

## Valor do Tratamento das Dislipidemias no Prognóstico de Pacientes com Doença Arterial Coronariana

Sérgio Diogo Giannini, Neusa Forti, Jaqueline Scholz Issa, Jayme Diamant  
São Paulo, SP

Antes de abordar o tema proposto, algumas considerações devem ser feitas sobre a participação das dislipidemias na evolução da doença arterial coronariana (DAC), após o estabelecimento do seu diagnóstico clínico. Inúmeros estudos longitudinais focalizaram esse aspecto e há consenso de que os valores séricos da colesterolemia total (CT) e das frações LDL-C e HDL-C estão ligados ao prognóstico de DAC<sup>1-9</sup>. Pekkanen e col<sup>9</sup>, por exemplo, analisaram, em relação aos lípides sanguíneos, indivíduos que faziam parte de estudo prospectivo multicêntrico denominado *Lipid Research Clinics (LRC - Prevalence Study)*. Foram acompanhados por 10 anos, 1.940 indivíduos sem qualquer evidência de doença cardiovascular (DCV) à admissão e 640 com algum tipo de manifestação de DCV. Dentre estes últimos, aqueles com valores de CT acima de 240mg/dl apresentaram risco de morte 3,45 vezes maior que os portadores de CT inferiores a 200 mg/dl; risco que também esteve relacionado a valores de LDL-C e de HDL-C, sendo os três valores “preditores” de morte para DAC. Os dados demonstraram que em portadores de DCV o risco passou de 3,8 para 19,6%, quando se compararam indivíduos com CT “desejável” (<200mg/dl) e aqueles com CT elevados (>280mg/dl); para os livres de DCV no início da investigação os dados correspondentes foram, respectivamente, de 1,7 e 4,9%. Achados semelhantes foram observados quando se consideraram os valores de LDL-C e de HDL-C. Wong e col<sup>3</sup> analisaram a influência de CT no prognóstico tardio de portadores de infarto do miocárdio (IM) do estudo de Framingham. Em 260 homens e 114 mulheres, de 33 a 88 (média de 66) anos, seguidos por 10 anos, houve no grupo com CT >275 mg/dl risco significativamente maior para reinfartos, para morte por DAC e para mortalidade total, quando comparado com grupo com CT <200mg/dl. O risco foi particularmente maior para morte por DAC e para mortalidade total nos indivíduos com idade superior a 65 anos.

O reconhecimento do risco maior ou menor em coronariopatas em função dessas variáveis lipídicas levou ao desenvolvimento de pesquisas que objetivavam reduzir CT, em particular a fração LDL-C, para avaliar sua influência, sobre a evolução de lesões ateroscleróticas

identificadas ao estudo angiográfico e sobre o prognóstico, no que diz respeito a novos eventos coronarianos e mortalidade por DCV.

### Estudos angiográficos comparativos

Pesquisas baseadas em comparações angiográficas em pacientes submetidos a terapêutica hipolipemiante são aceitáveis se os critérios metodológicos são suficientemente rigorosos (estudos com grupos controles, avaliações angiográficas “cegas”, utilização de programas computadorizados, etc.). Obedeceram tais cuidados 13 estudos<sup>10,22</sup> e seus resultados demonstram claramente que reduções expressivas de CT e LDL-C se acompanham, em geral após período superior a dois anos, de menor progressão e eventualmente de regressão das lesões ateroscleróticas prévias. É importante observar que esses estudos revelam resultados clínicos surpreendentes quando se comparam grupos tratados com grupos controles. De fato, têm sido referidas, em curto espaço de tempo, grandes reduções da frequência de eventos coronarianos nos grupos tratados, chegando a serem relatadas diferenças superiores a 50% nessas comparações<sup>12-15</sup>. Contudo, o grau de regressão referido pelos investigadores não parece suficiente para explicar tais resultados, pois são muito pequenos os aumentos da luz das artérias comprometidas, havendo, pois, mínima influência sobre o fluxo coronariano. Alguns pesquisadores sugerem que expressivas reduções de CT condicionam, pelo menos, dois efeitos básicos: 1) estabilizam placas ateroscleróticas consideradas “instáveis”; 2) restauram a função das células da íntima arterial, alterada em estados de hipercolesterolemia.

Em relação ao primeiro efeito há indicações de que placas ricas em gorduras são mais suscetíveis a fissuras e roturas (placas instáveis), do que decorre contato das camadas subendoteliais com o sangue circulante. Nessas circunstâncias há imediata agregação de plaquetas e formação de trombo, na tentativa de reparar a lesão arterial. Essa reação condiciona obstrução parcial ou total da luz, com redução ou interrupção do fluxo sanguíneo e a eclosão do evento clínico (IM, angina instável, morte súbita)<sup>23,24</sup>. É importante salientar que, muitas vezes, as lesões primitivas não são necessariamente muito acentuadas, mas suficientemente instáveis por seu teor de gorduras. Investigações em animais tornados hipercolesterolêmicos por dieta mostraram que as lesões

ateroscleróticas ricas em lípidos têm redução do seu conteúdo quando há drástica e permanente diminuição do nível de colesterol circulante<sup>25</sup>.

A funcionalidade das células endoteliais também parece ser alterada com valores elevados de LDL-C. Estudos demonstram que, nessas condições, há insuficiência no relaxamento arterial dependente da liberação de substâncias vasomotoras (EDRF) e ela é precoce, ocorrendo mesmo na ausência de alterações angiográficas, sendo revertida com reduções dos níveis de LDL-C<sup>26-28</sup>.

Há, portanto, nos hipercolesterolêmicos condições para vasoconstrição arterial, particularmente importante em locais de desenvolvimento de lesões ateroscleróticas.

### Estudos de morbidade e mortalidade

Os estudos angiográficos comparativos forneceram dados importantes no que diz respeito à influência da terapêutica sobre a ocorrência de eventos coronarianos, chegando a demonstrar reduções superiores a 50% em relação a grupos controles<sup>15,17</sup>.

Algumas pesquisas<sup>29-35</sup> objetivaram avaliar em pacientes com IM progresso a validade da intervenção dietética e/ou medicamentosa sobre desvios lipídicos, em termos de influência sobre morbidade e mortalidade. Esses estudos foram analisados através de metanálise por diferentes autores. Rossouw e col<sup>36</sup>, analisando-os globalmente, concluíram que reduções de 10% da colesterolemia total de pacientes com IM levam à diminuição de 19% de reinfartos não-fatais e de 12% de reinfartos fatais. Holmes<sup>37</sup>, por metanálise de vários estudos de prevenção secundária, concluiu que a 1% de redução de CT correspondia a diminuição de 2,5% na incidência de eventos coronarianos e que intervenções com drogas resultam em melhores resultados que as intervenções dietéticas. Metanálise de Davey Smith e col<sup>38</sup> ressaltam a relevância da redução de CT para prevenção secundária de DAC, mas infere por maior benefício se os pacientes estiveram em alto risco para morte por DAC.

Law e col<sup>39,40</sup>, analisando grupos com reduções de 10% de CT, verificaram que os benefícios eram tanto maiores quanto maior o tempo de tratamento. Assim, observaram que a redução de eventos era de 6% quando o período de terapêutica era inferior a 2 anos, de 20% quando de 2 a 5 anos e de 26% para intervalo de 5 a 12 anos.

Portanto, as metanálises acima referidas levaram Furberg<sup>41</sup>, em recente revisão, concluir que a intervenção sobre desvios de CT, em particular de LDL-C, tem significativa influência sobre morbidade e mortalidade e que pelo menos dois anos de tratamento rigoroso são necessários para obter os melhores resultados.

Recentemente foram publicados os resultados de ampla investigação multicêntrica 42, realizada em 94 centros médicos escandinavos, que abrangeu amostra de 4444 portadores de DAC, 2221 dos quais submetidos por

cinco anos a tratamento com sinvastatina e 2223 a placebo. Por ação da sinvastatina houve reduções médias de 25% de CT e de 35% de LDL-C, além de elevação média de 3% para HDL-C, acompanhadas por diminuição de 30% de mortalidade total e de 42% de mortalidade por DAC, além de frequência 34% menor de novos eventos coronarianos e 37% inferior de atitudes intervencionistas (angioplastia, cirurgias de revascularização). Esses achados foram similares em homens e mulheres, tanto no grupo etário abaixo como naquele acima de 60 anos.

Em síntese, os resultados do conjunto de estudos referidos nesta revisão permitem concluir que a terapêutica adequada, efetiva e continuada sobre as dislipidemias de pacientes com DAC pode contribuir importantemente para evitar reincidência de novos episódios isquêmicos e diminuir a mortalidade por DAC, diminuindo também a necessidade de utilização de métodos terapêuticos invasivos. Os dados disponíveis levaram os pesquisadores a estabelecer por consenso que para obtenção dos melhores resultados é imprescindível que a fração LDL-C seja permanentemente mantida abaixo de 100mg/dl, sendo aconselháveis valores de TG <200mg/dl e de HDL-C >35mg/dl.

### Referências

- Jenkins CD, Zyzanski SJ, Rosenman RH - Risk of new myocardial infarction in middle-aged men with manifest coronary heart disease. *Circulation* 1976; 53: 342-7.
- Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Kannel WB - Risk factors for recurrent myocardial infarction and cardiac mortality following initial infarction: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 741.
- Wong ND, Wilson PWF, Kannel WB - Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 687-93.
- Heliövaara M, Karvonen MJ, Punsar S, Haapakoski J - Importance of coronary risk factors in the presence or absence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1248-52.
- Suhonen O, Reunanen A, Knekt P, Aromaa A - Risk factor for sudden and non-sudden coronary death. *Acta Med Scand* 1988; 223: 19-25.
- Rose G, Hamilton PS, Keen H et al - Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart disease. *Lancet* 1977; 1: 105-9.
- Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Phillips AN, Whitehead TP, MacFarlane PW - Risk factors for ischaemic heart disease: the prospective phase of the British Regional Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 197-209.
- Phillips AN, Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, MacFarlane PW - The role factors in heart attacks occurring in men with pre-existing ischaemic heart disease. *Br Heart J* 1988; 60: 404-10.
- Pekkanen J, Linn S, Heiss G et al - Ten year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol among men with and without pre-existing cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 1700-7.
- Levy RI, Brensike I, Epstein SE et al - The influence on lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: results of the NHLBI type II primary intervention study. *Circulation* 1984; 69: 325-37.
- Blankenhorn DN, Nessim SA, Johnson RL et al - Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257: 323-40.
- Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al - Effect of partial ileal bypass surgery on mortality from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990; 323: 945-55.
- Omish D, Brown SE, Scherwitz LW et al - Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 1980; 336: 129-33.
- Blankenhorn DH, Johnson RD, Mack WJ et al - The influence of diet on the appearance of new lesions in human coronary arteries. *JAMA* 1990; 263: 1644-52.

15. Brown G, Albers JJ, Fisher LD et al - Regression of coronary artery diseases as result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-98.
16. Kane JP, Malley MJ, Ports TA et al - Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264: 3007-12.
17. Watts GF, Lewis B, Brunt JNH et al - Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563-9.
18. Blankenhorn DH, Azen SP, Kramasch DM et al - Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993;119: 969-76.
19. Waters D, Higginson L, Gladstone P et al - Effects of monotherapy with an HMGCoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: the Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994; 89: 959-68.
20. Multicenter Anti-Atheroma Study (MASS) - Effect of simvastatin on coronary atheroma. *Lancet* 1994; 344: 633-8.
21. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G et al - Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86:1-11.
22. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM et al - Effect of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994; 89: 975-90.
23. Fuster N, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH - The pathogenesis of coronary disease and the coronary syndromes (two parts). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
24. Brown BG, Zhao X-Q, Sacco DE, Albers JJ - Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-91.
25. Armstrong ML, Megan MB - Lipid depletion in atheromatous coronary arteries in rhesus monkeys after regression diets. *Circ Res* 1972; 30: 675-80.
26. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG et al - Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81: 491-7.
27. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlyger H, Just H - Modulation of coronary vascular tone in humans: progression endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83:391-401.
28. Egashira K, Hirooka Y, Kai H et al - Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2519-24.
29. The Coronary Drug Project Research Group - Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360-81.
30. Carlson LA, Rosenhamer G - Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988; 223: 1405-18.
31. Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease: five year study by a group of physicians of the Newcastle upon Tyne region. *Br Med J* 1971; 767-75.
32. Ischaemic heart disease: a secondary prevention trial using clofibrate: report by a research committee of the Scottish Society of Physicians. *Br Med J* 1971; 4: 775-84.
33. A Research Committee - Low-fat diet in myocardial infarction: a controlled trial. *Lancet* 1965; 2:501-4.
34. Controlled trial of soybean oil in myocardial infarction: report of research committee to the Medical Research Council. *Lancet* 1968; 2: 693-700.
35. Leren P - The effect of plasma cholesterol lowering diet in male survivors of myocardial infarction: a controlled clinical trial. *Acta Med Scand* 1966; 466 (suppl): 1-92
36. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM - The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 1112-9.
37. Holme V - Relation of coronary heart disease incidence and total mortality to plasma cholesterol reduction in randomized trials: use of metanalysis. *Br Heart J* 1993; 69: S42-S47.
38. Davey Smith G, Song F, Sheldon FA - Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *Br Med J* 1993; 306:1367-73.
39. Law MR, Wald NI, Thompson SG - By low much and low quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *Br Med J* 1994; 308: 367-72.
40. Law MR, Thompson SG, Wald NJ - Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *Br Med J* 1994; 308: 373-9.
41. Furberg C - Lipid-lowering trials: Results and limitations. *Am Heart J* 1994; 128: 1304-8.
42. The Scandinavian Simvastatin Survival Group - Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.