

Estatinas nas Síndromes Coronarianas Agudas

Statins in Acute Coronary Syndromes

Alexandre Russo Sposito, Gentil Barreira de Aguiar Filho, Amanda Rezende Aarão, Francisco Thiago Tomaz de Sousa, Marcelo Chiara Bertolami

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, SP - Brasil

Resumo

As estatinas são o principal recurso disponível para redução do LDL-colesterol. Seu uso contínuo reduz a morbidade e a mortalidade cardiovascular decorrente da doença aterosclerótica. A administração das estatinas demonstrou ser efetiva em estudos clínicos de prevenção primária e secundária em pacientes de baixo e alto risco. O mecanismo presumido de benefício da terapia hipolipemiante na prevenção das complicações da doença aterosclerótica age na redução da deposição de lipoproteínas aterogênicas em áreas vulneráveis da vasculatura.

Estudos experimentais com estatinas demonstraram grande variedade de outros efeitos que poderiam estender o benefício clínico além da modificação do perfil lipídico por si só. A terapia com estatinas altera benéficamente componentes importantes do processo aterotrombótico: inflamação, oxidação, coagulação, parâmetros fibrinolíticos, função endotelial, vasorreatividade e função plaquetária. A demonstração dos efeitos não dependentes da redução do colesterol ou pleiotrópicos das estatinas fornece a base teórica para seu possível papel como terapia adjunta das síndromes coronarianas agudas.

Análises retrospectivas de uma variedade de estudos indicam potencial benefício das estatinas durante os eventos coronarianos agudos. Estudos clínicos recentes têm abordado essa importante questão em ensaios prospectivos controlados, demonstrando fortes evidências a favor da administração das estatinas como terapia adjunta nas síndromes coronarianas agudas.

Introdução

A aterosclerose, principal substrato das doenças cardiovasculares, é consequência da resposta da parede arterial a múltiplos agentes agressores, sendo constituída por

Palavras-chave

Inibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasas, lipídeos, síndrome coronariana aguda, aterosclerose, pleiotropia genética/efeitos de drogas.

elementos proliferativos, deposição de lípidos e processo inflamatório caracterizado pela presença de macrófagos, monócitos, linfócitos e outras células. Quase todos os infartos do miocárdio resultam de aterosclerose coronariana, geralmente com trombose superposta. Assim, durante a evolução natural das placas ateroscleróticas, especialmente daquelas carregadas de lípidos, pode ocorrer transição abrupta e catastrófica, caracterizada por ruptura da placa.

Após tal ruptura, há exposição de substâncias que promovem a ativação e a agregação plaquetária, a geração de trombina e, por fim, a formação do trombo. O trombo formado interrompe o fluxo sanguíneo e leva ao desequilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio, e, se este desequilíbrio for grave e persistente, haverá necrose miocárdica. Estudos pioneiros que avaliaram as características angiográficas no infarto agudo do miocárdio (IAM) demonstraram que a maioria das síndromes coronarianas agudas (SCA) (aproximadamente 90%) são secundárias à oclusão vascular por trombo, que ocorre sobre uma lesão culpada prévia¹.

O conceito de placa vulnerável foi desenvolvido subsequentemente para explicar a fisiopatologia da angina instável e do IAM².

Estudos de anatomia patológica têm demonstrado múltiplas características que tornam uma placa aterosclerótica previamente estável em um trombo vascular oclusivo. As características patológicas maiores da placa vulnerável incluem: capa fibrosa fina com força elástica reduzida, conteúdo lipídico excedendo 40% do volume da placa, diminuição do cálcio intraplaca, crescimento excêntrico (remodelamento positivo) e infiltrados de células inflamatórias³.

Quando ocorre a ruptura da placa, substâncias trombogênicas de seu interior são expostas ao sangue circulante e a luz da artéria coronária pode ficar obstruída pela combinação de agregados plaquetários, fibrina e hemácias.

Uma rede colateral adequada que impeça a necrose de ocorrer pode resultar em episódios clinicamente silenciosos de oclusão coronariana. Atualmente, a ruptura das placas é considerada como o substrato fisiopatológico comum às SCA.

Caracteristicamente, um trombo oclusivo leva à grande zona de necrose, envolvendo toda, ou quase toda, a espessura da parede ventricular no leito miocárdico suprido pela artéria coronária afetada e, tipicamente, produz supradesnivelamento do segmento ST no ECG.

A utilização em longo prazo de medicamentos redutores de colesterol, principalmente as estatinas, apesar de não serem consideradas agentes anti-ischêmicos, tem demonstrado redução da mortalidade por infarto recorrente

Correspondência: Marcelo Chiara Bertolami •

Av. Sabiá, 667/141 - 04515-001 - Moema - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: mchiara@cardiol.br, bertolami@uol.com.br

Artigo recebido em 18/09/10; revisado recebido em 18/09/10; aceito em 24/03/11.

e de re-hospitalização nos pacientes sobreviventes às SCA. Provavelmente, os mecanismos básicos para tal benefício clínico envolvam melhora da função vasomotora, menor inflamação da placa e redução dos fatores pró-trombóticos. Essas alterações na biologia molecular afetam não apenas a lesão culpada, mas também outras placas distribuídas nas artérias coronárias.

O início da terapia com estatinas durante o período de hospitalização tem se mostrado capaz de aumentar a aderência a estes medicamentos, reduzindo, assim, os riscos de morte e eventos cardiovasculares em longo prazo.

Síntese do colesterol no infarto agudo do miocárdio

O IAM está associado a profundas alterações no perfil lipídico. O mecanismo dessas alterações não é claro, e ambos, aumento e diminuição da regulação da biossíntese de colesterol, poderiam ser consequência do IAM.

Pfohl e cols.⁴ observaram as alterações no perfil lipídico de pacientes com IAM com início dos sintomas nas últimas 12 horas, coletando amostras na admissão hospitalar, no primeiro, segundo e 10º dia após a admissão. No primeiro dia, houve diminuição no colesterol total de 14,1% ($p = 0,01$), do LDL-colesterol em 14,4% ($p = 0,03$), das taxas de HDL-colesterol em 9,3% (NS) e dos triglicérides em 19,5% (NS). A apolipoproteína B100 foi reduzida em 18,3% ($p = 0,008$) e a apolipoproteína A1 em 12,3% (NS). Ao contrário do que se esperava, a síntese de colesterol avaliada pela medida de seu precursor, o latosterol, apresentou importante aumento. A relação latosterol/colesterol aumentou de 23,1% após o primeiro dia para 28,7% após o segundo dia ($p = 0,05$). Após 10 dias, todas as variáveis, exceto as apolipoproteínas, tinham praticamente retornado aos valores basais do início do estudo.

Os autores concluíram que as alterações do perfil lipídico após IAM são associadas a aumento acentuado da biossíntese corporal de colesterol. Sugeriram que esse aumento seria explicado por resposta do organismo à maior necessidade de colesterol do tecido miocárdio em reparação. Diante dessa possibilidade, levantaram o seguinte questionamento: a diminuição da colesterolemia induzida pelo tratamento durante as SCA poderia trazer mais prejuízos do que benefícios.

Possíveis mecanismos dos benefícios proporcionados pelas estatinas nas SCA

A utilização das estatinas baseia-se na redução das taxas sanguíneas de LDL-colesterol (LDL-c), por estas representarem importante fator de risco independente para DAC. Diversos estudos demonstraram a eficácia das estatinas em reduzir o LDL-c e o risco de eventos clínicos em pacientes com DAC estável.

Atualmente, novos benefícios da estatina, talvez não dependentes da redução do LDL-c, estão sendo estudados. Esses efeitos não dependentes da redução do LDL-c são denominados de pleiotrópicos.

Alguns dos possíveis efeitos das estatinas, que podem participar dos benefícios que elas apresentam durante as SCA, estão relacionados na Tabela 1⁵.

Tabela 1 - Efeitos pleiotrópicos das estatinas possivelmente implicados nos benefícios que estes medicamentos oferecem durante as SCA⁵

Diminuição
do grau de inflamação (redução de macrófagos)
do estresse oxidativo
da atividade do sistema matriz metaloproteinase (MMP) nas placas ateroscleróticas
de grande variedade de mediadores pró-inflamatórios, entre eles, por exemplo: interleucina-1 (IL-1), interferon gama, interleucina-6 (IL-6) e CD40 ligante solúvel
das taxas circulantes de proteína C reativa (PCR)
dos níveis de inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1)
dos níveis do Fator Tecidual (TF), limitando o início e a progressão de um trombo intracoronariano
Aumento
da deposição de colágeno
da produção de óxido nítrico (NO), produzindo melhora da função endotelial
do número de células progenitoras endoteliais circulantes e inibição da apoptose das células endoteliais, levando à melhora da reparação do endotélio lesado

Ainda hoje se discute se os efeitos pleiotrópicos resultam de ações dependentes da redução do colesterol, ações independentes da redução do colesterol, mas dependentes da inibição da HMG-CoA redutase, ações independentes da inibição da HMG-CoA redutase ou da combinação distinta destas ações⁶.

Evidências de benefícios do emprego das estatinas nas SCA

Estudos observacionais

O estudo *The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM)*⁷ foi delineado para testar o papel das plaquetas nas SCA, assim como o potencial benefício das estatinas na taxa de eventos cardíacos, em 1.616 pacientes, em uma análise retrospectiva. A administração de estatinas associou-se à redução da taxa de eventos (Razão de Chances [OR] de 0,49), que foi estatisticamente significativa. Entretanto, se a terapia com estatinas fosse descontinuada durante a internação, havia aumento significativo no risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares (OR 2,93).

Embora tenha sido um estudo retrospectivo, a análise do PRISM suporta o papel das estatinas nas SCA e sugere piora da evolução clínica com a sua interrupção no momento da admissão hospitalar, o que pode ser explicado pelo aumento de fatores relacionados com o risco de trombose intracoronariana e vasoespasmos. No entanto, os resultados são controversos e não foram verificados em análises retrospectivas de outros estudos.

Registros

O *Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)*⁸ envolveu 20.000 pacientes e comparou os que não iniciaram

estatinas durante a internação com os que suspenderam estes medicamentos e com os que continuaram seu uso durante este período. Esses últimos apresentaram redução significativa do risco combinado de infarto do miocárdio, morte ou AVC (OR de 0,66; IC 95% 0,56-0,77). Além disso, o início do uso das estatinas na admissão hospitalar também foi benéfico (OR de 0,87; IC 95%, 0,78-0,97). Entretanto, pacientes que descontinuaram a terapia com estatinas na entrada tiveram risco similar ao daqueles que nunca receberam estatinas (OR de 1,02; IC 95%, 0,74-1,41).

Da mesma forma, o *National Registry of Myocardial Infarction*^{9,10} analisou o papel da terapia com estatinas ou sua descontinuação em 300.000 pacientes admitidos por infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST (IAMSSST). Pacientes que nunca receberam estatinas, antes ou após hospitalização, totalizaram o número de 54.635 e serviram como grupo de comparação. Pacientes que continuaram a terapia com estatinas e aqueles que iniciaram o uso durante a internação tiveram menor risco de morte (OR de 0,46; IC 95%, 0,42- 0,50 e OR de 0,42; IC 95%, 0,38-0,45, respectivamente). Observou-se, também, que a descontinuação das estatinas (n = 4.870) estava associada ao aumento do risco de eventos, incluindo morte, insuficiência cardíaca, arritmia ventricular e choque cardiogênico (OR de 1,25; IC 95%, 1,15-1,36).

Os dados desse registro demonstraram benefício do uso das estatinas quando iniciadas logo após um episódio de SCA, reforçando o papel do mecanismo pleiotrópico, mais do que o efeito da redução do LDL-c na lenta progressão da placa e no depósito de colesterol¹¹.

Da mesma forma, na análise do Registro Sueco (RIKS-HIA), foram estudados 19.599 pacientes admitidos em unidade cardiológica de tratamento intensivo com diagnóstico de IAM, sendo que 28% utilizaram estatina antes da alta hospitalar. Após um ano de acompanhamento, a taxa de mortalidade não ajustada foi de 4%, comparada com 9% dos pacientes que não receberam estatina antes da alta hospitalar. A análise de regressão ajustada para os fatores que poderiam confundir os desfechos desfavoráveis revelou que o início precoce de estatina estava associado à redução de 25% no risco relativo de morte em um ano (IC95%/ 0,63-0,89% / p = 0,001)¹².

Estudos controlados

Primeiros estudos

Um forte argumento contra o início da terapia com estatinas ainda na fase hospitalar baseava-se na suposição de que poderia haver maiores riscos de efeitos adversos para os pacientes internados por evento coronariano agudo do que para aqueles com doença arterial coronariana estável. Havia, portanto, a necessidade de se avaliar se o tratamento com estatinas, iniciado na fase aguda, logo após o evento isquêmico, seria bem tolerado, ou seja, não apresentaria maior incidência de efeitos adversos nos pacientes agudos quando comparados com os portadores de doença coronariana estável. Os estudos *PAIS (Pravastatin in Acute Ischaemic Syndromes)*¹³ e *LAMIL (Lipids and Apolipoproteins after acute Myocardial Infarction)*¹⁴ forneceram essa resposta,

demonstrando que a utilização de uma estatina, no caso, a pravastatina, após internação por SCA, foi bem tolerada e produziu redução significativa do colesterol total e do LDL-c, além de aumento do HDL-c.

O *RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium)*¹⁵ foi um estudo randomizado, duplo cego, prospectivo, que envolveu 60 pacientes, em que se comparou placebo versus 40 mg/dia de pravastatina por 6 semanas. O objetivo primário era avaliar o efeito da rápida redução do colesterol na reatividade endotelial vascular mensurada pela medida não invasiva do ultrassom de alta resolução, da dilatação e do fluxo arterial braquial, após IAM ou angina instável. Os objetivos secundários incluíam a avaliação dos fatores hemodinâmicos, atividade plaquetária e concentrações de endotelina 1. Com a pravastatina, mas não com o placebo, observou-se redução do colesterol total e do LDL-c em 23% (p = 0,05) e 33% (p = 0,01), respectivamente.

Quanto aos parâmetros hemodinâmicos, a dilatação dependente de endotelina, medida através da porcentagem de dilatação fluxo dependente, foi similar nos dois grupos na randomização, não havendo variação significativa no grupo placebo após 6 semanas. Contudo, no grupo tratado com pravastatina, ocorreu aumento do fluxo de 42% em relação aos valores da admissão, com p = 0,02. Observou-se, porém, que tal efeito não esteve relacionado com a queda nas taxas de colesterol sérico. A resposta da dilatação independente de endotelina foi similar nos dois grupos. Esse resultado mostrou-se particularmente importante na fase precoce da SCA pelo alto risco de recorrência de eventos cardiovasculares.

Postulou-se, portanto, que a melhora da função endotelial seria o mecanismo pelo qual a queda do colesterol induziria estabilização das placas ateroscleróticas levando à diminuição de IAMs e mortes por doença coronariana.

O ensaio clínico *L-CAD (Lipid-Coronary Artery Disease Study)*¹⁶, também testando a pravastatina, estabeleceu correlação entre SCA e análise do angiograma coronariano. Nesse estudo, 126 pacientes com diagnóstico de IAM ou submetidos à angioplastia coronariana por angina instável, com o colesterol total entre 200 e 400 mg/dl e LDL-c entre 130 e 300 mg/dl, foram randomizados para o uso imediato (em média 6 dias após o evento) de terapia intensiva de redução do colesterol ou ao tratamento usual com hipolipemiantes.

No grupo de tratamento intensivo, a pravastatina foi utilizada de forma isolada ou em associação com a colestiramina e/ou ácido nicotínico para a redução do LDL-c a taxas abaixo de 130 mg/dl. Os pacientes randomizados para o grupo de redução intensiva do colesterol apresentaram progressão das estenoses avaliadas pela angiocoronariografia quantitativa significativamente menor no grupo de tratamento intensivo comparado com o de tratamento usual, no qual a progressão da doença foi maior. Além disso, após 24 meses de seguimento, o grupo de redução intensiva apresentou significativamente menos eventos clínicos (23% vs 52%) que o grupo controle (IC 95%: 0,13-0,60 / p < 0,005).

Estudos que avaliaram estatinas em doses moderadas

Dois estudos, o *Fluvastatin On Risk Diminishment after Acute Myocardial Infarction (FLORIDA)*¹⁷ e o *Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT)*¹⁸ testaram o uso de doses moderadas de estatinas com resultados desapontadores em relação aos desfechos morte, infarto e angina recorrente, apesar da redução significativa das taxas séricas de colesterol LDL.

O estudo *FLORIDA*¹⁷ envolveu 540 pacientes randomizados para receber 80 mg ao dia de fluvastatina ou placebo dentro de 15 dias do evento agudo, com seguimento de 12 meses. Ao final do estudo, o LDL-c foi reduzido em 21% em comparação com aumento de 9% no braço placebo ($p < 0,001$). Apesar da diferença nas taxas de colesterol LDL, não houve diferença no desfecho combinado de IAM, morte, SCA recorrente ou isquemia no ECG de 24 h (33% no grupo fluvastatina e 36% no grupo placebo; $p = 0,34$). Esse estudo, no entanto, sofreu críticas pelo reduzido número de pacientes incluídos e pelo atraso no início do tratamento.

O estudo *PACT*¹⁸ randomizou 3.408 pacientes para receber 20 a 40 mg/dia de pravastatina ou placebo, com acompanhamento de 30 dias. Não houve redução significativa no desfecho combinado de morte, IAM e readmissão por angina (HR de 0,94; $p = 0,48$), embora tenha havido tendência a favor do grupo da estatina.

Estudos que avaliaram estatinas em doses altas

Por fim, três grandes estudos investigaram a terapia intensiva com estatinas logo após a SCA.

O *A to Z Trial*¹⁹ foi um estudo internacional, randomizado, duplo cego, que comparou a terapia intensiva por estatinas iniciada precocemente com a terapia menos intensiva e iniciada tardiamente em pacientes com SCA. Os pacientes ($n = 2.265$) receberam 40 mg/dia de sinvastatina por um mês e em seguida 80 mg/dia, em comparação com o grupo controle, que recebia placebo por 4 meses e, depois, sinvastatina 20 mg/dia ($n = 2.232$). O estudo envolveu 4.497 pacientes e teve o período de seguimento entre 6 e 24 meses. No grupo que utilizou estatina desde o início, as taxas de LDL-c após um mês e 8 meses de tratamento foram, respectivamente, 68 mg/dl e 63 mg/dl, enquanto no grupo placebo eram 122 mg/dl e 77 mg/dl, respectivamente.

Quanto ao desfecho primário combinado de angina recorrente, infarto do miocárdio não fatal, morte cardiovascular e AVC, não houve benefício estatisticamente significativo durante os primeiros 4 meses. Contudo, após os 4 meses, houve redução no desfecho primário no grupo que utilizava estatina de maneira intensiva (OR 0,75; 95% IC 0,60-0,95, $p = 0,02$), apesar de ter ocorrido aumento do número de efeitos adversos, como miopatia (aumento de 10 vezes do limite superior da creatinina fosfo quinase com sintomas) no grupo da terapia intensiva de 0,4%, contra apenas menos de 0,001% no grupo que utilizou placebo ($p = 0,2$).

O estudo *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL)*²⁰ foi o maior estudo delineado para testar a hipótese de que o uso precoce de estatinas proveria benefícios nas SCA. Foi um estudo duplo cego, realizado entre

maio de 1997 e setembro de 1999, com seguimento por 16 semanas em 122 centros pelo mundo. Randomizou 3.086 pacientes com mais de 18 anos com SCA sem supra de ST para o tratamento, com alta dose de atorvastatina (80 mg/dia) ou placebo, iniciado entre 24 e 96 horas após a SCA, para avaliar a redução no risco de morte e eventos não fatais isquêmicos. O desfecho primário composto definido como mortalidade total, IAM fatal e não fatal, parada cardíaca e isquemia recorrente necessitando hospitalização, ocorreu em 228 pacientes (14,8%) no grupo atorvastatina em comparação com 269 pacientes (17,4%) no grupo placebo, redução evidente, mas no limite da significância estatística (OR de 0,84; $p = 0,048$).

Adicionalmente, análises dos componentes do desfecho primário não demonstraram reduções estatisticamente significantes na mortalidade total, infarto não fatal e parada cardíaca. A maioria dos benefícios clínicos ocorreu em consequência da redução de isquemia sintomática requerendo hospitalização. Observou-se, porém, no grupo de tratamento ativo, redução no LDL-c médio de 42% (124 para 72 mg/dl) e diminuição significativa da taxa de AVC (OR de 0,49; $p = 0,04$).

O *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Trombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22)*²¹ foi um estudo que comparou regime moderado de tratamento com 40 mg/dia de pravastatina contra regime intenso de 80 mg/dia de atorvastatina, com a hipótese de que a pravastatina não seria inferior à atorvastatina, apesar da menor potência. Os patrocinadores do estudo apostavam, portanto, nos efeitos pleiotrópicos da pravastatina.

Foram randomizados 4.162 pacientes admitidos com SCA e que foram acompanhados por 24 meses. Houve maior redução nas taxas de LDL-c no braço do tratamento intensivo com atorvastatina em comparação com o grupo da pravastatina (62 contra 95 mg/dl), partindo-se de taxas basais semelhantes nos dois grupos. O desfecho primário combinado de angina instável, revascularização após 30 dias, infarto do miocárdio, AVC e morte foi claramente reduzido no grupo de tratamento intensivo sobre o moderado (OR de 0,84; $p = 0,005$).

Análises posteriores revelaram que os benefícios clínicos eram aparentes a partir do 15º dia, atingindo significância estatística a partir de 30 dias. Possivelmente, as maiores reduções do LDL-c observadas com o tratamento intensivo com atorvastatina foram acompanhadas também de maior potência sobre os efeitos pleiotrópicos²².

Outro estudo que comparou a terapia intensiva versus a moderada com estatinas após uma SCA foi o *Ideal Trial*²³, que randomizou 8.888 pacientes em dois grupos. Um dos grupos recebeu 80 mg/dia de atorvastatina, enquanto o outro recebeu sinvastatina na dose de 20 mg/dia. O objetivo primário desse estudo foi comparar entre os dois grupos a prevalência de eventos coronarianos, caracterizados por morte, hospitalização por infarto não fatal ou ressuscitação cardíaca. Com relação ao desfecho primário, o grupo que utilizou atorvastatina apresentou 9,3% de eventos contra 10,4% no grupo que utilizou sinvastatina ($p = 0,07$). Apesar de não haver diferença estatística, o grupo que usou atorvastatina apresentou menor taxa de infartos não fatais.

Os principais dados desses estudos estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 - Estudos controlados

Estudos controlados				
Primeiros estudos				
Estudo	n	Terapêutica	Duração	Resultado
RECIFE	60 pac. pós IAM ou AI	Prava 40 x P	6 semanas	Melhora da função endotelial
L-CAD	126 pac. pós IAM ou AI	Prava + colest e/ou niacina X terapia usual	24 meses	Menor progressão de placas pela cine e menos eventos CV no grupo tratamento intensivo
Estatinas em doses moderadas				
FLORIDA	540 pac. pós SCA	Fluva 80 X P	12 meses	Sem diferenças desfecho combinado de IAM, morte, SCA recorrente ou isquemia no Holter de 24h
PACT	3.408 pac. pós SCA	Prava 20 a 40 X P	30 dias	Sem redução no desfecho combinado de morte, IAM e readmissão por angina
Estatinas em doses altas				
A to Z	4.497 pac. pós SCA	2.265-sinva 40 (um mês) e depois 80 2.232-P (4 meses) e depois sinva 20	6 a 24 meses	Sem diferença desfecho primário combinado de AR, IAM não fatal, morte CV e AVC, nos primeiros 4 meses. Depois de 4 meses-redução do desfecho primário no grupo trat. intensivo
MIRACL	3.086 pac. com SCA sem supra de ST	Atorva 80 X P	16 semanas	Redução desfecho primário composto (MT, IAM fatal e não fatal, PC e AR necessitando hospitalização)
PROVE IT-TIMI 22	4.162 pac. com SCA	Atorva 80 X Prava 40	24 meses	Redução do desfecho primário combinado de AI, RM, IAM, AVC e morte
IDEAL	8.888 pac. pós SCA	Atorva 80 X sinva 20		Sem diferenças no objetivo primário (morte, hospitalização por IAM não fatal ou RM)

RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium)¹⁵; L-CAD (Lipid-Coronary Artery Disease Study)¹⁶; FLORIDA (Fluvastatin On Risk Diminishment after Acute Myocardial Infarction)¹⁷; PACT (Pravastatin in Acute Coronary Treatment)¹⁸; A to Z (Agrastat to Zocor)¹⁹; MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)²⁰; PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Trombolysis in Myocardial Infarction 22)²¹; IDEAL (High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction)²². n - número de pacientes envolvidos no estudo; IAM - infarto agudo do miocárdio; AI - angina instável; Prava - pravastatina; P - placebo; Colest - colestiramina; Cine - cinecoronariografia; CV - cardiovasculares; SCA - síndrome coronariana aguda; Fluva - fluvastatina; Sinva - sinvastatina; AR - angina recorrente; AVC - acidente vascular cerebral; Trat - tratamento; MT - mortalidade total; PC - parada cardíaca; RM - revascularização miocárdica.

Perspectivas

Relação entre o HDL-colesterol e o risco da síndrome coronariana aguda

Em vários estudos, baixos níveis de HDL-c estão associados a aumento do risco de SCA. A relação inversa entre as taxas de HDL-c e o aumento do risco de eventos também é observada em pacientes com doença coronariana já manifesta. O estudo *MIRACL* analisou, em 3.086 pacientes, a relação entre os valores das lipoproteínas entre um e 4 dias do evento coronariano agudo e após 4 meses em relação ao número de eventos cardiovasculares e observou que o aumento de 1,0 mg/dl no HDL-c estava relacionado à redução de 1,4% de eventos após 4 meses²⁴.

Assim sendo, levanta-se a questão se intervenções farmacológicas objetivando aumento do HDL-c poderiam reduzir precocemente o risco pós SCA.

Estudos em andamento

O *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)*²⁵, estudo randomizado, de controle ativo, duplo cego, analisará 18.000 pacientes com SCA que foram randomizados para 40 mg/dia de sinvastatina ou a combinação de ezetimiba 10 mg ao dia e sinvastatina na mesma dose. A dose da estatina poderá ser aumentada para 80

mg/dia de acordo com a necessidade, em ambos os braços. O objetivo primário é a redução do risco da ocorrência de evento composto por morte cardiovascular, eventos coronarianos maiores e AVC. O final desse estudo está previsto para 2013²⁶.

O *24 HORAS TRIAL* é uma proposta de estudo brasileiro que está sendo avaliada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Terá como objetivo primário verificar se a estratégia terapêutica do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST ou IAMSSST (TIMI \geq 4), durante a internação hospitalar, incluindo o uso de estatina potente, isolada ou associada ao uso de incretina (associada à insulina se necessário) nas primeiras 24 h, pode reduzir a mortalidade e os principais desfechos cardiovasculares (morte CV, choque cardiogênico, fibrilação/TV, AVC, insuficiência cardíaca) durante os primeiros três meses, em comparação ao uso da mesma estatina, após 24 h, isolada ou associada ao uso de insulina (se necessário) sem o uso da incretina. Esse estudo poderá influenciar futuras diretrizes em infarto do miocárdio. Será o primeiro estudo prospectivo a testar os efeitos isolados ou combinados de ações complementares (pleiotrópicas) de estatinas e incretinas.

Conclusões e recomendações

As SCA, que incluem a angina instável e o infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento do segmento ST, na última década, sofreram grande revolução do ponto de vista terapêutico.

No entanto, apesar do grande avanço tecnológico e farmacológico, os pacientes ainda apresentam alto risco de recorrência de eventos coronarianos em curto prazo, quando comparados àqueles com doença coronariana estável.

Nesse cenário, a utilização regular de estatinas tem demonstrado reduzir o risco de eventos coronarianos em pacientes de alto risco, incluindo pacientes diabéticos, com DAC crônica e nas SCA.

Não existe consenso sobre a utilização das estatinas nas SCA, assim, a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia²⁷ faz as seguintes considerações sobre o emprego de estatinas nas SCA: além de aumentar a aderência ao tratamento, evidências científicas indicam benefício no uso precoce das estatinas nesta população. Portanto, o uso de estatinas está indicado para os indivíduos com síndromes coronarianas agudas, tendo como meta terapêutica LDL-C < 70 mg/dl.

A IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST²⁸ recomenda que a mensuração do LDL-colesterol deve ocorrer de preferência na admissão do paciente, ou até 24 horas após a internação, e deve ser usada para guiar a introdução de terapia hipolipemiante. Segundo a Diretriz, nos pacientes com LDL-colesterol \geq 100 mg/dl, deve-se iniciar terapia hipolipemiante ainda na sala de emergência. Nos pacientes com LDL-colesterol \geq 100 mg/dl em tratamento, a dose da medicação deve ser aumentada e, se necessário, uma combinação de medicamentos deve ser utilizada. Nos pacientes com LDL-colesterol entre 70-100 mg/dl, é razoável reduzir o LDL-colesterol a níveis mais baixos.

Na clínica diária, existem numerosas situações que envolvem o tratamento com estatinas nas SCA que não são abordadas por essas Diretrizes. Diante disso, com base nas informações discutidas nesta revisão, os autores propõem as seguintes conclusões e recomendações sobre o emprego das estatinas nas SCA:

1. A tolerabilidade das estatinas nas SCA é boa e semelhante à observada em pacientes crônicos;
2. Todo paciente que se apresenta em SCA deve tomar estatina potente em alta dose, o mais precocemente possível, a não ser que existam contraindicações formais, tais como hipotireoidismo descontrolado ou doença hepática aguda;
3. As taxas de LDL-c diminuem significativamente passadas as primeiras 24 horas do início do evento agudo e demoram cerca de três meses para retornar aos valores prévios. Diante disso, recomenda-se a coleta de material para determinação do perfil lipídico assim que o paciente adentre o pronto-socorro, quando é coletado sangue para outras determinações rotineiras da fase aguda;
4. Se o paciente já utiliza medicação hipolipemiante quando é internado por SCA, deve-se manter a medicação em uso, uma vez que o aumento das taxas de LDL-c pode produzir piora da disfunção endotelial e da inflamação, com conseqüente incremento da morbidade e da mortalidade. Caso a medicação anteriormente empregada tenha menor potência e/ou era tomada em baixa dosagem, recomenda-se substituição por uma

estatina potente em alta dose (embora faltem evidências que corroborem essa indicação);

5. Discute-se se os pacientes que já apresentam o LDL-c dosado antes de decorridas 24 horas da internação abaixo de 70 mg/dl (em uso de estatina ou não) terão benefício com o tratamento ou sua intensificação, mas em geral ele é recomendado;
6. Sempre incluir as estatinas entre os medicamentos de alta hospitalar, a fim de aumentar a aderência em curto e longo prazo e com isso diminuir a incidência de desfechos cardiovasculares entre esses pacientes, que são de alto risco para novos eventos;
7. Procurar comprovar se as taxas de LDL-c estão adequadas para a prevenção secundária (abaixo de 70 mg/dl) antes da alta. Caso isso não ocorra, podem ser associados à estatina medicamentos que auxiliem na redução do LDL-c, como a ezetimiba, a colestiramina ou a niacina. Entretanto, faltam evidências de que essas associações serão capazes de trazer benefícios na diminuição de eventos cardiovasculares;
8. Passados os três meses da alta após o evento agudo, solicitar a determinação do perfil lipídico para adequar o tratamento, se necessário, à obtenção da meta de LDL-c para a prevenção secundária (< 70 mg/dl). Se o LDL-c estiver acima dessa taxa, a sugestão é trocar por estatina mais potente ou aumentar a dose, se possível e se necessário, associar medicamentos (ezetimiba, colestiramina ou ácido nicotínico). Caso o valor de LDL-c esteja muito abaixo da meta (< 70 mg/dl), embora não haja consenso, pode-se sugerir redução da dose para empregar-se a menor dose necessária para a obtenção da meta. Em geral, tem sido sugerida diminuição da dose quando o LDL-c é menor que 50 mg/dl²⁹;
9. Aguardam-se resultados de estudos que poderão mostrar que quanto mais precoce for iniciado o tratamento após o diagnóstico das SCA maior o benefício. Da mesma forma, se as metas de LDL-c na prevenção secundária deverão ser ainda mais baixas do que as recomendadas atualmente;
10. Aguardam-se dados que possam evidenciar se o tratamento adjunto tendo como alvo o HDL-c será capaz de complementar a terapia precoce e intensiva com estatinas, reduzindo ainda mais o risco após um episódio de SCA.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Ellis S, Alderman E, Cain K, Fisher L, Sanders W, Bourassa M. Prediction of risk of anterior myocardial infarction by lesion severity and measurement method of stenoses in the left anterior descending coronary distribution: a CASS Registry Study. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(5):908-16.
2. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001;104(3):365-72.
3. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(7):1282-92.
4. Pföhl M, Schreiber I, Liebich HM, Haring HU, Hoffmeister HM. Upregulation of cholesterol synthesis after acute myocardial infarction--is cholesterol a positive acute phase reactant? *Atherosclerosis.* 1999;142(2):389-93.
5. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2005;96(5A):24F-33F.
6. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(10):1524-34.
7. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;105(12):1446-52.
8. Spencer FA, Allegro J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med.* 2004;140(11):857-66.
9. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, Wright RS, Every N, Goldberg RJ, et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2162-8.
10. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol.* 2005;96(5):611-6.
11. Liew TV, Ray KK. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes. *Curr Atheroscler Rep.* 2008;10(2):158-63.
12. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA.* 2001;285(4):430-6.
13. Den Hartog FR, Van Kalmthout PM, Van Loenhout TT, Schaafsma HJ, Rila H, Verheugt FW. Pravastatin in acute ischaemic syndromes: results of a randomised placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2001;55(5):300-4.
14. Kesteloot H, Claeys G, Blanckaert N, Lesaffre E. Time course of serum lipids and apolipoproteins after acute myocardial infarction: modification by pravastatin. *Acta Cardiol.* 1997;52(2):107-16.
15. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation.* 1999;99(25):3227-33.
16. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, et al. Beneficial effects of pravastatin (+/-colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol.* 2000;86(12):1293-8.
17. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, Withagen AJ, Robles de Medina RM, Tijssen JC, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2002;23(24):1931-7.
18. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Sloman JG, Harris PJ. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J.* 2004;148(1):e2.
19. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA.* 2004;292(11):1307-16.
20. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(13):1711-8.
21. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1495-504.
22. Ray KK, Cannon CP. Early time to benefit with intensive statin treatment: could it be the pleiotropic effects? *Am J Cardiol.* 2005;96(5A):54F-60F.
23. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(19):2437-45.
24. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Sasiela WJ, Ezekowitz MD, Ganz P, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J.* 2005;26(9):890-6.
25. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2008;156(5):826-32.
26. Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP, Stepanavage ME, McCabe CH, Musliner TA, et al. An update on the IMPROVED reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Am Heart J.* 2010;159(5):705-9.
27. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afione NA, Souza AD, et al. / Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretrizes brasileiras para dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88 (supl 1):2-19.
28. Piegas LS, Timerman A, Feitosa G, Mattos LA, Nicolau JS, Rossi Neto JM, et al. / Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6 supl.2):e179-e264.
29. Forrester JS. Redefining normal low-density lipoprotein cholesterol: a strategy to unseat coronary disease as the nation's leading killer. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(8):630-6.