

ANGINA DE PEITO: PERFIL LIPÍDICO E PRÁTICA CLÍNICA

A. NUNES DIOGO

U. T. I. C. - Arsénio Cordeiro. Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

Após breve resenha histórica sobre a relação entre as terapêuticas hipolipemizantes e a cardiopatia isquémica, discutiram-se os problemas actuais desse tipo de intervenção terapêutica. Seguiu-se a discussão da problemática da prevenção secundária à luz dos estudos recentemente publicados. Foram realçados os estudos 4S e CARE e descreveram-se os respectivos resultados. Concluiu-se tratando o problema da prevenção primária tendo em conta a recente publicação do estudo West of Scotland.

SUMMARY

Angina Pectoris Lipid Profile and Clinical Practice

After a brief historical synopsis of lipid lowering therapy and coronary artery disease, the actual issues were discussed. The problem of secondary prevention of coronary artery disease was addressed on the basis of the recently published studies. A special emphasis was given to the 4S and CARE studies and their results discussed. The problem of primary prevention in the light of the West of Scotland Study is discussed.

INTRODUÇÃO

Durante os últimos vinte anos podemos dizer que a Cardiologia mundial se dividia clubisticamente entre apoiantes e adversários das intervenções tendentes a reduzir a taxa de colesterol no sangue, como meio de prevenir ou tratar a doença coronária.

Apesar da evidência científica apontar para a associação entre valores elevados de colesterol e aumento de incidência da doença coronária¹ e de terem sido publicados alguns estudos que mostravam redução das manifestações da doença coronária em populações em que se baixava a colesterolemia quer por intervenção na dieta^{2,3} quer através de tratamento farmacológico com clofibrato e niacina,⁴ clofibrato como único fármaco⁵, dieta e colestiramina,⁶ colestipol e niacina,^{7,8} gemfibrozil⁹ e até intervenções cirúrgicas como o bypass ileojejunal,¹⁰ apenas recentemente surgiram dados científicos cujo peso levou um dos epígonos mais célebres da terapêutica hipolipemizante, Oliver, a rever publicamente a sua opinião.^{11,12}

O *grand tournant* na mentalidade dos que se opunham ou eram apenas indiferentes à terapêutica hipocolesterolemizante verificou-se a partir da introdução na clínica do primeiro inibidor da hidroximetilglutaril(HMG)-

CoA redutase, a lovastatina. As estatinas vieram permitir uma maior eficácia na terapêutica que, simultaneamente, se passou a acompanhar de muito menos efeitos secundários. Se até então se compreendia perfeitamente a relutância em trocar um colesterol elevado pelo incómodo rubor da niacina, pela obstipação provocada pelo colestipol ou pela hepatotoxicidade induzida por alguns fibratos, a partir da introdução das estatinas a terapêutica passou a ser muito melhor tolerada.

ESTUDOS DE REGRESSÃO

O primeiro ensaio prospectivo, aleatorizado e com avaliação angiográfica foi publicado em 1993. Trata-se do ensaio MARS¹³ realizado em doentes com doença coronária confirmada angiograficamente em pelo menos dois segmentos arteriais, onde se comparava o efeito da terapêutica com 40 mg de lovastatina com placebo. Ambos os grupos de doentes eram acompanhados com o mesmo tipo de aconselhamento dietético. Verificou-se que nos dois grupos havia progressão da doença coronária em termos de agravamento do grau das estenoses coronárias. Esse agravamento era de 2,2% para o grupo atribuído ao placebo e de apenas 1,6% no grupo tratado

com lovastatina. Esta diferença não atingia significado estatístico tal como não o atingia a diferença no número de eventos coronários nos dois grupos. Mesmo assim verificava-se uma tendência para menor incidência no grupo com terapêutica activa. Onde se registou um resultado com significado estatístico foi na evolução das estenoses coronárias superiores a 50%. Nestas lesões o grupo tratado mostrou uma regressão de 4,1% enquanto que no grupo placebo se verificava uma progressão de cerca de 1%.

Outro estudo com controlo angiográfico, o Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS)¹⁴ publicado em 1995, compara o tratamento durante dois anos com pravastatina na dose de 40 mg com placebo. Foram incluídos 885 doentes do sexo masculino e verificou-se que ao fim do período de seguimento, 89% dos doentes tratados com pravastatina não tinha sofrido qualquer evento coronário contra apenas 81% dos doentes do grupo placebo. Foram considerados eventos coronários o enfarte agudo do miocárdio, a morte de causa cardíaca, a cirurgia de revascularização coronária/PTCA e acidentes vasculares cerebrais. Na *fig. 1* estão representadas as curvas de Kaplan-Meier referentes aos dois braços do estudo REGRESS. Em termos angiográficos verificou-se progressão da obstrução coronária em ambos grupos, mas enquanto a média do diâmetro dos segmentos coronários diminuía 0,10 mm no grupo placebo, a redução no grupo tratado era apenas de 0,06 mm ($p=0,019$).

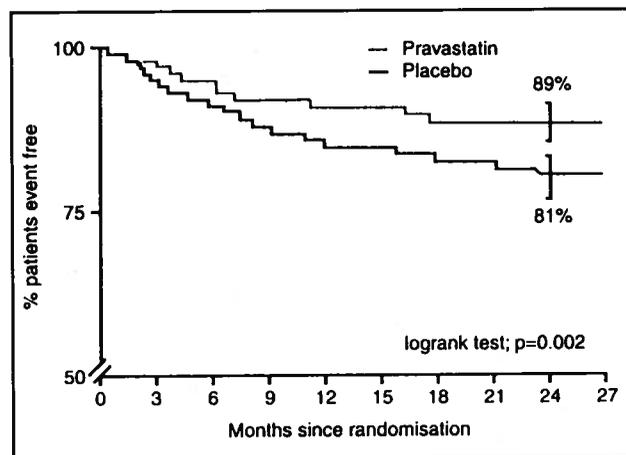


Fig. 1 Estudo REGRESS – Curvas de Kaplan – Meyer relativas ao aparecimento do primeiro evento clínico (enfarte do miocárdio, morte, revascularização miocárdica, acidente vascular cerebral).

Reproduzido com autorização de *Circulation* 1995; 91: 2528-2540.

O estudo PLAC II¹⁵ incluiu já uma população de ambos sexos com doença coronária confirmada e em que existisse uma placa de ateroma no sistema carotídeo com, pelo menos, 1,3 mm de espessura. Os valores de LDL-colesterol situavam-se entre os 60º e 90º percentis. As doses de pravastatina foram alteradas nos primeiros seis meses até se conseguir um valor alvo de LDL-colesterol entre 90 e 110 mg/dl. Na *fig. 2* está graficamente descrita a diferença nos acidentes coronários fatais e não fatais, nos dois grupos terapêuticos. Apenas 5,3% dos doentes tratados com pravastatina sofreram acidentes coronários

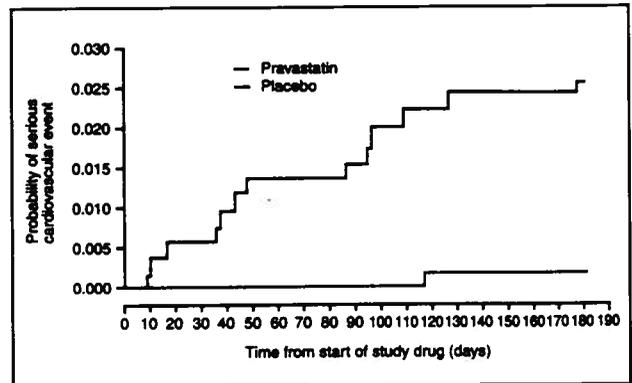


Fig. 2 Estudo PLAC II – Curvas de Kaplan – Meyer em relação ao primeiro evento que surge em 1062 doentes com hipercolesterolemia primária.

Reproduzido com autorização do *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 1031-1037.

durante os três anos de seguimento, em comparação com 13,2% no grupo placebo. Quanto à mortalidade concluiu-se que três doentes do grupo com tratamento activo tinham falecido contra cinco do grupo placebo. A descida da concentração do LDL-colesterol foi de 29%, a subida do HDL-colesterol atingiu os 7% (valores percentuais relativos ao grupo placebo).

Quanto à progressão da evolução das placas ateroscleróticas carotídeas, o estudo PLAC II concluiu ter havido uma redução de 12% na progressão do espessamento da média/intima dos segmentos carotídeos, redução essa que não atingia significado estatístico. Apenas na carótida primitiva se verificava uma significativa redução (35%) da progressão do espessamento da média/intima.

Em Kuopio, na Filândia, foi efectuado um estudo (KAPS)¹⁷ em 447 homens com idades inferiores a 65 anos a quem aleatoriamente eram atribuídos terapêutica com 40 mg/dia de pravastatina ou placebo. Os grupos foram seguidos durante três anos e a evolução das placas de ateroma na carótida e artéria femoral foram avaliadas sequencialmente com ecodoppler. Verificou-se, tal como no estudo PLAC II, menor progressão da aterosclerose no grupo tratado. A eficácia terapêutica do fármaco foi superior no subgrupo dos fumadores e nos doentes com doença inicialmente mais grave.

Também outra estatina recentemente introduzida na terapêutica clínica, a simvastatina, demonstrou no estudo Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS),¹⁶ a sua eficácia na redução da progressão das lesões ateroscleróticas.

Como vemos pelos resultados dos diversos estudos analisados, as três estatinas sucessivamente avaliadas mostravam resultados comparáveis em termos da redução da progressão das lesões ateroscleróticas quer na circulação coronária, quer na carótida primitiva e seus ramos, quer ainda, como no caso do estudo KAPS,¹⁷ na artéria femoral.

Os eventos coronários foram também objecto de análise em alguns destes estudos tendo-se encontrado efeito estatisticamente significativo na sua prevenção. Apesar de tudo, o número de doentes envolvidos em cada um dos ensaios clínicos era relativamente reduzido e alguns artifícios estatísticos, como a meta-análise, eram necessários para aumentar o poder estatístico das amostras e assim provar a

eficácia clínica das terapêuticas hipocolesterolemizantes.¹⁸

Os mecanismos através dos quais as estatinas exercem o seu efeito preventivo na progressão da aterosclerose e consequentemente nas suas manifestações clínicas, nomeadamente a nível coronário, têm sido extensivamente estudados tanto no laboratório como em ensaios clínicos. Parece não haver dúvidas quanto à preponderância do efeito que leva à diminuição do *core* lipídico das placas de ateroma. Esta redução condiciona uma maior firmeza e estabilidade da capa fibrosa da placa e consequentemente um menor risco de rotura, hemorragia e trombose. Associados a este, a que poderemos chamar, com propriedade, a pedra angular da acção dos agentes hipolipemizantes, outros mecanismos há que são praticamente exclusivos das estatinas e que deverão contribuir de forma significativa para a sua acção terapêutica.

Um deles é o controle da hiperagregação plaquetária que existe em presença de valores elevados de colesterol. As estatinas diminuem a agregação plaquetária e a potencial trombogenicidade através da redução do LDL-colesterol.¹⁹ Outro efeito apontado às estatinas é o de diminuírem a reactividade vascular que se sabe estar alterada na hipercolesterolemia.^{20,21} Recentemente foram comunicados os resultados de um ensaio multicêntrico em que, apesar de se obter uma redução de 40% do LDL-colesterol com a simvastatina, não se verificava qualquer alteração da reactividade vascular das artérias coronárias epicárdicas, quer à acetilcolina, quer à substância P.²² De notar que o período de seguimento, neste ensaio, foi apenas de seis meses, prazo eventualmente reduzido para se conseguir a demonstração de um efeito deste tipo.

Os prováveis mecanismos de acção terapêutica das estatinas estão descritos no *quadro I*.

Quadro I – Mecanismos de Acção das Estatinas

1. Redução do *core* lipídico das placas de ateroma
2. Diminuição da hiperagregação plaquetária
3. Diminuição da reactividade vascular anormal

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Em 1994 é publicado na revista *Lancet* o estudo *Scandinavian Simvastatin Survival Trial (4S)*.²³ Trata-se do primeiro mega-ensaio com objectivos clínicos, que prova para além de qualquer dúvida razoável, a eficácia de uma estatina na redução dos eventos clínicos e da mortalidade cardíaca em doentes com doença coronária conhecida. No estudo 4S foram aleatorizados 4.444 doentes de ambos sexos, com colesterolemias que variavam entre 213 e 310 mg/dl. Um dos braços recebeu terapêutica activa com 20 mg de simvastatina e o outro recebeu placebo. O estudo foi feito em sistema de dupla ocultação e a dose de fármaco activo era aumentada para 40 mg/dia se os valores de colesterol total não dimissem até 200 mg/dl.

Obteve-se uma redução média de 35% do LDL-colesterol no grupo da simvastatina e um aumento médio de 8% no LDL-colesterol, ao fim dos 5,4 anos de seguimento. Mas os principais e até confiadamente inesperados

resultados foram os que envolveram os objectivos clínicos. A mortalidade geral foi 30% inferior no grupo da simvastatina e a mortalidade por doença coronária 42% menor neste grupo. As intervenções de revascularização coronária (cirurgia/PTCA) foram 34% inferiores no grupo tratado e mesmo em relação aos acidentes vasculares cerebrais se registou uma incidência 30% inferior no grupo submetido a terapêutica activa.

Este estudo, foi o primeiro que provou a eficácia da terapêutica hipercolesterolemizante nas mulheres, nos indivíduos idosos (>60 anos) e nos subgrupos com valores médios de LDL-colesterol mais baixos. Muito importante ainda foi a demonstração de que os subgrupos mais beneficiados eram os de maior risco, tal como os dos hipertensos e diabéticos. Já em relação ao tabaco concluiu-se haver melhor resultado no subgrupo dos não fumadores do que nos dos fumadores ou ex-fumadores.

Com estes resultados, o impacto do estudo 4S na comunidade cardiológica foi enorme. A prevenção secundária da cardiopatia isquémica dispunha de mais uma poderosa arma. De cada nove doentes que provavelmente morreriam de causa cardíaca, esta terapêutica pode salvar quatro; de cada vinte e um enfartes não fatais evitam-se nove; de dezanove revascularizações miocárdicas poupam-se seis. Poucas intervenções terapêuticas se poderiam associar a tão bons resultados, com um seguimento médio de quase seis anos.

Nas *figuras 3 e 4* expõem-se os principais resultados do estudo 4S.

Mas mais estava para vir. Em Março de 1996, na reunião do *American College of Cardiology* realizada em Orlando, foram comunicados os resultados do estudo *Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE)*.²⁴ No estudo CARE foram incluídos 4.159 doentes de ambos sexos, sobreviventes de enfarte agudo do miocárdio e cujos valores de colesterol eram inferiores a 240 mg/dl e os de LDL-colesterol variavam entre 115 e 174 mg/dl. Aos doentes foi aleatorizadamente atribuída terapêutica com 40 mg de pravastatina ou placebo, em sistema de dupla ocultação. O seguimento médio atingiu os cinco anos. Nos doentes tratados e que, como vimos, apresentavam valores por muitos até então considerados normais de colesterol e de LDL-colesterol, houve uma redução de 24% de enfartes do miocárdio não fatais e morte por doença coronária. Apesar de se ter registado redução da mortalidade total no grupo tratado a diferença em relação ao grupo placebo não atingiu significado estatístico.

Houve ainda uma diminuição de 24% nos procedimentos de revascularização coronária no grupo tratado com pravastatina. Neste grupo a redução média do LDL-colesterol foi de 28%.

Os resultados principais do estudo CARE estão sumariados na *figura 5*.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Provada a necessidade da terapêutica hipocolesterolemizante na prevenção secundária das manifestações clínicas da cardiopatia isquémica, sejam elas a angina de peito nas suas diferentes formas ou o enfarte do miocárdio e,

apesar dos vários estudos já citados em que o emprego de diferentes tipos de terapêutica farmacológica^{2,9} e cirúrgica¹⁰ mostraram alguma influência na história natural dos indivíduos com dislipidemias, faltava um estudo prospec-

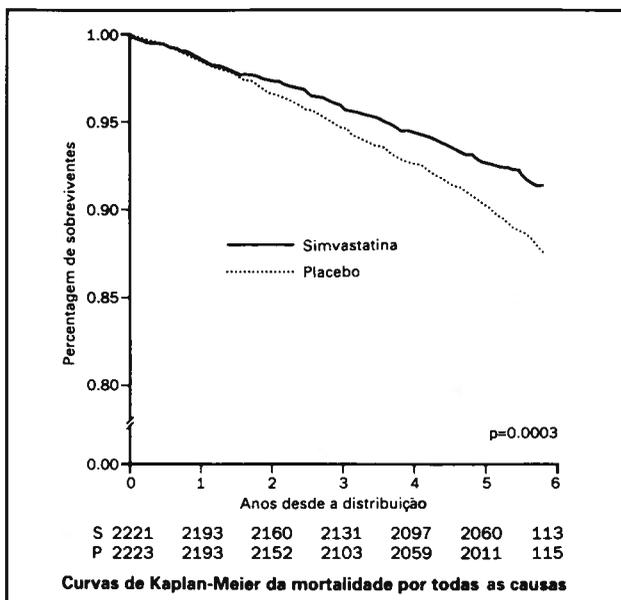


Fig. 3 Estudo 4S – O número de doentes em risco no início de cada ano encontra-se indicado sob o eixo horizontal

Reproduzido com autorização do *Lancet* 1994; 334: 1383-1389.

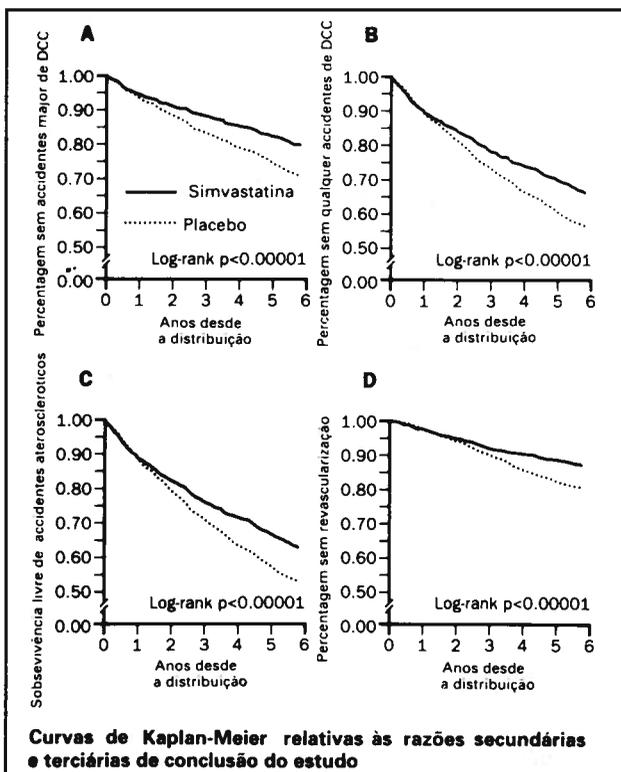


Fig. 4 Estudo 4S – (A) Acidentes coronários *major*; (B) qualquer acidente coronário; (C) sobrevivência livre de qualquer acidente aterosclerótico; (D) técnicas de revascularização miocárdica.

Reproduzido com autorização do *Lancet* 1994; 334: 1383-1389.

tivo e aleatorizado em que se seguisse uma população não seleccionada com base na presença de doença coronária e em que se analisassem os resultados de uma intervenção terapêutica.

Esse estudo foi publicado em 1995 no *New England Journal of Medicine*.²⁵ Neste estudo, que durou 4,9 anos, 6.595 homens entre os 45 e os 69 anos com uma taxa média de colesterol de 273 mg/dl e sem história de enfarte agudo do miocárdio, foram aleatorizados para receber 40 mg/dia de pravastatina ou placebo. Os objetivos primários foram a avaliação comparativa da mortalidade cardiovascular e da incidência de enfarte do miocárdio não fatal. Os resultados principais estão descritos na *fig. 6*.

Registou-se uma redução de 31% no risco de eventos tais como enfarte agudo do miocárdio não fatal e morte de causa cardiovascular. O risco de enfarte não fatal, por si só, foi 28% inferior no grupo tratado e a morte de causa cardiovascular teve uma redução de idêntica magnitude. Muito importante foi a constatação de mortalidade idêntica nos dois grupos quando se consideravam as causas de morte não cardíacas. Este dado, associado aos colhidos sobre o mesmo tema, quer no estudo 4S²³ quer no estudo CARE²⁴ parece por ponto final a algumas dúvidas sobre a eventual subida do risco de morte de causa não cardíaca nos doentes tratados com terapêutica hipocolesterolemizante.

CONCLUSÃO

A experiência dos últimos quinze anos foi reforçada pelos resultados dos mega- ensaios 4S e CARE no que se refere à prevenção secundária de algumas complicações da doença coronária.

Os resultados publicados são de tal forma conclusivos que tornam este tipo de terapêutica preventiva praticamente obrigatória nos doentes que para ela não apresentem contra-indicações formais. O único óbice continua a ser o seu custo elevado, especialmente tendo em conta que se trata de uma terapêutica *ad vitam*.

No que refere à prevenção primária, o estudo West of Scotland aponta para a sua eficácia num grupo de homens de alto risco que apresentava valores elevados de colesterolemia e também alta prevalência de outros factores de risco coronário como o tabajismo e a hipertensão arterial. Antes de se tornar uma prática terapêutica corrente a prevenção primária apenas terá indicação em grupos de risco semelhante, aguardando-se os resultados de outros ensaios que todavia não estão concluídos.

BIBLIOGRAFIA

- GOTTO A M, LA ROSA L C, HUNINGHAKE D et al: The Cholesterol Facts: a Summary of the Evidence Relating Dietary Facts, Serum Cholesterol, and Coronary Artery Disease. *Circulation*, 1990; 81: 1721-1733.
- LEREN P: The Oslo Diet Heart Study: Eleven Year Report. *Circulation*, 1970; 42: 935-942.
- ORNISH D, BROWN S E, SCHERWITZ L W et al: Can Life style Changes Reverse Coronary Artery Disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet*, 1990; 336: 129-133.
- Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and Niacine in Coronary Artery Disease. *JAMA*, 1975; 360-381.

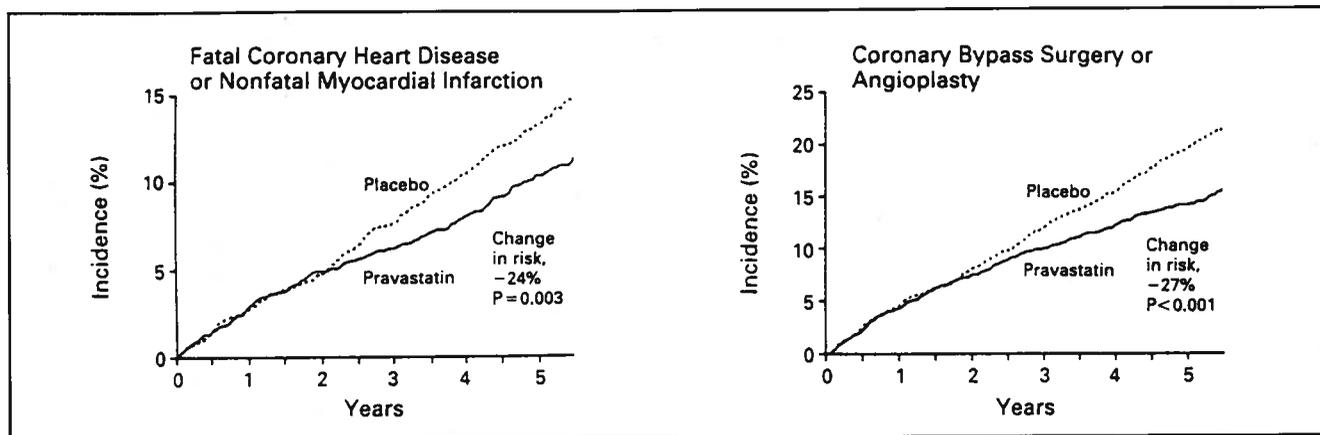


Fig. 5 Estudo CARE – Curvas de Kaplan – Meyer referentes à incidência de eventos no grupo placebo e grupo tratado com pravastatina. À Esquerda apresenta-se o objectivo primário, doença coronária fatal e enfarte não fatal. À Direita apresentam-se as intervenções (CABG+PTCA). As modificações de risco baseiam-se na análise de Cox.

Reproduzido com autorização do N Engl J Med 1996; 335: 1001-1009.

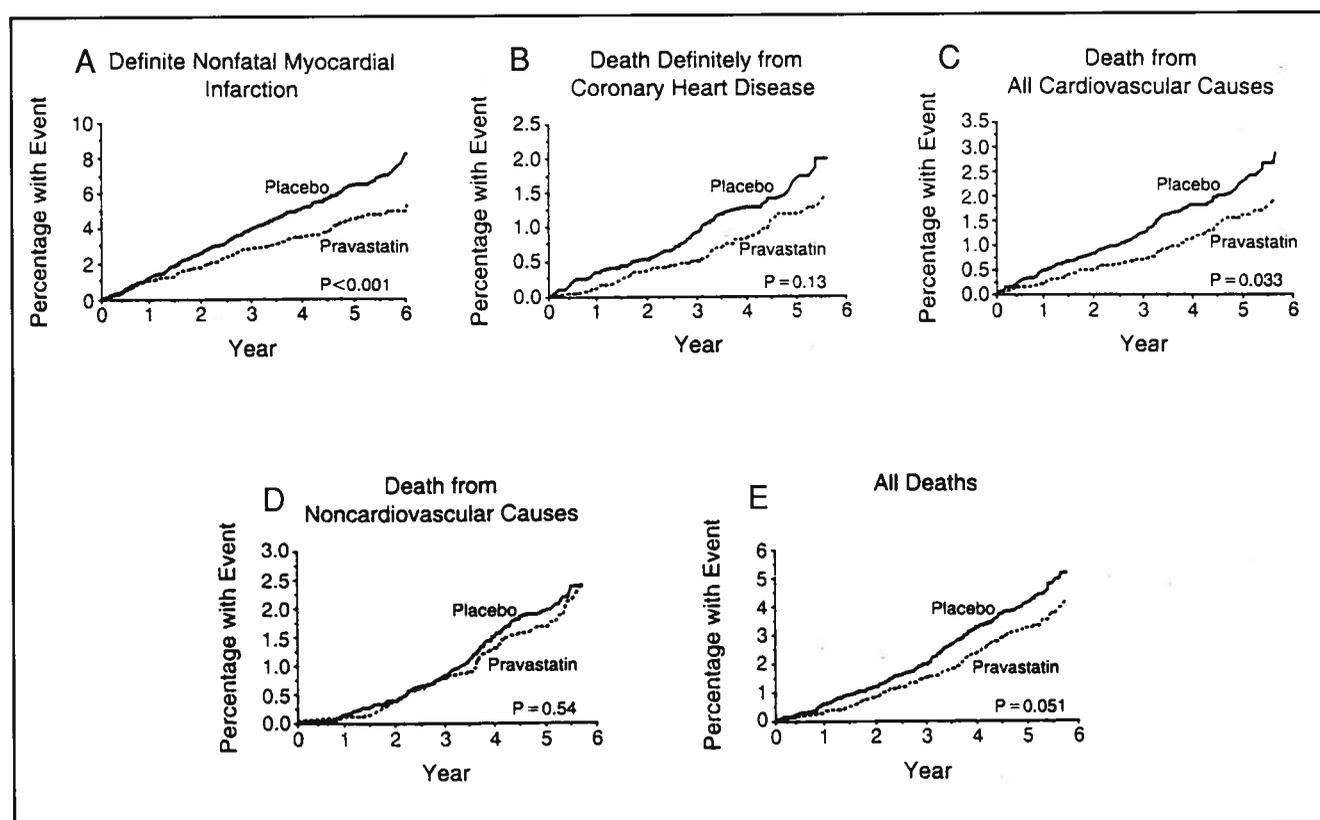


Fig. 6 Estudo WEST OF SCOTLAND – Curvas de Kaplan – Meyer referentes ao tempo até Enfarte de Miocárdio Não Fatal (PainelA), Morte por Causa Coronária (PainelB), Morte de Qualquer Causa Cardiovascular (Painel C), Morte de Causa Não Cardiovascular (Painel D), Morte de Qualquer Causa (Painel E), de acordo com o grupo terapêutico.

Reproduzido com autorização do N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307.

5. Committee of Principal Investigators: A co-operative Trial on the Primary Prevention of Ischemic Heart Disease Using Clofibrate. *Br. Heart J.*, 1978; 40: 1069-1118.
 6. WATTS G F, LEWIS B, BRUNT J N H et al: Effects on Coronary Artery Disease of Lipid-lowering Diet, or Diet plus Colestiramine, in the St. Thomas Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet*, 1992; 339: 563-569.
 7. BLANKENHORN D H, NESSIM S A, JOHNSON R L et al: Beneficial Effects of Combined Colestipol-Niacin Therapy on Coronary Atherosclerosis and Coronary Venous Bypass Grafts. *JAMA*,

1987; 257: 3233-3240.
 8. BROWN G, ALBERS J J, FISHER L D et al: Regression of Coronary Artery Disease as a Result of Intensive Lipid Lowering Therapy in Men with High Levels of Apolipoprotein B (FATS). *N. Engl. J. Med.*, 1990; 323: 1289-1298.
 9. FRICK M H, ELO O, HAAPA K et al: Helsinki Heart Study; Primary Prevention Trial with Gemfibrosil in Middle Aged Men with Dyslipidemia. *N. Engl. J. Med.*, 1987; 317: 1237-1245.
 10. BUCHWALD H, VARCO R L, MATTA J P et al: Effect of Partial Ileal Bypass on Mortality and Morbidity from Coronary Artery Disease

in Patients with High Cholesterolemia: Report of the Program on the Surgical Control Of Hyperlipidemia (POSH). *N. Engl. J. Med.*, 1990; 323: 945-955.

11. OLIVER M F: Doubts About Preventing Coronary Heart Disease: Multiple Interventions in Middle Aged Men May do More Harm than Good. *B M J*, 1992; 304: 393-394.

12. Oliver M F. *Em. Heart J.*, 1996.

13. BLANKENHORN D H, AZEN S P, KRAMSH D M et al: Coronary Angiographic Changes in Lovastatin Therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann. Intern. Med.*, 1993; 119: 969-976.

14. JUKEMA J W, BRUSCHKE A V G, VAN BOVEN A J et al: Effects of Lipid Lowering by Pravastatin on Progression and Regression of Coronary Artery Disease in Symptomatic Men with Normal to Moderately Elevated Serum Cholesterol Levels: The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation*, 1995; 91: 2528-2540.

15. CROUSE III J R, BYINGTON R P, BOND M G et al: Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC II). *Am. J. Cardiol.*, 1995; 75: 455-459.

16. MAAS Investigators. Effect of Simvastatin on Coronary Atheroma: The Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet*, 1994; 344: 633-638.

17. SALONEN R, NYYSOENEN K, PORKKALA E et al: Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): A Population - Based Primary Preventive Trial of the Effect of LDL Lowering on the Atherosclerotic Progression in Carotid and Femoral Arteries. *Circulation*, 1995; 92: 1758-1764.

18. BYINGTON R P, JUKEMA J W, SALONEN J T et al: Reduction

of Cardiovascular Events During Pravastatin Therapy. Pooled Analysis of Clinical Events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation*, 1995; 92: 2419-2425.

19. LACOSTE L, LAM J Y, HUNG J et al: Hyperlipidemia and Coronary Disease: Correlation of the Increased Thrombogenic Potential with Cholesterol Reduction. *Circulation*, 1995;92: 3172-3177.

20. TREASURE C B, KLEIN J L, WEINTRANB W S et al: Beneficial Effects of Cholesterol Lowering Therapy on the Coronary Endothelium in Patients with Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 481-487.

21. ANDERSON T J, MEREDITH I T, YEUNG A C et al: The Effect of Cholesterol Lowering and Antioxidant Therapy on Endothelium-dependent Coronary Vasomotion. *N. Engl. J. Med.*, 1895; 332: 488-493.

22. WINNIFORD M, HODGSON Y, YEUNG A C et al: The Effect of Cholesterol Lowering on Coronary Blood Flow. Abstracts of the European Atherosclerosis Society. 66th Annual Meeting, Florence, Italy, July, 1996. Florence: European Atherosclerosis Society; 1996: 64

23. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized Trial of Cholesterol Lowering in 4.444 Patients with Coronary Artery Disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994; 344: 1383-1389.

24. SACKS F M, PFEFFER M A, MOYE L A et al: For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 335: 1001-1009.

25. SHEPHARD J, COBBE S M, FORD I et al: For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hipercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333: 1301-1307.