

Associação entre Níveis de LDL-C, Não-HDL-C e Apolipoproteína B com Regressão de Placa Coronariana

Association between LDL-C, Non HDL-C, and Apolipoprotein B Levels with Coronary Plaque Regression

Walter Masson^{1,2}, Daniel Siniawski^{1,2}, Martín Lobo¹, Graciela Molinero¹, Mariano Giorgi¹, Melina Huerín¹

Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología¹; Hospital Italiano de Buenos Aires², Buenos Aires – Argentina

Resumo

Fundamento: Estudos prévios sugerem uma relação linear entre o LDL-C e mudanças no volume de placa coronariana (VPC) medido por ultrassonografia intravascular. No entanto, estas publicações incluíram um número pequeno de estudos e não exploraram outros marcadores lipídicos.

Objetivo: Avaliar a associação entre alterações nos marcadores lipídicos e regressão no VPC com base em dados publicados.

Métodos: Nós coletamos dados dos braços controle, placebo e intervenção de estudos que compararam o efeito de tratamentos hipolipemiantes no VPC, e dos braços placebo e controle de estudos que testaram medicamentos que não afetam os lipídios. Os volumes inicial e final da placa, representados em mm³, foram extraídos e as alterações percentuais após as intervenções foram calculadas. Nós realizamos três análises de regressão linear e avaliamos a relação entre alterações percentuais e absolutas dos marcadores lipídicos com as variações percentuais do VPC.

Resultados: Vinte e sete estudos foram selecionados. As correlações entre as variações percentuais do LDL-C, não-HDL-C e apolipoproteína B (ApoB) com variações percentuais do VPC foram moderadas ($r = 0,48$; $r = 0,47$; e $r = 0,44$, respectivamente). As correlações entre diferenças absolutas do LDL-C, não-HDL-C e ApoB com diferenças percentuais do VPC foram mais fortes ($r = 0,57$; $r = 0,52$; e $r = 0,79$). O modelo de regressão linear mostrou uma associação estatisticamente significativa entre a redução nos marcadores lipídicos e regressão no volume da placa.

Conclusão: Observamos uma associação significativa entre alterações de diferentes partículas aterogênicas e regressão do VPC. A redução absoluta da ApoB mostrou a correlação mais forte com a regressão da placa coronariana. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(1):11-19)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Aterosclerose/fisiopatologia; LDL-Colesterol; Apolipoproteína B/uso terapêutico; Lipoproteínas LDL.

Abstract

Background: Previous reports have inferred a linear relationship between LDL-C and changes in coronary plaque volume (CPV) measured by intravascular ultrasound. However, these publications included a small number of studies and did not explore other lipid markers.

Objective: To assess the association between changes in lipid markers and regression of CPV using published data.

Methods: We collected data from the control, placebo and intervention arms in studies that compared the effect of lipid-lowering treatments on CPV, and from the placebo and control arms in studies that tested drugs that did not affect lipids. Baseline and final measurements of plaque volume, expressed in mm³, were extracted and the percentage changes after the interventions were calculated. Performing three linear regression analyses, we assessed the relationship between percentage and absolute changes in lipid markers and percentage variations in CPV.

Results: Twenty-seven studies were selected. Correlations between percentage changes in LDL-C, non-HDL-C, and apolipoprotein B (ApoB) and percentage changes in CPV were moderate ($r = 0.48$, $r = 0.47$, and $r = 0.44$, respectively). Correlations between absolute differences in LDL-C, non-HDL-C, and ApoB with percentage differences in CPV were stronger ($r = 0.57$, $r = 0.52$, and $r = 0.79$). The linear regression model showed a statistically significant association between a reduction in lipid markers and regression of plaque volume.

Conclusion: A significant association between changes in different atherogenic particles and regression of CPV was observed. The absolute reduction in ApoB showed the strongest correlation with coronary plaque regression. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(1):11-19)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Atherosclerosis/physiopathology; Cholesterol, LDL; Apolipoprotein B/therapeutic use; Lipoproteins, LDL.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Walter Masson •

Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascon 450, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. CEP 1416, Buenos Aires – Argentina

E-mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

Artigo recebido em 29/10/14; revisado em 09/03/15; aceito em 18/03/15.

DOI: 10.5935/abc.20150050

Introdução

Nos últimos vinte anos, fortes evidências de estudos clínicos demonstraram que a redução do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com diferentes medicamentos hipolipemiantes, principalmente os inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas), é fundamental para diminuir a incidência de eventos coronarianos^{1,2}. Da mesma forma, estudos diversos mostraram uma associação entre a redução do LDL-C e regressão da placa coronariana medida por ultrassonografia intravascular (USIV)^{3,4}. Um estudo recente de meta-regressão mostrou que a regressão farmacológica da carga de placa aterosclerótica está associada a uma redução clinicamente significativa de infarto do miocárdio e revascularização⁵.

Estudos prévios sugerem uma associação linear entre o LDL-C e variações no volume de placa aterosclerótica coronariana (VPC) avaliado por USIV^{6,7}. No entanto, estas publicações incluíram um número pequeno de estudos e não exploraram a relação com outros marcadores lipídicos, como o colesterol não lipoproteína de alta densidade (não-HDL-C) e a apolipoproteína B (ApoB), que em vários estudos foram relacionados com mais proximidade ao risco de doença vascular do que o próprio LDL-C^{8,9}.

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre alterações nos níveis plasmáticos de marcadores lipídicos (LDL-C, não-HDL-C e ApoB) e regressão da placa coronariana medida por USIV com base em dados publicados.

Métodos

Dois revisores fizeram uma busca independente nos bancos de dados eletrônicos PubMed/Medline, EMBASE e *Cochrane Clinical Trials* com os seguintes termos: "Ultrassonografia intravascular", "USIV", "regressão da aterosclerose" e "estatinas". Os estudos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: a) ensaios que exploraram o efeito de um ou mais medicamentos hipolipemiantes distintos (ou em dosagens diferentes) na variação do VPC avaliado por USIV (volume total do ateroma), b) pelo menos três meses de acompanhamento e c) disponibilidade de medidas do volume de placa representadas em mm³. Em estudos que testaram medicamentos que não afetam os lipídios, foram considerados apenas os braços placebo e controle. Nestas circunstâncias, nós não consideramos o braço ativo devido a um potencial viés relacionado com mecanismos extra-lipídicos que poderiam afetar a regressão da placa. Para esta análise, foi considerada a média dos valores.

A qualidade dos estudos foi avaliada com a escala de Jadad. Potenciais vieses de publicação foram avaliados com o teste de Begg.

As alterações nas medidas dos lipídios (LDL-C, não-HDL-C, ApoB e HDL-C) entre o início e o final do acompanhamento foram calculadas e representadas em porcentagens e valores absolutos (mg/dL). Nós coletamos dados dos braços controle, placebo e intervenção em estudos que compararam o efeito de diferentes tratamentos hipolipemiantes, e somente dos braços placebo e controle em estudos que testaram drogas que não modificam os níveis lipídicos. Medidas iniciais e finais do VPC

(representadas em mm³) foram extraídas e as mudanças percentuais foram calculadas com a fórmula: VPC na Conclusão do Estudo - VPC Inicial / VPC Inicial x 100.

Nós realizamos várias análises de regressão linear. No primeiro modelo, analisamos a relação entre as mudanças percentuais do LDL-C, não-HDL-C e ApoB com as mudanças percentuais do VPC, comparando as medidas iniciais e finais no mesmo braço. Estas associações foram ajustadas de acordo com o tempo de tratamento. Na segunda análise, nós avaliamos a relação entre diferenças absolutas nos níveis lipídicos e diferenças percentuais no VPC. Para esta análise, nós calculamos as diferenças absolutas das mudanças nos níveis de lipídios e as diferenças percentuais na variação das medidas de VPC (valores finais - valores iniciais) entre os braços de intervenção e controle ou placebo. Por fim, nós exploramos a associação entre os níveis de LDL-C, não-HDL-C e ApoB ao final do seguimento (meta) e as alterações percentuais do VPC. Para analisar a correlação, nós utilizamos o coeficiente de correlação de Pearson. Para interpretar os dados em um contexto clínico, nós testamos associações entre os níveis de LDL-C, não-HDL-C e ApoB abaixo das metas recomendadas pelas diretrizes mais recentes e mudanças no VPC (< 70, < 100 e < 80 mg/dL, respectivamente).

A análise dos dados foi realizada com os programas Stata 11.1 e Epidat 3.1. Todos os testes estatísticos foram bicaudais e o nível alfa de significância estatística foi fixado em 0,05 para a análise.

Resultados

Dois autores pesquisaram a literatura independentemente à procura de estudos compatíveis com os critérios mencionados. De 745 citações potenciais, foram selecionados 52 estudos que avaliaram terapias de qualquer tipo na regressão da placa coronariana medida por USIV. Vinte e cinco estudos foram excluídos pelos seguintes motivos principais: ausência de valores de lipídios ao final do acompanhamento, quantificação da regressão da placa por outro método, limitações no seguimento, avaliação de medicamentos que não afetam lipídios, ou ausência de braço controle/placebo. Os estudos eram randomizados na sua maioria (77%) e dois terços deles mostraram qualidade aceitável (3 ou mais pontos na escala de Jadad). Nós analisamos e descartamos vieses de publicação com o teste de Begg ($p = 0,55$). Uma vez que nem todos os estudos relataram os níveis de ApoB, foram incluídos mais pacientes na análise do LDL-C e não-HDL-C (4.685) do que na análise da ApoB (3.065). A Figura 1 apresenta um diagrama de fluxo do processo de triagem dos estudos. A maioria dos estudos incluiu pacientes com doença coronariana estável. Dois estudos incluíram pacientes com síndromes coronarianas agudas, um estudo incluiu indivíduos com diabetes e outro com síndrome metabólica. Em estudos envolvendo pacientes com síndromes isquêmicas agudas, a medida por USIV do segmento-alvo foi determinada em um local diferente do local da intervenção coronariana percutânea.

O acompanhamento variou entre 3 e 24 meses. As características principais dos 27 estudos selecionados estão mostradas na Tabela 1.

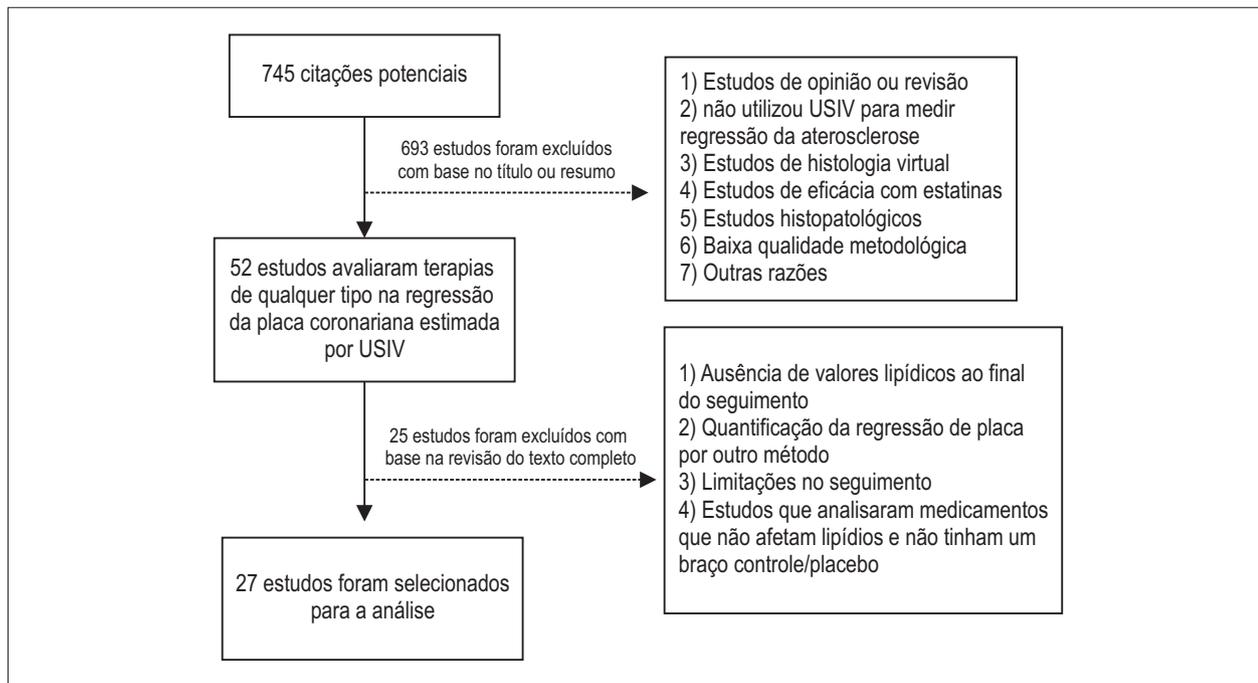


Figura 1 – Diagrama de fluxo do processo de triagem dos estudos.

As correlações entre variações percentuais do LDL-C, não-HDL-C e ApoB com alterações percentuais do VPC foram moderadas ($r = 0,47$ e $p = 0,0013$; $r = 0,46$ e $p = 0,0016$; $r = 0,43$ e $p = 0,03$, respectivamente), ao passo que as correlações entre diferenças absolutas do LDL-C, não-HDL-C e ApoB com diferenças percentuais do VPC foram mais fortes ($r = 0,57$ e $p = 0,015$; $r = 0,52$ e $p = 0,03$; e $r = 0,80$ e $p = 0,017$, respectivamente). Da mesma forma, a correlação entre a razão LDL / HDL e regressão da aterosclerose foi moderada ($r = 0,47$; $p = 0,001$). No entanto, a correlação entre as mudanças percentuais de HDL-C com mudanças percentuais de VPC foi pobre ($r = 0,24$; $p = 0,08$).

O modelo de regressão linear mostrou uma associação significativa entre as alterações percentuais do LDL-C ($p = 0,002$), não-HDL-C ($p = 0,002$) e ApoB ($p = 0,04$) com variações percentuais no VPC (Figuras 2, 3 e 4). Essas associações permaneceram significativas mesmo após ajuste por tempo de tratamento ($p = 0,006$; $p = 0,002$; e $p = 0,035$ para o LDL-C, não-HDL-C e ApoB, respectivamente). Foi demonstrada também uma associação significativa entre variações percentuais nas mudanças da razão LDL-C / HDL-C com mudanças percentuais do VPC ($p = 0,002$), mas não com mudanças no HDL-C ($p = 0,09$). Da mesma forma, foram encontradas associações significativas entre as reduções absolutas do LDL-C ($p = 0,02$), não-HDL-C ($p = 0,03$) e ApoB ($p = 0,02$) com as diferenças percentuais do VPC entre os grupos. A Figura 5 mostra a associação entre a redução absoluta da ApoB e a regressão percentual do VPC.

A correlação entre a meta do LDL-C e a mudança percentual do VPC foi moderada ($r = 0,48$; $p = 0,01$). No entanto, essa associação foi significativa e contínua até níveis de LDL-C próximos a 50 mg/dL (Figura 6). Da mesma

forma, a correlação entre a meta do não-HDL-C e a variação percentual do VPC foi significativa ($p = 0,01$) e contínua até níveis de não-HDL-C próximos a 80 mg/dL. Por fim, encontramos uma associação quase significativa ($p = 0,056$) entre a meta da ApoB com a mudança percentual no VPC em valores próximos a 60 mg/dL. Em uma análise combinada de todos os tipos de tratamento, uma redução de 10% no LDL-C, não-HDL-C ou ApoB esteve associada com regressões no VPC de 2,7%, 2,9% e 3%, respectivamente.

Discussão

A regressão da aterosclerose é uma substituta para a doença cardiovascular, e tem sido avaliada em estudos de investigação principalmente por USIV e ultrassonografia de carótidas. No entanto, o valor preditivo independente desses métodos não é semelhante. Uma metanálise recente não encontrou associação significativa entre a redução do LDL-C e progressão da aterosclerose estimada pela espessura das camadas íntima e média da carótida³⁵. Além disso, a regressão ou diminuição na velocidade de progressão da espessura das camadas íntima e média induzida por terapias medicamentosas cardiovasculares não reflete reduções de eventos cardiovasculares³⁶.

Por outro lado, as análises que incluem apenas alguns estudos mostraram uma associação significativa entre a redução do LDL-C e regressão da placa coronariana avaliada por USIV^{3,4}. A associação entre a regressão da placa aterosclerótica coronariana medida por USIV e a incidência de eventos cardiovasculares não fatais também tem sido demonstrada⁵. Nós escolhemos a USIV em nosso estudo como o método mais robusto para detectar a regressão da placa e pela primeira vez, adicionamos à análise os níveis plasmáticos de não HDL-C e ApoB.

Tabela 1 – Estudos incluídos na análise (n = 4.685)

Estudo	Intervenção (mg/dia)	n	Alteração no LDL-C (%)	Alteração no não-HDL-C (%)	Alteração na ApoB (%)	Mudança no volume de placa coronariana (%)	Meses de exposição ao tratamento
REVERSAL ¹⁰	Atorvastatina 80	253	-46,3	-42,9	-39,1	-0,4	18
REVERSAL ¹⁰	Pravastatina 40	249	-25,2	-24,7	-22	2,7	18
ESTABLISH ¹¹	Atorvastatina 20	35	-41,7	-35,4	-27,9	-13,1	6
ESTABLISH ¹¹	Controle	35	-0,7	-1,9	2,4	8,7	6
JAPAN-ACS ¹²	Pitavastatina 4	125	-36,2	-30,5	-27,6	-16,9	8-12
JAPAN-ACS ¹²	Atorvastatina 20	127	-35,8	-30,1	-27,6	-18,1	8-12
SATURN ¹³	Atorvastatina 80	519	-41,5	-35,9	-28,4	-4,0	26
SATURN ¹³	Rosuvastatina 40	520	-47,8	-40,2	-30,9	-5,8	26
Hong e cols. ¹⁴	Rosuvastatina 20	65	-49	-44	-36	-2,7	11
Hong e cols. ¹⁴	Atorvastatina 40	63	-40	-35,4	-34	-1,9	11
COSMOS ¹⁵	Rosuvastatina 2,5-20	215	-38,6	-36,7	-31,3	-5,1	19
ASTEROID ⁶	Rosuvastatina 40	346	-53,2	-47,2	-41,5	-6,7	24
ARTMAP ¹⁶	Atorvastatina 10-20	143	-47	-43,4	-	-3,9	6
ARTMAP ¹⁶	Rosuvastatina 20	128	-49	-45,9	-	-7,4	6
GAIN ¹⁷	Atorvastatina 20-80	65	-42	-41	-	2,5	12
GAIN ¹⁷	Tratamento habitual	66	-16	-15,9	-	11,8	12
Kawasaki e cols. ¹⁸	Controle	17	-1,9	-1,1	-	0	6
Kawasaki e cols. ¹⁸	Pravastatina 20	17	-31,5	-28,6	-	-0,9	6
Kawasaki e cols. ¹⁸	Atorvastatina 20	18	-38,7	-39,2	-	-2,4	6
Jensen e cols. ¹⁹	Sinvastatina 40	40	-46,3	-42,8	-	-6,3	3-12
Jensen e cols. ¹⁹	Dieta	40	-2,4	-2,1	-	-0,4	3-12
Han e cols. ²⁰	Rosuvastatina 20	21	-54,2	-44,6	-	-8,5	9-12
Han e cols. ²⁰	Rosuvastatina 20/Ramipril 10	19	-47,2	-43,6	-	-11,6	9-12
STRADIVARIUS ²¹	Placebo	341	-3,2	-3,8	-	0,5	18
A-PLUS ²²	Placebo	154	1,7	1,9	-4	-1,2	24
AQUARIUS ²³	Placebo	233	5,6	4,4	-	-1,1	26
Tani e cols. ²⁴	Pravastatina 10-20	84	-11,3	-12,1	-6,4	-12,6	6
Nozue e cols. ²⁵	Pitavastatina 4	58	-41	-37,9	-33	-2,2	8
Nozue e cols. ²⁵	Pravastatina 20	61	-29	-26,4	-25,2	-1,4	8
Hirayama e cols. ²⁶	Atorvastatina 10-20	20	-36,3	-36,4	-28,4	-18,9	20
HEAVEN ²⁷	Atorvastatina 80/Ezetimiba 10	42	-28,6	-32,3	-5,8	-2,9	12
HEAVEN ²⁷	Tratamento padrão	47	-1,9	-9,2	7,4	0,7	12
CART-2 ²⁸	Placebo	111	-6,9	-8,4	-	-0,3	12
ENCORE II ²⁹	Placebo	112	-11,8	-9,8	-	-0,3	18-24
Nasu e cols. ³⁰	Fluvastatina 40	40	-32,3	-32,8	-27	-8,3	12
Nasu e cols. ³⁰	Controle	39	2,2	4	2,3	2,5	12
Yamada e cols. ³¹	Atorvastatina 10-20	26	-32,5	-29,8	-27,6	-1,9	12
Yamada e cols. ³¹	Tratamento habitual	32	0	-1,6	-2,2	11,5	12
Tani e cols. ³²	Pravastatina 10-20	52	-14	-17,9	-	-14	6
Tani e cols. ³²	Controle	23	3,6	2,5	-	1,1	6
Yokoyama e cols. ³³	Atorvastatina 10	29	-34	-30,5	-	-5,6	6
Yokoyama e cols. ³³	Controle	30	-4,4	-5,2	-	-3,5	6
Nakayama e cols. ³⁴	Controle	25	-7,1	-4,6	-	2,8	6

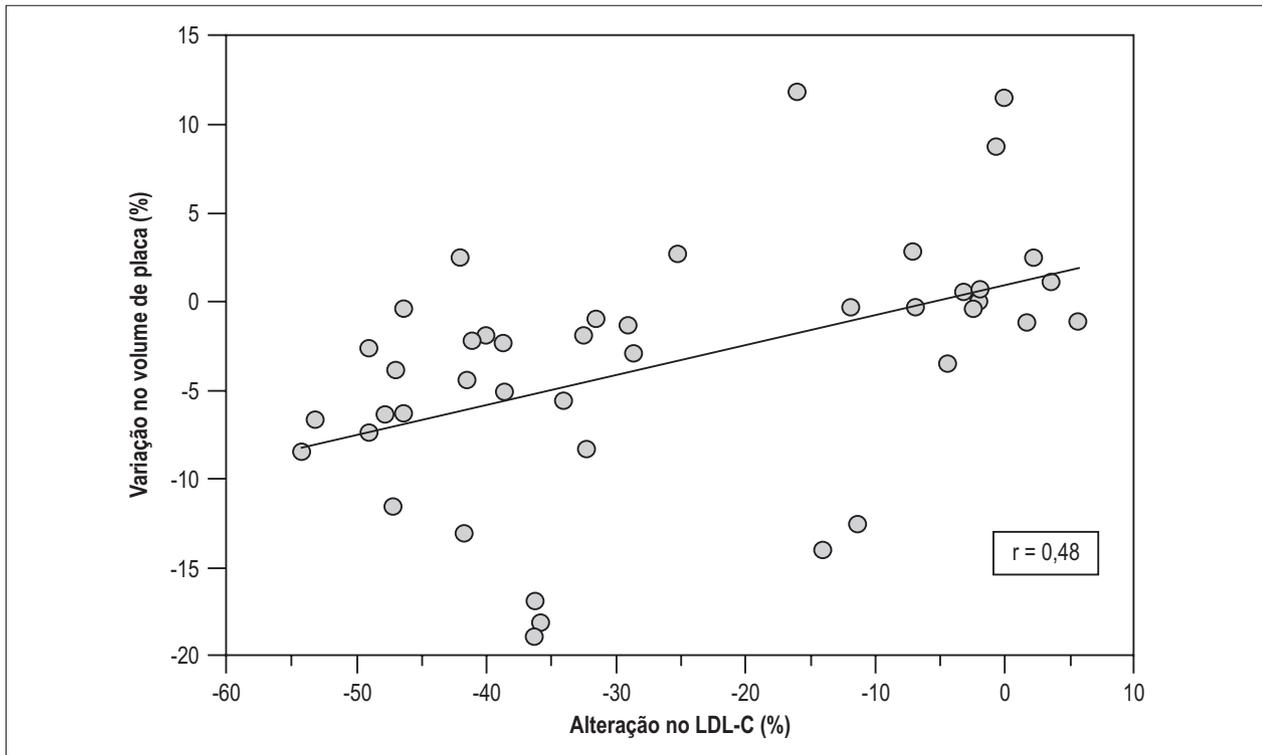


Figura 2 – Relação entre alterações nos níveis plasmáticos de LDL-C e variação no volume de placa coronariana.

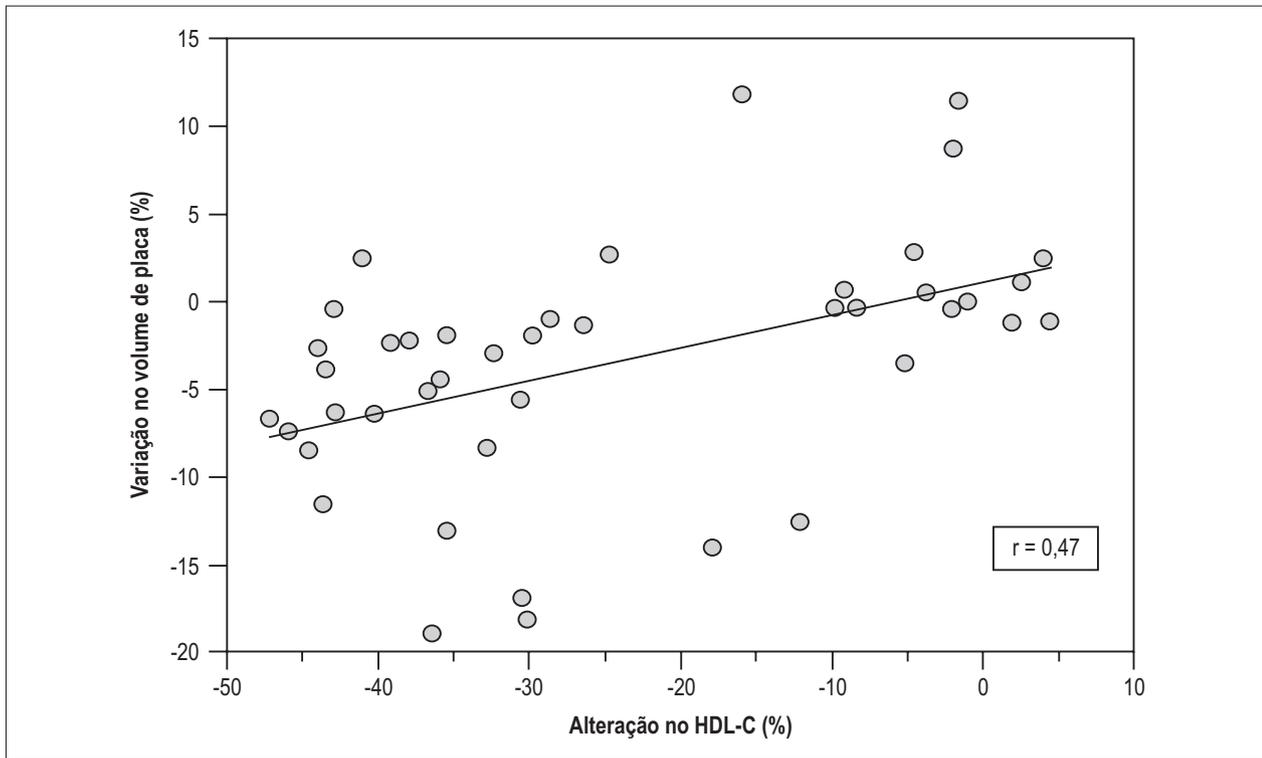


Figura 3 – Relação entre alterações nos níveis plasmáticos de não-HDL-C e variação no volume de placa coronariana.

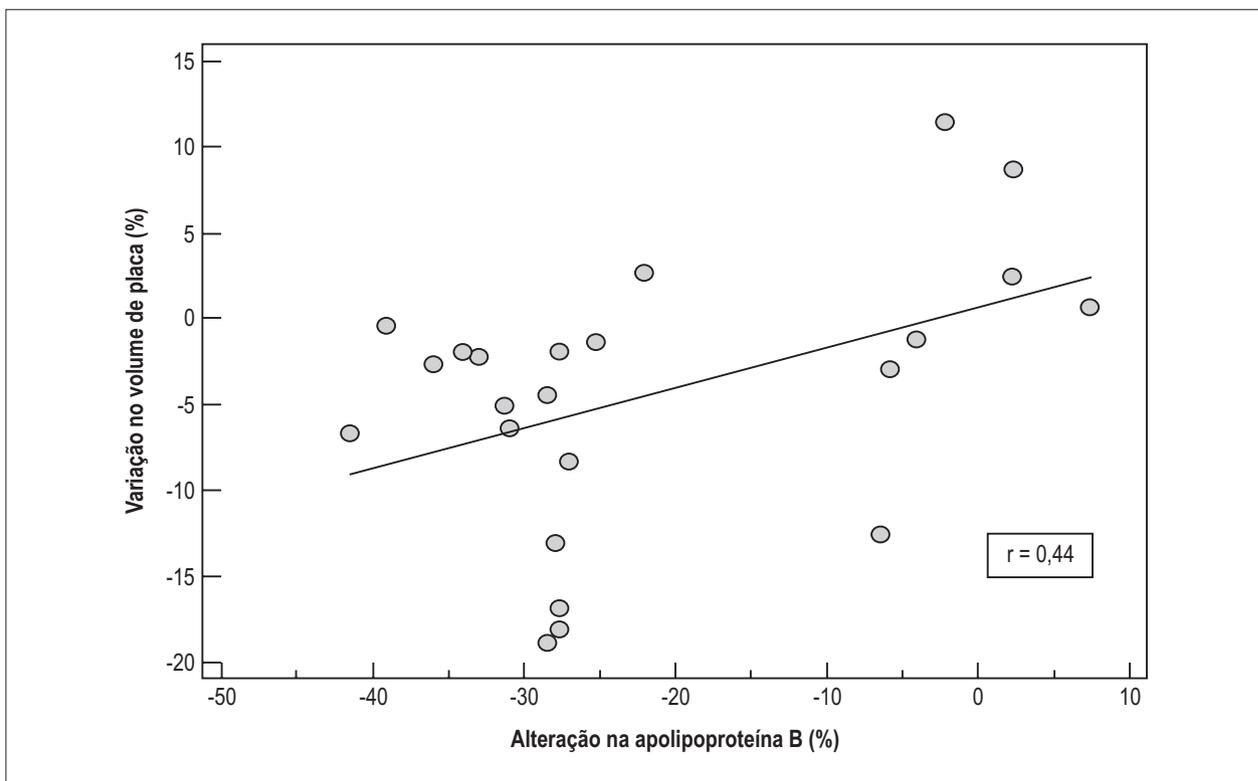


Figura 4 – Relação entre alterações nos níveis plasmáticos de apolipoproteína B e variação no volume de placa coronariana.

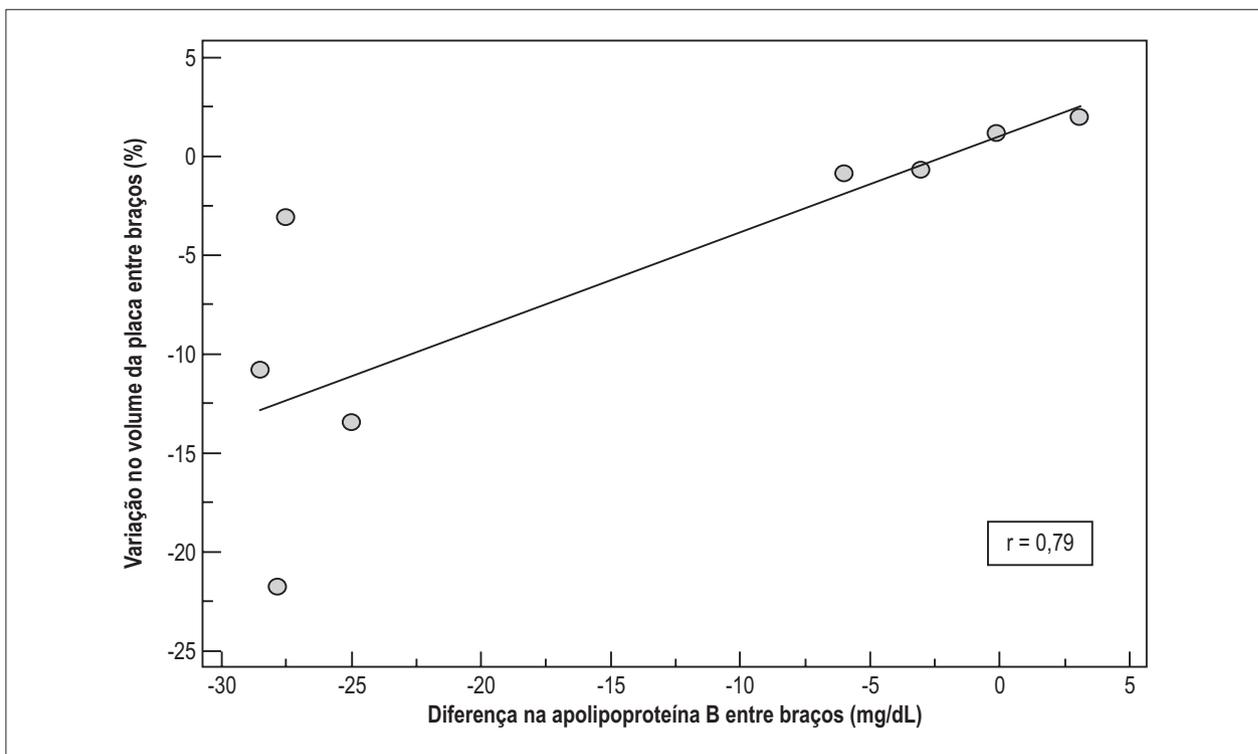


Figura 5 – Relação entre a diferença absoluta nos níveis plasmáticos de apolipoproteína B e a diferença percentual da variação no volume de placa coronariana.

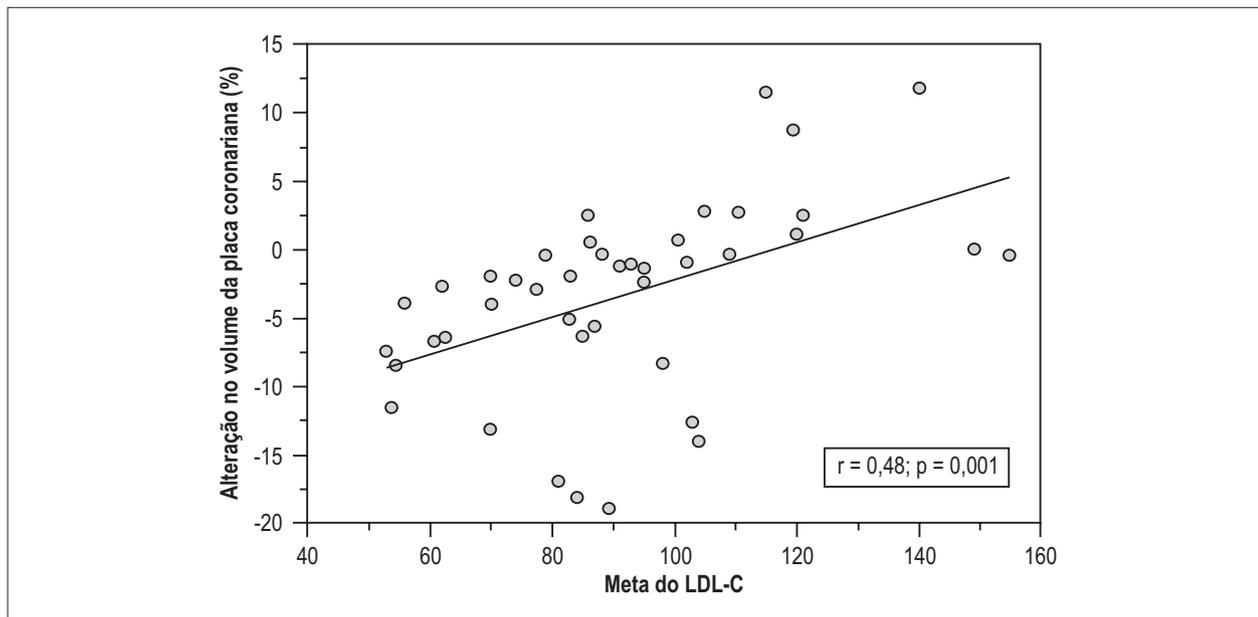


Figura 6 – Relação entre os níveis de LDL-C alcançados ao final do acompanhamento (meta do LDL-C) e alterações no volume de placa coronariana.

Várias evidências suportam um papel central para a redução do LDL-C na prevenção da doença cardiovascular aterosclerótica. No entanto, a nova diretriz sobre o tratamento do colesterol sanguíneo para reduzir o risco de aterosclerose cardiovascular em adultos desestimula o uso de valores absolutos de LDL-C como "meta" e não faz virtualmente nenhuma referência a outros marcadores mais específicos de partículas lipídicas aterogênicas, tais como o não-HDL-C ou a ApoB³⁷.

Em nosso estudo, não encontramos nenhum nível limítrofe (absoluto ou percentual) de redução de lipídios associado a uma interrupção na regressão da placa, sugerindo que níveis mais baixos de partículas aterogênicas estariam associados com maior regressão da placa. Em nossa análise, observamos uma associação significativa, sustentada e contínua entre níveis de LDL-C, não-HDL-C e ApoB ao final do acompanhamento e mudanças no VPC, sugerindo que as metas de < 70, < 100 e < 80 mg/dL recomendadas pela maioria das diretrizes estariam apropriadas^{38,39}. Essa constatação discorda conceitualmente da diretriz mais recente que recomenda que uma redução aproximada de 50% no nível do LDL-C estaria adequada independente de se atingir a meta para o LDL-C⁴⁰.

Outro achado interessante que deve ser enfatizado é que a regressão da aterosclerose em nosso estudo foi independente da terapia hipolipemiante (estatinas) e da dose utilizada. Quando reduções significativas de LDL-C, não-HDL-C ou ApoB foram alcançadas, observamos regressão da placa com diferentes doses de estatinas. Esse achado também contrasta com a nova diretriz que recomenda apenas doses intensivas de rosuvastatina ou atorvastatina. Por fim, a associação significativa entre a razão LDL-C/HDL-C e regressão da aterosclerose indica a importância do equilíbrio entre partículas pró-aterogênicas e antiaterogênicas na remodelação vascular.

As correlações entre a porcentagem de redução de diferentes marcadores lipídicos e a regressão do VPC em nosso estudo foram moderadas, sugerindo que a progressão/regressão da aterosclerose coronariana é multicausal. A correlação entre a variação absoluta da ApoB e a variação percentual no volume da placa foi maior, embora esse resultado tenha surgido com a inclusão de um pequeno número de estudos. Essa constatação é consistente com o conceito de que o nível da ApoB poderia ser um melhor preditor de eventos cardiovasculares do que o nível do LDL-C, uma vez que reflete com maior precisão o número de partículas aterogênicas⁹.

Limitações do estudo

Como toda análise de dados secundários, existem várias limitações relacionadas à heterogeneidade das populações incluídas, número de indivíduos analisados e variabilidade no período de seguimento. Encontramos heterogeneidade quando analisamos os gráficos de L'Abbé e Galbraith, mas nem todos os estudos puderam ser analisados, uma vez que os dados necessários para essa análise nem sempre estavam publicados. Apesar de entendermos que possa ter ocorrido "heterogeneidade estatística", não observamos uma heterogeneidade clínica importante. Dentro disso, o objetivo fundamental do nosso trabalho foi mostrar a relação linear entre as mudanças nos níveis de lipídios e regressão de placa de ateroma sem forçar uma medida sumária.

Em uma análise anterior, o nível de proteína C reativa foi um determinante importante de regressão de placa. Nosso estudo não analisou esse biomarcador. Além disso, a porcentagem do volume do ateroma (PVA) é uma medida mais estável de placa coronariana do que o volume total do ateroma. No entanto, decidimos escolher a variação no percentual total do volume do ateroma como critério de

avaliação, pois a PAV havia sido relatada em apenas 15 dos 27 estudos incluídos nesta análise. Por fim, essa análise foi realizada com dados obtidos a partir de estudos e não com dados individuais dos pacientes, portanto, os resultados não são completamente precisos.

Conclusão

Encontramos em nossa análise associações significativas entre alterações do LDL-C, não-HDL-C e ApoB com regressão de placa coronariana medida por USIV. Esses resultados estão alinhados com o conceito de que "níveis mais baixos de LDL-C são melhores" e expandem essa suposição para outros marcadores lipídicos aterogênicos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Masson W, Siniawski D, Huerín M. Obtenção de dados: Masson W, Lobo M,

Molinero G, Huerín M. Análise e interpretação dos dados: Masson W, Siniawski D, Lobo M, Giorgi M, Huerín M. Análise estatística: Masson W, Lobo M. Redação do manuscrito: Masson W, Siniawski D, Molinero G, Huerín M. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Masson W, Siniawski D, Lobo M, Molinero G, Giorgi M, Huerín M. Supervisão / como investigador principal: Masson W.

Potencial Conflito de Interesse

Dr. Giorgi relatou ter recebido uma bolsa educacional da Pfizer e da BMS.

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

- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.
- Kalanuria AA, Nyquist P, Ling G. The prevention and regression of atherosclerotic plaques: emerging treatments. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:549-61.
- Bedi U, Singh M, Singh P, Molnar J, Khosla S, Arora R. Effects of statins on progression of coronary artery disease as measured by intravascular ultrasound. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(7):492-6.
- D'Ascenzo F, Agostoni P, Abbate A, Castagno D, Lipinski MJ, Vetrovec GW, et al. Atherosclerotic coronary plaque regression and the risk of adverse cardiovascular events: a meta-regression of randomized clinical trials. *Atherosclerosis*. 2013;226(1):178-85.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295(13):1556-65.
- Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al; ILLUSTRATE Investigators. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1304-16.
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Non-HDL cholesterol is a better predictor of cardiovascular events in patients treated with statins. *JAMA*. 2012;307(12):1302-9.
- McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al; INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study; INTERHEART study investigators. *Lancet*. 2008;372(9634):224-33.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(9):1071-80.
- Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004;110(9):1061-8.
- Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, et al; JAPAN-ACS Investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(4):293-302.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2078-87.
- Hong YJ, Jeong MH, Hachinohe D, Ahmed K, Choi YH, Cho SH, et al. Comparison of effects of rosuvastatin and atorvastatin on plaque regression in Korean patients with untreated intermediate coronary stenosis. *Circ J*. 2011;75(2):398-406.
- Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, Daida H, Hirayama A, Saito S, et al. COSMOS Investigators. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J*. 2009;73(11):2110-7.
- Lee CW, Kang SJ, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, et al. Comparison of effects of atorvastatin (20 mg) versus rosuvastatin (10 mg) therapy on mild coronary atherosclerotic plaques (from the ARTMAP trial). *Am J Cardiol*. 2012;109(12):1700-4.
- Schartl M, Bocksch W, Koschyk DH, Voelker W, Karsch KR, Kreuzer J, et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(4):387-92.
- Kawasaki M, Sano K, Okubo M, Yokoyama H, Ito Y, Murata I, et al. Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):1946-53.

19. Jensen LO, Thyssen P, Pedersen KE, Stender S, Haghfelt T. Regression of coronary atherosclerosis by simvastatin: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2004;110(3):265-70.
20. Han SH, Chung WJ, Kang WC, Lee K, Park YM, Shin MS, et al. Rosuvastatin combined with ramipril significantly reduced atheroma volume by anti-inflammatory mechanism: comparative analysis with rosuvastatin alone by intravascular ultrasound. *Int J Cardiol*. 2012;158(2):217-24.
21. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodés-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE, et al; STRADIVARIUS Investigators. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1547-60.
22. Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, Anderson TJ, Bertrand O, Reeves F, et al; Avasimibe and Progression of Lesions on UltraSound (A-PLUS) Investigators. Effects of the acyl coenzyme A: cholesterolacyltransferase inhibitor avasimibe on human atherosclerotic lesions. *Circulation*. 2004;110(21):3372-7.
23. Nicholls SJ, Bakris GL, Kastelein JJ, Menon V, Williams B, Ambrecht J, et al. Effect of aliskiren on progression of coronary disease in patients with prehypertension: the AQUARIUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(11):1135-44.
24. Tani S, Nagao K, Anazawa T, Kawamata H, Furuya S, Takahashi H, et al. Coronary plaque regression and lifestyle modification in patients treated with pravastatin. Assessment mainly by daily aerobic exercise and an increase in the serum level of high-density lipoprotein cholesterol. *Circ J*. 2010;74(5):954-61.
25. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Umezawa S, Kunishima T, Sato A, et al. Statin treatment for coronary artery plaque composition based on intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Am Heart J*. 2012;163(2):191-9.
26. Hirayama A, Saito S, Ueda Y, Takayama T, Honye J, Komatsu S, et al. Qualitative and quantitative changes in coronary plaque associated with atorvastatin therapy. *Circ J*. 2009;73(4):718-25.
27. Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H, Kral A, Horak J, Skulec R, et al. Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during atorvastatin and ezetimibe administration: HEAVEN study. *Circ J*. 2012;76(1):176-83.
28. Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, Ibrahim R, Anderson TJ, Reeves F, et al; CART-2 Investigators. Effects of the antioxidant succinobucol (AGI-1067) on human atherosclerosis in a randomized clinical trial. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):480-6.
29. Lüscher TF, Pieper M, Tendra M, Vrolix M, Rutsch W, van den Branden F, et al. Randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study. *Eur Heart J*. 2009;30(13):1590-7.
30. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Tanaka N, Kimura M, Ehara M, et al. Effect of fluvastatin on progression of coronary atherosclerotic plaque evaluated by virtual histology intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(7):689-96.
31. Yamada T, Azuma A, Sasaki S, Sawada T, Matsubara H; REACH Study Group. Randomized evaluation of atorvastatin in patients with coronary heart disease: a serial intravascular ultrasound study. *Circ J*. 2007;71(12):1845-50.
32. Tani S, Watanabe I, Anazawa T, Kawamata H, Tachibana E, Furukawa K, et al; Surugadai Atherosclerosis Regression Investigators. Effect of pravastatin on malondialdehyde-modified low-density lipoprotein levels and coronary plaque regression as determined by three-dimensional intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 2005;96(8):1089-94.
33. Yokoyama M, Komiyama N, Courtney BK, Nakayama T, Namikawa S, Kuriyama N, et al. Plasma low-density lipoprotein reduction and structural effects on coronary atherosclerotic plaques by atorvastatin as clinically assessed with intravascular ultrasound radio-frequency signal analysis: a randomized prospective study. *Am Heart J*. 2005;150(2):287.
34. Nakayama T, Komiyama N, Yokoyama M, Namikawa S, Kuroda N, Kobayashi Y, et al. Pioglitazone induces regression of coronary atherosclerotic plaques in patients with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance: a randomized prospective study using intravascular ultrasound. *Int J Cardiol*. 2010;138(2):157-65.
35. Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(1):108-21.
36. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(24):2006-20.
37. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63 (25 Pt B):2889-934.
38. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.
39. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):151-67.
40. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014;35(15):960-8.