

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM CARDIOLOGIA

**EFETIVIDADE DAS ATUAIS ESTATINAS EM ATINGIR AS NOVAS METAS
PROPOSTAS PELO NCEP-ATP III**

NELSON ABRAMOWICZ

Niterói
2009

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM CARDIOLOGIA

**EFETIVIDADE DAS ATUAIS ESTATINAS EM ATINGIR AS NOVAS METAS
PROPOSTAS PELO NCEP-ATP III**

NELSON ABRAMOWICZ

Orientador: professor Dr. LUIZ JOSÉ MARTINS ROMEO FILHO

Niterói
2009

**EFETIVIDADE DAS ATUAIS ESTATINAS EM ATINGIR AS NOVAS METAS
PROPOSTAS PELO NCEP-ATP III**

NELSON ABRAMOWICZ

Dissertação submetida ao corpo docente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, Coordenação de Pós-Graduação em Cardiologia, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre *stricto sensu* em Cardiologia.

Professor Dr.

Professor Dr.

Professora Dra.

**Niterói
2009**

Hersz Abramowicz, meu saudoso, mas eternamente presente e querido pai, e Riva Abramowicz, minha mãe: por minha vida, meu caráter e minha formação ética e profissional.

Teresa, minha querida esposa: pelo eterno suporte, pelo amoroso abrigo.

Natália Abramowicz e David Abramowicz, meus adorados filhos: pela força inusitada que vocês me dão para seguir sempre em frente em meu caminho.

Meus sinceros agradecimentos a todos vocês que me ajudaram nesta jornada:

Professor Dr Luiz José Martins Romeo Filho, meu orientador: por me ter aberto as portas do empolgante universo da pesquisa científica.

Dr Nelson Robson, meu co-orientador: pela competência e incansável disponibilidade na função a que se propôs, e pela sua presteza em ajudar-me nos cálculos estatísticos da minha dissertação de mestrado.

Ao professor Dr Carlos Augusto, também meu orientador: pela solicitude em todas as ocasiões em que o procurei, e pela sua incansável disponibilidade em ajudar-me na formatação e correção da minha dissertação de mestrado.

Universidade Federal Fluminense, e ao Ambulatório Médico dos Sargentos da Marinha, na qual os meus pacientes participaram e colaboraram para a coleta de dados para a realização do meu ensaio clínico.

Sandra Azevedo e Karina Báez: duas pessoas especiais, sem as quais nada acontece.

Obrigado por me suportarem!

O crítico não conta absolutamente nada: tudo o que faz é apontar um dedo acusador no momento em que o forte sofre uma queda, ou na hora em que alguém que está fazendo alguma coisa comete um erro. O verdadeiro crédito vai para aquele que está na arena, com o rosto sujo de poeira, suor e sangue, lutando com coragem. O verdadeiro crédito vai para aquele que erra, que falha, mas que, aos poucos, vai acertando, porque não existe esforço sem erro. Ele conhece o grande entusiasmo, a grande devoção, e está gastando a sua energia em algo que vale a pena. Este é o verdadeiro homem, que na melhor das hipóteses vai conhecer a vitória e a conquista, e que na pior delas vai cair. Mas mesmo em queda ele é grande, porque viveu com coragem e esteve acima daquelas almas mesquinhas que jamais conhecem vitórias ou derrotas.

Theodore Roosevelt, Sorbonne, Paris, 23 de abril de 1910.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4S	<i>Scandinavian Simvastatin Survival Study</i>
A TO Z	<i>Aggrastat to Zocor</i>
AFCAPS/TexCAPS	<i>Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study</i>
ALLHAT-LLT	<i>Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial</i>
ALT	Alaninoaminotransferase
ARA II	<i>Antagonista de los receptores de la angiotensina II</i>
ARBITER	<i>Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects</i>
ASCOT-LLA	<i>Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid – Lowering Arm</i>
AST	<i>Aspartatoaminotransferase</i>
ASTEROID	<i>A study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound derived coronary atheroma burden</i>
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BRE	Bloqueio do ramo esquerdo
CABG	<i>Coronary Artery by Bars Grafit</i>
CARE	<i>Cholesterol and Recurrent Events Study</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CDP	<i>Coronary Drug Project</i>
CK	<i>Creatinofosfoquinase</i>
CK-MB	Creatinofosfocinase-fração MB
CLAS	<i>Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study</i>
CPK	<i>Creatinoquinase</i>
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DC	Doença cardíaca

DCV	Doença cardiovascular
DIC	Doença isquêmica cardíaca
DM	Diabetes melito
DVE	Doença vascular encefálica
FATS	<i>Familial Atherosclerosis Treatment Study</i>
FDA	<i>Food drug administration</i>
GGT	<i>Amaglumiltransferase</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HHS	<i>Helsinki Heart Study</i>
HMG	Inibidor da HMG CoA redutase
HPS	Heart Protection Study
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IDEAL	<i>Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering</i>
Ieca	inibidor da enzima conversora da angiotensina
IHD	Banco de Dados de Assistência Médica Islandesa
IMC	Índice de massa corporal
JUPITER	<i>Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LIPID	<i>Long term Intervention with Pravastatin in Schemia Disease Study</i>
LP-a	Lipoproteína
LRC-CPPT	<i>Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial</i>
MAAS	<i>Multicentre Anti-Atheroma Study</i>
MARS	<i>Monitored Atherosclerosis Regression Study</i>
MIRACL	<i>Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering</i>
MRFIT	<i>Multiple Risk Factor Intervention Trial</i>

NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NCEP-ATPI	<i>National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Program I</i>
NCEP-ATPIII	<i>National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Program III</i>
NHLBI	<i>National Heart Lung Blood Institute</i>
NNT	Número necessário para tratar
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAI-1	Inibidor-1 do ativador do plasminogênio
PAD	Pressão arterial distólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C Reativa
PLAC-1	<i>Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries</i>
POSCH	<i>Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias</i>
Post-CABG	<i>Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators</i>
PROCAM	<i>Prospective Cardiovascular Muenster</i>
PROSPER	<i>Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk</i>
PROVE-IT	<i>Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy</i>
PROVE-IT/TIMI 22	<i>Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators</i>
PTCA	<i>Percutanueous Transluminal Coronary Angioplasty</i>
PTN-C reativa	Proteína C reativa
REGRESS	<i>Regress Study Group</i>
REVERSAL	Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering
RRR	Redução relativa de risco
r-tPA	<i>Recombinant tecidual plasminogen activator</i> – ativador tecidual recombinante do plasminogênio
SCA	síndrome coronariana aguda
SEARCH	<i>Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine</i>
SM	Síndrome Metabólica
TG	Triglicerídios

TNT	<i>Treating to New Targets</i>
tPA	<i>T</i> tecidual <i>plasminogen activator</i> /ativador tecidual do plasminogênio
UFF	Universidade Federal Fluminense
ULN	<i>Upper limit of the normal range</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WOSCOPS	<i>West of Scotland Coronary Prevention Study</i>

LISTA DE TABELA

TABELA 1 **Comparação dos estudos de prevenção primária usando-se drogas**

TABELA 2 **Características dos** cinco estudos Clínicos Randomizados e Controlados das estatinas.

TABELA 3 Sumária da RRR e NNT dos estudos de referência das estatinas.

TABELA 4 Estudos com estatina e seus efeitos adversos

TABELA 5 Características dos estudos quanto a prevenção primária ou secundária

TABELA 6 Consenso sobre Dislipidemia-NCEP-ATP I, II, e III

TABELA 7a Características básicas da população da pesquisa que comparou uso de sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2007-2008.

TABELA 7b Fatores de risco na população da pesquisa que comparou uso de sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2007-2008.

TABELA 8 Média, desvio padrão da média e amplitude das variáveis contínuas usadas no trabalho, quando no basal da pesquisa que comparou uso de sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2007-2008.

- TABELA 9** Outras variáveis usadas no trabalho, quando no basal da pesquisa que comparou uso de sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2007-2008.
- TABELA 10** Deltas do LDLc basal e primeira e última medidas do LDLc e percentual de queda para cada medida
- TABELA 11** Percentual de colesterol LDL menor que 100 e 70 mg/dL antes e após uso de sinvastatina + ezetimiba e rosuvastatina
- TABELA 12** A distribuição das médias do colesterol HDL antes e após o tratamento com as duas drogas
- TABELA 13** Diferença estatística do triglicerídio final com a rosuvastatina x sinvastatina + ezetimiba
- TABELA 14** Diferença estatística da ALT e CPK no final do tratamento com rosuvastatina x sinvastatina + ezetimibe
- TABELA 15** Médias da PAS e PAD no início e ao final do estudo de comparação entre a sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2008.
- TABELA 16** Médias da glicemia no início e ao final do estudo de comparação entre a sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2008.
- TABELA 17** Número e percentual de pacientes fazendo uso de medicação anti-hipertensiva do estudo de comparação entre a sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2008.
- TABELA 18** Número e percentual de pacientes por número de drogas usadas para tratamento da HAS do estudo de comparação entre a sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2008.
- TABELA 19** Uso de medicação hipoglicemiante, nos pacientes da pesquisa que comparou sinvastatina + ezetimiba com Rosuvastatina, Rio de Janeiro – RJ, 2008.

TABELA 20

Número de pacientes que atingiram as metas das variáveis analisadas

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1

Recomendação da NCEP-ATPIII após 2004

FIGURA 1

Segurança do paciente

FIGURA 2
pacientes

Esquema geral de distribuição e acompanhamento dos

FIGURA 3

Estágios da hipertensão

FIGURA 4

Associações entre colesterol basal e LDL-basal quando do uso de sinvastatina + ezetimiba e rosuvastatina

FIGURA 5

Relações entre triglicéridio e colesterol HDL, tanto no uso de sinvastatina + ezetimiba e quando de rosuvastatina.

FIGURA 6

Figura de percentil e dispersão entre a primeira e última dosagem do col-LDL com o uso de rosuvastatina

FIGURA 7

Figuras de percentil e dispersão entre a primeira e última dosagem do col-LDL com o uso da sinvastatina + ezetimiba.

- FIGURA 8** Figura de percentil e dispersão entre a primeira e última dosagem do col-LDL com o uso da sinvastatina + ezetimiba, e a rosuvastatina
- FIGURA 9** Curva do CT e do col-LDL quando do tratamento com sinvastatina + ezetimiba e rosuvastatina
- FIGURA 10** Curva do CT após tratamento com rosuvastatina entre homens e mulheres.
- FIGURA 11** Gráfico col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da sinvastatina + ezetimiba
- FIGURA 12** Gráfico col-LDL basal fase rosuvastatina pelo percentual de queda do col-LDL basal após o final de uso da rosuvastatina
- FIGURA 13** Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da sinvastatina + ezetimiba no sexo feminino
- FIGURA 14** Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da sinvastatina + ezetimiba no sexo masculino
- FIGURA 15** Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da rosuvastatina no sexo feminino
- FIGURA 16** Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da rosuvastatina no sexo masculino
- FIGURA 17** Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da sinvastatina+ezetimiba nos jovens
- FIGURA 18** Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da sinvastatina+ezetimiba nos idosos
- FIGURA 19** Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da rosuvastatina nos jovens

- FIGURA 20** Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da rosuvastatina nos idosos
- FIGURA 21** Figura de percentil e dispersão que mostra a primeira e última dosagem do col-HDL com o uso da sinvastatina + ezetimiba, e a rosuvastatina
- FIGURA 22** Figura de percentil e dispersão (ilustrativa da tabela 13), que mostra a primeira e última dosagem do Tg com o uso da sinvastatina + ezetimiba, e a rosuvastatina
- FIGURA 23** Figura de percentil e dispersão ilustrativa que mostra a PA sistólica e diastólica basal, e seu controle adequado no final do tratamento com otimização da terapêutica anti-hipertensiva
- FIGURA 24** Figura de percentil e dispersão que mostra a glicemia basal e a última glicemia, durante o estudo com o uso da sinvastatina + ezetimiba, e a rosuvastatina

RESUMO

FUNDAMENTO: Os pacientes de alto e altíssimo risco absoluto de desenvolver um IAM fatal e não fatal maior que 20% em 10 anos (diabéticos, DAC prévia, doença aterosclerótica arterial periférica, ou vascular encefálica de origem carotídea), devem ter o seu colesterol LDL menor que 100 mg/dl, ou mesmo menor que 70 mg/dl. E somente as estatinas atuais mais potentes, ou associações de estatina com ezetimiba conseguem reduzir o col-LDL em torno de 30 a 40% ou mesmo até 50%, e com isso obtenção de um grande benefício como comprovado nos grandes estudos como o PTOVE-IT, TNT, IDEAL etc.

OBJETIVOS: Avaliar a efetividade da rosuvastatina e da associação da sinvastatina com a ezetimiba na redução do colesterol LDL para atingir os níveis recomendados pela NCEP-ATP III, revisada em 2004, e os efeitos dessas drogas nos níveis de triglicerídios e de colesterol HDL.

MÉTODOS: Foi um estudo não-randomizado tipo antes e depois com cross-over, em que foram incluídos 50 pacientes, sendo 29 mulheres e 21 homens, com idade média de 65 anos para as mulheres e 62 anos para os homens; todos eram diabéticos hipertensos, e tinham história familiar de doença aterosclerótica, e possuíam um col-LDL acima das metas preconizadas . O estudo teve uma duração de 14 meses, e os 50 pacientes foram divididos em dois grupos para o uso de rosuvastatina, ou sinvastatina + ezetimiba, e acompanhados com o objetivo primário de atingirem um col-LDL abaixo de 100 mg/dl, e ocasionalmente um col-LDL abaixo de 70 mg/d, conforme preconizado pelo NCEP-ATP III de 2004.

RESULTADOS: O estudo terminou em quatorze meses. A Rosuvastatina reduziu o col-LDL em torno de 48% e o colesterol total em 38%. Esta redução foi similar entre os jovens e idosos, entre mulheres e homens, tanto para a Rosuvastatina como para a associação de sinvastatina mais ezetimiba.

A maior queda do col-LDL e colesterol total ocorreu no primeiro mês de tratamento, com mínimo acréscimo na queda até o final do tratamento.

Havia diferença com significância estatística entre o col-LDL basal e a primeira e última medida do col-LDL, tanto para o tratamento com Rosuvastatina como para o tratamento com sinvastatina mais ezetimiba ($p=0,0000$).

Ambos os tratamentos reduziram os valores finais do col-LDL para níveis inferiores a 100 mg/dl. Sendo que no grupo ruvastatina nenhum paciente teve o seu col-LDL inferior a 70 mg/dl, já no grupo sinvastatina mais ezetimiba, dez pacientes tiveram o seu col-LDL inferior a 70 mg/dl.

CONCLUSÕES: Neste estudo todos os pacientes de alto e altíssimo risco absoluto de IAM fatal e não fatal em dez anos, com col-LDL acima da meta preconizado, quando submetidos ao tratamento com Rosuvastatina e sinvastatina mais ezetimiba conseguiram atingir a meta do col-LDL preconizada pelo NCEP-ATP III de 2004.

Palavras-chave: estatinas – dislipidemia – prevenção primária – prevenção secundária.

ABSTRACT

BACKGROUND: Patients with high and very high absolute risk of developing fatal and nonfatal MI higher than 20% in 10 years (diabetes, prior CAD, peripheral arterial disease, or vascular brain of carotid origin) should have its lower LDLc than 100 mg / dl, or less than 70 mg / dl. And only the most potent statin, or associations of statin with ezetimibe can reduce the LDLc around 30 to 40% or even 50%, and with that getting a great benefit as shown in large studies such as PTOVE-IT, TNT, IDEAL etc.

OBJECTIVES: To evaluate the effectiveness of the combination of rosuvastatin and simvastatin with ezetimibe in reducing LDL cholesterol to the levels recommended by the NCEP-ATP III, revised in 2004, and the effects of these drugs on levels of triglycerides and HDL cholesterol.

METHODS: This was a non-randomized study type before and after with cross-over, which included 50 patients, 29 women and 21 men, mean age 65 for women and 62 years for men and all were diabetic hypertensive, and had a family history of atherosclerotic disease, and had an LDLc above the recommended targets. The study had a duration of 14 months, and 50 patients were divided into 2 groups for the use of rosuvastatin, or simvastatin + ezetimibe, and together with the primary objective of reaching an LDLc below 100 mg / dl, and occasionally a LDLc below 70 mg / d, as recommended by the NCEP-ATP III 2004.

RESULTS: The study finished in fourteen months. The rosuvastatin reduced LDLc around 48% and total cholesterol by 38%. This reduction was similar between young and old, men and women for both rosuvastatin and simvastatin for the combination of ezetimibe more.

The largest fall in LDLc and total cholesterol occurred in the first month of treatment, with minimal increase in the fall until the end of treatment.

There was a statistical significance between the baseline LDLc and first and last measure of LDLc, both for treatment with rosuvastatin and simvastatin for treatment with ezetimibe more (p = 0.0000).

There was also significant for both clinical treatments, all achieved a LDLc below 100 mg / dl. Since no patients in the rosuvastatin group had its LDLc less than 70 mg / dl, as in most ezetimibe simvastatin group, 10 patients had their LDLc lower than 70 mg / dl.

CONCLUSION: In this study all patients with high and very high absolute risk of fatal and nonfatal AMI in 10 years with LDLc above the recommended target when subjected to treatment with rosuvastatin and simvastatin ezetimibe more to reach the goal of LDLc advocated by the NCEP - ATP III 2004.

Key words: statins - dyslipidemia - primary prevention - Secondary prevention.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1 INTRODUÇÃO

2 OBJETIVOS

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Estatinas: conceituação, histórico e considerações iniciais

3.2 Era pré-estatina

3.2.1 Estudos de prevenções primária e secundária na era pré-estatina [1957–1987]

3.2.2 Estudos randomizados de prevenções primária e secundária

3.3 Era das Estatinas

3.3.1 Primeiros estudos de prevenções primária e secundária com as estatinas

3.3.2 Estudos publicados de 2001 até a presente data, que modificaram o NCEP-ATP de 2001

3.3.3 Revisão dos estudos que utilizaram estatinas na fase aguda coronariana (*MIRACL*, *A TO Z* e *PROVE-IT*).

3.3.4 Análise conjunta dos três ensaios clínicos na fase aguda da síndrome coronariana. (*PROVE-IT* e *MIRACL*)

4 METODOLOGIA

4.1 Aspectos éticos e do desenvolvimento da pesquisa

4.2 Desenho do estudo

4.3 Duração do estudo

4.4 Locais da pesquisa

4.5 População-amostra

4.6 Critérios de inclusão

4.7 Critérios de exclusão

4.8 Importância do tema

4.9 Justificativa da escolha do tema

4.9.1 Justificativa da escolha da população

4.10 Limitações do estudo

4.11 Fases do estudo

4.11.1 Acompanhamento dos pacientes

4.12 Critério de interrupção

4.13 Variáveis analisadas

4.14 Definição das variáveis analisadas

4.15 Conduta terapêutica: protocolo

4.16 Metodologia e estatística utilizada

4.17 Conflito de interesses

5 RESULTADOS

6 DISCUSSÃO

7 CONCLUSÕES

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos primário desta pesquisa foram avaliar a efetividade da rosuvastatina e da associação da sinvastatina com o ezetimibe na redução do colesterol LDL para atingir os níveis recomendados pela NCEP-ATP III, revisada em 2004 (Grundy *et al.*, 2004), e os efeitos dessas drogas nos níveis de triglicerídios e de colesterol HDL e ainda avaliar os efeitos colaterais após o período de 14 meses de utilização da droga.

Os objetivos secundários foram avaliar os níveis pressóricos e glicêmicos após a otimização do tratamento.

Dentro deste contexto, surgiu a problematização: “Qual é a capacidade das atuais estatinas em atingir as novas metas do *National Cholesterol Education Program* ATT III?”, partindo-se da dupla hipótese, a saber:

hipótese nula: ambas as estatinas – rosuvastatina 10mg e a associação de sinvastatina 20mg + ezetimibe 10mg – não são diferentes em potência para reduzir o colesterol LDL em torno de 40% a 50% do nível basal.

hipótese alternativa: a rosuvastatina 10mg e a associação de sinvastatina 20mg + ezetimibe 10mg são ambas diferentes em potência para atingir as metas de redução do colesterol LDL.

1 INTRODUÇÃO

Com a diminuição da mortalidade por doença infectocontagiosa e o consequente aumento da expectativa de vida, a doença arterial coronariana (DAC) emergiu há muito como a principal causa de morte nos países desenvolvidos e também no Brasil, onde as doenças cardiovasculares (DCV) também constituem a principal causa de mortalidade, sendo constatada uma elevada mortalidade proporcional a elas atribuídas em relação ao total de mortes por todas as causas a partir das décadas de 60 e 70. (Pozzan et al., 2003)

Neste contexto, o controle dos fatores de risco, aliado ao aumento dos níveis dos fatores de proteção, vem demonstrando impacto importante na redução da doença cardiovascular e, desde 1985, observa-se queda da mortalidade proporcional por DCV, apesar de ter-se mantido como a principal causa de mortalidade, em proporção bem superior às demais (Oliveira et al., 2003). Parte dessa redução foi atribuída ao controle dos fatores clássicos de risco cardiovascular, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, obesidade, diabetes melito (DM), dislipidemia, sedentarismo, entre outros. Também tem sido dada atenção a outras lipoproteínas, como colesterol HDL e triglicerídios, assim como aos novos fatores de risco cardiovascular (fibrinogênio, homocisteína, lipoproteína A (Lp-a), proteína-C reativa (PCR))

Dentre esses fatores de risco, para efeito desta pesquisa, destaca-se a hiperlipidemia, que é a elevação anormal dos níveis plasmáticos de colesterol, cujo tratamento clínico tem-se revelado de extrema importância devido à existência de uma forte associação entre hiperlipidemia – sobretudo a hipercolesterolemia – e desenvolvimento de

vasculopatia arterial aterosclerótica. Portanto, ao reconhecer que a hiperlipidemia, elevação anormal dos níveis plasmáticos de colesterol e/ou triglicerídios é um importante fator de risco para doença vascular coronariana e um dos problemas clínicos mais frequentes com os quais os clínicos se defrontam em sua prática clínica diária, torna-se indispensável o controle lipídico da população. Por isso, a importância clínica do seu tratamento tem sido alvo de muita atenção, cumprindo ressaltar que a aterosclerose da vasculatura arterial coronariana, periférica e cerebral é líder mundial de causa de mortalidade e morbidade em ambos os sexos, com exceção de alguns poucos lugares, como, por exemplo, a África. (Assmann, 2005; Ferdinand, 2006)

De fato, em pleno século XXI, a aterosclerose é a causa mais comum de doença cardiovascular, constituindo a principal causa de morte no mundo industrializado, e os grandes estudos populacionais identificaram vários fatores de risco para a morbimortalidade cardiovascular, sendo o colesterol LDL um dos mais importantes dentre eles, em especial no que se refere à população de alto risco, na qual se registram os maiores benefícios do tratamento desses diversos fatores de risco. Além disso, evidências epidemiológicas substanciais anteriores já reafirmavam a teoria do colesterol de aterosclerose e prediziam que, em especial, a redução do colesterol LDL diminuía significativamente os eventos cardiovasculares. (Law, 1996)

Ao longo do século passado, a partir dos anos 60, dados observacionais revelaram que o colesterol elevado aumenta o risco de doença arterial coronariana, indicando uma relação linear de um aumento de 20% do risco dessa doença para cada aumento de 10% de colesterol sérico, e a consistência desses dados revelou forte relação de causa e efeito entre colesterol e DAC. Por essas razões, muitos agentes farmacêuticos

foram desenvolvidos para reduzir colesterol, e grandes ensaios clínicos randomizados foram realizados para prevenções primária e secundária.

Experiências utilizando desfechos clínicos duros demonstraram a capacidade de o redutor de colesterol induzir diminuição de eventos de DAC na eras pré-estatina e estatina. Também foram provadas a segurança e a tolerabilidade em relação às diversas drogas empregadas na redução do colesterol em muitos desses estudos, que discordavam sobre uma relação causal entre baixo colesterol e causas de morte não-cardiovasculares. Afora os benefícios e riscos, o custo-efetividade de redução do colesterol poderia ser considerado tanto para a prevenção primária quanto para a secundária.

A partir do surgimento das estatinas, mais especificamente da lovastatina, em 1979, ficou comprovado que elas reduzem a mortalidade total em 21% e as doenças coronarianas maiores em 31%, além de revelar que o risco de redução em eventos coronarianos maiores era idêntico em homens e mulheres, assim como em indivíduos acima ou abaixo de 65 anos de idade. Desde então as estatinas têm evidenciado possuir um potente efeito em reduzir morte e infarto em pacientes de prevenção primária (sem história progressa ou atual de doença cardiovascular sintomática), estando eles com colesterol elevado ou não. Além de reduzir o colesterol e o LDL, essa medicação tem múltiplos efeitos não-lipídicos (pleiotrópicos) que reduzem a morbidade e a mortalidade cardiovascular. (Sparrow *at al.*, 2001)

Diante de todas essas constatações, e no sentido de reduzir a prevalência de níveis elevados de colesterol, foram estabelecidas, nos Estados Unidos e na Europa, diretrizes importantes na redução do colesterol e na modificação do curso clínico da aterosclerose.

O National Cholesterol Education Program (NCEP), no seu guideline de 2001, indicou que o objetivo deve ser sempre a redução do colesterol LDL, no entanto, mesmo indivíduos com níveis normais de col-LDL também experimentam eventos cardiovasculares, tornando cada vez mais evidente que uma parcela significativa da população desenvolve doença isquêmica coronária e/ou doença cerebrovasculares, apesar de ter o col-LDL estar dentro da faixa da normalidade. Observou-se, ainda, que os pacientes de alto risco, em particular, para eventos cardiovascular são candidatos a mudanças de hábitos de vida associadas a intervenção medicamentosa em seus fatores de risco principais. Por isso, o NCEP tem sistematicamente diminuído os níveis de LDL colesterol em suas recomendações para redução da morbimortalidade cardiovascular.

Vários estudos com estatinas no último NCEP-ATP III (Grundy et al., 2004) constataram que os pacientes de alto e altíssimo risco de desenvolver doença coronária em dez anos era maior que 20%. Assim sendo, esses pacientes deveriam ter um colesterol LDL menor que 100 mg/dl, ou mesmo menor que 70 mg/dl.

Esta redução do colesterol LDL para 100 mg/dl ou 70 mg/dl sempre foi muito difícil com as antigas estatinas – sinvastatina, lovastatina e pravastatina – , pois, mesmo em sua dose máxima, a redução do col-LDL era de 41% (sinvastatina 40 mg/dia), 41% (lovastatina 80 mg/dia), e 34 % (pravastatina 40mg/dia). Essa redução, porém, não era o suficiente para manter o col-LDL entre 70mg/dl a 100mg/dl, mas a comercialização das novas estatinas (atorvastatina rosuvastatina) e a associação da sinvastatina com a ezetimiba tornaram esta proposta possível. E os atuais estudos mostram que as novas estatinas, na sua dose padrão, conseguem atingir as metas em 60% dos pacientes.

De acordo com todas essas observações, surge a problematização: “Qual é a capacidade das atuais estatinas em atingir as novas metas do NCEP-ATT III?”, partindo-se de dupla hipótese, a saber: hipótese nula: ambas estatinas rosuvastatina 10mg, e a associação sinvastatina 20mg + ezetimiba 10mg, não são diferentes em reduzir o col-LDL em torno de 40% a 50% do nível basal: e a hipótese alternativa é que ambas são diferentes em potência em atingir estas reduções de col-LDL.

Assim sendo, o objetivo deste estudo foi o de verificar a efetividade da rosuvastatina e da associação sinvastatina e ezetimiba na redução do col-LDL nos pacientes de alto e altíssimo risco absoluto de DAC em dez anos, para atingir os níveis recomendados pela NCEP-ATP III, revisada em 2004, além de avaliar os efeitos destas drogas nos níveis de triglicéridios e o colesterol HDL, salientando-se que ambas as drogas estão aprovadas pela legislação brasileira e são comumente utilizadas em nosso país.

Esta pesquisa ganha relevância ao reconhecer que no Brasil existem poucos estudos avaliando as estatinas em nossa população que apresenta características socioeconômicas, étnicas e culturais distintas das observadas nos países que geralmente realizam essas pesquisas.

Em se tratando, pois, de pacientes de alto e altíssimo risco, que são os pacientes selecionados para este estudo, a expectativa concentrou-se no fato de que atingissem uma redução de 50% ou mais nos níveis de colesterol LDL, o que tornaria o estudo muito importante para sociedade médica.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Estatinas: histórico conceituação, e considerações iniciais

Em abril de 1970, no Japão, foi isolado, do fungo *Penicillium Citrinum*, o inibidor da HMG CoA *reductase* (compactina e/ou mevastatina), pelo Dr. Akira Endo, pai das estatinas. Nos anos seguintes, entre 1976 e 1977, demonstrou-se que a mevastatina reduzia o colesterol em pacientes com séria hipercolesterolemia. Logo depois, em novembro de 1978, alguns estudos clínicos japoneses mostraram que a mevastatina reduzia o colesterol total e o colesterol LDL em 20% a 40%, quando usada em uma dosagem correspondente a 15 mg/dia a 60 mg/dia, e nenhum efeito colateral foi observado. Em fevereiro de 1979, em Tóquio, foi isolada a lovastatina (derivada do fungo *Aspergillus Terreus*), superior à mevastatina. (Endo *et al.*,1980)

Essa introdução do inibidor da HMG CoA *reductase* para tratar o colesterol elevado constitui um marco no manuseio do colesterol, sendo a mevastatina considerada o protótipo para as estatinas subsequentes. Esta substância farmacológica inibe a síntese de colesterol total por inibição competitiva com a enzima HMG CoA *reductase*, ao impedir a transformação do HMG CoA *reductase* em mevalonato, que é a reação-chave na produção do colesterol. Em outras palavras, o inibidor da HMG CoA *reductase* age quase que exclusivamente no fígado, pois tem seu clareamento quase total na primeira passagem neste órgão. Assim sendo, uma vez inibida a síntese do colesterol, o seu estoque no fígado diminui e, assim, os receptores de colesterol LDL aumentam em número para captar o colesterol do sangue, ocorrendo, dessa forma, a redução do colesterol sanguíneo. (Endo, 2004)

Entretanto, até 1980 não se tinha certeza se a qualidade de vida melhorava com a redução do colesterol. No ano de 1982, alguns clínicos, como Illingworth, Bilheimer e Grundy, começaram a usar a lovastatina em pacientes com hipercolesterolemia severa, tendo-se notado moderada redução do colesterol total, sem efeitos colaterais. (Endo, 2004)

De 1983 a 1986 foram feitos diversos ensaios clínicos com lovastatina e, assim, em 1986, o seu uso foi encaminhado para aprovação pela *Food Drug Administration* (FDA), o que ocorreu em fevereiro de 1987, com restrições, ou seja, só poderia ser administrada a pacientes que não apresentassem melhora do quadro de hipercolesterolemia severa após prescrição de dieta alimentar. (Endo, 2004)

Posteriormente, em decorrência de uma alteração química do produto fúngico (*Aspergillus Terreus*), isolou-se a sinvastatina. Em seguida, uma nova alteração desse fungo deu origem à pravastatina (Gaw *et al.*, 2004). A partir de então, os pesquisadores descobriram novos inibidores do HMG CoA *reductase* e obtiveram financiamento da indústria farmacêutica para pesquisas com as novas estatinas (sinvastatina, pravastatina e lovastatina), e todas essas substâncias de origem natural foram manipuladas pelos laboratórios farmacêuticos, dando origem às estatinas sintéticas (fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina etc.)

Como se pode perceber, a partir da sua descoberta, em 1970, as estatinas têm evidenciado possuir um potente efeito em reduzir morte e infarto do miocárdio em pacientes de prevenção primária (sem história progressa ou atual de doença cardiovascular sintomática), estando eles com colesterol elevado ou não. Além de reduzir o colesterol total e o col-LDL, essa medicação tem possíveis múltiplos efeitos não-lipídicos (pleiotrópicos – melhora a função endotelial com efeitos anti-inflamatório, anti-oxidante e anti-

trombogênicos) que reduzem a morbidade e a mortalidade cardiovasculares. (Sparrow *et al.*, 2001)

Entre outras propriedades, as estatinas previnem a formação aguda do trombo arterial sobre a placa que sofreu ruptura, ao inibirem a ativação e a agregação plaquetária, ocasionando a disposição das plaquetas no local da ruptura. Ao mesmo tempo, possuem a capacidade de estabilizar a placa, não apenas reduzindo o colesterol LDL, mas também diminuindo a sua oxidação e, desta forma, reduzindo a ativação quimiotática dos monócitos, que, uma vez na camada íntima arterial, transformam-se em macrófagos e, depois, em células espumosas. (Liao *et al.*, 2005)

As estatinas reduzem ainda a inflamação, inibindo a produção de metaloproteinases, collagenases e elastases pelos macrófagos e células musculares lisas, diminuindo a produção de proteína C - reativa, reduzindo a expressão da selectina P e a adesão dos polimorfonucleares. (Fichtlscherer *et al.*, 2006)

O impacto das estatinas melhoram a reendotelização e a restauração das células endoteliais, ao ativar os progenitores endoteliais, impedindo a proliferação do músculo liso. Dessa forma, elas melhoram o funcionamento da membrana endotelial muito antes do seu efeito na redução de eventos coronarianos maiores, o que foi demonstrado mais tarde por dois importantes e grandes ensaios clínicos randomizados, como o *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering* (MIRACL), conduzido por Schwartz e cols. (2001) e o *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators* (PROVE-IT/TIMI 22), por Cannon e cols. (2004), nos quais evidenciou-se a redução da re-hospitalização por agudização da angina instável e necessidade de revascularização.

Portanto, as estatinas, em questão de dias ou semanas, restauram a função endotelial, reduzem a inflamação, diminuindo assim os episódios isquêmicos, e no decorrer de meses e/ou anos ocorre estabilização das placas de ateroma, com consequente redução dos eventos cardiovasculares maiores, como morbidade e mortalidade. (Llevatot *et al.*, 2001; Dimmeler *et al.*, 2001)

Em resumo, a ação das estatinas na inibição da síntese do colesterol reduz a formação dos intermediários (farnesilpirofosfatos e geranylgeranylpirofosfato), porém aumenta a inflamação, reduz a função endotelial e diminui da formação do óxido nítrico, ao mesmo tempo em que aumenta a expressão das endotelinas, com diminuição do *recombinant tecidual plasmingen activator* (rt-PA) e aumento do inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1).

Todavia, para um melhor conhecimento sobre as estatinas, cumpre lembrar os vários estudos que ocorreram no período entre 1968-1987.

3.2 Era pré-estatina

Na era pré-estatina, isto é, há quase 40 anos, havia uma polêmica para entender se a redução do colesterol era benéfica. Nesse sentido, os estudos com prevenções primária e secundária, utilizando dieta ou medicação, não foram conclusivos. Esses estudos, apresentados adiante, tinham o intuito de conscientizar as pessoas de que altos níveis de colesterol geravam risco à saúde e que a sua redução era benéfica.

3.3.5 Estudos de prevenções primária e secundária na era pré-estatina [1957–1987]

Estudos epidemiológicos prospectivos (Ahrens *et al.*, 1957; Keys *et al.*, 1965; Keys, 1980), com dieta rica em gordura saturada revelaram que esse tipo de alimentação elevava o colesterol sérico, quando comparado com dieta rica em poli-insaturados.

Um estudo mais tardio (Dayton *et al.*, 1968) também mostrou a ligação entre a ingestão de gordura saturada e a incidência de doença coronariana. Da mesma forma, revelou que a gordura saturada era a maior vilã na elevação do colesterol sérico.

A maioria desses estudos (Ahrens *et al.*, 1957; Keys *et al.*, 1965; Dayton *et al.*, 1968; Keys, 1980) rendeu resultados encorajadores, mas nenhum deles pôde ser considerado conclusivo pela falta de randomização, ausência de estudo duplos-cegos, número inadequado de pessoas, falta de aderência dos pacientes à dieta, bem como pelo mecanismo homeostático do fígado em produzir o colesterol, através de sua síntese, além de utilização de uma análise estatística não adequada. No entanto, numa análise de estudos

randomizados apresentados a seguir, e com uso de droga notou-se uma redução de 10% no colesterol total, e isso diminuiu em 21% o número de eventos coronarianos.

3.2.2 Estudos randomizados de prevenções primária e secundária

Prevenção primária

- *Los Angeles Study* (Malmros & Wigand, 1957) foi um ensaio clínico randomizado e controlado de prevenção primária, com dieta rica em poli-insaturados. O estudo foi conduzido em 846 homens, com idades variando entre 54 anos e 88 anos. Foram selecionados 422 deles para receber uma dieta rica em gordura saturada, enquanto os outros 424 para receber dieta rica em poli-insaturados. Durante o período de oito anos de acompanhamento dos indivíduos participantes do estudo, constatou-se a redução de 13% (treze por cento) dos níveis de colesterol total no grupo que seguia uma dieta rica em poli-insaturados. Os índices de infarto agudo do miocárdio e de morte súbita, porém, não foram significativamente alterados (sem significância estatística), mais curiosamente, nos pacientes que faziam parte do grupo de faixa etária compreendida entre 54 anos e 65 anos, com os resultados significativos na redução dos dois eventos clínicos. Outro achado negativo do estudo foi que houve um excesso de mortes não-cardiovasculares atribuído ao efeito tóxico da dieta rica em poli-insaturados.
- *Medical Research Council Low Fat Trial* (*Research Committee to the Medical Research Council*, 1965) foi um estudo realizado em 264 homens com história pregressa de IAM. No grupo tratado, a ingestão de gordura diária foi de 40 g/dia, e o

grupo controle recebeu dieta normal. Não houve redução significativa de IAM recorrente, concluindo-se, assim, que dieta não reduzia esse tipo de evento.

- Estudo Finnish (Turpeinen *et al.*, 1979) foi um estudo de prevenção primária, realizado em hospitais psiquiátricos, que selecionou homens e mulheres adultos para os quais foi dada uma dieta pobre em gordura saturada e colesterol e rica em gordura poli-insaturada. Nos homens, houve uma redução significativa da mortalidade coronariana com tendência à redução da mortalidade total, porém sem significância estatística. Nas mulheres, também houve redução da mortalidade coronariana sem significância estatística, e a mortalidade total não foi afetada pela dieta. Como nos homens houve redução significativa da mortalidade coronariana com dieta, este resultado levou à conclusão de que a redução do colesterol na dieta é eficaz na prevenção da doença coronariana.
- Estudo *Oslo* (Hjermann *et al.*, 1981) foi um estudo de prevenção primária iniciado em 1972, com duração de quatro anos, correlacionando a doença coronariana com os níveis de colesterol, pressão arterial, altura, peso, tabagismo e inatividade física. Foram utilizados 14 mil 816 homens moradores de Oslo (Noruega), com idades de 40 anos a 49 anos.

Dentre os critérios de exclusão do *Oslo*, um era a ausência de história de doença arterial coronariana e/ou diabetes, razão pela qual os pacientes foram orientados a seguir uma dieta com pouca gordura saturada e colesterol e rica em gordura poli-insaturada. Esse estudo com dieta mostrou uma redução da doença coronariana (redução de 47% na incidência do IAM fatal e não-fatal). Em alguns subgrupos, até com significância

estatística, mas não foi o suficiente para convencer o ceticismo da época, e o *Oslo* foi rejeitado pelo *National Heart Lung Blood Institute* (NHLBI).

- Estudo *World Health Organization (WHO)* (WHO, 1986) foi um estudo extenso, duplo-cego, simultâneo no Reino Unido e na Europa Ocidental que incluiu 15.745 homens, com idade entre 30 anos e 59 anos, para testar a eficácia de um ácido fíbrico – o clofibrato – em reduzir a incidência de doença isquêmica cardíaca (DIC) em homens de meia-idade.

Esse estudo teve dois grupos de controle: 5 mil homens foram selecionados randomicamente do terço inferior da distribuição dos níveis séricos de colesterol e outros 5 mil foram do terço superior. Esses dois grupos de controle foram comparados com os outros 5 mil homens do terço superior da distribuição dos níveis de colesterol que foram tratados com clofibrato.

O tratamento com clofibrato reduziu os níveis de colesterol sérico em 9%. Em comparação com o grupo de altos níveis de colesterol, a terapia com clofibrato diminuiu a incidência de doença cardíaca isquêmica em 20%, e o IAM não-fatal foi reduzido em 25%. Em contraste, a mortalidade total no grupo tratado com clofibrato foi significativamente maior do que no grupo controle com altos níveis de colesterol. O excesso de mortes no grupo que usou clofibrato pareceu estar relacionado principalmente a doenças biliares e do trato gastrointestinal.

O aumento da mortalidade total com uso de terapia com clofibrato no estudo WHO criou um considerável alarme na comunidade médica, que vislumbrou possíveis perigos da queda dos níveis de colesterol. Primeiro, o clofibrato em particular, e o ácido fíbrico em geral, podem ser drogas tóxicas. De fato, outros estudos demonstraram que o

tratamento com ácido fíbrico aumentara a probabilidade de cálculo biliar de colesterol, e quanto a complicações de cálculos biliares poderiam destacar o aumento da mortalidade. Alternativamente, a redução dos níveis séricos por si só poderia ser perigosa. Além disso, a introdução de terapia para redução do colesterol com o propósito de reduzir o risco coronário poderia ser contraproducente. Segundo as conclusões do estudo WHO, ficou enfatizado o potencial danoso da terapia de redução do colesterol.

- *Helsinki Heart Study* (HHS), conduzido por Frick *e cols*, (1987), randomizado, com duração de cinco anos incluiu 4.061 homens assintomáticos de meia-idade (entre 40 anos e 55 anos). O estudo foi aplicado em dois grupos: uso de gemfibrozil e placebo, para testar a eficácia da terapia medicamentosa para reduzir eventos coronarianos maiores. O gemfibrozil, como o clofibrato, é um ácido fíbrico, e agentes desta classe têm sua ação primária no metabolismo dos triglicerídios e do colesterol HDL, não sendo, portanto, efetivo na redução do colesterol LDL.

As alterações percebidas foram primariamente a redução dos níveis séricos de triglicerídios, com leve aumento dos níveis de colesterol HDL. Como resultado secundário, houve uma leve redução do colesterol.

No grupo que recebeu a droga ativa, eventos coronarianos maiores foram reduzidos em 34% comparado com o placebo. A taxa de infarto miocárdico fatal, porém, não foi diferente entre o grupo placebo e o grupo de tratamento. Uma vez mais, o estudo não foi eficiente para testar a questão da mortalidade total assim sendo, a despeito da redução dos eventos coronarianos maiores, o tratamento com gemfibrozil não diminuiu significativamente todas as causas de mortalidade. A redução dos eventos coronários

maiores com a terapia com gemfibrozil foi atribuída principalmente ao aumento do HDL colesterol e, mais recentemente, à redução dos triglicerídios.

- *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT, 1984)*

LRC-CPPT foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com duração de 7,4 anos, desenhado para testar a eficácia da colesteramina (sequestrante do ácido biliar) na diminuição do colesterol e na conseqüente redução do risco de doença coronariana. Foram incluídos no estudo 3.806 homens de meia-idade sem manifestação clínica de doença coronariana nem hipercolesterolemia primária (tipo II).

O estudo revelou uma redução de 12,6 % do colesterol LDL em relação ao placebo, resultando em uma redução de 19% dos eventos coronarianos maiores.

Apesar da significativa redução dos eventos coronarianos e outros preditores clínicos de doença coronariana, o tratamento com colesteramina falhou em demonstrar redução da mortalidade total. De fato, a mortalidade não-cardiovascular era numericamente maior no grupo tratado que no grupo placebo, apesar de este aumento não ter tido significância clínica. Na verdade, apesar de o estudo LRC-CPPT não ter tido poder estatístico para detectar mortalidade total, mesmo assim os pesquisadores disseram que a falha na redução da mortalidade total era devida à baixa eficácia da colesteramina.

Os achados demonstrados pelo LRC-CPPT revelaram que a redução dos níveis de colesterol total e de colesterol LDL podem diminuir a incidência de mortalidade e morbidade por DAC em homens com alto risco da doença, devido aos altos níveis de

colesterol LDL. Esse estudo clínico forneceu forte evidência para o papel causal desses lipídios na patogênese da DAC.

- Estudo *Minnesota* (Frantz *et al.*, 1989), de prevenção primária, randomizado, duplo-cego, avaliou nove mil pacientes internados em hospitais psiquiátricos em 1968. O grupo tratado e o grupo controle receberam uma dieta com 39% de gordura, mas a dieta do grupo tratado era rica em gordura poli-insaturada (15% x 5%), baixa em gordura saturada (9% x 18%) e colesterol (166 mg x 446 mg).

Observou-se redução média de 14% nos níveis séricos de colesterol total no grupo tratado, mas não houve significância estatística nas reduções dos desfechos: morte cardiovascular, mortalidade total. Mais uma vez observou-se nos jovens resultados que tinham uma tendência à significância estatística.

Três desses estudos de prevenção primária com medicação – LRC-CPPT, HHS e WHO – mostraram fortes evidências de que a queda dos níveis de colesterol pode reduzir os eventos coronarianos maiores, pois todos revelam redução significativa dos eventos coronários. Entretanto, a redução do colesterol foi mínima, e o benefício não foi suficiente para convencer os céticos de que a redução do colesterol com uso de medicação na prevenção primária é justificável. Apesar disso, os resultados do LRC-CPPT (prevenção secundária) motivaram o NHLBI a financiar o *National Cholesterol Education Program* (NCEP), cujos protagonistas acreditaram que o LRC-CPPT provou adequadamente a hipótese do colesterol com a terapia medicamentosa, porém, apenas disso, a ênfase do NCEP recaiu sobre a prevenção de doença coronariana através de dieta. Em essência, o LRC-CPPT serviu como um substituto para a teoria dieta-coração, e seus resultados apoiaram tal hipótese.

Prevenção secundária

- *Coronary Drug Project* (Canner *et al.*, 1986) foi conduzido, entre 1966 e 1975, para avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo de cinco drogas de redução lipídica em 8.341 homens com idades entre 30 anos a 64 anos, com eletrocardiograma de infarto do miocárdio previamente documentado.

Os dois regimes – estrogênio e dextrothyroxine – foram interrompidos precocemente por causa de efeitos adversos, não tendo sido encontrada evidência de eficácia para o tratamento clofibrato. Quanto ao tratamento com niacina, revelou-se modesto benefício na redução definitiva de infarto do miocárdio recorrente não-fatal, mas não diminuiu a mortalidade total.

Com uma média de acompanhamento de quinze anos, quase nove anos após o término do ensaio a mortalidade por todas as causas de cada um dos grupos da droga, com exceção de niacina, era semelhante à do grupo placebo.

A mortalidade no grupo niacina foi 11% menor do que no grupo placebo (52,0 vs 58,2%, $p = 0,0004$). Esse tardio benefício da niacina, que ocorre após a descontinuação da droga, pode ser um resultado de uma tradução em um benefício mortalidade durante os anos subsequentes do efeito inicial favorável da niacina na diminuição do reinfarcto não-fatal ou um resultado do efeito redutor de colesterol da niacina, ou ambos .

Em resumo, todas essas drogas – a colesteramina, no LRC-CPPT; o ácido nicotínico, no *Coronary Drug Project*, e os fibratos, no HHS e no WHO – testaram a hipótese de que a redução era benéfica, e todos demonstraram que a redução do colesterol era favorável à diminuição do risco de IAM fatal e não-fatal. Entretanto, nenhum deles

reduziu a mortalidade total, não havendo, assim, um balanço positivo. Portanto, os médicos acharam que estavam apenas mudando a causa da morte que vinha no atestado de óbito, ou seja, nada foi feito para aumentar a expectativa de vida.

Quanto aos programas de intervenção, o mais importante deles foi o *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT), que revelou a dificuldade de modificar-se o comportamento. Esse estudo, (Stamler *et al.*, 1993) iniciado em 1971 e terminado em 1981, tentou reduzir a taxa de mortalidade por doença coronariana nos Estados Unidos, através da seleção de homens que se enquadravam no grupo dos 10% (dez por cento) com maior escore para fatores de risco. Uma intensa seleção, utilizando 361.662 homens, de vinte cidades americanas, identificou os homens de maior risco usando como parâmetros a taxa de colesterol, o número de cigarros fumados por dia e os níveis de pressão sanguínea. (Stamler *et al.*, 1993),

Após três visitas com exames clínicos e laboratoriais, randomizaram-se 12.866 homens com idade de 35 anos a 57 anos, que foram divididos em dois grupos: 1) 6.428 homens foram selecionados randomicamente e enviados para programas de intervenção na clínica responsável pelo MRFIT; 2) outros 6.438 homens foram mandados de volta para seus próprios médicos, com um relatório sobre seus fatores de risco.

Este estudo randomizado selecionou os pacientes em dois grupos:

- 1 grupo intervenção
- 2 grupo controle

No grupo intervenção, os pacientes eram tratados com hidroclorotiazida, clortalidona, reserpina, hidralazina para se atingir a meta de pressão arterial, orientação

dietética para emagrecer e reduzir a ingestão de colesterol e gordura saturada, e também para diminuir/abandonar o tabagismo com a ajuda da hipnose.

No grupo placebo, os pacientes eram apenas acompanhados pelos médicos responsáveis mantendo dieta normal, sem orientação para tratamento de hipertensão. As diferenças na morte coronariana, morte cardiovascular, e mortalidade total não atingiram significância estatística, pois ambos os grupos (Tratamento Usual e Intervenção) começaram a fazer dieta, tratar melhor a pressão arterial, a reduzir o tabagismo; além do que possivelmente o Grupo Tratamento que tomava medicação com os remédios disponíveis na época, que eram tóxicos e que poderiam aumentar a mortalidade do Grupo Intervenção.

O MRFIT custou US\$ 180 milhões de dólares (em dólares da década de 80). Foi, provavelmente, o mais intenso e caro ensaio clínico jamais desenvolvido para educar as pessoas e ajudá-las a mudar seus comportamentos. Cada clínica que participava do ensaio tinha um grande *staff* de conselheiros treinados especialmente que trabalhavam próximos a cada participante por todo o período.

Esse estudo mostrou que havia um risco crescente de mortalidade cardiovascular, à medida que o número de fatores de risco aumentava. Na época, acreditava-se que o alvo era um colesterol menor que 240mg/dl, e que outros fatores de risco como diabetes, hipertensão, obesidade e tabagismo eram responsáveis por mais de 50% das causas de doença coronariana. Portanto, a opção de agrupar os indivíduos em função da presença de dois ou mais fatores de risco, e indivíduos com menos de dois

fatores de risco no primeiro *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Program I* (NCEP-ATPI) de 1988 foi baseado no estudo do MRFIT.

O NCEP, em 1988, propôs a estratificação dos indivíduos em dois grandes grupos: um, de maior risco, incluindo não apenas os indivíduos com doença coronariana preexistente, mas também aqueles sem doença, que apresentavam, além da hipercolesterolemia, dois ou mais fatores de risco; um outro grupo, de menor risco, compreendia os indivíduos sem doença coronariana e com menos de dois fatores de risco.

3.3 Era das estatinas

Neste ínterim, de 1987 (descoberta das estatinas) até o primeiro resultado dos ensaios clínicos com estatina (estudo 4S publicado em 1994), houve diversos ensaios de angiografia coronariana benéfica. Uma metanálise de Law (1996) incluiu dezesseis desses estudos: *LHT* (Ornish *et al.*, 1990), *Heidelberg* (Schuler *et al.*, 1992), *STARS* (Watts *et al.*, 1992), *NHLBI* (Brensike *et al.*, 1984), *CCAIT* (Waters *et al.*, 1994), *MARS* (Blankenhorn *et al.*, 1993), *MAAS* (MAAS, 1994), *REGRESS* (REGRESS, 1995), *CLAS* (Blankenhorn, 1987), *FATS* (Brown *et al.*, 1990), *SCOR* (Kane *et al.*, 1990), *SCRIP* (Haskell *et al.*, 1994), *HARP* (HARP, 1994) e *POSCH* (Buchwald *et al.*, 1990) confirmando que a eficácia na redução dos níveis de colesterol LDL apresentada é similar entre intervenção por dieta, drogas ou cirurgias.

Alguns estudos, como o *Familial Atherosclerosis Treatment Study* (FATS) (Brown *et al.*, 1990), com dieta vs dieta e colestiramina; o *Monitored Atherosclerosis Regression Study* (MARS), com lovastatina e cateterismo; o *Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study* (CLAS), com ácido nítrico, colestipol com cineangio); *Multicentre Anti-Atheroma Study* (MAAS), sinvastatina-cineangio; o *Regress Study Group* (REGRESS), com pravastatin-cineangio; o *Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries* (PLAC-I) (Pitt *et al.* 1997), com pravastatin e cineangio, foram realizados para verificar o benefício das estatinas, usando desfechos alternativos, como angiografia coronariana, ou analisando a espessura média-intimal das carótidas por ultrassom, porém, apesar de todos terem demonstrado que reduzir o colesterol interrompia a progressão da aterosclerose nas coronarianas e carótidas, não foi possível determinar benefícios em termos de redução da mortalidade e da morbidade, isso porque o número de

pacientes arrolados no estudo era pequeno e sua duração breve. Assim, o seu poder estatístico foi desenhado apenas para avaliar desfechos substitutos e não para desfechos duros, como mortalidade e morbidade. Portanto, esses ensaios clínicos limitavam a perspectiva em visualizar o potencial das estatinas em modificar os desfechos importantes para o paciente.

Mas alguns desses estudos, como o *Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias* (POSCH), o FATS, e o *Post-Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators* (Post-CABG) (Post-CABG, 1997) foram de capital importância na demonstração de redução de eventos coronários na prevenção secundária. Os estudos POSCH (cirurgia íleo terminal) e FATS (ácido nicotínico com estatina ou sequestrante de ácido biliar), conseguiram um colesterol LDL em torno de 100 mg/dl e apresentaram modificações favoráveis nas lesões coronarianas.

O estudo Post-CABG testou a hipótese de que o tratamento agressivo do colesterol LDL era melhor que o tratamento usual, na progressão da aterosclerose no enxerto de safena nas coronarianas. Usando estatina e sequestrante de ácido biliar se necessário, o grupo de tratamento usual mantinha o colesterol LDL entre 130 mg/dl e 140 mg/dl, e os pacientes do grupo tratamento agressivo mantinha o colesterol LDL em torno de 95 mg/dl. Assim, o grupo do tratamento agressivo tinha menos progressão, menor números de lesões e necessitavam de menos revascularizações. (Post-CABG, 1997)

Notou-se, principalmente, que a redução do colesterol impedia a progressão galopante do volume de ateroma, ou seja, esta progressão tornara-se lenta, e essa redução, quando ocorria, era tão pequena que não tinha significância estatística, quando comparada ao volume basal do ateroma, indicando, pois, que não houve redução e sim apenas

interrupção da progressão do ateroma e que também ocorria a inibição do aparecimento de novos ateromas. (Post-CABG, 1997)

Hoje sabe-se que não é necessário diminuir a placa aterosclerótica, e sim estabilizá-la, ou seja, diminuir a formação de células espumosas, reduzir a inflamação endotelial e a quimiotaxia dos polimorfonucleares (monócitos) para o endotélio, bem como a oxidação dos LDL, aumentando a capa fibrótica sobre o ateroma, impedindo, assim, a ruptura da placa e um consequente evento coronariano agudo. (Post-CABG, 1997)

3.3.1 Primeiros estudos de prevenções primária e secundária com as estatinas

A era das estatinas iniciou-se em 1994, com o estudo [*Scandinavian Simvastatin Survival Study*](#) (4S), de prevenção secundária, assim como os estudos *Cardiac Resynchronization (CARE)* e *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID, 1998)*. Houve também os de prevenção primária como o *West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)* e *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)*. Esses cinco estudos são considerados referência na era das estatinas (tabs. 1, 2, 3 e 5).

Os três mais importantes estudos de prevenção secundária, que influenciaram o NCEP-ATP III (2001), foram o estudo 4S, CARE e o LIPID os quais serão descritos abaixo.

- *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) (4S, 1994)

Foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado e publicado em 1994. Acompanhou 4.444 participantes com as seguintes características: 81% eram homens e 19% mulheres; idades entre 35 anos a 70 anos, história pregressa de *angina pectoris* ou IAM, que tinham sido revascularizados ou não, com um colesterol total médio de 261 mg/dl e colesterol LDL médio de 188 mg/dl. Foram excluídos os que tiveram IAM num período inferior a quatro meses, insuficiência ventricular congestiva e os que tiveram AVE.

Dos 4.444 pacientes com doença coronariana, 2.223 e 2.221 foram randomizados para tratamento placebo ou simvastatina, respectivamente. Os pacientes em uso de simvastatina começavam com 20 mg, que era titulada a 40 mg após 12 semanas a 24 semanas, nos casos em que o colesterol total estivesse acima de 200 mg/dl.

A utilização de 20 mg titulada a 40 mg de simvastatina reduziu os eventos coronários maiores em 32% (IC 95%); 0,26 a 0,36; $p < 0,002$), IAM fatal em 43% (IC 95%; 0,38 a 0,55; $p < 0,002$), morte cardiovascular em 27% (0,19 a 0,34; $p < 0,02$), morte não-cardiovascular em 7% sem significância estatística (IC 95%; 0,07 a 0,19; $p = 0,29$) e mortalidade total em 21% (IC 95%; 0,14 a 0,28; $p < 0,01$)-tabs. 1, 2, e 3.

O número de mortes por causa cerebrovascular e cardiovascular eram similares no grupo placebo e tratamento, assim também foi igual o número de mortes por suicídio, câncer e violência.

Assim, o uso de simvastatina, por um período longo (5,4 anos) não demonstrou um efeito nocivo, e sim evidência de segurança nesse período. Em particular houve menos morte por câncer, embora sem significância estatística, e isto se contrasta com estudo de

HHS, em que num período de 8,5 anos houve uma tendência a uma taxa de mortalidade total aumentada no grupo que usou o gemfibrozil.

- *Cholesterol and Recurrent Events Study (CARE)* (Sacks *et al*, 1991)

Foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado, publicado em 1996, que acompanhou 4.159 pacientes com as seguintes características: 3.583 homens e 576 mulheres, idade entre 21anos a 75 anos, história pregressa de um IAM de 3 meses a 20 meses antes da randomização, com um colesterol total menor que 240 mg/dl e colesterol LDL entre 115 mg/dl a 174 mg/dl (colesterol LDL médio de 136 mg/dl).

A utilização de 40 mg de pravastatina vs placebo reduziu os eventos coronários maiores em 25% (IC 95%; 0,10 a 0,38; p= 0,002), morte coronariana em 20% (IC 95%; - 0,05 a 0,39; p=0,11) sem significância estatística, morte cardiovascular em 15% (IC 95%; - 0,11 a 0,34; p=0,23) sem significância estatística, redução da mortalidade não cardiovascular em -3% (IC 95%; - 0,45 a 0,27; p=0,87) sem significância estatística e redução da mortalidade total em 9% (IC 95%; - 0,12 a 0,26; p=0,38) sem significância estatística (tabs 1, 2, e 3). A redução dos eventos coronários maiores com pravastatina foi influenciada pelo nível de colesterol LDL pré-tratamento. Os pacientes com colesterol LDL acima de 150mg/dl tiveram uma redução de 35% de eventos coronários maiores, e nos pacientes com colesterol LDL entre 125 mg/dl e 150mg/dl tiveram uma redução de 26%; e os com colesterol LDL menor que 125mg tiveram um aumento de 3% nos eventos coronários maiores.

É interessante atentar para o fato de que a redução de eventos coronários maiores, em colesterol LDL acima de 150mg/dl e colesterol LDL entre 125mg/dl e

150mg/dl foram, ambas, estatisticamente significantes, mas o aumento dos eventos coronários de 3% que ocorreu no grupo com colesterol LDL inferior a 125mg/dl, não teve significância estatística ($p=0,85$) porque, na verdade, o aumento corresponde ao acaso (má sorte).

Portanto, o resultado do estudo CARE mostrou que, reduzindo o colesterol LDL médio de 136mg/dl para o colesterol LDL de 97mg/dl, após uso de pravastatina 40mg, reduziu-se significativamente o número de eventos coronários maiores, cirurgia de revascularização e angioplastias; embora não houvesse redução na mortalidade total (número de eventos insuficientes para poder detectar redução – poder estatístico baixo).

- *Long Term Intervention With Pravastatin in Schemia Disease Study (LIPID)* (LIPID, 1998)

Foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado, publicado em 1998. Esse estudo acompanhou 9.014 pacientes com as seguintes características: 7.498 homens, 1.516 mulheres, idade de 31 anos a 75 anos, com história pregressa de IAM ou hospitalização para angina instável, com um colesterol total de 155mg/dl a 271mg/dl, e colesterol LDL médio de 150mg/dl. Os pacientes eram elegíveis para o estudo se o IAM, ou angina instável, ocorresse de 3 meses a 36 meses antes da randomização. Os critérios de exclusão foram cirurgia de grande porte num período de três meses que precederam o estudo, insuficiência cardíaca congestiva e doença renal ou hepática. Após randomização, os pacientes foram divididos em dois grupos: um fazendo uso de 40 mg de pravastatina, e outro tomando placebo.

A utilização de 4 mg de pravastatina reduziu os eventos coronários maiores em 25% (IC 95%; 0,16 a 0,34; $p < 0,001$), morte coronariana em 25% (IC 95%; 0,12 a 0,26; $p < 0,001$), morte cardiovascular em 25% (IC 95%; 0,14 a 0,36; $p < 0,001$), morte não cardiovascular em 17% (IC 95%; -0,02 a 0,33; $p = 0,08$) sem significância estatística, e mortalidade total em 24% (IC 95%; 0,14 a 0,33; $p < 0,002$) - tabs 1, 2, 3).

O resultado do LIPID mostrou que houve redução dos eventos coronários maiores, morte coronariana e mortalidade cardiovascular, em indivíduos que tinham uma ampla margem de colesterol total (155mg/dl a 271mg/dl). Portanto, o tratamento com pravastatina foi seguro e bem tolerado, e o resultado foi similar a outros estudos que mostraram nenhuma associação entre redução de colesterol total/colesterol LDL e incidência de câncer, suicídio ou morte violenta.

- *West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)* (Shepherd *et al*, 1995)

Foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado, de prevenção primária, publicado em 1995, que estudou 6.595 homens, sem história pregressa de IAM, cirurgia de revascularização, *angina pectoris* que necessitasse de internação num período inferior a 12 meses; presença de onda Q e BRE – bloqueio do ramo esquerdo – no eletro basal e apresentavam moderada-alta hipercolesterolemia, com valores de 254 mg/dl a 295mg/dl e colesterol LDC de 155mg/dl a 232 mg/dl (tabs. 1, 2, 3).

No estudo WOSCOPS houve redução do desfecho primário combinado (IAM fatal e não-fatal) em 31%, (95% CI 17-34%; $p < 0,001$), redução da redução de angina de rehospitalização e possível revascularização de 37% ($p = 0,009$), redução da morte cardiovascular em 32% ($p = 0,033$) e redução da mortalidade total em 22% com

significância limítrofe ($p=0,051$), não havendo diferença entre os dois grupos quanto à mortalidade não cardiovascular, câncer e morte por suicídio e violência (tabs. 1, 2 3) .

Não houve redução do IAM fatal com significância estatística ($RRR=27\%$; $p=0,13$) quando se considerava apenas os IAM's definitivos ou comprovados; mas se considerar os IAM's definitivos junto com os IAM's suspeitos, surge uma redução de 33% com significância estatística ($p=0,042$).

- *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/texCAPS)* (Downs *et al*, 1998)

Foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado, publicado em 1998 que acompanhou 5.608 homens e 997 mulheres que apresentavam colesterol total e colesterol LDL na média da população (colesterol total = 221mg/dl e colesterol LDL = 150 mg/dl) e sem história de doença cardiovascular. Foram acompanhados por um período de 5,2 anos.

O desfecho primário composto (IAM fatal e não-fatal, angina instável e morte súbita) foi reduzido em 37% com significância estatística ($p < 0,001$).

A utilização de lovastatina na dose de 20mg a 40 mg reduziu os eventos de doença coronariana maior em 38% (IC 95%; 0,29 a 0,50; $p < 0,001$), IAM em 40% (IC95%; 0,17 a 0,47; $p=0,002$), angina instável em 32% (IC95%; 0,05 a 0,51; $p=0,02$), revascularização em 33% (IC95%; 0,15 a 0,48; $p=0,002$), eventos cardiovasculares em 25% (IC95%, 0,09 a 0,38; $p=0,003$) - tabs 1, 2, e3.

No entanto, deve-se atentar cuidadosamente para o fato de que houve redução do IAM fatal de 27% , sem significância estatística ($p=0,44$) da morte cardiovascular (mortes coronariana, por AVE, por arritmia e por insuficiência ventricular esquerda) de

32%, sem significância estatística houve aumentos da morte não cardiovascular em 21%, sem significância estatística e também da mortalidade total de 4%, sem significância estatística.

Portanto, pode-se concluir que o estudo AFCAPS/texCAPS foi um estudo de prevenção primária em que o risco de doença cardiovascular em dez anos era baixo, não se podendo tirar conclusões sobre mortalidades coronariana, cardiovascular e total.

Na era pós-estatina houve dois estudos de prevenção primária: o WOSCOPS e o AFCAPS/texCAPS, que apresentavam diferenças entre eles, pois no WOSCOPS os participantes apresentavam um colesterol LDL elevado (192 mg/dl) associado a muitos fatores de risco; enquanto no AFCAPS/texCAPS os participantes apresentavam um colesterol LDL dentro da média populacional (colesterol LDL = 150mg/dl) e menos fatores de risco. Portanto, os participantes do WOSCOPS tinham um risco absoluto de apresentarem um evento coronariano duro, em dez anos, elevado. Em contrapartida, os participantes do AFCAPS/texCAPS tinham um risco absoluto de evento coronariano duro bem menor.

Assim, 87 pacientes do estudo AFCAPS tiveram que ser tratados para que fosse evitado um evento coronariano duro (NNT=87). Já no WOSCOPS em que o risco absoluto era elevado, foi necessário tratar 42 pacientes para evitar um evento coronariano duro (NNT=42).

A maior razão para o uso de medicação (estatina) para redução do LDL na prevenção primária é diminuir a probabilidade de um evento coronário duro nos indivíduos que, presumivelmente, tinham uma avançada doença coronariana aterosclerótica.

O mais robusto estudo de prevenção primária foi o WOSCOPS, pois os participantes tinham um risco de evento coronário duro de 15% e a estatina reduzia esse risco a um terço. Já no estudo AFCAPS-texCAPS o risco de um evento coronário duro

em 10 anos foi de 10,9% mas, praticamente, metade dos eventos era angina instável, assim o risco de um evento coronário duro ficou em 7%.

Desse modo, pode-se concluir que o risco absoluto em dez anos no estudo WOSCOPS (15%) era o dobro do risco absoluto em dez anos do AFCAPS-texCAPS (7%), mesmo assim ambos mostraram seguros e eficazes.

Como foi mencionado anteriormente, os cinco estudos clínicos de referência que foram publicados de 1994 a 1998, (4S, LIPID, CARE, WOSCOPS e AFCAPS/texCAPS) são os estudos que marcaram a introdução das estatinas no mercado e trouxeram contribuições inegáveis para o tratamento das dislipidemias, tendo sido os responsáveis pela elaboração do NCEP-ATP III, publicado em 2001.

TABELA 1 – Comparação dos estudos de prevenção primária usando-se drogas				
	LRC-CPPT-1984 (colestiramina) 3.806 pacientes	HHS- 1987 (gemfibrozil) 4.081 pacientes	WOSCOPS-1995 pravastatina 6.595 pacientes	AFCAPS/texCAPS lovastatina 6.605 pacientes
Tempo de estudo	7,4 anos	5 anos	4,9 anos	5,2 anos
Características basais:				
Idade	35 a 59	40 a 55	45 a 64	45 a 73
Acima de 65 anos	0%	0%	0%	21%
Mulheres	0%	0%	0%	15%
Diabéticos			1%	2%
Hipertensos	0%	15%	16%	12%
Fumantes	38%	35%	44%	12%
Níveis lipídicos				
Colesterol total	292mg/dl	270mg/dl	272mg/dl	221mg/dl
LDLc	216mg/dl	190mg/dl	192mg/dl	150mg/dl
HDLc	45mg/dl	47mg/dl	44mg/dl	37mg/dl
TG			163mg/dl	158mg/dl
Redução relativa de risco				
Eventos Coronários				
Maiores %	19%	34%	31%	25%
IAM fatal %	24%	—	27%	27%
Morte cardiovascular%	—	—	32%	32%
Mortalidade Total %	7%	0%	22%	-4%

Mortalidade não cardiovascular foi maior no grupo colestiramina (LRC-CPPT), porém tanto a mortalidade não cardiovascular como a mortalidade total não tiveram significância estatística mostrando que, provavelmente, isso não estava ocorrendo no grupo LRC-CPPT

Fonte: JAOA (The Journal of the American Osteopathic Association), supplement 3, vol 103 (7): July 2003

TABELA 2 – Características dos cinco estudos clínicos randomizados e controlados das estatinas					
	4S (1994)	WOSCOPS (1995)	CARE (1996)	AFCPS/ texCAPS (1998)	LIPID (1998)
Nº de pacientes	4444	6595	4159	6605	9014
Duração	5,4 anos	4,9 anos	5,0 anos	5,2 anos	6,1 anos
Droga	Sinvastatina	Pravastatina	Pravastatina	Lovastatina	Pravastatina
Idade-média	59	55	59	58	62
Mulheres%	19	0	14	15	17
História de IAM %	79	0	100	0	64
Angina %	21	5	0	0	36
Eventos coronários maiores	RRR=38% IC=29 a 46 p<0,001	RRR=31% IC=16 a 44 p<0,001	RRR=25% IC=10 a 38 p<0,002	RRR=38% IC=21 a 50 p<0,001	RRR=25% IC=16 a 34 p<0,001
Morte coronariana	RRR=43% IC=38 a 55 p<0,001	RRR=27% IC=10 a 52 p=0,13	RRR=20% IC=5 a 39 p=0,11	RRR=27% IC=58 a 66 p=0,44	RRR=25% IC=12 a 36 p<0,001
Morte cardiovascular	RRR=36% IC=20 a 49 p<0,001	RRR=32% IC=3 a 52 p=0,03	RRR=15% IC= 11 a 34 p=0,23	RRR=32% IC=25 a 63 p=0,22	RRR=25% IC=16 a 34 p<0,001
Morte não cardiovascular	RRR=6% IC=41 a 38 p=0,76	RRR=10% IC=29 a 38 p=0,57	RRR=3% IC=45 a 27 p=0,87	RRR=21% IC=76 a 16 p=0,30	RRR=17% IC=2 a 33 p=0,08
Mortalidade total	RRR=31% IC=16 a 44 p<0,001	RRR=22% IC=0 a 40 p=0,051	RRR=9% IC=12 a 26 p=0,38	RRR=4% IC=43 a 24 p=0,81	RRR=24% IC=14 a 33 p<0,001

Eventos coronários maiores 4S=Morte coronariana e IAM não-fatal, IAM assintomático, e parada cardíaca ressuscitada WOSCOPS, CARE, e LIPID=Morte coronariana e IAM não-fatal AFCAPS/texCAPS=IAM fatal e não-fatal, AI, e morte súbita

Fonte: JAOA (The Journal of the American Osteopathic Association), supplement 3, vol 103 (7): July 2003

TABELA 3 – Sumário da RRR e NNT dos estudos de referência das estatina						
Estudos		4S	CARE	LIPID	WOSCOPS	AFCAPS/ texCAPS
Desenho do estudo		Prevenção secundária	Prevenção secundária	Prevenção secundária	Prevenção primária	Prevenção primária
Estatina		Sinvastatina 20/40mg	Pravastatina 40mg	Pravastatina 40mg	Pravastatina 40mg	Lovastatina 20/40mg
CVD		IAM ou angina	IAM	IAM ou angina instável	sem história prévia de IAM	sem história de DCV
Dosagem dos lípidos		LDLc=183 mg/dl	LDLc=138 mg/dl	LDLc=150 mg/dl	LDLc=193 mg/dl	LDLc=150 mg/dl
Idade		35-70anos	21-75anos	31-75anos	45-64anos	45-73anos
Pacientes		4444	4159	9013	6595	6605
Duração		5,4 anos	5 anos	6,1 anos	4,9 anos	5,2 anos
Redução do colesterol LDL		35%	32%	25%	26%	25%
Redução relativa de risco	Evento coronariana maior	34%-p<0,05	24%-p<0,05	24%-p<0,05	31%-p<0,05	40%-p<0,05
	Morte coronariana	42%-p<0,05	NS-p>0,05	24%-p<0,05	NS-p>0,05	□
	Mortalidade total	30%	NS-p>0,05	22%-p<0,05	22%-p=0,051	□
NNT- número necessário para tratar	Prevenir um evento coronário maior	15	33	28	42	87
	Prevenir uma morte coronaria	29	NS-p>0,05	53	NS-p>0,05	-

Fonte: JAOA (The Journal of the American Osteopathic Association), supplement 3, vol 103 (7): July 2003

TABELA 4 – Estudos com estatina e seus efeitos adversos					
	WOSCOPS Plac/estatina	AFCAPS/texCAPS Placebo/estatina	4S Plac/estatina	CARE Plac/estatina	LIPID Plac/estatina
Enzimas hepáticas	20/26	11/18	24/20	73/66	86/95
Eventos adversos e descontinuo da droga	300/305	445/449	127/126	74/75	122/144
Câncer fatal e não-fatal	106/116	259/252	96/89	161/172	399/379
Morte por suicídio ou violência	6/5	3/1	7/6	4/8	11/6
Mortalidade não cardiovascular total	62/56	52/63	49/46	64/68	200/167

Fonte: JAOA (The Journal of the American Osteopathic Association), supplement 3, vol 103 (7): July 2003

TABELA 5 – Características dos estudos quanto a prevenção primária ou secundária		
Níveis de colesterol LDL em estudos clínicos-		
ESTUDO	DROGA	Colesterol LDL inicial
PREVENÇÃO PRIMÁRIA		
AFCAPS/TEXCAPS	LOVASTATINA	150mg/dl
WOSCOP	PRAVASTATINA	192mg/dl
LRC-CPPT	COLESTIRAMINA	216mg/dl
HHS	BENZAFIBRATO	200mg/dl
CARDS (PACIENTES COM DIABETES)	ATORVASTATINA	117mg/dl
PREVENÇÃO SECUNDÁRIA		
CARE	PRAVASTATINA	136mg/dl
LIPID	PRAVASTATINA	150mg/dl
4 S	SINVASTATINA	188mg/dl
TNT	ATORVASTATINA	152mg/dl
IDEAL	ATORVASTATINA	121mg/dl
ESTUDOS DE PREVENÇÃO MISTA		
ASCOT	ATORVASTATINA	132 mg/dl
OBS: Neste estudo havia 10.305 pacientes, que foram divididos em 2 grupos: atorvastatina 10mg/dia, e placebo, dentro desses tinham 1000 pacientes com história prévia de AVE/TIA, e doença arterial periférica em 514 pacientes.		
PROSPER	PRAVASTATINA	148mg/dl
ALLHAT	PRAVASTATINA	120 a 189-sem DAC >100 e de 100 a 129-com DAC
OBS: Neste estudo havia 10.350 pacientes, que foram divididos em 2 grupos: pravastatina 20 a 40 mg/dia, e placebo, dentro desses tinham 1475 pacientes com história prévia de doença coronariana		
HPS	SINVASTATINA	<100---100 a 129--- >130mg/dl

Fonte: JAOA (The Journal of the American Osteopathic Association), supplement 3, vol 103 (7): July 2003

TABELA 6 Consenso sobre Dislipidemia – NCEP-ATP I, II, e III

Consenso-Data	Fatores de risco	Nível de LDLc		Fatores de risco considerado
		Objetivo	Uso de droga	
NCEP-ATP I 1988	com DAC ou com >2 FR	<130	≥160	Sexo Masculino Hipertensão arterial Tabagismo Diabete Melito HDL < 35 Obesidade História Pessoal de DCV História de DAC prematura < 55 anos em Parentes de primeiro grau
	Sem DAC ou com <2FR	<160	≥190	
OBS: Opção de agrupar indivíduos em função de 2 ou mais fatores de risco e menos de 2 fatores de risco baseavam-se em grande parte nos achados de MRFIT; e a decisão de não considerar os indivíduos com DAC manifesta como um grupo de maior risco baseava-se na convicção vigente na época de que uma vez manifesta a doença, os níveis de colesterol já não influenciavam no curso da DAC.				
NCEP-ATP II 1993	DAC prévio	≤100	≥130	idade H>45 anos, M>55anos Tabagismo Hipertensão Arterial Diabetes Melito HDL < 35 História prematura de DAC familiares de primeiro grau (M < 55 e F <65) HDL > 60 como fator protetor
	Sem DAC e com ≥2FR	<130	≥160	
	Sem DAC e com <2FR	<160	≥190	
OBS: estudos observacionais posteriores mostraram que os pacientes com DAC são de mais alto risco, com maior rigor na terapia.				
NCEP-ATP III 2001	Com DAC ou Equivalente RA>20%	<100	≥130	Idade M≥55 H≥45 Tabagismo Hipertensão arterial HDL < 35 História prematura de DAC em familiares primeiro grau M<65 H<55 HDL>60 é fator de proteção
	2 ou mais FR			
	RA > 20%	<100	≥130	
	RA de 10 a 20%	<130	≥130	
	RA< 10%	<130	≥160	
	Com zero ou 1 FR	<160	≥190	

Fonte: Souza NRM, Matos MFD, Silva NAS. Fatores de risco cardiovascular: a complexa relação causal entre saúde e doença como base conceitual para intervenção e controle. Socerj 2003; 16: 167-182.

3.3.2 Estudos publicados de 2001 até a presente data, que modificaram o NCEP-ATP de 2001

A partir de 2001 até a presente data, foram publicados diversos estudos clínicos tais como *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT-LLT), *Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid – Lowering Arm* (ASCOT-LLA), *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER), *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVE-IT), *MIRACL*, *Heart Protection Study* (HPS), *Aggrastat to Zocor (A TO Z)*, *Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects* (ARBITER), *REVERSAL*, *ASTEROID*, *Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering* (IDEAL), *Treating to New Targets* (TNT), *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine* (SEARCH), que promoveram importantes modificações no manuseio das estatinas.

A partir desse momento será feita uma análise de cada um dos ensaios clínicos que usaram estatinas em baixa a moderada dose, e suas implicações e mudanças no manuseio das estatinas. (Grundy *et al*, 2004)

- *Heart Protection Study* (HPS) (HPS, 2002)

Foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado, publicado em 2002, que acompanhou 20.536 adultos, distribuídos entre 15.454 homens e 5.082 mulheres, com idade entre 40 anos a 80 anos, que estavam em alto risco para doença cardiovascular, e para serem elegíveis tinham que ter história pregressa de doença coronariana, doença arterial

obstrutiva periférica, doença cerebrovascular ou diabetes. Os pacientes eram randomicamente alocados para 40mg de sinvastatina ou placebo.

Basicamente quase todos tinham doença aterosclerótica coronariana (13.386 pacientes), doença arterial aterosclerótica periférica (2.701 pacientes), doença vascular encefálica (DVE) (1.820 pacientes) e 2.912 diabéticos, sem doença arterial aterosclerótica, portanto, considerados como prevenção primária.

Esses pacientes tinham um colesterol médio de 227mg/dl, colesterol LDL médio de 135mg/dl, alguns pacientes tinham um colesterol LDL superior a 116mg/dl (6.793 pacientes), e desses, 6.793 pacientes, 3.421 tinham um colesterol LDL menor que 100mg/dl.

A mortalidade total foi reduzida em 13% (HR= 0,87; IC 95%; 0,81 a 0,94; p= 0,0003), devido a redução da mortalidade coronariana em 18% (p= 0,0005), redução não significativa da mortalidade vascular não coronariana em 15% (p= 0,07), redução também não significativa da mortalidade não cardiovascular em 5% (HR= 0,05; IC 95%; 0,85 a 1,07; p= 0,4). Houve também uma redução de ¼ do IAM não-fatal e mortalidade coronariana (p< 0,0001), redução significativa do AVE fatal e não-fatal, e redução significativa da revascularização do miocárdio (p< 0,0001).

O mais notável desse estudo, que a redução do risco não foi influenciado pelos níveis basais pré-tratamento do colesterol LDL. Houve uma redução de risco significativo (p< 0,0001), nos pacientes com colesterol LDL pré-tratamento menor que 116mg/dl (6.793 pacientes), e entre esses pacientes encontravam-se 3.421 que tinham um colesterol LDL menor que 100mg/dl.

Conclusão: redução do colesterol com 40 mg de sinvastatina diariamente, reduziu substancialmente a taxa de eventos vasculares maiores em indivíduos de alto risco, independente de seu colesterol LDL pré-tratamento.

- *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)* (Shepherd *et al* 2002)

Esse foi um estudo randomizado em 5.804 pacientes, sendo 2.804 homens e 3.000 mulheres com idade de 70 anos a 82 anos. Os participantes do estudo apresentavam história pregressa de doença vascular aterosclerótica cerebral, coronariana ou periférica ou eram indivíduos de prevenção primária com 2 ou mais fatores de risco (tabagismo, hipertensão e diabetes), sendo considerados de alto risco. Esse grupo foi randomicamente alocado para pravastatina 40mg ou placebo. O desfecho primário composto (morte coronariana, IAM não-fatal) foram reduzidos em 15% – $p= 0,014$), eventos coronários maiores (IAM fatal e não-fatal) foi reduzido em 19% ($p= 0,0006$). Não observou-se redução de AVE, mas os acidentes isquêmicos cerebrais foram reduzidos em 25% ($p= 0,052$).

Novos casos de câncer inexplicavelmente aumentaram em 25% no grupo pravastatina ($p= 0,020$), mas esse achado contrasta com as metanálises sobre estatina cujo benefícios para os idosos foi comprovada num estudo.

- *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – Lipid Lowering Trial (ALLHAT, 2002)*

Esse estudo foi desenhado para avaliar as modalidades correntes no tratamento da hipertensão, em que teve um braço, que usou pravastatina versus placebo comparando o

tratamento usual com o tratamento pravastatina em 10.355 participantes, sendo 50% homens e 50% mulheres, com idade de 55 anos ou mais. Os participantes eram hipertensos, apresentando colesterol LDL de 120 mg/dl a 189mg/dl e mais um fator de risco para doença coronariana. O estudo durou 4,8 anos, e o grupo que tomava placebo versus pravastatina não era cegado (pacientes e médicos sabiam quem estava tomando placebo e pravastatina).

O desfecho primário (mortalidade total) foi similar nos dois grupos (RR= 0,99; IC 95%; 0,89 a 1,11; p= 0,88), e a redução de eventos coronários também não teve significância estatística (RR= 0,91; IC 95%; 0,79 a 1,04; p= 0,16).

Portanto, a pravastatina não reduziu significativamente a mortalidade total e os eventos coronários, quando comparados tratamento usual versus tratamento com pravastatina, em pacientes hipertensos sob controle e com elevação de colesterol LDL.

Os autores do estudo especularam que o fracasso em reduzir a mortalidade total e os eventos coronarianos em pacientes hipertensos tomando pravastatina, deve-se ao discreto declínio de colesterol LDL no grupo tratado em relação ao grupo placebo (redução de 9,6%) e também porque muitos pacientes hipertensos de alto risco do grupo placebo migraram para o grupo pravastatina.

- *Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)* (Sever *et al*; 2003)

Estudo que selecionou 19.342 pacientes hipertensos de 40 anos a 79 anos, com no mínimo três outros fatores de risco para doença cardiovascular. Desses pacientes

hipertensos, cerca de 10.305 (1.942 mulheres e 8.363 homens) foram randomicamente alocados para atorvastatina 10 mg e placebo.

O desfecho primário foi IAM não-fatal e mortalidade coronariana. O estudo tinha um planejamento de durar cinco anos, mas foi interrompido em 3,3 anos, pois a incidência de eventos coronários maiores (IAM não-fatal e mortalidade coronariana) foi reduzido em 26% (HR= 0,64; p= 0,0005). Também no grupo atorvastatina houve redução de 27% (p= 0,02) no AVE fatal e não-fatal, e uma redução não significativa de 13% (p= 0,16) na mortalidade total.

Esses resultados, com marcante benefício, fizeram o estudo terminar precocemente, levando os autores do estudo a concluir que a redução do colesterol LDL com atorvastatina tinha um poder marcante em reduzir risco para doença cardiovascular em pacientes com múltiplos fatores de risco e para doença cardiovascular.

- *Treating for New Target (TNT)* (LaRosa & TNT, 2005)

Estudo randomizado duplo-cego, controlado em 10.003 participantes, sendo 8.1091 homens e 1902 mulheres, com idade de 35 anos a 75 anos, que tiveram um evento coronariano (IAM passado, angina com comprovada isquemia e revascularização com *Coronary Artery by Bars Grafite* – CABG ou *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty* – PTCA). Os participantes foram randomicamente alocados para atorvastatina 10 mg e de 80mg.

O desfecho primário (mortalidade coronariana, IAM não-fatal, parada cardíaca ressuscitada, AVE fatal e não-fatal) foi reduzido em 22% (HR= 0,78; IC 95%;

0,69 a 0,89; $p < 0,001$). Houve redução de 20% não significativa da mortalidade coronariana (HR= 0,80; IC 95%; 0,61 a 1,03; $p = 0,09$), redução significativa de 22% do IAM não-fatal (HR= 0,78; IC 95%; 0,59 a 0,96; $p=0,02$), e redução não significativa de 4% na ressuscitação cardiovascular (HR= 0,96; IC 95%; 0,56 a 1,67; $p=89$), isto significa que há uma probabilidade de 56% de benefício com atorvastatina 10 mg na ressuscitação por parada cardíaca.

Houve, também, uma redução não significativa de mortalidade cardiovascular em 19% (OR=0,81; IC 95%; 0,64 a 1,08; $p = 0,08$), um excesso não significativo da mortalidade não cardiovascular em 25% (HR= 1,25; IC 95%; 0,99 a 1,57; $p=0,06$).

O estudo TNT mostrou um benefício importante na redução de um evento cardiovascular maior, ou seja, houve uma redução de 101 eventos cardiovasculares em alta dose (434 eventos cardiovasculares na atorvastatina 80 mg e 548 eventos na dose de 10mg).

O estudo ainda demonstrou uma redução da mortalidade cardiovascular, ou seja, 29 pacientes morrem a menos em alta dose de atorvastatina (126 pacientes morrem por doença cardiovascular com 80 mg e 155 morrem com 10 mg de atorvastatina) mas esse resultado foi completamente anulado por um excesso de mortalidade não cardiovascular em 31 pacientes ($p=0,06$ quase significativo), ou seja, a mortalidade total aumentou em 1%, significando que o desfecho mais importante, que é a morte, não diminuiu no grupo de alta dose.

Outros resultados negativos com alta dose de atorvastatina (80 mg) resultaram em: a) efeitos colaterais mais comuns como, diarreia, dor abdominal e mialgia; b) mais pacientes descontinuaram a medicação de 80 mg do que a de 10 mg, por efeitos colaterais

(efeitos adversos); c) a elevação das enzimas hepáticas foi 500% mais frequente na dose de 80 mg; d) nenhuma das duas dosagens elevaram o colesterol HDL.

- *Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL)* (Pedersen *et al* , 2005)

Estudo randomizado, controlado, aberto, em que Pedersen e cols (2005), partindo de sua experiência no estudo 4S, propuseram esse novo estudo, utilizando o dobro do número de participantes do 4S.

Assim, o estudo IDEAL utilizou cerca de 7 mil homens e 1.888 mulheres, com 80 anos de idade ou menos, que tiveram IAM prévio passado, randomicamente alocados para sinvastatina 20 mg (podendo ser titulada a 40 mg) e atorvastatina 80 mg.

O desfecho primário foi de eventos coronarianos maiores (morte coronariana, IAM não-fatal e parada cardíaca ressuscitada), com uma redução de risco de 11% (HR=0,89; IC 95%; 0,78 a 1,01; p= 0,07). Houve redução de IAM não-fatal, com significância estatística de 17% (HR= 0,83; IC 95%; 0,71 a 0,98; p= 0,02), redução dos eventos cardiovasculares maiores, com significância estatística de 13% (HR= 0,87; IC 95%; 0,77 a 0,98; p= 0,02), redução de qualquer evento coronariano em 16% (HR= 0,84; IC 95%; 0,76 a 0,91; p< 0,001), redução não significativa da mortalidade total de 2% (HR= 0,98; IC 95%; 0,85 a 1,13; p= 0,81).

Cabe atentar para o fato de que o estudo tinha poder estatístico de 90% para detectar uma redução do desfecho primário de 20%, porém só houve redução de 11%, pois o estudo, no seu início, foi desenhado para que houvesse uma redução adicional de colesterol LDL de 40 mg, ou se suas altas doses (80 mg de atorvastatina) versus baixa dose

de estatina (sinvastatina 20mg/40mg), no entanto só houve uma redução adicional de 23 mg.

Como é possível observar, uma redução não significativa de 11% nos desfechos primários, um aumento não significativo na mortalidade cardiovascular de 3% e uma redução não significativa de 2% na mortalidade total fizeram com que o estudo não mostrasse benefícios no uso de alta dose de atorvastatina, aliados à alta taxa de descontinuação da medicação por diarreia, dor abdominal e mialgia.

Mas também é possível observar benefícios no uso de atorvastatina em alta dose (80 mg), se forem utilizadas em eventos cardiovasculares maiores (eventos coronários maiores, mais AVE), que foi o desfecho primário no estudo TNT, nesse caso obtém-se uma redução significativa de 23% (HR= 0,87; IC 95%; 0,77 a 0,98; p= 0,02), mas ao usar o desfecho primário do estudo PROVE-IT, no estudo IDEAL, que foi morte coronariana, IAM não-fatal, ressuscitação por angina instável ou revascularização mais AVE, obtém-se uma redução significativa de 16% (HR= 0,84; IC 95%; 0,78 a 0,91; p< 0,001).

Como foi visto nesses dois últimos estudos, em que foram usadas altas doses, comparados com dose usual de estatina, não houve benefício na mortalidade cardiovascular ne mortalidade não cardiovascular (havendo até excesso de morte no estudo TNT), de mortalidade total, porém esses estudos mostraram redução significativa e, portanto, benefícios em relação a IAM não-fatal, à rehospitalização por angina ou revascularização e ao AVE, que são considerados eventos menores. Mas um consenso de especialistas chegou a conclusão de que, na época atual, com novas medicações e procedimentos cirúrgicos

(revascularização e angioplastia), muito pouco se pode acrescentar um termo de redução das mortalidades cardiovascular e total (eventos maiores).

3.3.3. Revisão dos estudos que utilizaram estatinas na fase aguda coronariana (MIRACL, A TO Z e PROVE-IT).

Os estudos de referência (4S, LIPID e CARE) sobre prevenção secundária, excluíaam os pacientes que estivessem na fase aguda do IAM ou AI, ou sejam, só eram elegíveis os pacientes de prevenção secundária e que apresentaram evento agudo num período anterior há, no mínimo, quatro meses ou seis meses.

- MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*) (Schwartz *et al*, 2001)

Primeiro estudo publicado em 2001, randomizado, duplo-cego, controlado, no qual estudaram-se 3.086 pacientes (1072 mulheres e 2.014 homens), com idade média de 65 anos, num período de 24 horas a 96 horas após a hospitalização por angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supra de ST.

Os pacientes foram randomicamente alocados para atorvastatina 80 mg e placebo e acompanhados por um período de quatro meses.

O desfecho primário (morte coronariana, IAM não-fatal, ressuscitação de parada cardíaca e reinternação hospitalar por isquemia sintomática) foi reduzido em 16% (RR= 0,84; IC 95%; 0,70 a 1,00; p= 0,048), entretanto não houve diferença significativa na morte coronariana, no IAM não-fatal e na ressuscitação, só havendo diferença com significância estatística na reinternação hospitalar por isquemia sintomática (RRR= 0,26; RR= 0,74; IC 95%; 0,57 a 0,95; p= 0,02).

Portanto, nesse estudo, o uso precoce de alta dose de atorvastatina (80 mg) reduziu apenas a isquemia sintomática recorrente, com necessidade de reinternação

hospitalar em pacientes com angina instável e IAM não supra. Outra particularidade do estudo MIRACL foi que os pacientes não necessitaram de revascularização durante o período de estudo.

No grupo placebo, o colesterol LDL médio foi de 135mg/dl e no grupo tratamento foi de 72 mg/dl, portanto o tratamento reduziu o colesterol LDL em 63mg/dl, assim como também houve redução da proteína C reativa (PTN-C reativa) em 34%, mostrando uma redução do processo inflamatório.

- *Aggrastat to Zocor (A TO Z)* (Lemos *et al*, 2004)

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado que utilizou 4.497 participantes (1.101 mulheres e 3.396 homens), com idade média de 61 anos (21 anos a 80 anos) e que estivessem na fase aguda da síndrome coronariana (precordialgia com duração maior que 10 minutos, associada a elevação da creatinoquinase – MB, ou troponina).

Os pacientes foram randomicamente alocados tanto para sinvastatina (40mg durante um mês, e logo após 80 mg de sinvastatina até o final), como para placebo (durante quatro meses, e logo após 20 mg de sinvastatina até o final). O estudo durou em média 24 meses.

Os pacientes em uso de placebo/sinvastatina 20 mg, tinham um colesterol LDL de 122 mg/dl em uso de placebo no primeiro mês, e de 77mg/dl em uso de sinvastatina 20 mg no oitavo mês, os pacientes em uso de sinvastatina 40 mg/80 mg, o colesterol LDL no primeiro mês estava em 68 mg/dl, e um colesterol LDL de 63 mg/dl no oitavo mês.

O desfecho primário composto (morte cardiovascular, IAM não-fatal, reinternação hospitalar por isquemia sintomática e AVE) foi reduzido em 11% (HR= 0,89; IC 95%; 0,76 a 1,04; p= 0,14), mortalidade cardiovascular foi reduzida em 25% (HR= 0,75; IC 95%; 0,57 a 1,00; p= 0,05), mas nenhuma diferença foi observada nos outros eventos isolados do desfecho primário.

Os autores concluíram que, mesmo sem significância estatística do desfecho primário, houve uma tendência na redução de eventos cardiovasculares.

Uma análise *post-hoc* do quarto mês até o final (24º mês) mostrou uma redução do desfecho primário de 25% (p= 0,02).

- *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT)* (Cannon *et al*, 2002)

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado, no qual foram estudados 4.162 pacientes na fase aguda da síndrome coronariana (IAM com supra ou sem supra, e com angina instável), população essa composta de 3.251 homens e 911 mulheres, com idade média de 58 anos.

Os pacientes foram randomicamente alocados para 40 mg de pravastatina versus 80 mg de atorvastatina. O colesterol LDL alcançado com pravastatina 40mg durante o estudo foi de 95 mg/dl e com a dose de 80mg de atorvastatina de 62 mg/dl, portanto, durante o estudo, houve uma redução de 33 mg/dl a mais do colesterol LDL a mais, quando se comparou alta dose versus dose usual.

A utilização de atorvastatina 80 mg comparada à pravastatina 40 mg reduziu o desfecho primário (morte por qualquer causa: (cardiovascular ou não cardiovascular), IAM não-fatal, angina instável, necessitando de reinternação hospitalar ou revascularização (PTCA ou safena/mamária) que fosse realizada 30 dias após a randomização e AVE) em 16% (RR=0,84, IC95%, 0,05 a 0,26, p=0,005); redução de 14% na necessidade de revascularização (RR= 0,86, p=0,04); redução da reinternação hospitalar por angina instável em 29% (RR=0,71, p=0,02); redução sem significância estatística da morte por qualquer causa em 28% (RR=0,78, p=0,07); redução sem significância da mortalidade coronariana em 18% (RR=0,82, p=0,06).

3.3.4. Análise conjunta dos três ensaios clínicos na fase aguda da síndrome coronariana. (PROVE-IT e MIRACL)

O estudo A to Z reduziu o desfecho primário (morte cardiovascular, IAM não-fatal, reinternação hospitalar por síndrome coronariana aguda e AVE) em 11% (HR=0,89, IC95% 0,76 a 1,04; P=0,14), sem significância estatística, associada a uma alta taxa de miopatia (nove pacientes apresentaram CPK > 10 UNL (*upper normal limit*) e três pacientes apresentaram rabdomiólise); portanto esse estudo falhou em mostrar eficácia e apresentou um alto índice de eventos adversos.

Os outros dois estudos mostraram eficácia e segurança. O MIRACL apresentou redução do desfecho primário (morte coronariana, IAM não-fatal, parada cardíaca ressuscitada e reinternação hospitalar por isquemia sintomática) em 16% com significância estatística (p = 0,048).

No PROVE-IT houve redução do desfecho primário (morte por qualquer causa, IAM não-fatal, angina instável necessitando de reinternação hospitalar ou revascularização PTCA ou safena/mamária e AVE) em 16% com significância estatística ($p=0,005$).

Ambos os estudos mostraram um rápido início do benefício. O estudo PROVE-IT durou dois anos, mostrando benefícios nos primeiros trinta dias, atingindo significância estatística a partir do sexto mês.

Como então explicar o fracasso do estudo A to Z?

Os autores desse estudo enfatizam que o número de eventos foi menor que o antecipado para o cálculo do poder estatístico, pois, no final do estudo, houve uma diferença do colesterol LDL de apenas 15mg entre o grupo sinvastatina 80mg (LDL = 80mg/dl) e o grupo sinvastatina 20mg (LDL = 65mg/dl), o que não foi suficiente para causar diferença significativa no número de eventos combinados do desfecho primário.

Mas se fizermos uma análise comparativa do quarto mês do estudo A to Z com o estudo MIRACL, que durou apenas quatro meses, veremos que ambos reduziram o colesterol LDL em 63mg/dl e, no entanto, apenas o estudo MIRACL mostrou uma redução do desfecho primário em 16%, com significância estatística ($p= 0,048$), enquanto o estudo A to Z não mostrou redução do desfecho primário (HR = 1, $p=1,0$), quando se comparou placebo e sinvastatina 80mg.

Agora, como se explicar esse fracasso no quarto mês do estudo A to Z quando comparado ao estudo MIRACL? Os autores propuseram que a grande maioria dos pacientes em ambos os grupos no estudo A to Z se submeteram a revascularização (PTCA ou safena/mamária), o que diminuiria em muito os eventos em ambos os grupos (placebo e

sinvastatina), não deixando que houvesse diferença suficiente no número de eventos que pudesse demonstrar significância estatística.

Entretanto, ao analisarmos o estudo PROVE-IT, vemos que esse usa estas mesmas terapias contemporâneas no estudo A to Z, associada a uma redução de apenas 33 mg/dl do colesterol LDL e, mesmo assim, obteve uma redução significativa do evento primário combinado de 16% ($p=0,005$).

Em uma análise conjunta dos três estudos vemos que os resultados na redução dos eventos primários não pode ser explicada pela redução do colesterol LDL; então que explicação seria possível?

As estatinas têm uma série de efeitos anti-inflamatórios chamados de efeitos pleiotróficos. O mais largamente estudado é a PCR e, nos dois estudos que compararam redução dos eventos primários (PROVE-IT e MIRACL), a redução da PCR entre os grupos foi de 34% no MIRACL, de 38% no PROVE-IT, enquanto que no estudo A to Z, no qual ocorreu uma redução não-significativa do desfecho primário, houve uma redução de apenas 16,5% .

Esses achados sugerem uma intrigante hipótese de que os efeitos benéficos de uma estatina a curto prazo são devidos ao seu efeito anti-inflamatório e que seu efeito a longo prazo é promover a redução do colesterol LDL, estabilizando, assim, a placa aterosclerótica.

Uma metanálise feita em 2006 por Briel e cols, na qual se analisaram diversos estudos, mas principalmente o MIRACL e o A to Z, chegou às seguintes conclusões: durante o primeiro mês do início do evento coronário agudo, houve uma redução (RRR) de

0,07 (7%) de morte, IAM e AVE no grupo em uso de estatina, quando comparado com placebo (RR = 0,93, IC 95% 0,80 a 1,09, p=0,39), com igual redução de 0,07 (7%) da morte, IAM e AVE no quarto mês (RR= 0,93, IC 95% 0,81 a 1,07, p= 0,30). Portanto, não houve redução do risco, com significância estatística, no uso de estatina na fase precoce de 1 (um) a 4 (quatro) meses do início da SCA. Após o quarto mês, houve redução da angina instável em 20% (RR= 0,80, IC 95% 0,64 a 1,00, p=0,05).

Esses estudos, principalmente o MIRACL e o A to Z, não diferem do estudo PROVE-IT, em que a curva de *Kaflan Méier* do desfecho primário composto começou a se divergir tão precocemente (trinta dias), mas que só atingiu significância estatística a partir do sexto mês. E ainda, o mais importante é que o estudo PROVE-IT não apresentava apenas como desfecho primário composto a mortalidade total, IAM e AVE, mas incluía também a angina instável recorrente, com necessidade de reinternação hospitalar e revascularização. Assim, se os desfechos fossem individualizados, a mortalidade total, IAM e AVE não possuiriam significância estatística, porém a angina instável recorrente e a revascularização foram os eventos mais frequentes e apresentaram significância estatística, caracterizando, pois, que esses dois eventos foram os responsáveis pelo resultado significativo do desfecho primário composto no estudo PROVE-IT.

Desse modo, o início precoce do uso da estatina (dias) na fase aguda da insuficiência coronariana parece reduzir a inflamação endotelial (estudos *in vitro* mostram que a estatina inibe a proliferação da célula muscular lisa e estimula a reendotelização e a revascularização proliferação do progenitor da célula endotelial na medula óssea) e esse efeito se traduz em redução da angina instável recorrente, diminuindo assim, a reinternação hospitalar e revascularização.

O efeito das estatinas é cumulativo, e nos estudos clínicos de referência, o uso de estatina nos pacientes com doença coronariana crônica mostrou benefícios após um a dois, e o seu uso precoce na SCA só reduz a angina instável recorrente e apenas a partir do sexto mês, com significância estatística.

Recentemente, foi publicado no *New England Journal* um estudo clínico de prevenção primária chamado JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) (Ridker *et al.*, 2008), um estudo randomizado, duplo cego, controlada que durou 1,9 anos, em que se usou 17.802 indivíduos aparentemente saudáveis – 6.801 mulheres e 11.000 homens com idade média de 50 anos para homens e 60 anos para mulheres, sem história pregressa de doença cardiovascular, colesterol LDL menor que 130 mg/dl (colesterol LDL médio de 108 mg/dl), mas com PCR acima 2 mg/L; foram excluídos as mulheres que faziam reposição hormonal, os indivíduos com disfunção hepática (*alaninoaminotransferase* - $ALT \geq 3$ vezes UNL), creatinoquinase (CK) > três vezes ULN, diabéticos, hipertensos sem controle, hipotireoidismo sem controle, e pessoas que pudessem estar com algum processo inflamatório. Os pacientes foram randomicamente alocados para rosuvastatina 20 mg/dia, e placebo.

O desfecho primário composto por IAM não-fatal, AVE não-fatal hospitalização por angina instável e necessidade de revascularização, ou morte cardiovascular confirmada; e esse desfecho primário composto teve uma redução relativa de risco de 44% (RRR=44%, RR=0,56; IC 95%, 0,46 a 0,69; $p < 0,00001$), IAM fatal e não-fatal teve uma redução de 54% (RRR=56%, RR=0,46; IC 95%, 0,30 a 0,70; $p=0,0002$), AVE foi reduzido em 48% (RR=0,52; IC 95%, 0,34 a 0,79; $p=0,002$),

IAM não-fatal, AVE não-fatal, e mortalidade cardiovascular foram reduzidos em 47% (RR=0,53; IC 95% 0,40 a 0,69; p<0,00001).

Os autores do estudo dizem que os indivíduos do estudo são de baixo risco para um evento cardiovascular (IAM fatal e não-fatal) pelo escore de risco de *Framingham-ERF*, porém em uma análise mais apurada vemos que mais de 1/3 dos indivíduos tinham síndrome metabólica, e cerca de 2/3 tinham dois ou mais fatores de risco para doença cardiovascular e portanto esses indivíduos seriam colocados em um risco cardiovascular num nível imediatamente superior ao basal, e como mais da metade desses indivíduos já tinham um risco basal superior a 10%, esses indivíduos estariam agora no nível de alto risco (> 20%), e moderadamente alto risco (10 a 20%). (Banzhoff & Sönnichsen, 2008)

Portanto apesar de esses indivíduos não terem tido doença cardiovascular, muito deles tinham dois ou mais fatores de risco, além de síndrome metabólica, um risco basal acima de 10%, e todos tinham PRC elevada, o que os tornam indivíduos de alto risco e moderado alto risco; e não como os autores referem como indivíduos de baixo risco. (Banzhoff & Sönnichsen, 2008)

Assim, pela última diretriz de 2004 do NCEP-ATP III, eles devem ter o seu colesterol LDL menor que 100 mg/dl, o que foi atingido pela rosuvastatina de 20 mg/dia, com uma redução relativa de risco de 44% do desfecho primário composto; porém o risco absoluto e a redução absoluta de risco muito baixo, o que deixa o estudo muito a desejar. (Banzhoff & Sönnichsen, 2008)

Outro aspecto importante é que os autores propõem que a dosagem da PCR poderia diferenciar os grupos de alto e baixo risco para eventos cardiovasculares, mas para isso seria necessário um estudo em que houvesse um grupo controle com PCR normal, mais

no estudo JUPITER ambos os grupos possuíam PTN C reativa elevada. (Banzhoff & Sönnichsen, 2008)

4 METODOLOGIA

4.1 Aspectos éticos e do desenvolvimento da pesquisa

A presente pesquisa iniciou-se em dezembro de 2007, sob a orientação do professor Dr. Luiz José Martins Romeo, tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Federal Fluminense (UFF).

O *Termo de consentimento informado, livre e esclarecido* (Anexo 1) foi assinado por todos os pacientes, após leitura, conforme orientações de procedimentos éticos para pesquisas genéticas, com ênfase nos consentimentos populacional e individual publicados em 2000 pela *Massachusetts Medical Society*, de autoria de Jeffrey R. Gulcher e Kári Stefánsson (2000), baseados na experiência islandesa com a de *CODE genetics* na criação do Banco de Dados de Assistência Médica Islandesa (IHD).

As palavras-chave utilizadas foram: estatinas – dislipidemia – prevenção primária – prevenção secundária.

4.2 Desenho do estudo

O estudo consistiu em uma pesquisa aberta – tanto para o paciente quanto para o pesquisador, posto que ambos sabiam o que estava sendo tomado –, quase experimental, ou seja, não-randomizada, prospectivo, aberto, com utilização de *cross-over*, sendo os pacientes os seus próprios controles.

4.3 Duração do estudo

O estudo realizou-se no período entre 22 de dezembro de 2007 e 22 de fevereiro de 2009, com duração total de catorze meses.

4.4 Local da pesquisa

A pesquisa foi realizada no ambulatório da Marinha do Brasil, na cidade do Rio de Janeiro.

O recrutamento dos pacientes foi feito a partir de atendimento ambulatorial, desde que preenchessem os critérios de inclusão.

4.5 População-amostra

A amostra consistiu em uma série de casos obtidos no ambulatório dos sargentos da Marinha, na cidade do Rio de Janeiro (RJ), e que foram acompanhados rotineiramente pelo pesquisador.

Foram incluídos 50 pacientes de ambos os sexos, com idades acima de 45 anos e de no máximo 86 anos, totalizando 21 homens e 29 mulheres. Todos eles tinham os níveis de colesterol LDL acima das metas recomendadas pela NCEP-ATP III (Grundy *et al.*, 2004; Ballantyne, 2005b), após terem sido submetidos a dieta otimizada para todo o grupo, associada a exercícios físicos e controle de peso.

Foram admitidos pacientes hipertensos e diabéticos, com ou sem DAC periférica, coronariana ou cerebral; obesos ou não, fumantes ou não, bem como aqueles com ou sem história de DAC em parentes de primeiro grau..

4.6 Critérios de inclusão

- pacientes de ambos os sexos
- homens (> 40 anos) e mulheres (> 50 anos), com idade limite de 85 anos
- assinar o *Termo de consentimento informado, livre e esclarecido* (ANEXO 1), em duas vias, para participar do estudo, após aprovação pela Comissão de Ética e Pesquisa Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense – UFF
- todos tinham os níveis de colesterol LDL acima das metas recomendadas pela NCEP-ATP III, mesmo após terem sido submetidos a dieta otimizada para todo o grupo, associada a exercícios físicos e controle de peso.
- pacientes hipertensos e diabéticos, com ou sem DAC periférica, coronariana ou cerebral; obesos ou não, fumantes ou não, bem como aqueles com ou sem história de DCA em parentes de primeiro grau.

4.7 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes com as seguintes características:

- disfunção hepática (elevação de ALT, AST e GGT)
- sinais de miopatia clínica e/ou laboratorial
- disfunção renal (uréia, creatinina e proteinúria de 24 horas)

4.8 Importância do tema

A relevância desta pesquisa está no fato de, no Brasil, existirem poucos estudos de avaliação das estatinas em nossa população, cujas características socioeconômicas,

étnicas e culturais são distintas das observadas nos demais países que, em geral, realizam tais pesquisas.

4.9 Justificativa da escolha do tema

Os pacientes de alto risco para eventos cardiovascular são candidatos a mudanças de hábitos de vida associadas a intervenção medicamentosa em seus fatores de risco principais. Nesse sentido, o NCEP tem sistematicamente diminuído os níveis de colesterol LDL em suas recomendações para redução da morbimortalidade cardiovascular. Para essa finalidade, existem diversas estatinas disponíveis com poder suficiente para baixar o colesterol LDL para os níveis recomendados.

Todavia, quando se fala em estatinas, o que se observa é que, desde a descoberta da primeira delas, a lovastatina, em 1978, seguida da sinvastatina e da pravastatina – estatinas de baixa e média potências –, associadas a uma baixa adesão do paciente em tomar a medicação, as metas da NCEP-ATPIII nunca foram atingidas.

A partir de 2004, com as novas metas mais rigorosas do NCEP-ATP III (Grundy *et al.*, 2004), existe a expectativa de que elas dificilmente sejam atingidas, a não ser que as novas estatinas atuais (rosuvastatinas e a associação da sinvastatina + ezetimiba) tenham potência suficiente para reduzir o colesterol LDL em 30% a 40%, ou mesmo 50% de redução, conforme as novas diretrizes já citadas. .

Neste estudo, os pacientes selecionados foram de alto e altíssimo risco, devendo, portanto, ter seu colesterol LDL reduzido em 50% ou mais, o que torna a pesquisa muito importante para a sociedade médica. (Ballantyne, 2005a; IV DBD, 2007)

Levando-se, pois, em conta tais considerações, decidimos comparar duas estatinas já aprovadas pela legislação brasileira e que são comumente utilizadas: a sinvastatina, droga de domínio público, associada à ezetimiba, e a rosuvastatina, para observar, durante um período de catorze meses, a capacidade de redução dos níveis de colesterol LDL aos níveis recomendados pela NCEP, nos pacientes de alto e altíssimo risco absoluto de DAC.

4.9.1 Justificativa da escolha da população

A presente amostra populacional foi escolhida devido ao fato de apresentar maior benefício na redução dos eventos clínicos com o correto controle dos fatores de risco, e uso de estatinas potentes que consigam reduzir o colesterol LDL em 30 a 40% do seu nível basal.

4.10 Limitações do estudo

- Pequeno tamanho da amostra
- Característica peculiar da população-amostra, o que limita a extrapolação dos dados (validação externa)
- O próprio tipo de estudo (antes e depois), porque o tempo decorrido entre as análises provocou alteração de variáveis, como, por exemplo, o peso.
- Não ter sido feita a locação aleatória dos pacientes nos grupos (problema com validação interna)
- A metodologia estatística foi utilizada apesar da pequena amostra populacional, o que pode ter levado a sérios erros de análise. Em consequência disso, adotou-se a

análise estatística conservadora, que não tenha como pressuposto a distribuição normal das variáveis.

- Por não haver o grupo controle, as aferições posteriores da melhora laboratorial do colesterol LDL, poderiam, por razões puramente estatísticas, de regressão dos valores à média, sem necessariamente representar um efeito verdadeiro da intervenção naquele indivíduo. Ou seja, um estudo não-controlado pode ser difícil implicar ao tratamento os efeitos observados.
- Tempo de acompanhamento foi curto para observação da segurança das drogas em uso, embora esse não fosse o objetivo do estudo.

4.11 Fases do estudo

Neste estudo, foram avaliados 50 pacientes, distribuídos em duas categorias de risco: altíssimo risco e alto risco, ambos com risco absoluto de DAC>20%. Esses pacientes tinham em comum a meta de obter um colesterol LDL \leq 70 mg/dl, se em altíssimo risco, ou um colesterol LDL \leq 100 mg/dl, se em alto risco.

Foram criados dois grupos de pacientes: grupo A e grupo B, sendo que um deles usou sinvastatina 10 mg + ezetimiba 20 mg, e o outro, rosuvastatina 10 mg.

Foi um estudo quase experimental, tipo antes e depois, não-randomizado, tendo com utilização de um *cross-over*, a partir do qual os pacientes do grupo A passaram para o grupo B, vice-versa. (Medronho, 2006)

As drogas não foram tituladas, tendo sido usadas nas mesmas que os trabalhos (*trials*) internacionais (4S, 1994; JUPITER, 2008) referiam boa ação para reduzir os níveis de colesterol aos recomendados pela NCEP- AIII de 2004 (Grundy *et al.*, 2004):

Droga A: sinvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg.

Droga B: rosuvastatina 10 mg

Quanto à segurança, foi considerado que, se houvesse quaisquer das alterações abaixo mencionadas, a droga seria suspensa:

- Pacientes com mialgia leve e tolerável, sem elevação da CPK, continuariam a usar a estatina, a não ser que o sintoma se agravasse e afetasse a qualidade de vida do paciente. Neste caso, a medicação seria retirada, porém pouco e com recuperação imediata.
- Pacientes com sintomas musculares leves e elevação discreta da CPK (até três vezes o normal) e creatinina normal, poderiam continuar usando a estatina, mas com monitoramento mais rigoroso.
- Pacientes que desenvolvessem sintomas musculares intoleráveis com o uso de estatina, com CPK normal ou não, a estatina seria descontinuada.
- Pacientes com CPK acima de três vezes o normal e mialgia (miosite) teriam suas medicações suspensas.
- Pacientes com CPK igual ou superior a dez vezes o normal, sintomáticos ou não, teriam sua medicação suspensa.
- Pacientes com CPK de três a dez vezes o normal, porém totalmente assintomáticos, e com creatinina normal, continuariam a fazer uso da estatina, porém seriam acompanhados quinzenalmente, mantendo contato contínuo com o médico para qualquer mudança do quadro (sintoma ou elevação da CPK acima do nível inicial). Caso houvesse sintomas ou elevação da CPK acima do nível inicial, a estatina seria suspensa
- Pacientes com sintomas musculares leves e elevação discreta da CPK (até três vezes o normal) e creatinina normal, poderiam continuar usando a estatina, mas com monitoramento mais rigoroso. (Thompson *et al*, 2006)

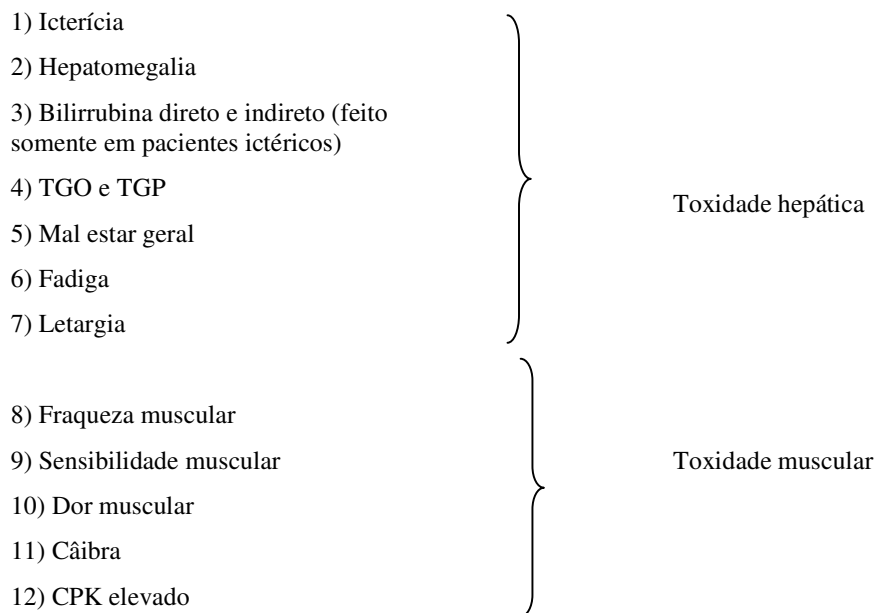


FIGURA 1 – Segurança do paciente

FONTE: Sinais e sintomas descritos no Am J of Cardiology 2006;97-Suppl 77c81

4.11.1 Acompanhamento dos pacientes

Os pacientes fizeram a dosagem de glicemia em jejum, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL (feito por dosagem direta), triglicerídios e também dos níveis de AST, ALT, GGT e CPK total, para observar alguma toxicidade hepática ou muscular; tendo sido obtida uma história minuciosa no sentido de detectar alguma anormalidade hepática ou muscular

Na primeira visita, os pacientes não faziam uso de nenhuma estatina (“virgens” de tratamento com estatinas), e uma vez satisfeitos os critérios de inclusão e exclusão, foram encaminhados para dosagem lipídica, para que pudessem entrar no estudo. Nesse mesmo dia, efetuava-se o preenchimento dos questionários (ANEXOS 2 e 3).

Após um período de seis meses de uso de medicação, os dois grupos deste estudo foram encaminhados para exame de sangue (dosagem dos lipídios, das enzimas

hepática e muscular, e da creatinina), colhido na quarta e na oitava semana; depois, no quarto mês e, finalmente, no sexto mês.

Em seguida, de acordo com as condutas adotadas pelo *TNT Investigators* (LaRosa *et al.*, 2005), todos os pacientes permaneceram oito semanas sem medicação (*wash out* de acordo com o ensaio clínico mais importante: o *TNT trial*), para, logo em seguida, começar a usar o outro medicamento, ou seja, os pacientes do grupo que estavam tomando sinvastatina 10 mg + ezetimiba 20mg, no sexto mês começaram a tomar a rosuvastatina, vice-versa (*cross-over*).

No período após o *cross-over*, também foram dosados os lipídios e as enzimas hepática e muscular, na quarta e oitava semanas. Em seguida, no quarto e sexto meses, quando, então, foi concluído o presente estudo.

Na fig. 1 está a distribuição dos pacientes nos dois diferentes grupos.

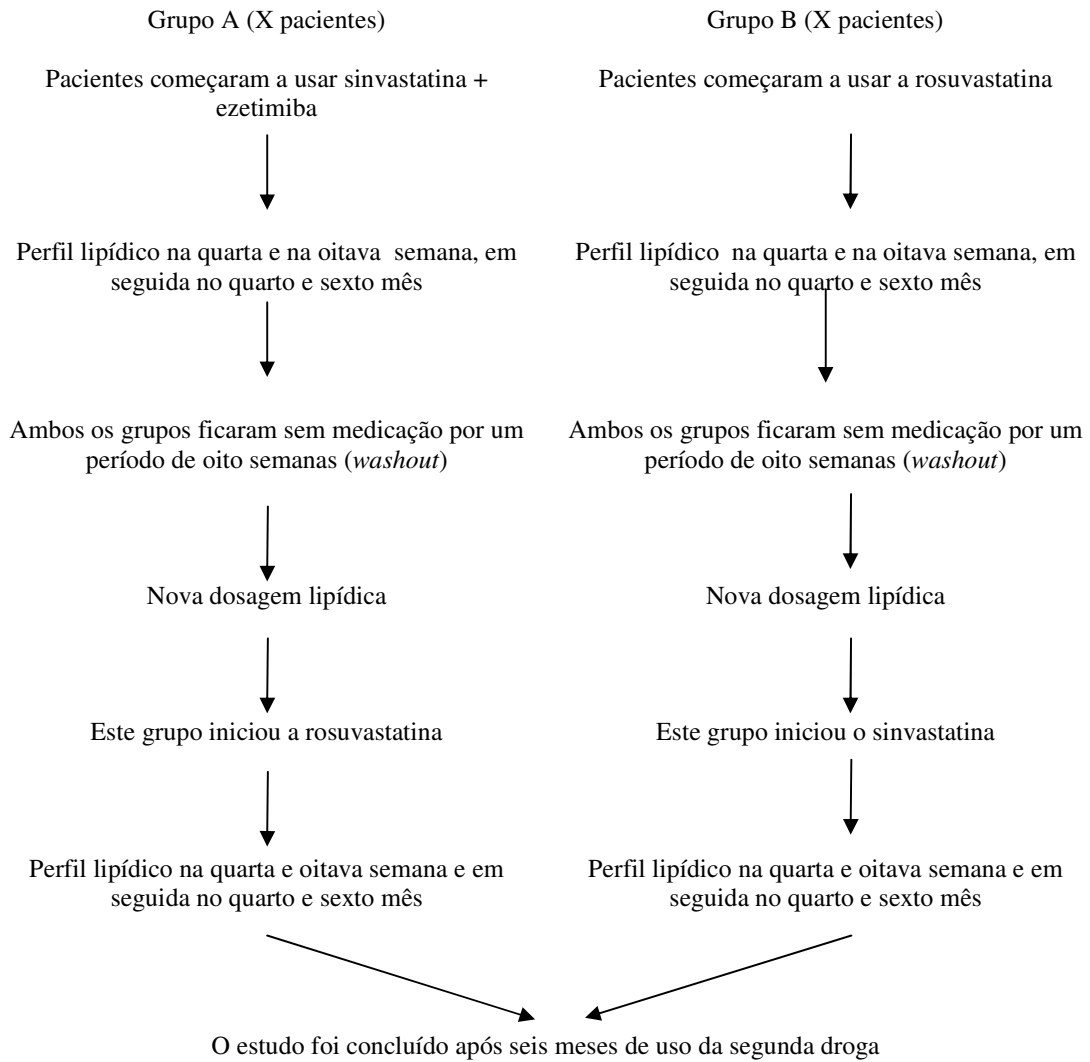


FIGURA 1 – Esquema geral de distribuição e acompanhamento dos pacientes.

FONTE: A ilustração é de autoria do próprio mestrando.

4.12 Critérios de interrupção

Por solicitação do paciente, a qualquer momento do estudo. Nesta pesquisa, porém, não foi registrada nenhuma interrupção.

4.13 Variáveis analisadas

- Variáveis antropométricas e de identificação

- ✓ Idade: contínua e categorizada
- ✓ Sexo

- Dados socioeconômicos

- ✓ nível de escolaridade
- ✓ renda familiar

- Hábitos do paciente

- ✓ tabagismo
- ✓ atividade física
- ✓ uso de álcool/etilismo
- ✓ uso de drogas

- Variáveis clínicas e laboratoriais

- ✓ pressão sistólica e diastólica
- ✓ glicemia de jejum
- ✓ CK-MB
- ✓ hemoglobina (Hb)
- ✓ triglicerídios (TG)

- ✓ colesterol total (CT)
- ✓ colesterol HDL
- ✓ creatinina

- Variáveis de diagnóstico

- ✓ diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica
- ✓ diagnóstico de diabetes melito
- ✓ diagnósticos de distúrbios dos lipídios
 - a) diagnóstico de hipercolesterolemia
 - b) diagnóstico de hipertrigliceridemia
 - c) diagnóstico de colesterol HDL baixo

As variáveis sexo e idade foram importantes para definir se a estatina é efetiva para homem e mulher e tanto para jovens quanto adultos e mais velhos. As variáveis hipertensão arterial, coronariopatia e acidente vascular encefálico, assim como doença vascular periférica são importantes, pois colocam os pacientes em alto e altíssimo risco, o que justifica o uso de estatina. Portanto, em resumo, as variáveis analisadas foram: sexo, idade, nível educacional, profissão, estado civil, religião, diabetes, história familiar de coronariopatia e AVE, HAS e de coronariopatia vascular periférica, bem como colesterol, HDL colesterol, triglicerídeos, creatinina, glicose CPK e ALT. (Ballantyne, 2005a)

4.14 Definição das variáveis analisadas

- **Eventos cardiovasculares**

Identificação de condições clínicas ateroscleróticas e fatores de risco que conferem ao paciente risco absoluto de um evento (infarto agudo do miocárdio fatal e não-fatal / DAC) em dez anos. (Ballantyne, 2005a; IV DBD, 2007)

Altíssimo risco → DAC associada ao diabetes e/ou à síndrome metabólica, ou à Hipertensão refratária, ou a fumante pesado, ou à síndrome coronariana aguda.

Alto risco → doença aterosclerótica coronária (DAC), equivalente de DAC (doença aterosclerótica carotídea sintomática, doença arterial aterosclerótica periférica, ou aneurisma de aorta abdominal) e diabetes.

Moderado alto risco → dois ou + fatores de risco que conferem um risco absoluto de 10 a 20% de DAC em 10 anos.

Moderado risco → dois ou + fatores de risco que conferem um risco absoluto de DAC menor que 10% em 10 anos.

Baixo risco → zero ou um fator de risco que confere um risco absoluto de DAC menor que 10% em 10 anos. (Ballantyne, 2005a; Denke, 2005; IV DBD, 2007)

- **Fatores de risco e fator prognóstico**

Fator de risco é um elemento que aumenta a probabilidade de uma doença surgir, devendo ter causalidade estabelecida com a doença de estudo, enquanto o fator prognóstico é um agente que agrava uma doença já manifestada.

Os fatores de risco podem ser modificáveis (estilo de vida: alimentação, tabagismo, etilismo, sedentarismo, obesidade, hipertensão arterial, sedentarismo etc.) ou não-modificáveis (sexo, idade, genética etc.) (Ballantyne, 2005a; Spirduso, 2002)

- **Estilo de vida**

- ✓ Alimentação

A alimentação deve ser saudável, ou seja, comer bem e de forma equilibrada, para que tanto crianças quanto adultos mantenham o peso ideal e possam desenvolver-se física e intelectualmente, dependendo do hábito alimentar.

Adicionalmente, a alimentação saudável envolve a escolha de alimentos não só visando a manutenção do peso ideal, mas também para garantir uma saúde plena. As dietas são rotinas alimentares que buscam atingir um determinado objetivo, e nem sempre vão atender ao conceito de alimentação saudável. Por exemplo, dietas restritivas como a dieta do Dr. Atkins não preenchem os critérios de alimentação saudável, visto que aumentam os riscos de câncer de intestino e doenças cardiovasculares.

As orientações das pirâmides alimentares, esquemas gráficos que distribuem os vários tipos de alimento e as quantidades em que cada um deve ser ingerido nas refeições diárias, podem ajudar em alcançar uma alimentação saudável e evitar disfunções alimentares.

Complementação ou suplementação de vitaminas podem ser necessárias para que uma dieta seja realmente saudável, segundo estudos e consensos de especialistas.

A pirâmide dos alimentos tem sete grupos de alimentos com dimensões diferentes, representando a proporção do peso que, cada um deles, devia ter na nossa alimentação diária.

Muitos alimentos são utilizados na prevenção de doenças específicas ou para melhorar aspectos da saúde, sendo considerados alimentos funcionais. Alimentação de ácido graxo saturado e colesterol, ou seja, aquele que é uma das maiores causas de doença cardiovascular aterosclerótica, ou seja, carne de origem animal, leite integral, frutos do mar, miúdos, pele de aves.

- **Tabagismo**

O tabagismo é uma toxicomania caracterizada pela dependência física e psicológica do consumo de nicotina, substância presente no tabaco.

Para análise desta variável os pacientes foram enquadrados em uma das seguintes categorias: (1) tabagistas atuais e tabagistas eventuais: aqueles que utilizaram tabaco durante os últimos seis meses ininterruptamente, e aqueles que fumam menos de um cigarro por dia, tendo sido registrado o número de cigarros/semana; (2) ex-tabagistas: aqueles que pararam de fumar há mais de seis meses; (3) não-tabagistas: aqueles que nunca fumaram ou que fumaram menos de cinco cigarros por menos de um ano, e aqueles classificados como fumantes passivos, ou seja, que convivem com tabagistas em ambiente fechado de trabalho, lazer ou doméstico. (Silveira, 2003)

- **Etilismo**

O alcoolismo é geralmente definido como o consumo consistente e excessivo e/ou a preocupação com bebidas alcoólicas, a ponto desse comportamento intervir com a vida pessoal, familiar, social ou profissional da pessoa. O alcoolismo pode potencialmente resultar em condições (doenças) psicológicas e fisiológicas, assim como, por fim, na morte. O alcoolismo é um dos problemas mundiais de uso de drogas que mais trazem custos. Com exceção do tabagismo, o alcoolismo é mais custoso para os países do que todos os problemas de consumo de droga combinados.

Apesar do abuso do álcool ser um pré-requisito para o que é definido como alcoolismo, o mecanismo biológico do alcoolismo ainda é incerto. Para a maioria das pessoas, o consumo de álcool gera pouco ou nenhum risco de se tornar um vício. Outros fatores geralmente contribuem para que o uso de álcool se transforme em alcoolismo. Esses fatores podem incluir o ambiente social em que a pessoa vive a saúde emocional e a predisposição genética. (Jorge, 2007; Wikipédia, 2008)

- **Sedentarismo**

Sedentarismo é definido como a falta e/ou ausência e/ou diminuição de atividades físicas ou esportivas. Considerado como a doença do século, está associada ao comportamento cotidiano decorrente dos confortos da vida moderna. Pessoas com poucas atividades físicas e que perdem poucas calorias durante a semana são consideradas sedentárias ou com hábitos sedentários.

Consequências para a saúde - uma vida sedentária é caracterizada pela ausência de atividades físicas podem provocar um processo de regressão funcional, perda de

flexibilidade articular, além de comprometer o funcionamento de vários órgãos, distinguindo-se um fenômeno associado à hipotrofia de fibras musculares, além de ser a principal causa do aumento da ocorrência de várias doenças, como hipertensão arterial, diabetes, obesidade, aumento do colesterol e infarto do miocárdio, além de atuar direta ou indiretamente na causa de morte súbita. (Thompson *et al*, 2007; Vancea *et al*, 2009)

Existem diversas sugestões para os indivíduos sedentários poderem adotar uma mudança de estilo de vida, de acordo com as possibilidades ou conveniências de cada um:

A prática de atividades físicas, esportivas: caminhar, correr, pedalar, nadar, praticar ginástica, exercícios com pesos, jogar bola são algumas propostas válidas para se combater o sedentarismo e melhorar a qualidade de vida. (Thompson *et al*, 2007)

É recomendada também a consulta a um médico para a orientação das melhores atividades físicas já que não são recomendadas as mesmas atividades para todas as pessoas. São considerados problemas como hipertensão arterial, dores nas articulações (joelhos, calcanhares) e esforço físico excessivo de modo a não prejudicar a postura e a coluna vertebral. (Pederson & Saltin, 2006)

Exercício físico e abolição do sedentarismo – sabemos que o exercício físico e a eliminação do sedentarismo constituem as mais importantes atitudes para prevenção primária e secundária da aterosclerose. (Spirduso, 2002)

Com o avanço tecnológico a vida moderna cada vez mais favorece o sedentarismo. Elevadores em vez de escadas, controles remotos e outras facilidades fazem com que o homem se esforce menos para desenvolver certas atividades diárias. Acrescido à aversão, falta de tempo ou de disposição de algumas pessoas à prática regular de exercícios

físicos o sedentarismo surge como um dos agentes propiciadores de várias condições clínicas. (Carmo, 1995; Spirduso, 2002)

- **Atividade física**

Para análise desta variável os pacientes foram enquadrados em uma das seguintes categorias:

(1) sedentários: aqueles que relatavam ausência de atividade física aeróbica ou atividade física com frequência irregular ou menor do que três vezes na semana;

(2) ativos: aqueles que relatavam prática de atividade física aeróbica regular, com duração ≥ 30 minutos, por pelo menos três vezes na semana. (Pederson & Saltin, 2006)

- **Hipertensão arterial**

Classificação da pressão arterial (>18 anos) e as recomendações para seguimento com prazos máximos, modificados de acordo com a condição clínica do paciente, utilizando os critérios da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). (V DBHA 2006, Guidelines, 2007).

PA ótima → menor que 120 mmHg para sistólica e menor que 80 mmHg para diastólica

PA normal → menor que 130mmHg para sistólica e menor que 85 mmHg para diastólica.

PA limítrofe → sistólica entre 130mmHg e 139mmHg e diastólica entre 85 mmHg e 89 mmHg

A hipertensão apresenta três diferentes estágios (fig.2)

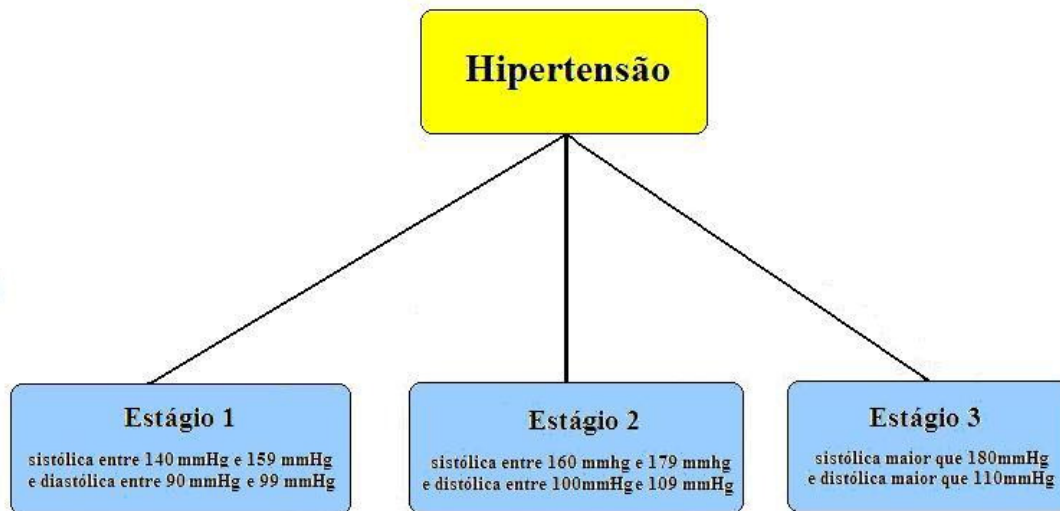


FIGURA 2 - Estágios da hipertensão

Considera-se hipertensão sistólica isolada quando a pressão sistólica for maior que 140 mmHg e a diastólica menor que 90 mmHg.

Obs. – Quando a sistólica e a diastólica estão em categorias diferentes, classificar pela maior. (IV DBD, 2007)

• **Preparo do paciente para aferição da pressão arterial**

- ✓ explicar o procedimento ao paciente
- ✓ repouso de pelo menos 5 minutos em ambiente calmo
- ✓ evitar bexiga cheia
- ✓ não praticar exercícios físicos 60 minutos a 90 minutos antes
- ✓ não ingerir bebidas alcoólicas, café, chá, mate e não fumar 30 minutos antes
- ✓ manter as pernas descruzadas, pés apoiados no chão dorso recostado na cadeira
- ✓ remover roupas do braço onde o manguito será colocado

- ✓ posicionar o braço na altura do coração
- ✓ solicitar para que o paciente não fale durante a verificação
- Como medir a pressão arterial:
 - ✓ medir a circunferência do braço do paciente
 - ✓ selecionar o manguito do tamanho adequado ao braço
 - ✓ colocar o manguito sem deixar folgas, cerca de 2 a 3 cm acima da fossa cubital
 - ✓ centralizar o meio da parte compressiva do manguito sobre a artéria braquial
 - ✓ estimar o nível da pressão sistólica (palpar o pulso radial e inflar o manguito até o seu desaparecimento, desinflar rapidamente e aguardar 1 minuto antes da medida)
 - ✓ palpar a artéria braquial na fossa cubital e colocar a campânula do estetoscópio sem compressão excessiva
 - ✓ inflar rapidamente até ultrapassar 20mmHg a 30 mmHg o nível estimado da pressão sistólica
 - ✓ proceder a deflação lentamente (velocidade de 2mmHg a 4 mmHg por segundo)
 - ✓ determinar a pressão sistólica na ausculta do primeiro som (fase 1 de Korotkoff), que é um som fraco seguido de batidas regulares, e após aumentar ligeiramente a velocidade de deflação.
 - ✓ determinar a pressão diastólica no desaparecimento do som (fase V de Korotkoff)
 - ✓ auscultar 20 mmHg a 30 mmHg abaixo do ultimo do ultimo som
 - ✓ esperar dois minutos a três minutos antes de verificar a pressão arterial novamente.
(Brown, 2004; Dahlöf, 2004)

- **Diabetes melito**

O diabetes melito é classificado em dois tipos: o do tipo I, causado pela destruição das células do pâncreas e pela conseqüente interrupção na produção de insulina, e o do tipo 2, que ocorre quando o organismo produz insulina insuficiente ou insulina defeituosa para a quantidade de glicose consumida. (IV DBD, 2007; Bianchi *et al.*, 2008; ADA, 2008)

- ✓ Sintoma de diabetes mais glicemia plasmática casual ≥ 200 mg/dl. Glicemia plasmática casual é definida como glicemia obtida a qualquer hora do dia, independente da última alimentação. Sintomas clássicos de diabetes são poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicável.
- ✓ Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl associado a sintomas (vide acima sintomas).
Obs. - Glicemia plasmática casual ≥ 200 mg/dl, e/ou glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl

Sem sintomas clássicos, o exame de glicemia de jejum deve ser repetido. Se novamente estiver acima de 126 mg/dl estará firmado o diagnóstico de diabetes.

- ✓ O teste de tolerância oral à glicose duas horas após for superior a 200 mg/dl. ((IV DBD, 2007; Bianchi *et al.*, 2008)

- **Diagnóstico de diabetes melito**

O diagnóstico de diabetes melito foi definido em pacientes que apresentavam glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl ou uso prévio de hipoglicemiante oral ou insulina.

- **Diagnóstico de distúrbios dos lipídios**

Diagnóstico de hipercolesterolemia: colesterol total ≥ 200 mg/dl;

Diagnóstico de hipertrigliceridemia: triglicéridios ≥ 150 mg/dl;

Diagnóstico de colesterol HDL baixo: col. HDL < 40 mg/dl (Calle, 1999).

O diagnóstico de dislipidemia foi classificado e considerado se o paciente apresentasse, nos exames realizados na internação hospitalar, colesterol ≥ 200 ou LDL ≥ 130 ou TG ≥ 150 ou tivesse história de dislipidemia prévia.

- Variável idoso - mulheres acima de 65 anos e homens acima de 55 anos
- Variável $\Delta 1$ do colesterol LDL – percentual de queda do colesterol LDLc na primeira medida laboratorial LDLc basal - LDLc na primeira medida x 100 LDLc basal
- Variável $\Delta 2$ do LDLc - percentual de queda do LDLc na última medida laboratorial LDLc basal - LDLc na última medida x 100 LDLc basal
- Variável Δ do HDLc - percentual de aumento do HDL durante o estudo HDLc final – HDL basal x 100 HDL basal
- Variável Δ dos triglicéridios – percentual de queda dos triglicéridios durante o estudo TG basal – TG final x 100 TG basal

4.15 Conduas terapêuticas: protocolo

No quadro 1 estão as definições de risco adotadas, tendo como parâmetros as tabelas de risco do estudo realizado na cidade Framingham (ANEXO 4), que foram usadas para definir o risco de o paciente ter um evento cardiovascular em dez anos e, por meio

desses dados, separar os pacientes de alto e altíssimo riscos, que foram os que participaram do presente estudo. (IV DBD, 2007); Bianchi *et al.*, 2008)

RECOMENDAÇÃO DA NCEP-ATPIII após 2004		
Categoria de risco	Adicionar estatina e MEV	Meta do Colesterol LDL
Altíssimo risco (>20) Pacientes c/ DAC, associado a diabetes e/ou SCA e/ou tabagista pesado e/ou hipertensão severa.	LDL \leq 100mg	LDL < 70 mg
Alto risco (>20%)	LDL \geq 100 mg	LDL < 100 mg
Moderado alto risco (10 a 20 %)	LDL \geq 130 mg Opcional usar droga em pacientes com o LDL entre 100 e 130 mg	LDL < 130 mg LDL < 100mg
Moderado risco (<10 %)	LDL > 160 mg	LDL < 130mg
Baixo risco (<10%)	LDL > 190 mg Opcional usar droga em LDL entre 160mg a 190 mg	LDL < 160mg LDL < 160mg

- **Não-farmacológica**

- ✓ Terapia nutricional da hipercolesterolemia

Os conteúdos alimentares de gordura saturada e de colesterol influenciam diferentemente os níveis lipídicos plasmáticos, em especial a colesterolemia. A maioria da população absorve cerca de 50% da gordura ingerida, porém uma alimentação muito gordurosa também eleva a colesterolemia. Para reduzir a ingestão de colesterol, deve-se diminuir o consumo de alimentos e de origem animal, em especial vísceras, leite integral, embutidos, pele de aves e frutos do mar (camarão, ostra, marisco, polvo, lagosta).

Além disso, para reduzir a ingestão de gordura saturada restringir o consumo de carnes gordurosas, leite e derivados, leite de coco e óleos como o de dendê. Os ácidos graxos insaturados, como o ômega 3, o ômega 6, o ômega 9, devem substituir em parte os ácidos graxos saturados, pois reduzem os triglicerídios, diminuem a viscosidade sanguínea, propiciando maior relaxamento do endotélio possuindo também efeitos antiarrítmicos, recomenda-se, porém, que não sejam usados em excesso, pois favorecem oxidação lipídica e reduzem o colesterol HDL.

As fibras devem também ser usadas, tanto as solúveis como as insolúveis, pois diminuem a absorção do colesterol. Indicam-se ainda os fitoteróis, porque seduzem os níveis de colesterol, e os flavanóides, que diminuem a oxidação do colesterol LDL. (Cater *et al.*, 2005; Bergmann *et al.*, 2005; IV DBD, 2007; Bianchi *et al.*, 2008)

Atividade física – atividade física aeróbica reduz os níveis de TG, aumenta o colesterol HDL, também melhoram o relaxamento induzido pelo endotélio, porém não modifica o colesterol LDL.

Cessação do tabagismo – a cessação do tabagismo constitui uma medida fundamental e prioritária nas prevenções primária e secundária da aterosclerose. (IV DBD, 2007; Bianchi *et al*, 2008)

- **Farmacológicas**

Os medicamentos que reduzem o colesterol são as estatinas, que podem ser administradas em associação com ezetimiba, colestiramina e, eventualmente, com fibratos ou ácidos nicotínicos. ((IV DBD, 2007; Bianchi *et al*, 2008)

- **Adesão ao tratamento**

A adesão ao tratamento deve-se, em geral, à relação médico-paciente, ao custo e à efetividade da medicação, bem como ao fato de não causar efeitos colaterais.

As estatinas, por exemplo, podem causar efeitos colaterais, tais como causar icterícia, letargia (mal-estar, fraqueza muscular, sensibilidade muscular, câibras), dores abdominais, hepatomegalia, elevação das transaminases e CPK total. (Cohen *et al*. 2006) (Thompson *et al.*, 2006), cujas definições estão relacionadas abaixo:

- **Icterícia**

Definida como observação pelo médico de coloração amarelada nas escleras e na pele dos pacientes quando do exame físico e também pela dosagem de bilirrubina sanguínea Obs. - A dosagem da bilirrubina será feita em todos pacientes em uso de estatina e que tiverem pele e esclerótica amareladas. (Cohen *et al*, 2006)

Icterícia é a deposição de bilirrubina na pele e esclerótica, devido a aumento de produção de bilirrubinas (como nas hemólises), falha de metabolização (doenças próprias do parênquima hepático) ou falhas de excreção (obstrução mecânica das vias biliares). A icterícia é a coloração amarelada da pele e das escleras (branco dos olhos) causada por concentrações anormalmente elevadas da bilirrubina (pigmento biliar) no sangue.

- **Hepatomegalia**

Através do exame clínico, avalia-se o tamanho do fígado palpando-o através da parede abdominal durante o exame físico sendo apalpado até dois dedos abaixo da reborda costal, o fígado pode tornar-se sensível à palpação.

Obs.– Também ao exame físico, foram avaliados a textura e sensibilidade do paciente à palpação. (Cohen *et al*, 2006)

Quando o aumento de volume do fígado ocorre rapidamente, o fígado pode tornar-se sensível à palpação. O médico comumente avalia o tamanho do fígado palpando-o através da parede abdominal durante o exame físico. Ao palpar o fígado, o médico também observa a sua textura. Quando esse aumento de volume origina-se hepatite aguda, infiltração gordurosa, congestão sanguínea ou a obstrução inicial das vias biliares, o fígado normalmente é macio. Quando o aumento se a ocorrido de uma cirrose, o fígado é firme e irregular. (Cohen *et al*, 2006)

- **Letargia**

É a sonolência mórbida profunda contínua sem febre nem infecção (desânimo).

O mal-estar geral, a fraqueza muscular e a fadiga estão dentro da definição de letargia. (Davidson *et al*, 2006; Bottorff, 2007)

Questionário (ver definições) e exame físico (ver definições) a que foram submetidos os pacientes para detectar alguma anormalidade hepática ou muscular (Anexos 2 e 3).

Presença de disfunção hepática é dada por hepatomegalia, icterícia, elevação de bilirrubina direta e alterações do tempo de protrombina, o que acarreta suspensão da estatina

- **Material e métodos utilizados**

- Laboratório de análise clínica (ver em medidas laboratórias);
- Esfigmomanómetro de coluna de mercúrio calibrado antes da pesquisa;
- Questionário (Anexos 2 e 3)

- **Medidas do colesterol LDL pelo Laboratório Bronstein:**

- ✓ Triglicéridios

- Instruções de coleta: colher um tubo de soro gel.
- Instruções para o paciente:

Adultos: O paciente foi orientado para estar em jejum de no mínimo 12 horas e máximo de 14 horas e que não ingerisse bebidas alcoólicas nos três dias anteriores à coleta.

Nota: Quando acompanhado do exame de glicose, o jejum não deveria ultrapassar 12 horas.

Diabéticos, crianças de 1 ano a 5 anos e pacientes com regimes alimentares especiais realizaram o jejum noturno (fizeram a última refeição antes de se deitarem e coletaram o sangue logo ao acordar);

Crianças com menos de 1 ano não realizou jejum (coletou o sangue antes da mamada ou refeição).

Método: Enzimático colorimétrico

Valores de referência:

Menores de 10 anos.....: desejável: ≤ 100 mg/dL.

Entre 10 anos a 19 anos.....: desejável: ≤ 130 mg/dL.

Com 20 anos ou mais...: ótimo.....: < 150 mg/dL; limítrofe: de 150 a 200 mg/dL;
alto: de 201 a 499 mg/dL; muito alto: ≥ 500 mg/dL.

- COLESTEROL

- Instruções de coleta: colher um tubo de soro gel.

- Instruções para o paciente: jejum não necessário

- Método: enzimático colorimétrico

- Valores de referência:

- Entre 2 anos a 19 anos.....: desejável: < 170 mg/dL; limítrofe: de 170 a 199 mg/dL

- Com 20 anos ou mais.....: ótimo.....: < 200 mg/dL; limítrofe: de 200 a 239 mg/dL; alto:
 > 240 mg/dL.

- COLESTEROL HDL

- Instruções de coleta: colher um tubo de soro gel.

- Instruções para o paciente: jejum não necessário

- Método: enzimático colorimétrico

- Valores de referência:

Menores de 10 anos.....: desejável: ≥ 40 mg/dL;

Entre 10 anos a 19 anos.....: desejável: ≥ 35 mg/dL;

Com 20 ou mais anos.....: baixo.....: < 40 mg/dL; Alto: > 60 mg/dL.

- **COLESTEROL LDL**

- Instruções de coleta: colher um tubo de soro gel.

- Instruções para o paciente: jejum não necessário

- Método: colorimétrico direto

- Valores de referência:

Entre 2 anos a 19 anos.....: desejável: < 110 mg/dL; limítrofe: de 110 a 129 mg/dL

Com 20 anos ou mais.....: ótimo.....: < 100 mg/dL; desejável: de 100 a 129 mg/dL;

limítrofe: de 130 a 159 mg/dL; alto: de 160 a 189 mg/dL; muito alto: ≥ 190 mg/dL.

Equipamento: Advia® da Siemens Diagnostics ®

Kits: Bayer®

- estabilidade: temperatura ambiente (19-25 graus) por 24 horas

refrigerado (2-8 graus) por 7 dias

congelado (-8 a - 30 graus) por 10 dias

4.18 Metodologia e estatística utilizada

Foi realizado o teste de Person para avaliar o grau de associação das variáveis contínuas, e o teste Qui-quadrado, quando eram avaliadas duas proporções. Nos casos de uma das cancelas ser menor que 5, foi utilizado o teste exato de Fisher. Para analisar a

distribuição pareadas das distribuições das variáveis contínuas, foi utilizado o teste *signed-ranks* Wilcoxon para variáveis pareadas.

4.19 Conflito de interesses

Os laboratórios Biosintética e AstraZeneca forneceram a rosuvastatina, enquanto o Laboratório Merck S & Dohme forneceu o Vytorin, restringindo-se a este único grau – o de disponibilizar a medicação que foi cedida aos pacientes – o envolvimento deles com o pesquisador.

5 RESULTADOS

Dados relacionados à população estudada na fase basal.

As principais características da população estuda (50 pessoas) estão apresentadas na tab. 7a.

TABELA 7a – Características básicas da população da pesquisa que comparou uso de sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2007-2008.

Parâmetros	Sexo		População geral
	Feminino	Masculino	
População avaliada	29 pessoas (58%)	21 pessoas (42%)	50 pessoas (100%)
Idade (anos) média e amplitude	65 anos (47 a 86)	62,2 anos (46 a 73)	63,8 anos (46 – 86)
Nível de escolaridade			
Fundamental	17 pessoas (58,6%)	12 pessoas (57,1%)	29 pessoas (58%)
Ensino médio	12 pessoas (41,4%)	8 pessoas (38,1%)	20 pessoas (40%)
Superior	00 pessoas (0%)	1 pessoa (4,8%)	1 pessoa (2,0%)
Renda			
3 a 10 salários mínimos	29 pessoas (100%)	18 pessoas (85,7%)	47 pessoas (94%)
>10 salários mínimos	00 pessoas (0%)	03 pessoas (4,3%)	03 pessoas (06%)
Estado civil:			
Casado	24 pessoas (82,6%)	19 pessoas (90,5%)	43 pessoas (86%)
Viúvo(a)	05 pessoas (17,2%)	02 pessoas (09,5%)	07 pessoas (14%)
Religião: católico	29 pessoas (100%)	21 pessoas (100%)	50 pessoas (100%)
Profissão: militar civil	20 pessoas (69%) 09 pessoas (31%)	15 pessoas (71,4%) 06 pessoas (28,6%)	35 pessoas (86%) 15 pessoas (30%)

As mulheres compunham 58% da amostra estudada (29 pessoas), a idade média da população era de 63,8 anos (variando de 46 a 86 anos), tendo as mulheres média de idade um pouco maior que a dos homens, 65 anos contra 62 anos aproximadamente, mas sem diferença estatística ($p=0,3598$). Havia 43 pessoas casadas (86%) e 7 (14%) viúvas na população, havendo mais mulheres casadas e do que homens na mesma situação (83% x

90%), mas sem significado estatístico ($p=0,684$). Quanto à profissão 35 pessoas (70%) eram militares e o restante, civil dependente. Não havendo diferenças entre homens e mulheres (70% x 715 aproximadamente). Em relação à renda, 47 pessoas (94% da população) ganhavam entre três e dez salários mínimos e apenas três pessoas (6%), ganhavam acima de dez salários mínimos. Todas as mulheres ganhavam entre três e dez salários mínimos, enquanto entre os homens três (14,3%) ganhavam mais de dez salários mínimos, ($p=0,068$).

Ocorreu somente uma perda de paciente, por ser portadora inconsciente de hipotireoidismo e que, com o uso da rosuvastatina, teve sua CPK elevada em torno de 1.300 U/L, com sintomas musculares.

Os principais fatores de risco associados nesta população constam na tab 7b.

TABELA 7b – Fatores de risco na população da pesquisa que comparou uso de sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2007-2008.

VARIÁVEL	FEMININO		MASCULINO		Total da população
	N	%	N	%	
TABAGISMO	2/29	6,9	2/21	9,5	04 pessoas (8%)
HAS	29/29	100	21/21	100	50 pessoas (100%)
DIABETES	29/29	100	21/21	100	50 pessoas (100%)
DAC FAMILIAR	29/29	100	21/21	100	50 pessoas (100%)
HIPERCOLESTEROLEMIA	29/29	100	21/21	100	50 pessoas (100%)
D. ATEROSCLERÓTICA	04/29	13,7	07/21	33,3	11 pessoas (22%)
DAC PRÉVIA	02/29	6,9	05/21	23,8	07 pessoas (14%)

Os fatores de risco na população eram bastante altos, visto que era composta por hipertensos, diabéticos, havia história familiar de coronariopatia e dislipidemia, mas poucos fumavam, apenas quatro pessoas (8%). Havia onze pessoas com doença aterosclerótica (22%), sendo que a prevalência nas mulheres era menor do que entre os

homens (17% x 29%), mas sem significado estatístico ($p=0,340$). A doença arterial coronariana estava presente em sete pessoas (14% da população ou 63% dos casos de aterosclerose). A prevalência entre as mulheres era de 10% e entre os homens, de 19% ($p=0,434$). Não havia diferença com significado estatístico entre a prevalência dos fatores de risco.

As médias das variáveis contínuas usadas na pesquisa, quando do seu início (basal) podem ser observadas abaixo na tab. 8.

TABELA 8 – Média desvio padrão da média e amplitude das variáveis contínuas usadas no trabalho, quando no basal da pesquisa que comparou uso de sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2007-2008.

Variável	Média	Desvio padrão	Amplitude
Idade (anos)	63,8	8,6	46 – 86
PAS (mmHg)	153,5	7,9	140 – 170
PAD (mmHg)	103,7	5,1	94 – 120
Creatinina (mg/dL)	0,89	0,2	0,5 – 1,2
Alt _{sin+ezet} (mg/dL)	26	9,1	12 – 48
Alt _{ros} (mg/dL)	33,8	5,9	22 – 47
Ck _{sin+ezet}	144,8	43	50 – 334
CK _{ros}	150,8	29,9	80 – 220
CT _{sin+ezet} (mg/dL)	253	42	178 – 332
CT _{ros} (mg/dL)	243,7	32,6	180 – 307
LDL _{sin+ezet} (mg/dL)	166,3	35,8	93 – 240
LDL _{ros} (mg/dL)	159,7	28,3	105 – 220
HDL _{sin+ezet} (mg/dL)	47,1	10,3	32 – 68
HDL _{ros} (mg/dL)	46,5	9,3	30 – 67
TG _{sin+ezet} (mg/dL)	161,7	68,3	58 – 368
TG _{ros} (mg/dL)	169	57,2	72 – 316

No início da pesquisa não havia paciente com creatinina elevada, mas todos estavam com glicemia, PAS e PAD elevadas. Na alaninotransferase havia discreto aumento

em apenas quatro e três pacientes, respectivamente, quando do início (valor basal) do tratamento com simvastatina ezetimiba e rosuvastatina. As outras variáveis podem ser vistas abaixo na tab. 9

TABELA 9 – Outras variáveis usadas no trabalho, quando no basal da pesquisa que comparou uso de sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2007-2008.

Variáveis	n/total	%
CKsin+eset(>170)	8/50	16
CKros (>170)	12/50	24
CT sin+eset (>200mg/dL)	6/50	12
CTros (>200mg/dL)	2/50	4
LDLv	13	26
LDLc	10	20
HDLfv (<50)	15/29	52
HDLvM (<40)	9/21	43
HDLcF (<50)	14/29	48
HDLcM (<40)	7/21	33
TGv (<150)	25/50	50
TGc (<150)	26/50	52

Correlação entre as variáveis

Havia uma relação direta e linear entre colesterol total e colesterol LDL com $p=0,000$ e força de associação de 89% quando da utilização sinvastatina ezetimiba e 81% quando da associação com rosuvastatina.

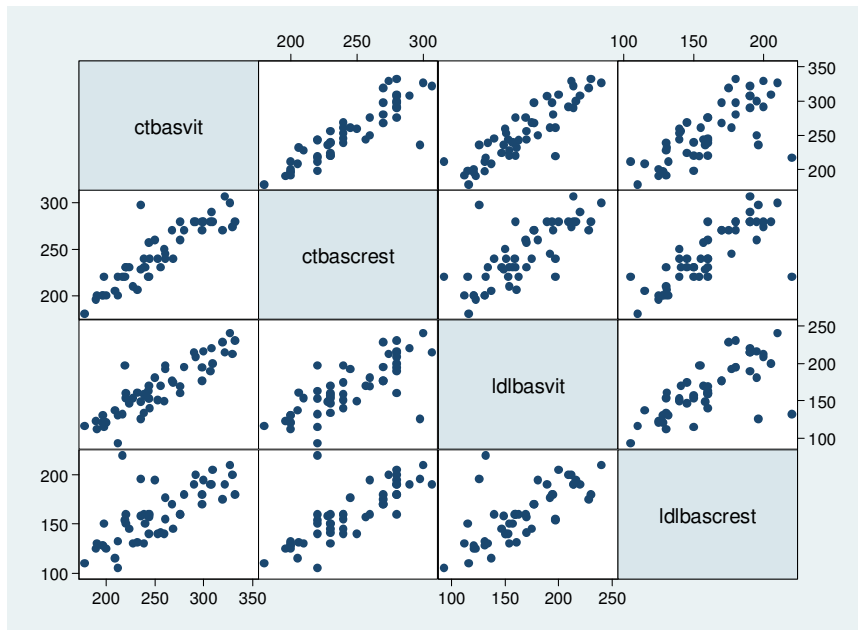


FIGURA 4: Associações entre colesterol basal e LDL-basal quando do uso de sinvastatina + ezetimiba e rosuvastatina

Havia uma relação linear inversa entre o triglicéridio e o colesterol HDL, sendo que a força de associação foi de - 40% ($p=0,0032$) e -29% ($p=0,0388$), respectivamente para a associação sinvastatina, ezetimiba e rosuvastatina.

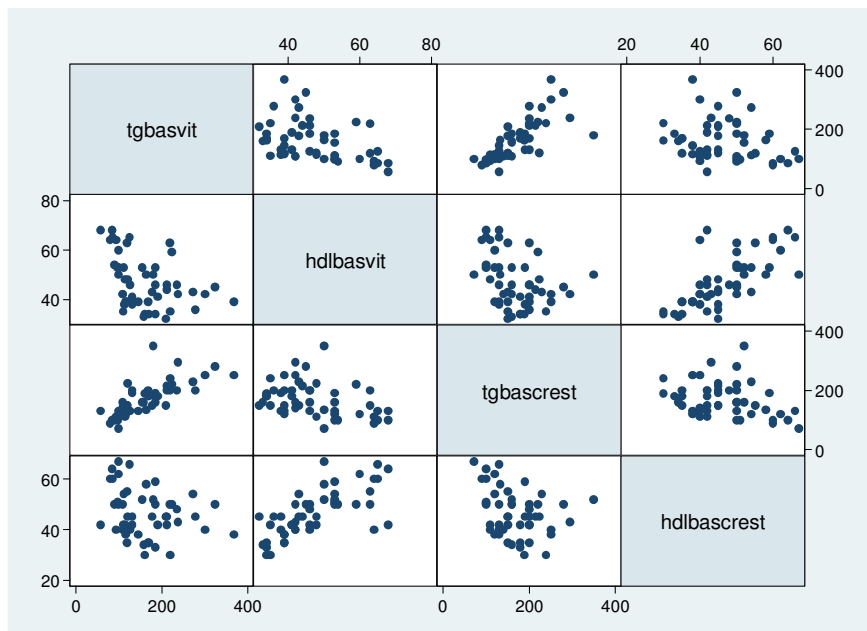


FIGURA 5 – Relações entre triglicéridio e colesterol HDL, tanto no uso de sinvastatina + ezetimiba e quando de rosuvastatina.

Comportamento da queda do colesterol total e do colesterol LDL com o tratamento com sinvastatina + ezetimiba e rosuvastatina.

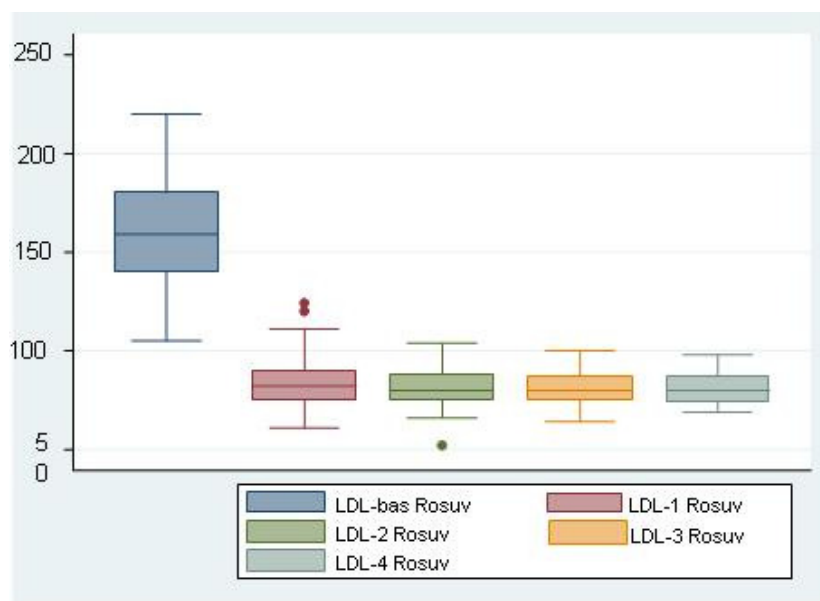


FIGURA 6- Figura de percentil e dispersão entre a primeira e ultima dosagem do col-LDL com o uso de rosuvastatina

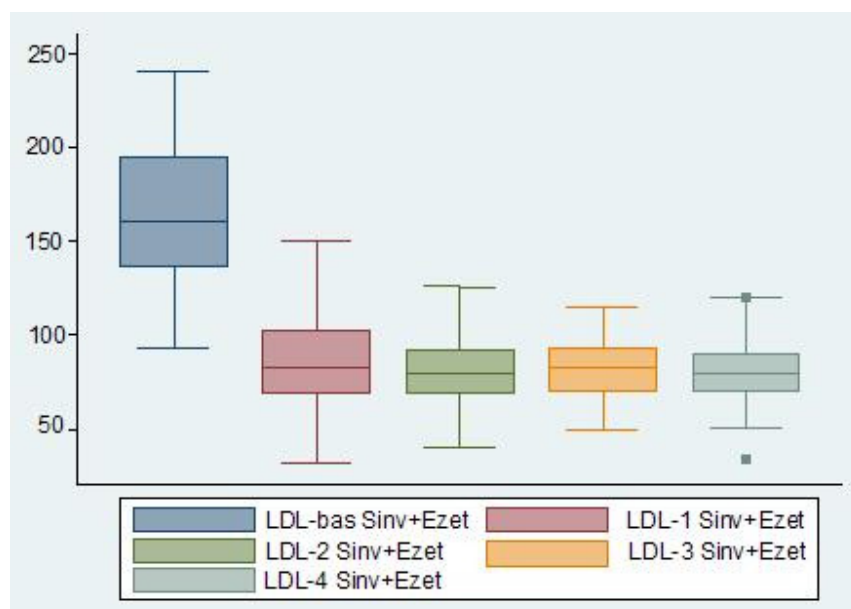


FIGURA 7- Figuras de percentil e dispersão entre a primeira e ultima dosagem do col-LDL com o uso da sinvastatina + ezetimiba.

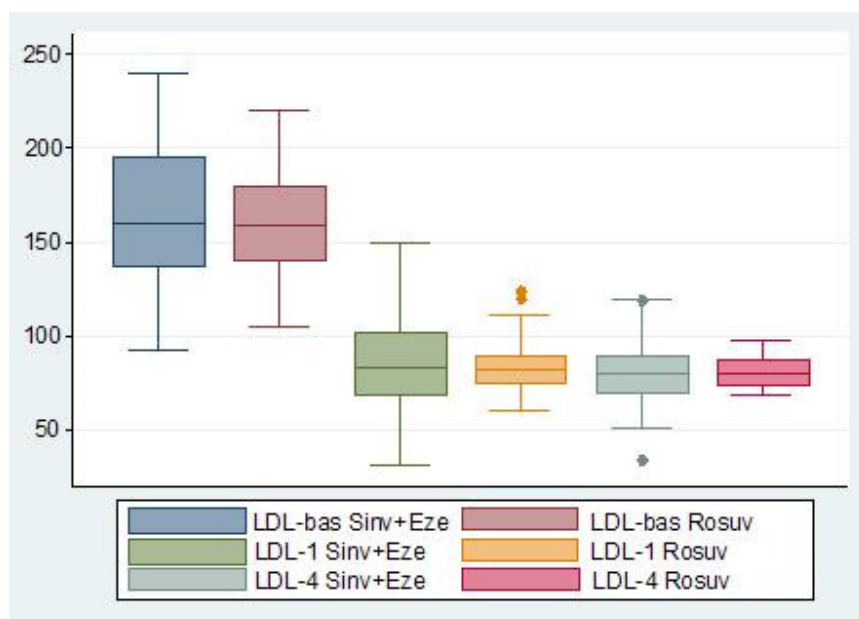


FIGURA 8 – Figura de percentil e dispersão entre a primeira e ultima dosagem do col-LDL com o uso da sinvastatina + ezetimiba, e a rosuvastatina

Tabela explicativa da Figura 8				
Variável	DL<100	% LDL<100	LDL<70	%LDL<70
Col-LDL-basal sinvastatina+ezetimiba	01	02%	00	00%
Col-LDL-final sinvastatina+ezetimiba	47	94%	10	20%
Col-LDL-basal rosuvastatina	0	0%	00	00
Col-LDL-final rosuvastatina	50	100	1	2%

Como vemos na tabela e figura acima, 47 pacientes (94%) do grupo sinv+ezet, atingiram um LDL menor que 100mg/dl, e 10 pacientes deste mesmo grupo ficaram com

LDL menor que 70mg/dl; já no grupo rosuvastatina todos ficaram com LDL inferior a 100mg/dl, e somente um paciente teve o seu LDL inferior a 70mg/dl.

O comportamento das curvas do CT e do col-LDL foi similar em ambos os tratamentos. (fig. 9)

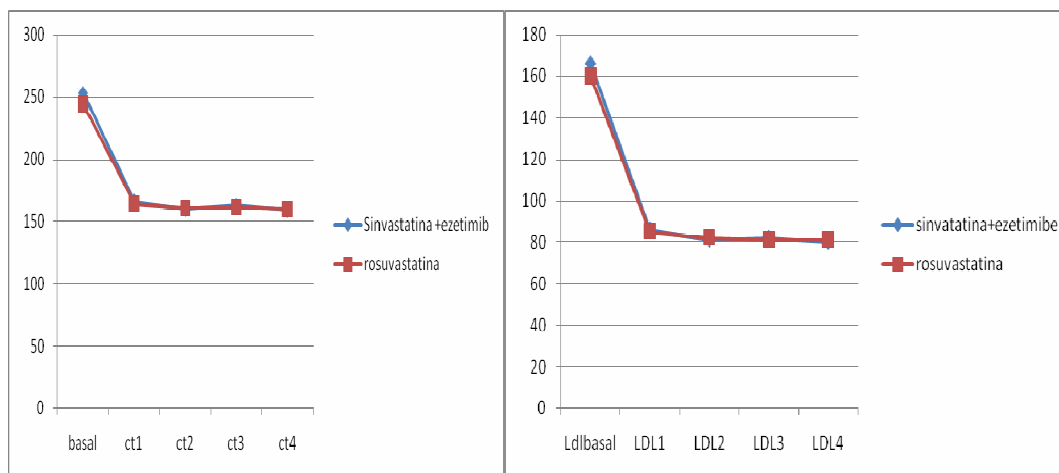


FIGURA 9 – Curva do CT e do col-LDL quando do tratamento com sinvastatina + ezetimiba e rosuvastatina

Essas curvas também eram similares em homens e mulheres, em ambos os tratamentos com a rosuvastatina como da sinvastatina + ezetimiba, para o colesterol total como para o colesterol LDL, como pode ser visto na figura abaixo em relação ao colesterol total e uso da rosuvastatina por sexo. (fig 10)

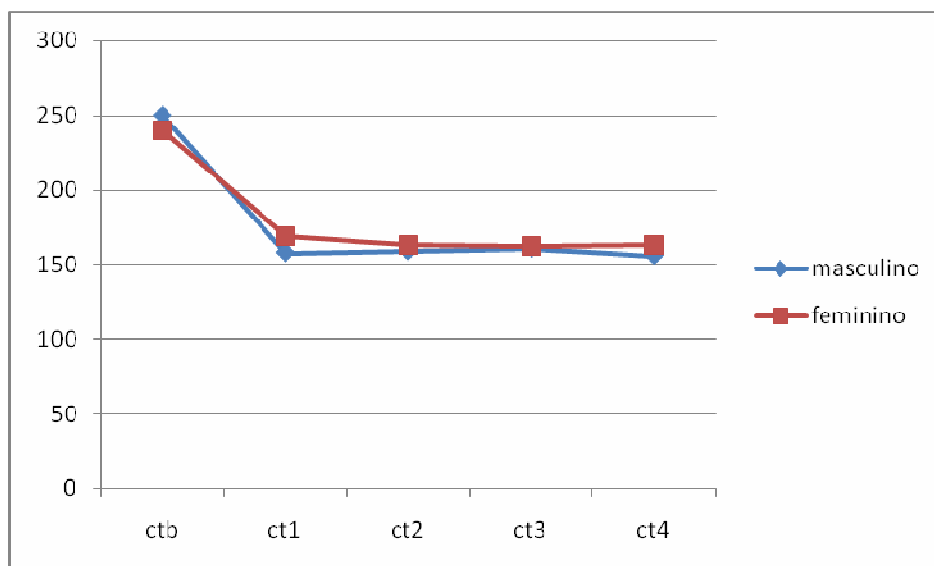


FIGURA 10 – Curva do CT após tratamento com rosuvastatina entre homens e mulheres.

As quedas, o delta das quedas e seu percentual de queda do colesterol LDL, quando do uso de sinvastatina + ezetimiba e rosuvastatina podem ser observados abaixo na tab. 10:

TABELA 10 – Deltas do col-LDL basal e primeira e última medidas do col-LDL e percentual de queda para cada medida

Variável	Delta de queda			% de queda		
	M	sd	a	M	sd	a
Col-LDL basal – LDL1 sin	80,1	38,6	8-188	46,5	17,0	6,50 – 85,0
Col-LDL basal - LDL1ros	75	28,9	25-152	45,6	11,0	19,0 – 69,0
Col-LDLbasal-LDLfsin	86,7	35,3	22-167	50,3	13,2	19,6 – 78,8
Col-LDLbasal-LDLfros	79,2	28,8	25-147	48,0	10,1	22,7 – 66,8

A maior queda, como já observada, na tab. 10, ocorreu no primeiro mês de tratamento, com pouco acréscimo de queda até o final do tratamento. Havia diferença com significado estatístico entre o colesterol LDL basal e primeira e última medidas do col-LDL, tanto após tratamento com sinvastatina + ezetimiba como para a rosuvastatina ($p=0,0000$ para ambos os casos).

Não havia diferença estatística entre o delta de queda do colesterol LDL basal e a primeira medida do colesterol LDL após tratamento com a sinvastatina + ezetimiba em relação à rosuvastatina, o mesmo em relação ao percentual de queda.

Já em relação à distribuição do delta de queda do colesterol LDL basal e a última medida do colesterol entre sinvastatina e rosuvastatina, houve uma diferença com significado estatístico limítrofe ($p=0,0467$), mas sem significado quanto ao percentual de queda entre esses dois tratamentos ($p=0,3566$).

Quando analisamos o percentual de queda do colesterol LDL pelo nível do col-LDL basal, observamos uma relação linear direta entre as duas variáveis nos dois tratamentos. Assim, quanto maior era o col-LDL basal maior era o percentual de queda do col-LDL para a associação sinvastatina + ezetimiba (fig. 11) como para o tratamento com a rosuvastatina (fig.12).

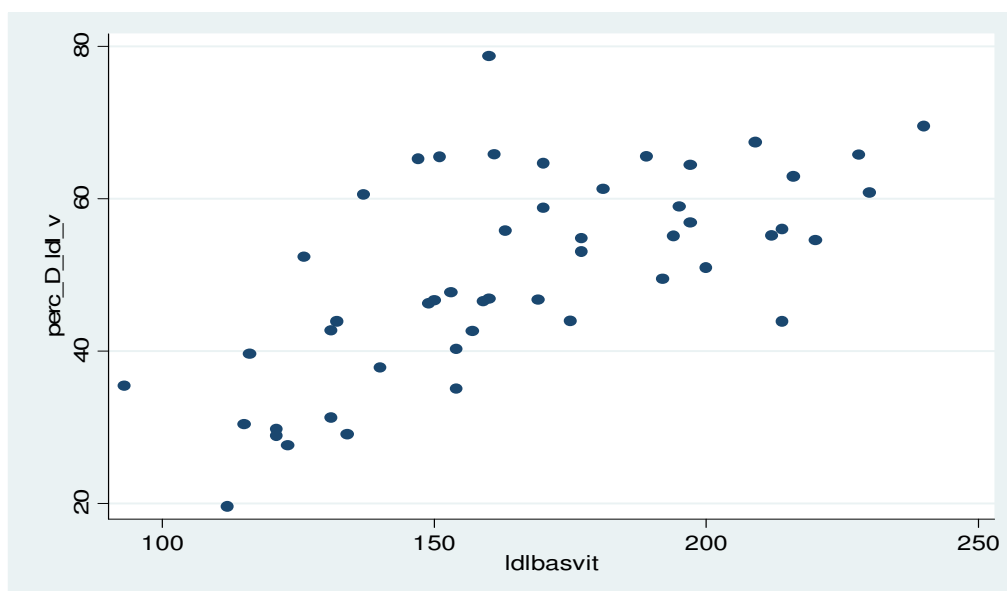


FIGURA 11 – Gráfico col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da sinvastatina + ezetimiba

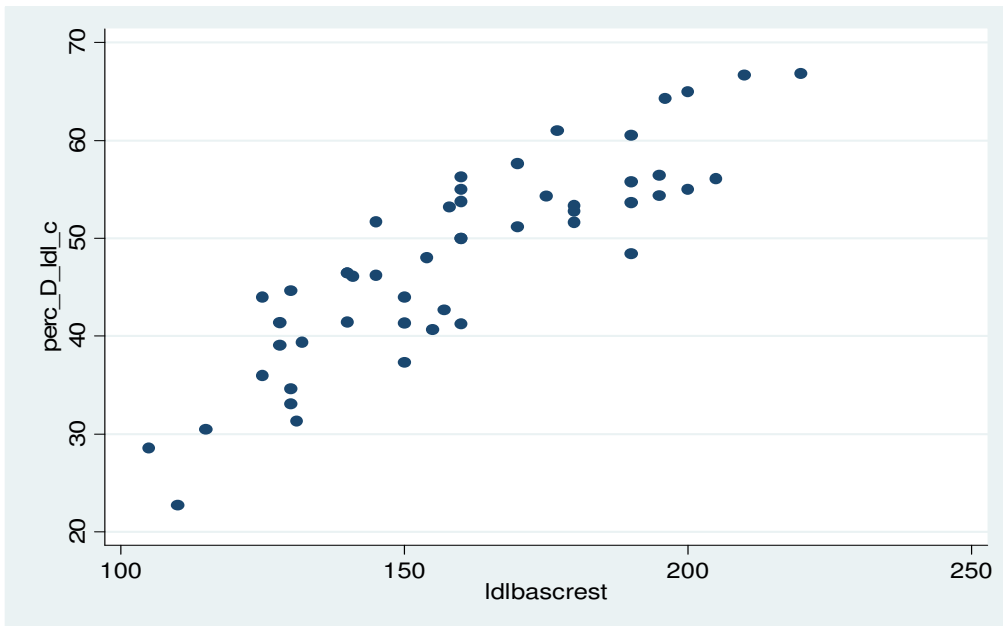


FIGURA 12 – Gráfico col-LDL basal fase rosuvastatina pelo percentual de queda do col-LDL basal após o final de uso da rosuvastatina

Essa relação linear mantém-se tanto para o sexo feminino com o uso de sinvastatina + ezetimiba (fig. 13) como para o sexo masculino (fig. 14)

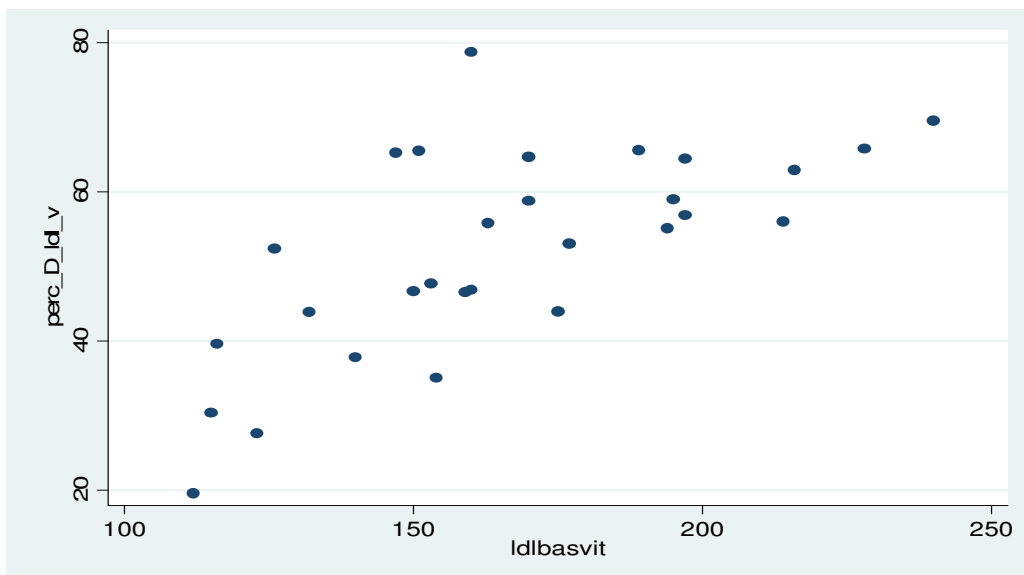


FIGURA 13 – Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da sinvastatina + ezetimiba no sexo feminino

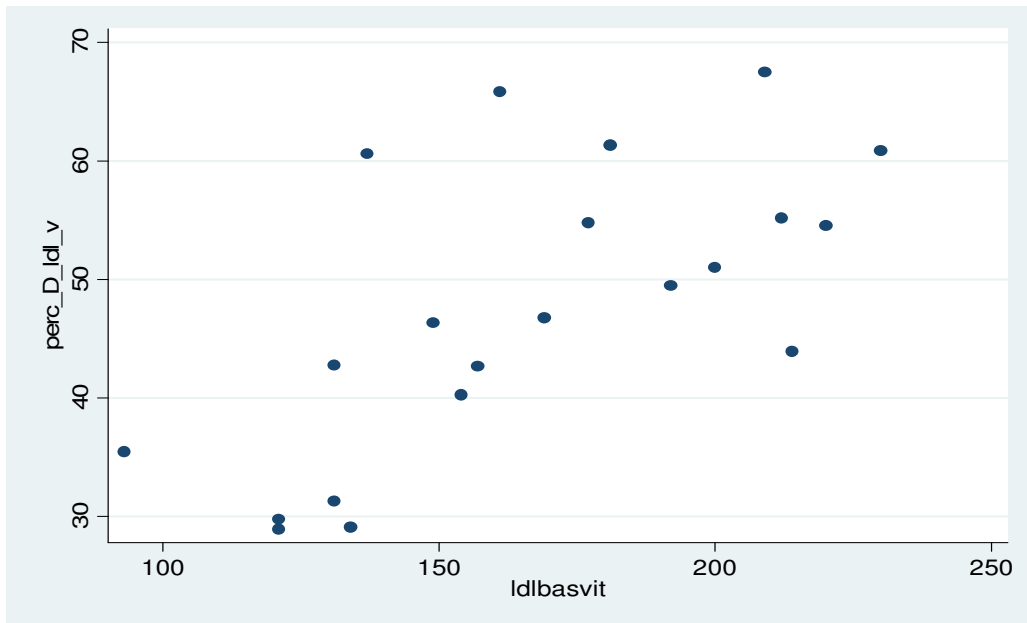


FIGURA 14– Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da sinvastatina +ezetimiba no sexo masculino

O mesmo padrão era observado com a rosuvastatina em relação ao sexo (fig. 15 e fig. 16)

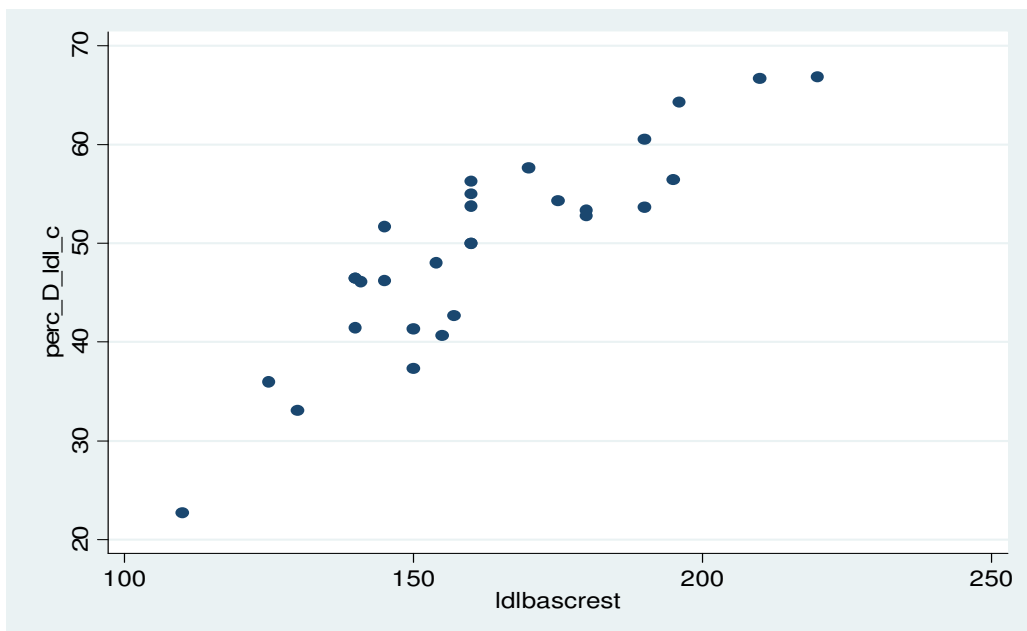


FIGURA 15 – Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da rosuvastatina no sexo feminino

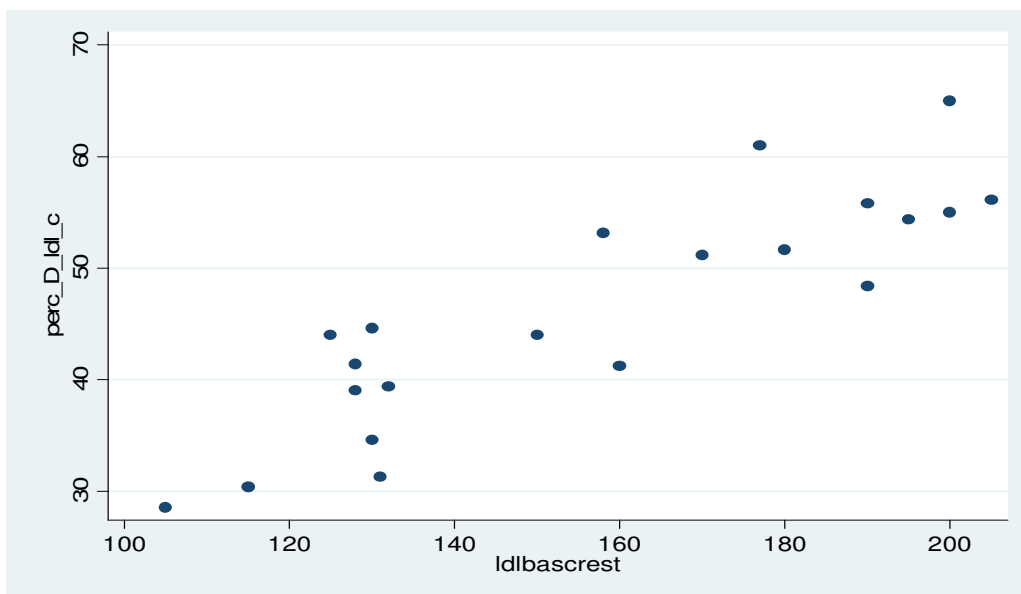


FIGURA 16 – Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da rosuvastatina no sexo masculino

Para analisarmos a relação com a idade e a distribuição do colesterol LDL basal com o percentual de queda do colesterol LDL, criamos uma variável em que os homens com mais de 55 anos e mulheres com mais de 65 anos eram considerados mais velhos, e observamos que o uso da associação sinvastatina + ezetimiba tanto nos jovens quanto nos mais velhos mantinha a mesma relação. (fig. 17 e fig. 18)

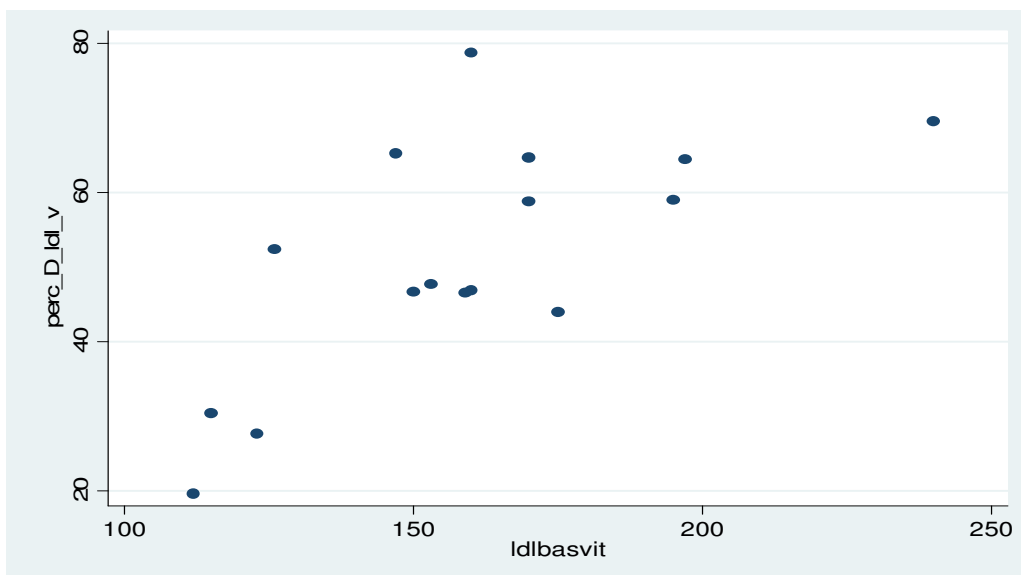


FIGURA 17 – Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da sinvastatina+ezetimiba nos mais jovens

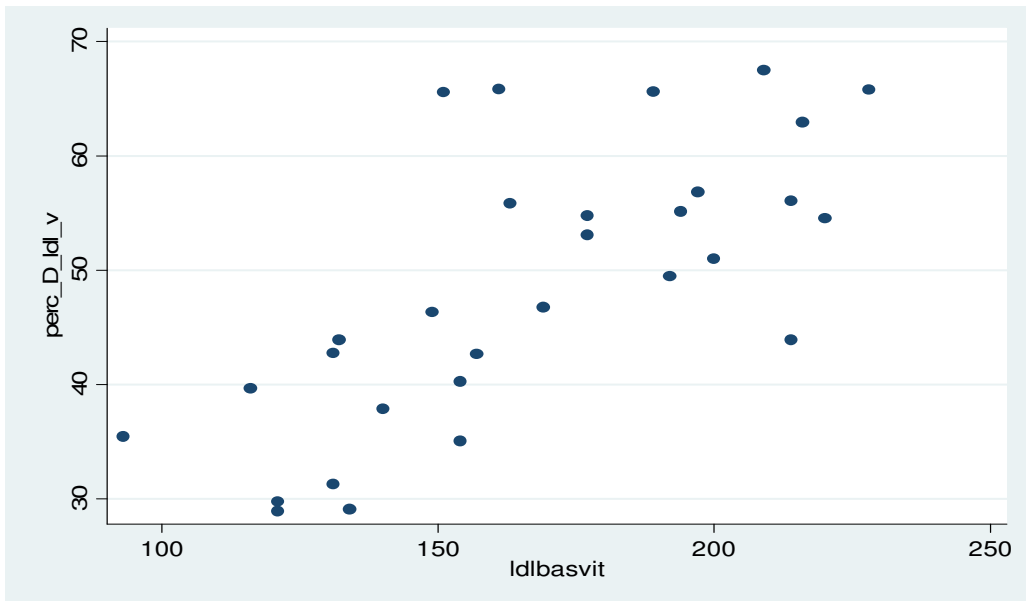


FIGURA 18 – Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da sinvastatina+ezetimiba nos mais idosos

O mesmo era observado quando do uso da rosuvastatina como pode ser observado nas fig. 19 fig. 20

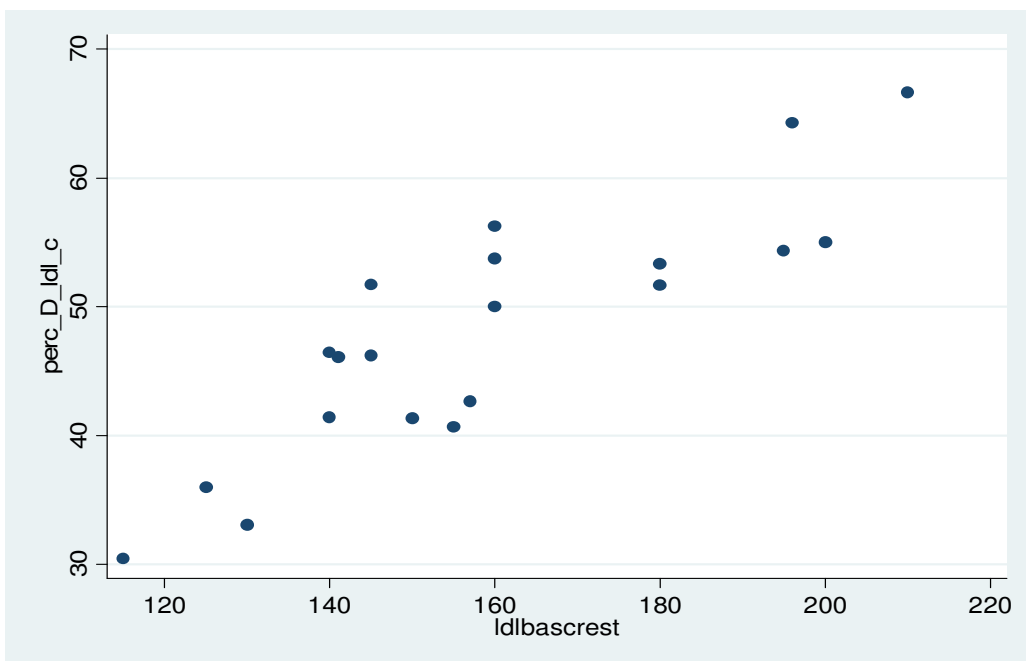


FIGURA 19– Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da rosuvastatina nos mais jovens

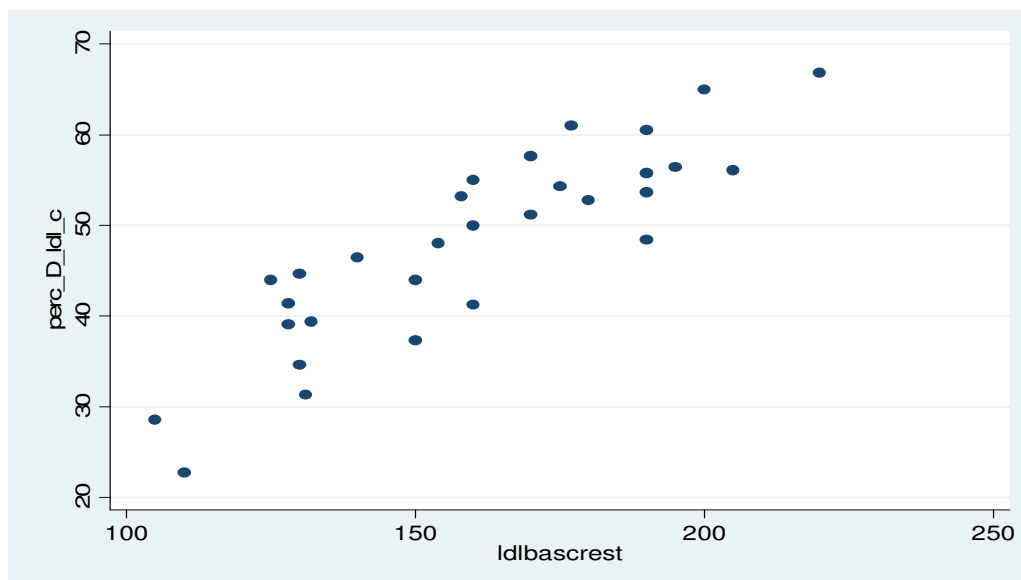


FIGURA 20 – Col-LDL basal pelo percentual de queda do col-LDL após o final de uso da rosuvastatina nos mais idosos

Quando eram analisados os pacientes que tinham colesterol abaixo de 100 mg/dL, observou-se que havia um paciente com colesterol LDL de 93 mg/dL antes de usar sinvastatina + ezetimiba. Após a utilização da associação, apenas três pacientes mantinham colesterol igual ou maior que 100 mg/dL, sendo dois com 100 mg/dL e um com 120 mg/dL. Já antes de iniciar o uso de rosuvastatina, não havia paciente com colesterol LDL abaixo de 100 mg/dL e após seu uso todos estavam com o colesterol LDL abaixo de 100 mg/dL, não havendo diferença com significado estatístico (nem clínico) em relação aos dois tratamentos (tab. 11):

TABELA 11: Percentual de colesterol LDL menor que 100 e 70 mg/dL antes e após uso de sinvastatina + ezetimiba e rosuvastatina

Variável	DL<100	% LDL<100	LDL<70	%LDL<70
Col-LDL-basal sinvastatina+ezetimiba	01	02%	00	00%
Col-LDL-final sinvastatina+ezetimiba	47	94%	10	20%
Col-LDL-basal rosuvastatina	0	0%	00	00
Col-LDL-final rosuvastatina	50	100	1	2%

Triglicerídios e colesterol HDL com o uso de sinvastatina + ezetimiba e rosuvastatina

Houve pequena modificação entre as médias do colesterol HDL, com aumento do mesmo em ambos os tratamentos, mas com pequeno significado clínico. A distribuição

das do colesterol HDL antes e após o tratamento com as duas drogas apresentaram diferença com significado estatístico; porém não era observada diferença estatística na distribuição do colesterol HDL após tratamento com sinvastatina +ezetimiba e rosuvastatina (p=0,6880) (tab. 12)

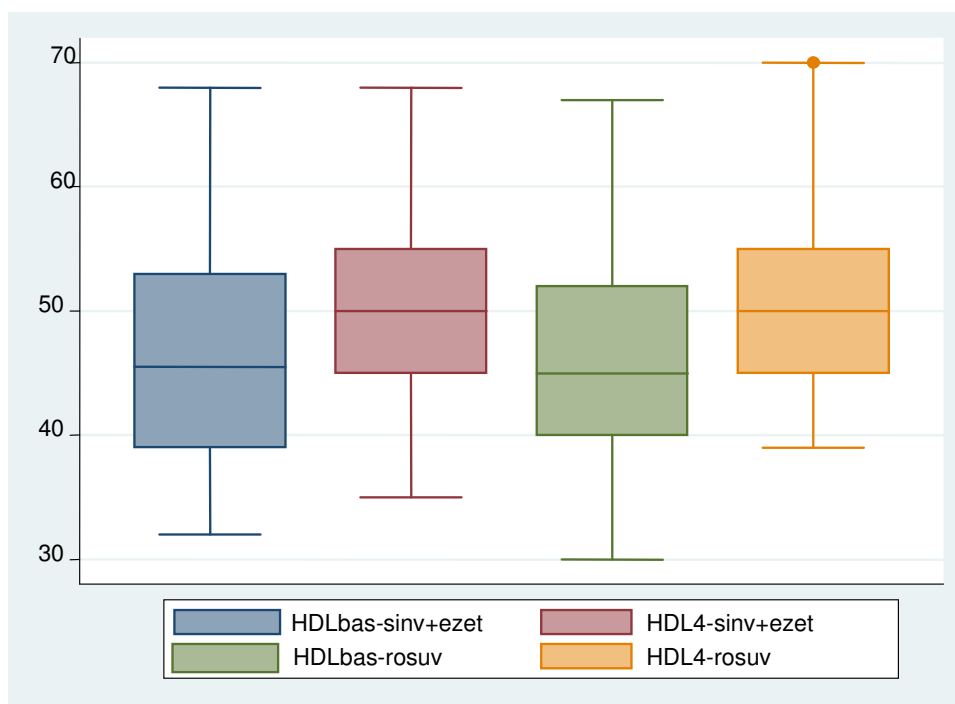


FIGURA 21 – Figura de percentil e dispersão que mostra a primeira e última dosagem do col-HDL com o uso da sinvastatina + ezetimiba, e a rosuvastatina

TABELA-12 – A distribuição das médias do colesterol HDL antes e após o tratamento com as duas drogas

Variável	Media (SD _{95%}) mg/dL	Delta e % de queda (mg/dL)	p-valor (para distribuição)
Col-HDL basal sin+ezet	47,1 (9,3)	4,5 (9,7%)	0,0017
Col-HDL final sin+ezet	50,7 (7,8)		
Col-HDL basal rosu	46,5 (10,3)	3,5 (7,6%)	0,0001
Col-HDL final rosu	51,0 (8,7)		

Como podemos notar na figura e tabela acima o HDL elevou-se com o tratamento, mais sem significado clínico, porém com significância estatística.

O triglicerídeo caiu em 28,8 mg/dL (queda de 17,8% do nível basal) com o tratamento com a sinvastatina + ezetimiba, com diferença estatística em relação a distribuição antes e após o tratamento, o mesmo ocorreu em relação ao tratamento com a rosuvastatina, com queda de 30,7 mg/dL (18,2% do nível basal). Havia uma diferença estatística entre o triglicerídeo ao final dos dois tratamentos ($p=0,0313$). As diferenças observadas tinham pouco significado clínico. (tab. 13)

TABELA 13 - Diferença estatística do triglicerídeo final com a rosuvastatina x sinvastatina + ezetimiba

Variável	Média (SD _{95%}) mg/dL	Delta e % de queda (mg/dL)	p-valor (para distribuição)
TG basal sin+ezet	161,7 (68,3)	28 (17,8%)	0,0070
TG final sin+ezet	132,9 (39,7)		
TG basal rosu	169 (57,2)	30,7 (18,2%)	0,0002
TG final rosu	138,3 (27)		

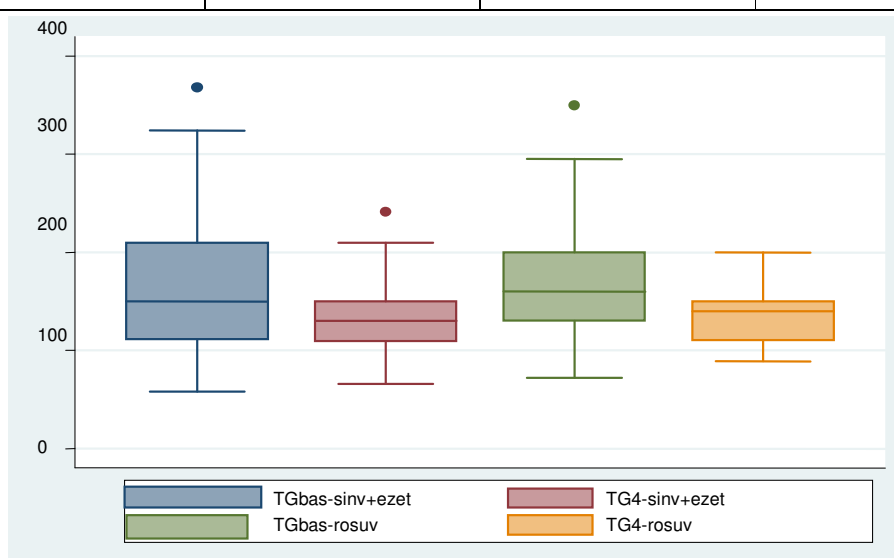


FIGURA 22 – Figura de percentil e dispersão(ilustrativa da tabela 13), que mostra a primeira e última dosagem do Tg com o uso da sinvastatina + ezetimiba, e a rosuvastatina

- Toxicidade do tratamento com sinvastatina e rosuvastatina

Na tab. 14, podemos observar que, apesar de haver diferenças estatísticas na distribuição da alaninotransferase e da creatinoquinase (CK), essas diferenças não tinham significado clínico, não havendo aumento dessas enzimas com os dois tratamentos que impedisse a sua manutenção. Na realidade, em apenas um caso – paciente não sabia que era portadora dor hipotireoidismo – houve retirada do estudo. A descoberta do problema foi feita por meio dos sintomas álgicos e aumento das enzimas acima do que se havia preconizado (aproximadamente 2% de efeito colateral grave)

TABELA 14 – Diferença estatística da ALT e CPK no final do tratamento com rosuv x sinv + ezetimibe

Variável	Média (SD _{95%}) mg/dL	Delta e % de queda (mg/dL)	p-valor (para distribuição)
Alt basal sin+eset	26,0 (9,1)	5,4 (20,4%)	0,0000
Alt final sin+eset	31,4 (6,8)		
Alt basal rosu	33,8 (5,9)	0,8 (2,4%)	0,0310
Alt final rosu	34,6 (4,8)		
CK basal sin+eset	144,8 (43,0)	5,2 (3,6%)	0,0110
CK final sin+eset	150,0 (50,9)		
CK basal rosu	150,8 (29,9)	1,3 (0,9%)	0,4277
CK final rosu	152,1 (31,4)		

Dos pacientes que se mantiveram no estudo, nenhum ultrapassou três vezes o valor de referência basal, mesmo quando havia aumento das enzimas antes do início dos tratamentos.

Antes de iniciar o tratamento com sinvastatina + ezetimiba, havia três pacientes com alaninotransferase acima de 40 mg/dL (dois com 45 e um com 44) e após o tratamento havia quatro pacientes (42- 47 mg/dL). Antes do tratamento com a rosuvastatina, havia quatro pacientes com alaninotransferase acima de 40 mg/dL (dois com 41 mg/dL, um com 44 mg/dL e outro com 47mg/dL). Após o tratamento esse número passou para cinco pacientes (variando entre 41 mg/dL – 47 mg/dL).

Em relação à CK total antes de iniciar o tratamento com sinvastatina + ezetimiba havia quatro pacientes com a enzima acima de 170 mg/dL, mas nenhum acima de três vezes esse valor (variava de 174 mg/dL – 300 mg/dL). Após o tratamento com essa associação havia sete pacientes com a CK acima de 170 mg/dL (variando de 175 mg/dL - 400 mg/dL), mas nenhum com três vezes a normalidade. Antes do tratamento com a rosuvastatina havia nove pacientes com CK acima de 170 mg/dL (variando de 172 mg/dL – 220mg/dL). Após o tratamento esse número passou para oito pacientes (variando entre 173 mg/dL – 240 mg/dL).

Comportamento dos outros fatores de risco.

Não havia pacientes com PAS menor que 130 mmHg ou PAD menor que 80 mmHg no início da pesquisa. Ao final da pesquisa, houve melhor controle da PAS e PAD, com distribuição dessas variáveis diferentes em relação às fase inicial e final (significado clínico e estatístico). No entanto, apenas 17 (34% dos pacientes) pacientes apresentavam pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg (tab. 15)

TABELA 15 – Médias da PAS e PAD no início e ao final do estudo de comparação entre a sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2008.

Variável	Média (SD _{95%}) mg/dL	Delta e % de queda (mg/dL)	p-valor (para distribuição)
PAS basal (mmHg)	153,5 (7,9)	23,4(15,2%)	0,0070
PAS final(mmHg)	130,1 (5,3)		
PAD basal(mmHg)	103,7 (5,1)	26,5 (25,6%)	0,0002
PAD final (mmHg)	77,2 (5,1)		

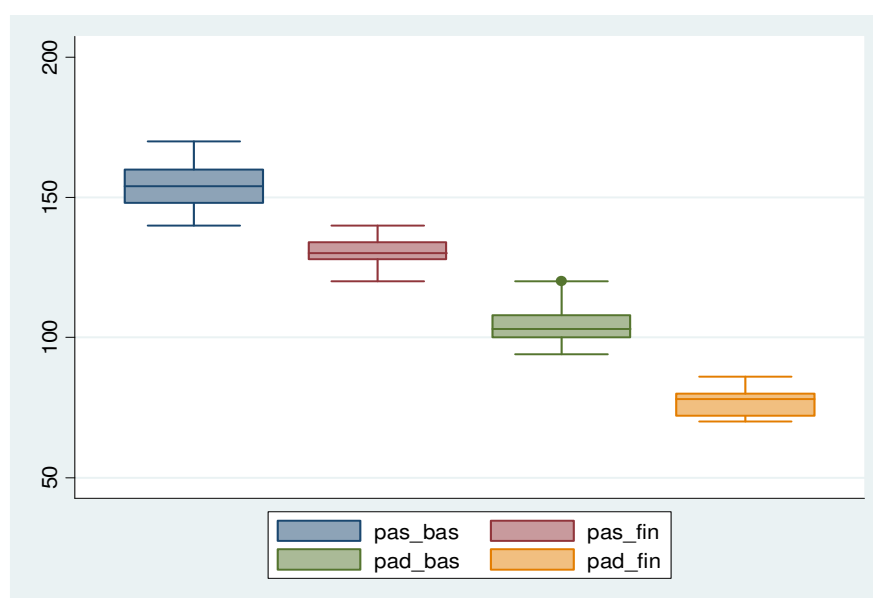


FIGURA 23 – Figura de percentil e dispersão ilustrativa que mostra a PA sistólica e diastólica basal, e seu controle adequado no final do tratamento com otimização da terapêutica antihipertensiva

OBS: Não havia associação com significado estatístico entre as variáveis PAD, PAS, glicemia e creatinina quando na fase basal.

Todos os pacientes tinham glicemia basal maior que 130 mg/dL e ao final da pesquisa todos tinham glicemia menor ou igual a 130 mg/dl. A distribuição da glicemia na fase basal (início do estudo) e ao final apresentavam diferença clínica e estatística (ver tabela abaixo as médias desvio padrão e valor de p).

TABELA 16 – Médias da glicemia no início e ao final do estudo de comparação entre a sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2008.

Variável	Média (SD95%) mg/dL		
Glicose basal	175,9 (16,9)	59,3 (33,7%)	0,0070
Glicose final	116,6 (8,8)		

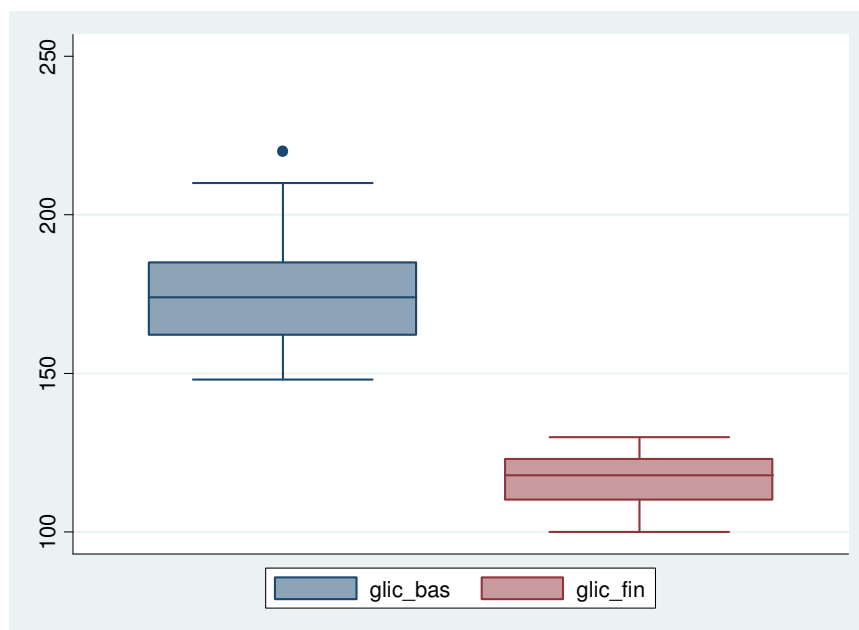


FIGURA 24 – Figura de percentil e dispersão que mostra a glicemia basal e a última Glicemia, durante o estudo com o uso da sinvastatina + ezetimiba, e a rosuvastatina

Utilização de medicações para HAS e diabetes.

Todos os pacientes usavam ácido acetilsalicílico (AAS) como prevenção para DAC e AVE isquêmico.

Quanto as medicações para a hipertensão as drogas mais utilizadas para o controle pressórico foram os Iecas e os antagonistas dos canais de cálcio. Os Iecas foram usados como drogas isoladas em 5 dos 14 pessoas (35,7%) que usaram apenas uma droga e participou de 23 das 36 (63,9%) combinações de drogas. Já os antagonistas dos canais de cálcio foram usados como drogas isoladas em dois pacientes dos catorze

que só usavam uma droga e em 23 das 36 associações (63,9%). O maior percentual de associação aconteceu entre um Ieca e um antagonista dos canais de cálcio ou beta-

bloqueador (12 associações cada). Não existiu associação entre Ieca e bloqueadores AT1. Para maiores detalhes veja tabela abaixo.

TABELA 17 – Número e percentual de pacientes fazendo uso de medicação anti-hipertensiva do estudo de comparação entre a sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2008.

Medicação	N (pacientes)	%
Ieca	28	56
Ant. Canais Ca ⁺⁺	25	25
Bloq ARAII	10	20
Diurético	08	16
Nitrato	02	04

Cerca de 72 % dos pacientes usava mais de uma droga e apenas 28% uma droga. Veja tabela abaixo.

TABELA 18 – Número e percentual de pacientes por número de drogas usadas para tratamento da HAS do estudo de comparação entre a sinvastatina + ezetimiba com rosuvastatina, Rio de Janeiro, 2008.

Medicação	N (pacientes)	%
Uma	14	28
Duas	26	52
Três	10	20

A pressão estava controlada em 41,2% (7/17) dos que tomavam apenas uma droga e em 29,4% (5/17) nos que tomavam duas ou três drogas.

A utilização e associação com diuréticos foi baixa. Havendo 8 pessoas em uso da medicação sendo usada em apenas um paciente como droga isolada e em associação em 7 dos 36 pessoas que usavam mais de uma droga (19,4%).

O Uso das medicações hipoglicemiantes podem ser vista na tabela abaixo.

TABELA 19 – Uso de medicação hipoglicemiante, nos pacientes da pesquisa que comparou sinvastatina + ezetimiba com Rosuvastatina, Rio de Janeiro – RJ, 2008.

Medicação	N (%)
Metformina	40 (80%)
Glibenclamida	11 (22%)
Glicazida	03 (6,0%)
Metformina + Glibenclamida	10 (20%)
Metformina + Glicazida	01 (02%)

Assim, 29 pacientes (58%) só faziam uso de metformina, um apenas de glibenclamida e dois de glicazida e sete pacientes não faziam uso de medicação hipoglicemiante.

Pacientes que se encontram dentro da metas preconizadas pelas diversas sociedades

O percentual de pessoas que atingiram as metas preconizadas pelas respectivas sociedades envolvidas pode ser visto abaixo:

TABELA 20 – Número de pacientes que atingiram as metas das variáveis analisadas

Variável	% de pacientes dentro da meta antes da Pesquisa	% de pacientes dentro da meta após a pesquisa
PA*	0	17/50 (34%)
Glicose**	0	50/50 (100%)
LDL-colesterol***	0 (ros) 2% (sinv+eset)	100 (ros) e 94% (sin+eset)
HDL****	48 % (ros) 46% (sinv+eset)	66% (ros) 68% (sin +eset)
TG*****	38% (ros) 50% (sin+esse)	60%(ros) 66% (sinv+eset)
Tabagismo	8% (pessoas)	8% (pessoas)

*PA<130/80 mmHg; **Glicose≤130 mg/dL***LDL<100 mg/dL;****Hdl > 40 para os homens e >50 para as mulheres,*****TG<150

6 CONCLUSÃO

Neste estudo todos os pacientes de alto e altíssimo risco absoluto de IAM fatal e não fatal em 10 anos, com col-LDL acima da meta preconizado, quando submetidos ao tratamento com rosuvastatina e sinvastatina mais ezetimiba conseguiram atingir a meta do col-LDL preconizada pelo NCEP-ATP III de 2004.

7 DISCUSSÃO

Características: população-amostra composta de militares e/ou dependentes, com nível socioeconômico alto (de 3 salários à 10 salários), que possuem plano de saúde e acesso a bons laboratórios. Esses pacientes são de alto e altíssimo risco de desenvolver um evento cardiovascular em dez anos acima de 20%, sendo 29 mulheres e 21 homens, em que 11 deles são de altíssimo risco e 39 de alto risco. Apesar dessas características, todos estavam sob péssimo controle glicêmico, pressórico e lipídico.

Após um ótimo relacionamento médico-paciente, com acompanhamento mensal, os pacientes recebiam a medicação (sinvastatina ou rosuvastatina) orientação para modificação do estilo de vida-MEV e eram também acompanhados por um endocrinologista para controle ideal da glicemia e do peso.

Tratamento: observou-se uma resposta importante, com queda acentuada do LDLc no primeiro mês de tratamento, com acréscimo subsequente mínimo até o sexto mês, com o uso de sinvastatina ou rosuvastatina.

Houve uma grande queda com relação linear do colesterol total e do col-LDL, e queda dos triglicerídios, com relação linear inversa com o col-HDL. E isso está de acordo com a literatura médica, na qual as estatinas reduzem o col-LDL entre 30% a 60%, reduzem os triglicerídios em 7% a 30% e aumenta o col-HDL em torno de 5% a 15% (ADA, 2008).

O percentual de queda era maior quanto maior era o col-LDL basal, e isto não variou em relação à idade e ao sexo.

Havia significância estatística entre o col-LDL basal, e o col-LDL da primeira e última medida, tanto para o uso de sinvastatina + ezetimiba, como para o tratamento com a rosuvastatina; e esta diferença entre o col-LDL basal e a primeira e última medida também teve significância clínica, pois todos os pacientes, pois todos os pacientes do grupo Rosuvastatina obtiveram um col-LDL menor que 100 mg/dl, e destes apenas 01 obteve um col-LDL abaixo de 70 mg/dl . Já no grupo sinvastatina + ezetimiba, 47 pacientes obtiveram um col-LDL abaixo de 100 mg/dl, ficando apenas dois com col-LDL em 100 mg/dl e 01 com col-LDL em 120 mg/dl; no entanto dez pacientes neste grupo obtiveram um col-LDL abaixo de 70 mg/dl até o final do estudo.

A queda do colesterol total e o col-LDL eram similares tanto para mulheres como para os homens com o uso de rosuvastatina ou sinvastatina + ezetimiba

Houve um pequeno aumento do col-HDL durante o estudo, com significância estatística e mínima significância clínica.

Houve queda dos triglicerídios em torno de 30% para ambas as medicações, com significância estatística e mínima significância clínica.

Houve uma grande queda da PAS e PAD, com significância estatística e clínica, porém 17 pacientes a PAS acima de 130 mmHg, porém todos com menos de 140 mmHg; já para a PAD, doze pacientes mantiveram uma PA acima de 80 mmHg, mas todos com a PA menor que 90 mmHg. Isto pode ser devido ao baixo uso de diuréticos tiazídicos e, portanto não atingindo as metas pressóricas estabelecidas pelo *Diabetes Care*.

Todos estavam em uso de Ieca, ou ARA-II, que é a medicação de escolha nos diabéticos hipertensos, e uma vez não atingindo as metas pressóricas de menos de 130/80 mmHg, seria adicionado os diuréticos.

Glicemia- Todos tinham glicemia basal superior a 130 mg/dl, e todos conseguiram uma glicemia inferior a 130 mg/dl durante o tratamento, com significância estatística e clínica.

Toxicidade-Não houve diferenças estatísticas e nem clínicas da ALT e CPK durante o estudo, e assim não houve necessidade de interrupção no uso das estatinas.

Apenas 01 paciente com hipotireoidismo desconhecido, foi retirado do estudo por elevação acentuada da CPK e com sintomas álgicos

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahrens EH, Hirsch J, Insull W et al. The influence of dietary fats on serum lipids level in men. *Lancet* 1957; 14: 776-87.

Alcoolismo. Wikipédia A Enciclopédia Livre. Acessado em 17 de dezembro de 2008. Disponível em <http://pt.wikipedia.org/wiki/Alcoolismo>

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288:2998–3007.

American Diabetes Association (ADA). *Diabetes Care* 2008; 31: S1-S2.

American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: S12-S54.

Assmann G. Calculating global risk: the key to intervention. *European Heart Journal Supplements* 2005;7 (Suppl F): F9-F14.

Ballantyne CM. Rationale for Targeting Multiple Lipid Pathways for Optimal Cardiovascular Risk Reduction. *Am J Cardiol* 2005a; 96 (Suppl 1): 14-19. .

Ballantyne CM. Changing lipid-lowering guidelines: whom to treat and how low to go. *European Heart Journal Supplements* 2005b; 7 (Suppl A): A12-A19.

Banzhoff ND, Sönnichsen A. Statins and primary prevention of cardiovascular events: no change in strategy is needed despite the hype surrounding the recent Jupiter study.. *BNJ* 2008; 337: 1182-83.

Bergmann Kv, Sudhop T, Lütjohann D. Cholesterol and Plant Sterol Absorption: Recent Insights. *Am J Cardiol* 2005;96(Suppl 1): 10-14.

Bianchi C, Miccoli R, Penno G, Prato SD. Primary prevention of cardiovascular disease in people with Dysglycemia. *Diabetes Care* 2008; 31(suppl 2): S208-S214.

Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, et al. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257:3233-3240

Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, et al. Coronary angiographic changes with Lovastatin therapy. *Ann Intern Méd.* 1993; 119: 969-976.

Bottorff MB. Statin Safety and Drug Interactions: Clinical Implications. *Am J Cardiol* 2007; 97(Suppl 1): S27-S31

Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69:313-324

Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2046-2056.

Brown WV. Managing dyslipidaemia – multiple patients and multiple approaches: metabolic syndrome, familial hypercholesterolaemia and hypertension. *Eur Heart J* 2004; 6 (Suppl A): A23-A27.

Brown BG, Albers JJ, Fisher LD. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323:1289-1298

Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity 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;323:946–955.

Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *New Engl J Med* 1999;341:1097–105.

Canner PL, Berge RJ, Wenger NK, Stanler J, Fredman L, Prineas RJ, and Friedwald W. Fifteen Year Mortality in Coronary Drug Project Patients long term benefit with Niacin. *J AM Coll Cardiol* 1986; 8: 1245-1255.

Cannon CP, McCabe CH, Belder R, Breen J, Braunwald E. Design of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)-TIMI 22 trial. *Am J Cardiol*. 2002;89:860–861.

Cannon C, Braunwald E, McCabe, *et al*. Design for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.

Carmo EH, Barreto ML, Silva Jr JB. Mudanças nos padrões de morbimortalidade na população Brasileira. Secretária de Vigilância em Saúde. São Paulo, HUCITEC – NUPENS/ USP, 1995, pp. 17-30.

Cater NB, Garcia-Garcia NB, Vega GL, Grundy SM. Responsiveness of Plasma Lipids and Lipoproteins to Plant Stanol Esters. *Am J Cardiol* 2005; 96(Suppl 1): 23-28.

Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl 1): S77-S81.

Dahlöf B. Implications of recent end-point trials on future management of hypertension and dyslipidaemia. *Eur Heart J* 2004; 6(Suppl G): G13-G17.

Davidson, MH, Clark JA, Glass LM, et al. Statin Safety: An Appraisal from the Adverse Event Reporting System. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl 1): S32-S43.

Dayton S, Pearce ML, Goldman H. Controlled trial of a diet high in saturated fat for prevention of atherosclerotic complication. *Lancet* 1968; 1060-62

Denke MA. Diet, Lifestyle, and Nonstatin Trials: Review of Time to Benefit. *Am J Cardiol* 2005;96(Suppl 1): 3-10.

Dimmeler S, Aicher A, Vasa M et al. HMG CoA reductase inhibitor (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI-3 Kinase/AKT pathway. *J Clin Invest* 2001; 108: 391-397

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.

Ferdinand KC. Coronary Artery Disease in Minority Racial and Ethnic Groups in the United States. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl 1): 12-19. (Ferdinand, 2006)

Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, *et al.* Z Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for 'pleiotropic' functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006; 27: 1182-1190

Frantz ID Jr, Dawson EA, Ashman, PL, *et al.* Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis* 1989;9:129-35.

Frick MH, ELO O, Haapa K, *et al.* Helsinki Heart Study: Primary Prevention Trial with Gemfibrozil in Middle Age Men with Dyslipidemia. *NEJM* 1987; 317: 1237-1245.

Grundy SM, Cleeman JL, Merz HI., et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004; 110:227-239)

Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur H Jour*. 2007; 28;1462-1536)

Gulcher JR, Stefánsson K. The Icelandic Healthcare Database and Informed Consent. *N Engl J Med* 2000;342:1827-30

Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease : the Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994; 89:975-990

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

Hjermann I, Velve Byre K, Holme I, et al. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. [Lancet](#). 1981;12:1303-10.

Jorge SG. Alcoolismo. HepCentro – Hepatologia Médica Ciência e Ética. 2007. Disponível em: <http://www.hepcentro.com.br/alcoolismo.htm>

Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, et al. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264:3007-3012

Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet II: the effect on cholesterol in the diet. *Metabolism* 1965; 14: 759-65

Keys A. Seven countries a multivariate analysis of diet and coronary heart disease. Harvard: Harvard University Press; 1980

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK, for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*.2005;352:1425–1435.

Law TC. Lipid lowering trials. *J HK Coll Cardiol* 1996; 4:98-103. Disponível em <http://74.125.113.132/search?q=cache:XX1o18--sbgJ:sunzi1.lib.hku.hk/hkjo/view/28/2800134.pdf+lipid+lowering+trials+Tin-Chu+Law&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>. Acesso em: 12 jul. 2008.

Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 1990;336:129-133

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*.2005;352:1425–1435.

Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, *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;292:1307–1316.

Liao JK, Laufs U. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2005; 45: 89-118.

Lipids Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trials results II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering . JAMA 1984; 251: 365-372

Llevatot J, Murassawa S, Kureishi Y, et al. HMG C α reductase inhibitor mobilizes bone marrow derived endothelial progenitor cells. J Clin Invest 2001; 108: 399-405

Medronho RA, Carvalho DM, Block KV, *et al.* Estudos de interven \tilde{c} o. In: Escosteguy CC. Epidemiologia. S \tilde{a} o Paulo: Atheneu; 2006. p.151.

Morales, DD, Dans AL, Velandria F. RND for the NNHES: 2003-2004 Group. National Nutrition and Health Survey (NNHES) 2003-2004. Results and Implications: modifying the clinical course of atherosclerosis. HYPERLINK 2005; 3. Dispon \acute{i} vel em: <http://www.psh.org.ph/v2/index.php?page=hyperlinkapr2005>. Acesso em: jan 2009.

Oliveira GMM, Klein CH, Silva NAS. An \acute{a} lise cr \acute{i} tica das mudan \tilde{c} as das taxas de mortalidade por doen \tilde{c} as do aparelho circulat \acute{o} rio ocorridas entre 1980 a 2000 no estado do Rio de Janeiro. Socerj 2003; 16: 183-93.

Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, *et al.* High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294:2437-2445.

Pederson B K, Saltin B. Scand J M \acute{e} d Sci Sports 2006: 16(supp 1): 3-63

Pitt B, Mancini GBJ, Ellis SG, *et al.* Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I). J Am Coll Cardiol 1997; 80: 278-286.

Pozzan R, Campos ME, Souza e Silva, NA, et al.. O conceito de estratifica \tilde{c} o de risco para eventos coronarianos na abordagem da dislipidemia. Socerj 2003; 16: 194-203. (Pozzan *et al.*, 2003)

Research Committee to the Medical Research Council. Low fat diet in myocardial infarction: a controlled trial. Lancet 1965; ii: 501-4.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, et al, for the JUPITER study group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195-2207.

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

Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718. Revisão da literatura

Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial– Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149–1158.

Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Lancet*. 2002;360:1623–1630.

Silveira IC. Fumante passivo [editorial]. *J Bras Med* 2003;84:5.

Sparrow CP, Burton CA, Hernandez M, Mundt S et al. Simvastatin has antiinflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Atheroscler Tromb Vasc Biol* 2001; 21: 115-21.

Spiriduso WW. Dimensões físicas do envelhecimento. São Paulo: Manole, 2002.

Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993 Feb;16 (2):434-44.

The Harvard Atherosclerosis Reversibility Project (HARP) Group. Effect on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol concentrations in normocholesterolemic patients. *Lancet* 1994; 344:1182-1186

The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57.

The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336:153–162.

The REGRESS Study Group. 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

Thompson DP, Clarkson PM, Rosenson RS. An Assessment of Statin Safety by Muscle Experts. *Am J Cardiol* 2006;97(Suppl 1): S69-S76.

Thompson P D, Franklin B A, Bolady G J. Circulation 2007; 115 :2358-2368

Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, et al. Dietary prevention of coronary heart disease: the Finnish Mental Hospital Study. Int J Epidemiol 1979;8:99-118.

Vancea D M M, Vancea J N, Pires M I F. Arq Brás de Cardiologia 2009; 92(1) : 23-30.

Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor upon the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: the Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT). Circulation 1994; 89:959-968

Watts GF, Lewis B, Brunt JNH. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet or diet plus cholestyramine, in the St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). Lancet 1992; 339:563-569

World Health Organization European Collaborative Group (WHO). European collaborative trial of multifactorial prevention of coronary heart disease. Lancet 1986; I: 869-72.

IV Diretriz Brasileira de Dislipidemia, Arq Bras Cardiol 2007; 88, supl. I. (IV DBD, 2007)

V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, SBC Consenso/Diretrizes. 2006. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso>. Acesso em: 15 nov. 2008.

ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, Nelson Abramowicz, médico cardiologista, CRM 52-29677-7, aluno do curso de Ciência Cardiovascular, nível mestrado, da Universidade Federal Fluminense; sob a supervisão do Professor Dr. Luiz José Martins Romeo Filho – Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Antonio Pedro, estou desenvolvendo uma pesquisa com finalidade acadêmica e difusão científica cujo título é *Efetividade das novas estatinas em atingir as metas do NCEP-ATP III*, buscando avaliar a segurança e a efetividade da rosuvastatina e da associação da sinvastatina e ezetimibe na redução do colesterol ruim (colesterol LDL).

O seu consentimento em participar da pesquisa deve considerar as seguintes informações, de acordo com a Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, definida pelo Conselho Nacional de Saúde:

1 – Esta é uma pesquisa que busca compreender, sob o ponto de vista dos resultados, a segurança e a efetividade da rosuvastatina e da associação da sinvastatina e ezetimibe na redução do colesterol LDL, para atingir os níveis recomendados pela NCEP-ATP III.

2 – A sua participação é voluntária, e a qualquer momento o senhor(a) poderá pedir desligamento da pesquisa, sem risco de qualquer penalização. Cabe ressaltar que não há ônus por parte do paciente, e que a medicação será fornecida pelo pesquisador. Todas as informações fornecidas ou obtidas do senhor serão sigilosas e os dados utilizados, quando de publicações, não apresentarão referências que possam identificá-lo. Quaisquer

esclarecimentos adicionais poderão ser feitos a qualquer momento da pesquisa. Caso sinta necessidade de contatar o pesquisador, poderá fazê-lo pelos telefones (21) 2424-93454 e 9983-8587.

3 – As dosagens usadas das duas drogas serão as habitualmente usadas em nosso meio e haverá monitoramento de quaisquer problemas que possam decorrer da utilização das mesmas, tanto através de exames de sangue, anamnese e exame físico, bem como pela disponibilidade de acesso, via telefone, ao pesquisador, a qualquer tempo, para informe de sintomas ou sinais observados.

4 – O *Questionário* será aplicado na presença do pesquisador no momento das consultas, momento este em que serão oferecidas ao paciente todas as informações detalhadas sobre os objetivos e procedimentos do estudo a ser realizado. Importa destacar que da pesquisa fazem parte coleta e exame de sangue periódico, com a finalidade de avaliar as alterações sangüíneas. Está, ainda, assegurado ao paciente que ele não será exposto a nenhum risco adicional nem submetido a tratamento novo ou procedimento ainda em experiência. O Sr.(a) terá acesso à transcrição dos conteúdos retirados dela, se assim o desejar.

Eu, _____ RG n° _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 2008.

Nome do paciente ou responsável

ANEXO 2

Questionário I – Anamnese

QUESTIONÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

IDENTIFICAÇÃO: _____

SEXO: M () F () **IDADE :** _____ **ANOS**

ESTADO CIVIL: SOLTEIRO () CASADO () VIÚVO () DIVORCIADO ()

OUTROS ()

PROFISSÃO: _____ () MILITA

() CIVIL

RELIGIÃO: CATÓLICA () EVANGÉLICA () ESPÍRITA () OUTRAS ()

ESCOLARIDADE:

ENSINO FUNDAMENTAL () COMPLETO

() INCOMPLETO

ENSINO MÉDIO () COMPLETO

() INCOMPLETO

ENSINO SUPERIOR () COMPLETO

() INCOMPLETO

INFORMAÇÕES CLÍNICAS:

APRESENTA HIPERTENSÃO () SIM ()

NÃO

APRESENTA DIABETES () SIM ()

NÃO

APRESENTA CORONARIOPATIA () SIM ()

NÃO

APRESENTA DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA ARTERIAL () SIM ()

NÃO

APRESENTA ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO () SIM

() NÃO

ANEXO 3

Questionário II – Anamnese

QUESTIONÁRIO AVALIATIVO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA

IDENTIFICAÇÃO: _____

MEDICAÇÃO UTILIZADA: _____

PERÍODO: _____

POSOLOGIA: _____

EFEITOS ADVERSOS APRESENTADOS:

() FADIGA () DOR MUSCULAR () CÃIMBRA () LETARGIA

() SENSIBILIDADE MUSCULAR () MAL - ESTAR GERAL

FRAQUEZA MUSCULAR

OUTROS

RESULTADOS LABORATORIAIS:

COLESTEROL TOTAL: _____

HDL COLESTEROL: _____

LDL COLESTEROL: _____

TRIGLICERÍDIOS: _____

TGO: _____

TGP: _____

CPK: _____

ANEXO 4

Estimativa de risco coronariano absoluto para homens e mulheres

Homens							Mulheres						
<i>Idade</i>						<i>Pontos</i>	<i>Idade</i>						<i>Pontos</i>
20-34						9	20-34						-7
35-39						4	35-39						-3
40-44						0	40-44						0
45-49						3	45-49						3
50-54						6	50-54						6
55-59						8	55-59						8
60-64						10	60-64						10
65-69						11	65-69						12
70-74						12	70-74						14
75-79						13	75-79						16
<i>Colesterol total (mg/dl)</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>		<i>Colesterol total (mg/dl)</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>	
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79			20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	
< 160	0	0	0	0	0		< 160	0	0	0	0	0	
160-199	4	3	2	1	0		160-199	4	3	2	1	1	
200-239	7	5	3	1	0		200-239	8	6	4	2	1	
240-279	9	6	4	2	1		240-279	11	8	5	3	2	
≥ 280	11	8	5	3	1		≥ 280	13	10	7	4	2	
<i>Fumo</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>		<i>Fumo</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Idade (anos)</i>	
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79			20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	
Não	0	0	0	0	0		Não	0	0	0	0	0	
Sim	8	5	3	1	1		Sim	9	7	4	2	1	
<i>HDL-colesterol (mg/dl)</i>						<i>Pontos</i>	<i>HDL-colesterol (mg/dl)</i>						<i>Pontos</i>
≥ 60						-1	≥ 60						-1
50-59						0	50-59						0
40-49						1	40-49						1
< 40						2	< 40						2
<i>PA sistólica (mmHg)</i>			<i>Não tratada</i>			<i>Tratada</i>	<i>PA sistólica (mmHg)</i>			<i>Não tratada</i>			<i>Tratada</i>
< 120			0			0	< 120			0			0
120-129			0			1	120-129			1			3
130-139			1			2	130-139			2			4
140-159			1			2	140-159			3			5
≥ 160			2			3	≥ 160			4			6
<i>Total de pontos</i>						<i>Risco absoluto em 10 anos (%)</i>	<i>Total de pontos</i>						<i>Risco absoluto em 10 anos (%)</i>
< 0						< 1	< 9						< 1
0						1	9						1
1						1	10						1
2						1	11						1
3						1	12						1
4						1	13						2
5						2	14						2
6						2	15						3
7						3	16						4
8						4	17						5
9						5	18						6
10						6	19						8
11						8	20						11
12						10	21						14
13						12	22						17
14						16	23						22
15						20	24						27
16						25	≥ 25						≥ 30
≥ 17						≥ 30							

