

Maria Cristina de Oliveira Izar, MD, PhD

Assistente Doutora da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina

Coordenadora do Laboratório de Biologia Molecular da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina

Significado dos valores de HDL-C, do tamanho das partículas e dos níveis de Apo-AI no risco de DAC. Análise dos estudos Ideal e Epic-Norfolk

Níveis elevados de HDL-C e Apo-AI são inversamente relacionados ao risco de DAC. No entanto, dados recentes sugerem que essa relação não é verdadeira quando os valores de HDL-C são muito elevados e preponderam partículas de HDL grandes.

Por meio da análise *post hoc* de dois estudos prospectivos – o Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering (Ideal; n= 8.888), em que se comparou a eficácia da dose alta *versus* a dose usual de estatina na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, e o European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (Epic)-Norfolk, que incluiu indivíduos aparentemente saudáveis que desenvolveram (n = 858) ou não (n = 1.491) DAC durante o seguimento –, este estudo avaliou as relações entre níveis de HDL-C, tamanho das partículas e concentração de apolipoproteína A-I (Apo-AI) com a ocorrência de DAC. O foco era os níveis muito elevados desses parâmetros. No estudo Ideal, apenas o HDL-C e a Apo-AI estavam disponíveis; já no Epic-Norfolk, o tamanho das partículas de HDL foi determinado por espectroscopia de ressonância nuclear magnética. No Ideal, os níveis mais elevados de HDL-C se associaram ao risco de eventos cardiovasculares maiores após ajuste para idade, gênero, fumo, Apo-AI e Apo-B. O mesmo foi observado para as partículas de HDL maiores no estudo Epic-Norfolk. As estimativas de maior risco foram vistas especialmente nos valores extremos de distribuição desses parâmetros. Em contraste, a Apo-AI permaneceu negativamente associada ao risco de eventos cardiovasculares em praticamente todas as faixas de distribuição em ambos os estudos.

Os autores concluíram que níveis altos de HDL-C e partículas muito grandes podem representar risco aumentado de DAC, para valores constantes de Apo-AI e Apo-B, enquanto a Apo-AI não se torna um fator de risco significativo em concentrações muito elevadas. Tais resultados têm algumas implicações clínicas: a estratificação e o manejo do risco podem ser mais eficazes se forem baseados em medidas mais precisas do metabolismo das HDLs, e não apenas nos valores do HDL-C. Sabendo que níveis altos de Apo-AI representam baixo risco de maneira mais uniforme, esse pode ser um marcador alternativo valioso. Novos biomarcadores que forneçam informação sobre a funcionalidade das HDLs serão úteis. Esses resultados podem ter consequências para o desenvolvimento de estratégias farmacológicas cujos alvos sejam as vias pelas quais a HDL reduz o risco da doença aterosclerótica (*Van der Steeg WA, et al. J Am Coll Cardiol 2008;51:634-42*).

Efeito do tratamento com rosuvastatina na estenose coronariana avaliada por angiografia coronariana quantitativa: um estudo para avaliar o efeito da rosuvastatina na carga do ateroma analisada por ultra-som.

Estudos prévios com angiografia coronariana quantitativa (QCA) demonstraram que as estatinas retardam a progressão das estenoses coronarianas na proporção do valor de LDL-colesterol (LDL-C) alcançado durante o tratamento. No entanto, nenhum estudo havia demonstrado interrupção da progressão





ou mesmo regressão angiográfica da doença. O estudo ASTEROID (*A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*) mostrou que o tratamento por 24 meses com rosuvastatina reduz o volume do ateroma em lesões com <50% de obstrução. O tratamento baixou o valor médio de LDL-C para 61 mg/dL e elevou o HDL-colesterol (HDL-C) para 48 mg/dL (aumento de 15%). Recente publicação avaliou, nos pacientes desse estudo, a modificação dos parâmetros das estenoses coronarianas por QCA em até 10 segmentos das artérias coronárias ou de seus ramos com estenose >25%. Houve melhora significativa em dois parâmetros que avaliam o grau de estenose: diâmetro percentual da estenose e diâmetro luminal mínimo. Esses achados complementam os resultados do ASTEROID com o uso de ultra-som intravascular; nesse estudo relatou-se a redução do volume do ateroma. Os resultados indicam que os dois métodos de imagem que avaliaram diferentes parâmetros em diferentes segmentos das artérias coronárias demonstraram concordância quanto à regressão da aterosclerose em pacientes sob tratamento agressivo com estatinas.

O tratamento com rosuvastatina por 24 meses resultou em alcance de níveis médios de LDL-C <70 mg/dL e aumento dos níveis de HDL-C, o que promoveu redução do percentual de estenose e aumento do diâmetro luminal mínimo em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). Tanto os estudos com métodos de imagem como os que avaliaram desfechos clínicos sugerem que o tratamento intensivo com estatinas deva ser instituído a pacientes com DAC. A importância relativa da redução dos níveis de LDL-C e do aumento do HDL-C com a terapia com estatinas para produzir esses resultados na aterosclerose deverá ser mais bem investigada.

Ballantyne CM, et al, for the ASTEROID Investigators. *Circulation*. Publicado online em 31 de março de 2008.

Tratamento da hipercolesterolemia familiar com sinvastatina associada ou não a ezetimiba.

A ezetimiba é um inibidor da absorção do colesterol que reduz os níveis do LDL-C quando associado ao tratamento com uma estatina. Entretanto, os efeitos da ezetimiba na progressão da aterosclerose não são conhecidos. Um estudo randomizado, duplo-cego, comparou o tratamento durante 24 meses com sinvastatina 80 mg/dia à utilização de sinvastatina 80 mg associada a ezetimiba 10 mg/dia em 720 pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar. Foi avaliado o espessamento médio-intimal das artérias carótidas (cIMT) e femorais desses pacientes. O objetivo primário foi avaliar a mudança percentual no valor médio do cIMT, definido como a média das medidas das artérias carótidas comuns direita e esquerda, dos bulbos carotídeos e das carótidas internas.

A modificação no cIMT foi de $0,0058 \pm 0,0037$ mm para a sinvastatina e de $0,0111 \pm 0,0038$ para o tratamento combinado, sem diferenças entre os tratamentos ($p=0,29$). Os níveis de LDL-C no final do tratamento foram de $192,7 \pm 60,3$ no grupo de sinvastatina e de $141,3 \pm 52,6$ no de terapia combinada, com diferença significativa em favor da terapia combinada (-16,5%, $p<0,01$). Houve diferenças entre os grupos no que se refere à redução de triglicérides e proteína C reativa – de 6,6% e 25,7%, respectivamente, com maiores reduções no grupo que recebeu sinvastatina associada a ezetimiba ($p<0,01$ para ambas as comparações) – e redução de Apo B, sem diferenças para o HDL-C ou para a Apo AI. Não houve diferenças nos eventos adversos nem no perfil de segurança entre os dois grupos.

O estudo concluiu que o tratamento combinado com ezetimiba 10 mg associado a sinvastatina em pacientes com hipercolesterolemia familiar não resultou em diferenças significativas nas mudanças do cIMT em comparação com a sinvastatina isolada, apesar da maior redução de LDL-C e proteína C reativa. As razões que explicam esses resultados não estão claras, mas podem relacionar-se a uso prévio de estatinas por grande parte dos pacientes, baixos valores de cIMT no período basal do estudo ou efeitos não conhecidos da medicação sobre a progressão da aterosclerose.

Kastelein J, et al. for the ENHANCE Investigators. *N Engl J Med* 2008;358:1431-43.

