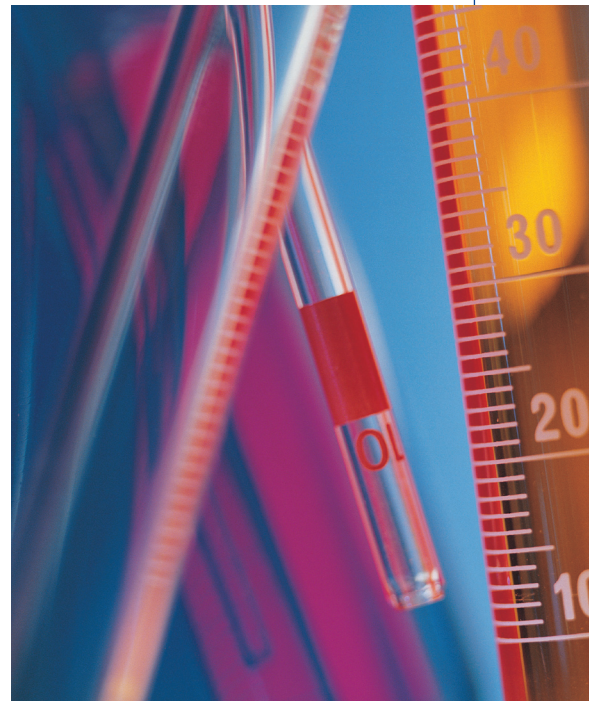


Resultados finais do estudo ILLUMINATE

A análise final do estudo sobre torcetrapibe, um inibidor da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), em pacientes de alto risco cardiovascular mostrou uma razão de chances dos principais desfechos cardiovasculares de 1,25 e de mortalidade total de 1,58 com o uso de torcetrapibe e atorvastatina, em comparação a atorvastatina isoladamente.

O estudo ILLUMINATE foi terminado em dezembro de 2006 devido a 60% de aumento na mortalidade em comparação com o tratamento isolado com a atorvastatina.

O estudo mostrou que o uso do torcetrapibe foi associado a 72,1% de aumento no HDL-C e 24,9% de redução no LDL-C, mas também causou aumento de 5,4 mmHg na pressão arterial sistólica, redução de potássio, aumento de sódio e de bicarbonato e ativação do sistema renina-angiotensina, com significativa elevação na aldosterona. Isso foi informado pelo principal investigador do estudo, o professor Philip Barter, da Austrália, durante o congresso da American Heart Association (AHA) de 2007, em Orlando. O professor Barter ainda mostrou interessantes dados sobre o impacto do HDL-C nos principais desfechos cardiovasculares, mostrando que, a despeito dos resultados desfavoráveis do estudo, os pacientes com maiores aumentos do HDL-C tiveram menos eventos.



Resultados do estudo TRITON-TIMI 38

Esse estudo multicêntrico, que envolveu 13.608 pacientes com síndromes coronarianas agudas e indicação de intervenção percutânea, comparou dois agentes antiplaquetários, o prasugrel e o clopidogrel. O prasugrel foi administrado na dose inicial de 60 mg e a seguir na de 10 mg/dia, enquanto os pacientes alocados no braço clopidogrel receberam 300 mg inicialmente, seguidos por 75 mg/dia. O estudo mostrou que 9,9% dos pacientes do braço prasugrel atingiram o objetivo primário *versus* 12,2% dos do braço clopidogrel, uma diferença com HR de 0,81 favorável ao prasugrel ($p < 0,001$). A mortalidade não diferiu entre os dois grupos, mas o mais dramático benefício ocorreu na trombose do *stent*, que foi duas vezes mais freqüente com clopidogrel. Entretanto, existiram subgrupos que não se beneficiaram com o prasugrel: os pacientes com acidente vascular cerebral prévio (com aumento de sangramento e pior evolução) e os idosos (>75 anos) e peso inferior a 60 kg, que tiveram mais sangramento. O estudo foi apresentado durante o congresso AHA 2007.

Análise de custos do estudo OAT

Durante o congresso AHA 2007 o estudo Open Artery Trial (OAT) mostrou novos dados sobre os custos e os benefícios da abertura de artérias ocluídas, entre 3 e 28 dias após infarto do miocárdio.

A análise de custo-efetividade mostrada nesse congresso revelou que o emprego da intervenção percutânea em pacientes com tratamento clínico otimizado, *versus* tratamento clínico otimizado isoladamente, não produziu benefícios clínicos relevantes e trouxe considerável aumento de custos.

De fato, foi apresentado uma melhora modesta no nível de angina após quatro meses, mas os benefícios foram mínimos após o primeiro ano do estudo.