



## **O papel das estatinas- Novas abordagens**

Dr Kausik Ray BSc, MBChB, MRCP, MD, MPhil  
Senior Clinical Research Associate  
University of Cambridge  
&  
Honorary Consultant Cardiologist  
Addenbrooke's Hospital

### **Introdução**

Aterosclerose é a doença subjacente associada com doença cardiovascular(DCV), em particular doença arterial coronariana(DAC), na maioria dos pacientes é a principal causa de morte nos países desenvolvidos. Esta apresentação cobre muitos aspectos da aterosclerose e fatores de risco associados, e inclui slides sobre epidemiologia dos fatores de risco para DAC, classificação das dislipidemias e patogeneses da aterosclerose, guidelines atuais e tratamento de dislipidemias e tópicos envolvendo diabetes(DM) e síndrome metabólica.

### **Agradecimentos:**

AstraZeneca agradece aos seguintes pelo auxílio essencial no desenvolvimento desta apresentação:

Professor Alberico Catapano, University of Milan, Italy.

Professor Hiroyuki Daida, Juntendo University, Tokyo, Japan.

Dr Prakash Deedwania, VA Medical Center/UCSF Program, California, USA.

Dr Michel Farnier, Point Medical, Dijon, France.

Dr Keith Ferdinand, Heartbeats Life Center, New Orleans, USA.

Professor Arturo Fernandez-Cruz, Hospital Clinico Universitario, Madrid, Spain.

Dr Allan Gaw, Glasgow Royal Infirmary, UK.

Associate Professor Richard O'Brien, Monash Medical Centre, Clayton, Victoria, Australia.

Dr John Reckless, Royal United Hospital, Bath, UK.

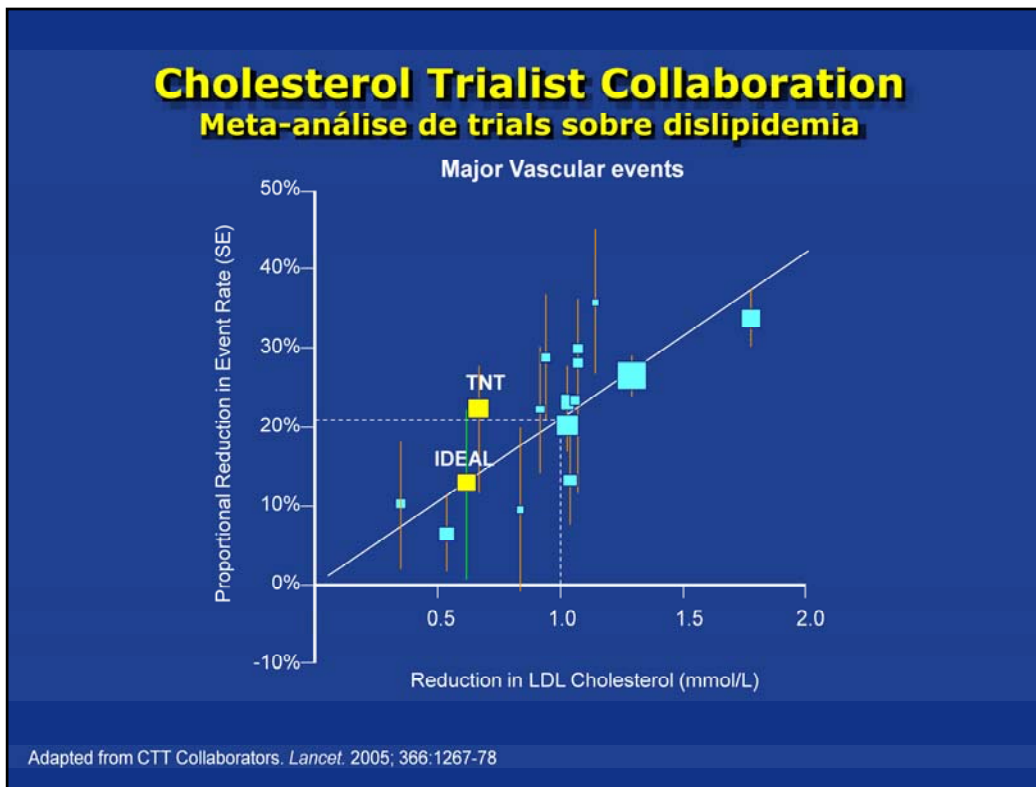
Dr Ola Samuelsson, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden.

Professor André Scheen, CHU Sart Tilman, Liege, Belgium.

Professor Dr. Herbert Schuster, Infogen GmbH, Berlin, Germany.

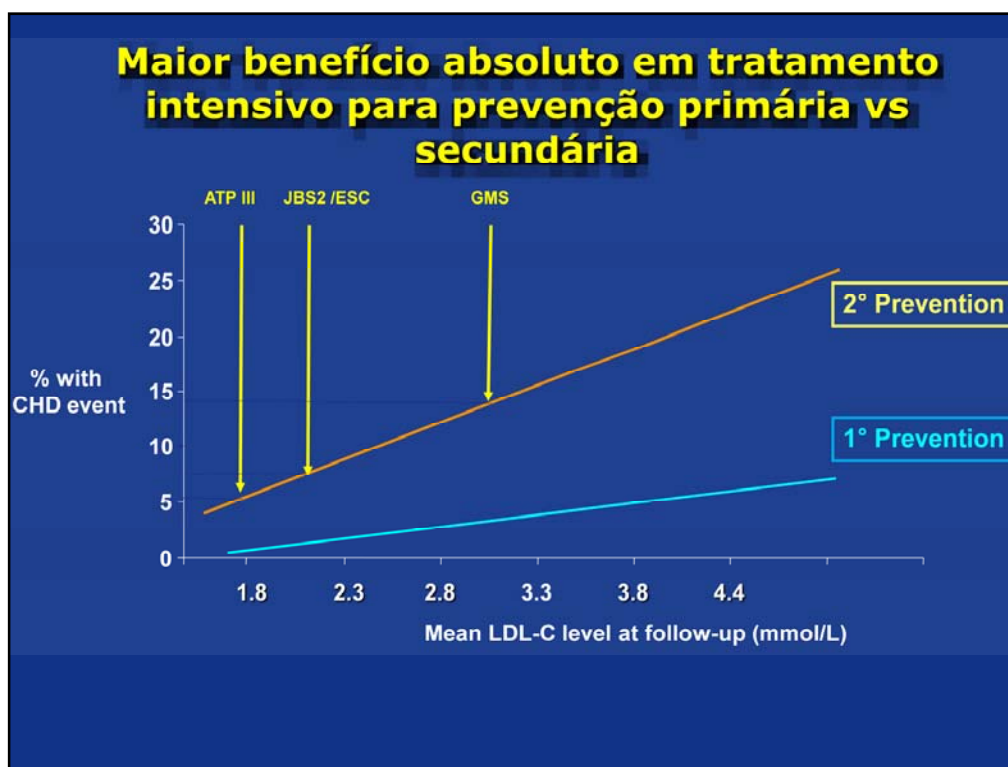
Professor Tamio Teramoto, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan.

**Em particular, AstraZeneca agradece ao Dr George Steiner do Toronto General Hospital, Ontario, Canada Por sua indispensável orientação e recomendações sobre o conteúdo desta apresentação.**



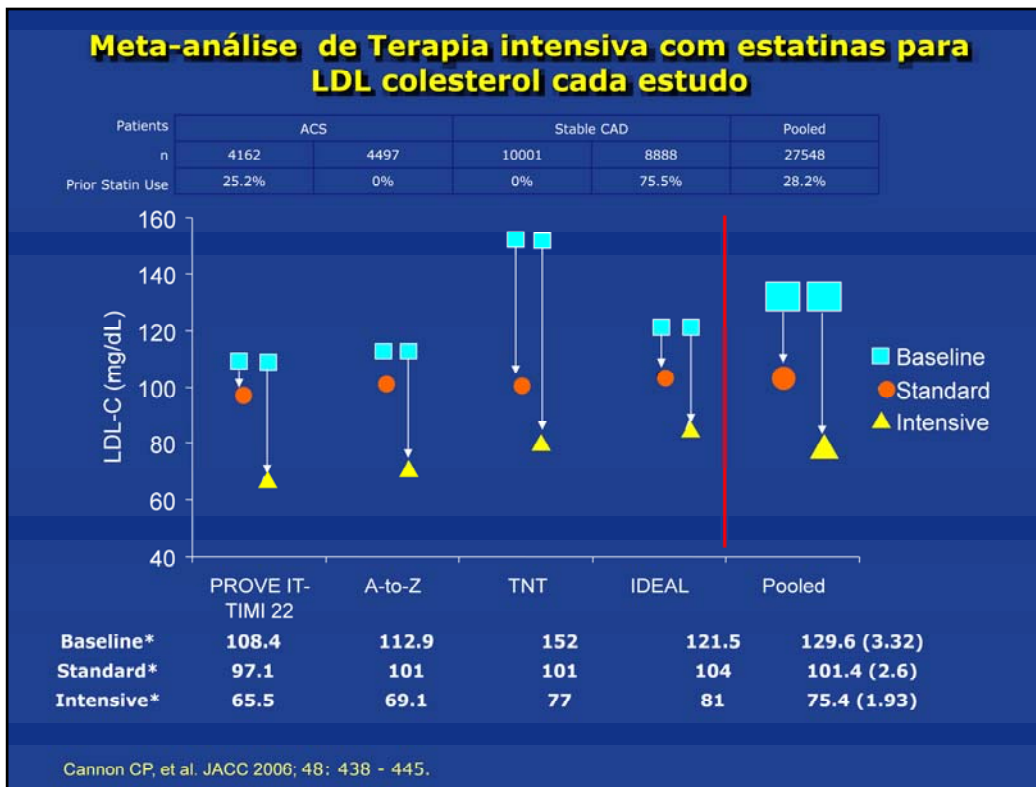
#### **Correlação entre redução de eventos coronarianos maiores e eventos cardiovasculares maiores e redução média de LDL-c em 1 ano**

Quadrado representa um trial projetado na media absoluta de redução de LDL-c em 1 ano, com linhas verticais acima e abaixo correspondendo a redução de eventos. Os trial estão dispostos de acordo com a magnitude da redução de LDL-c em 1 ano (tabela 1) Para cada desfecho a linha de regressão (que é forçada a passar pela sua origem) representa redução de evento relacionada a redução de eventos cruzada com redução de colesterol LDL-c medida em mmol/litro.



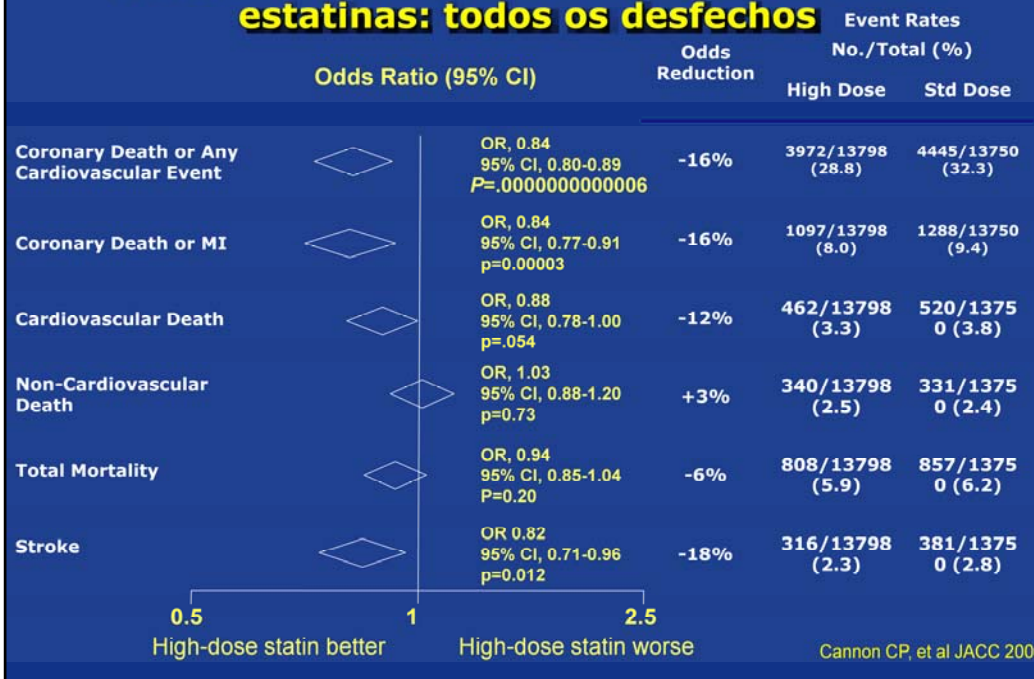
#### **RELATION BETWEEN CHD EVENTS AND LDL-C OUTCOMES IN STATIN TRIALS**

- HPS results are plotted with previous statin trials, which demonstrate a near linear relation between LDL-C levels and CHD events. In the HPS, the mean LDL-C levels for the simvastatin and placebo groups during follow-up can be estimated at 86 mg/dL and 123 mg/dL, respectively, based on the three categories of average LDL-C levels used to evaluate lipid outcomes.
- Note that two outcomes of the HPS study population are plotted here:
  - CHD only
  - CHD with revascularization and stroke—defined in the study as major vascular events
- In the first outcome, 898 (8.7%) of the simvastatin-allocated participants experienced a coronary event vs 1,212 (11.8%) of those on placebo. In the second outcome, 2,033 (19.8%) of those in the simvastatin group had a major vascular event vs 2,585 (25.2%) in the placebo group.
- These results, together with those shown in other primary- and secondary-prevention studies, demonstrate that lowering LDL-C levels results in fewer CHD events.



Relação entre tratamento do LDL-c e redução absoluta de número de eventos em prevenção primária e secundária. Atingir um valor de LDL-c absoluto mais baixo é associado a maior benefício na prevenção secundária de eventos à medida que pacientes são de maior risco.

**Meta-análise de tratamento intensivo com estatinas: todos os desfechos**



## **Em SCA: tratamento intensivo com estatinas**

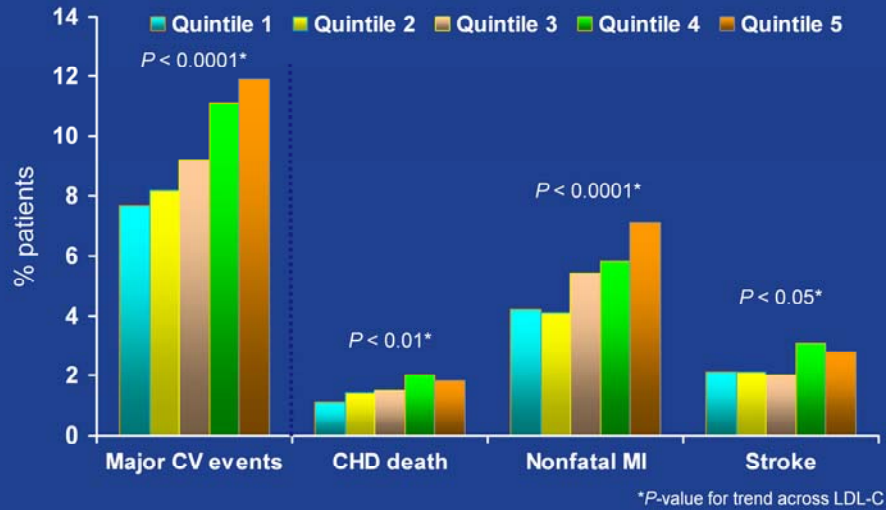
- Meta-análise de PROVE IT e A to Z
- *Afilalo et al Heart 2007*
- Cerca de 8 500 pacientes com seguimento de 2 anos
- Redução de 25% na mortalidade por todas as causas(0.61-0.93)
- benefício absoluto é de 1.2%

**PROVE IT-TIMI 22: Relação entre LDL-c após 4 meses de evento e risco de morte ou evento CV maior a longo prazo**



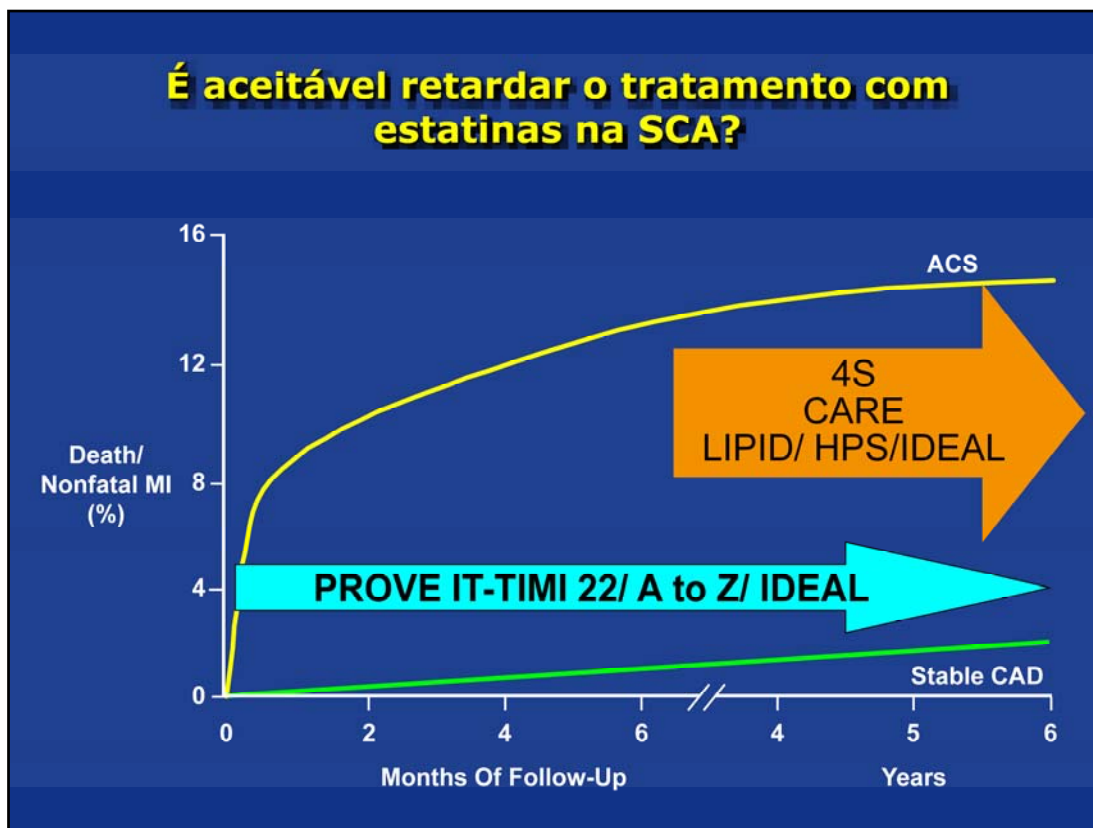
\*Adjusted for age, gender, DM, prior MI, baseline LDL

## TNT: incidência de eventos cardiovasculares maiores por quintil



## **Interpretação**

- Menor é melhor
- Em DAC estável titular dose de estatina para alcançar menor LDL-c possível
- <1.8mmol/L (diretrizes norte americanas)
- <2.0mmol/L (Diretrizes européias)



#### Slide 4

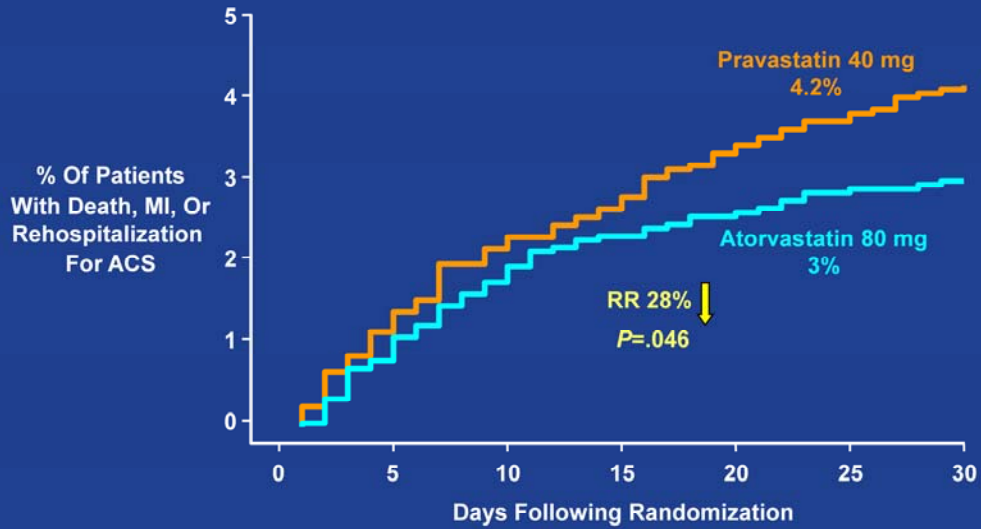
A diferença nos desfechos entre pacientes com angina estável e angina instável/IAM não-Q é ilustrada nos 12 meses de seguimento do Fragmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) trial e no Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT).

A incidência cumulativa de morte ou IAM não fatal entre a população com doença coronariana instável em FRISC II aumentou bruscamente para 8% ao fim do 1 mes, nivelando em torno de 15% ao longo de 12 meses.(2) Por outro lado, a incidência de eventos em angina estável permaneceu baixa ao longo do seguimento de 12 meses do SAPAT(3). Após 12 meses de seguimento no SAPAT o número combinado de pacientes no braço aspirina e sotalol foram apenas 16 em 1000 (1,6%). Isso sugere uma diferença no risco relativo dos eventos combinados entre estas duas populações ao longo dos 12 meses. A título de comparação no West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)- prevenção primária em pacientes sem DAC e com hipercolesterolemia- a taxa de eventos no primeiro ano foi excessivamente baixa.(4) Este slide mostra as tendências nos estudos FRISC II, SAPAT e WOSCOPS.

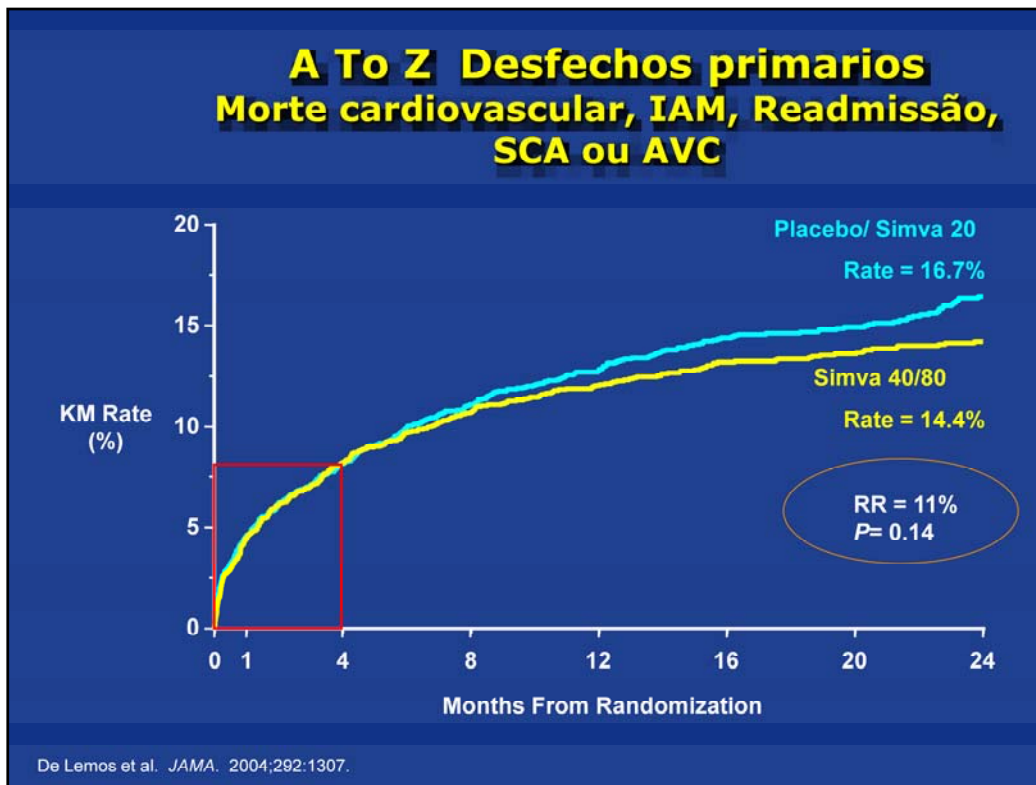
#### Referencias

2. Wallentin L *et al. Lancet* 2000;**356**:9-16.
3. Juul-Moller S *et al. Lancet* 1992;**340**:1421-1425.
4. Shepherd J *et al. N Engl J Med* 1995;**333**:1301-1307.

**Redução rápida e precoce de morte, IAM ou SCA com terapia intensiva com estatinas < 1 mes pós evento**

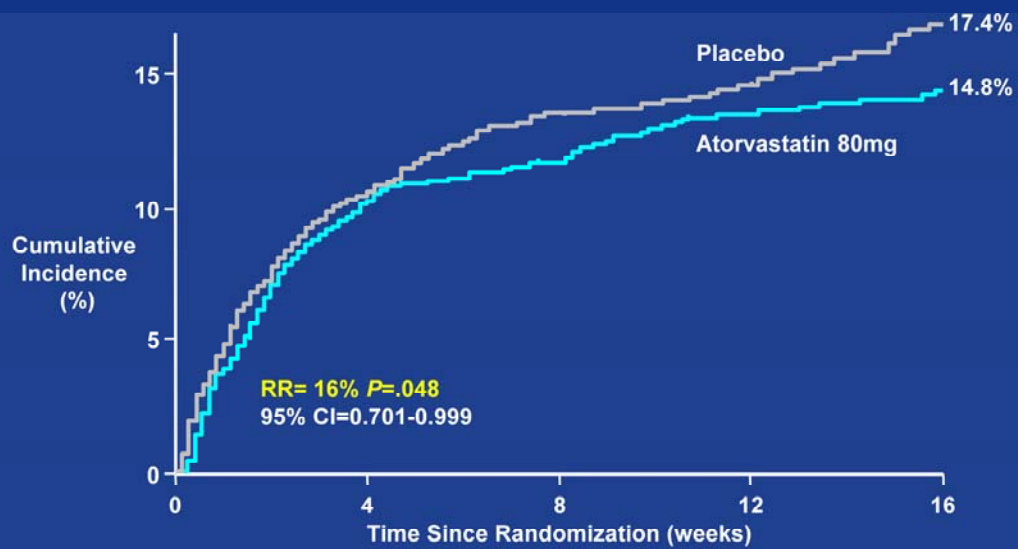


Ray et al. J Am Coll Cardiol. 2005.



O desfecho primario da “fase Z” foi combinado de morte cardiovascular, IAM, readmissão por SCA e AVC. Ao fim de 24 meses havia redução de 11% de risco relativo e 2,3% de risco absoluto nos eventos combinados associados a terapia agressiva (p não significativo). Apesar da grande diferença de valores de LDL-c entre os braços de tratamento durante a fase placebo não há separação distinta nas curvas.

## **MIRACL: eficácia em prevenção primária: tempo até o 1 evento\***



\*Morte, IAM não fatal, PCR, piora da angina e internação de emergência.

**PROVE IT-TIMI 22 e MIRACL: Proteína C reativa Pode alertar para benefícios no tratamento intensivo com atorvastatina a curto prazo**

	A-to-Z	MIRACL	PROVE IT
Number of patients randomized	4497	3086	4162
Early* LDL achieved on treatment, mmol/l	1.6	1.85	1.6
Early* LDL cholesterol differential, mmol/l	1.6	1.6	0.85
CRP differential, %	17	34	38
Early event reduction, %	0*	16*	18†

\* Measured 120 days after randomization.

† Measured 90 days after randomization.

Adapted from Nissen. *JAMA*. 2004;292:1365.

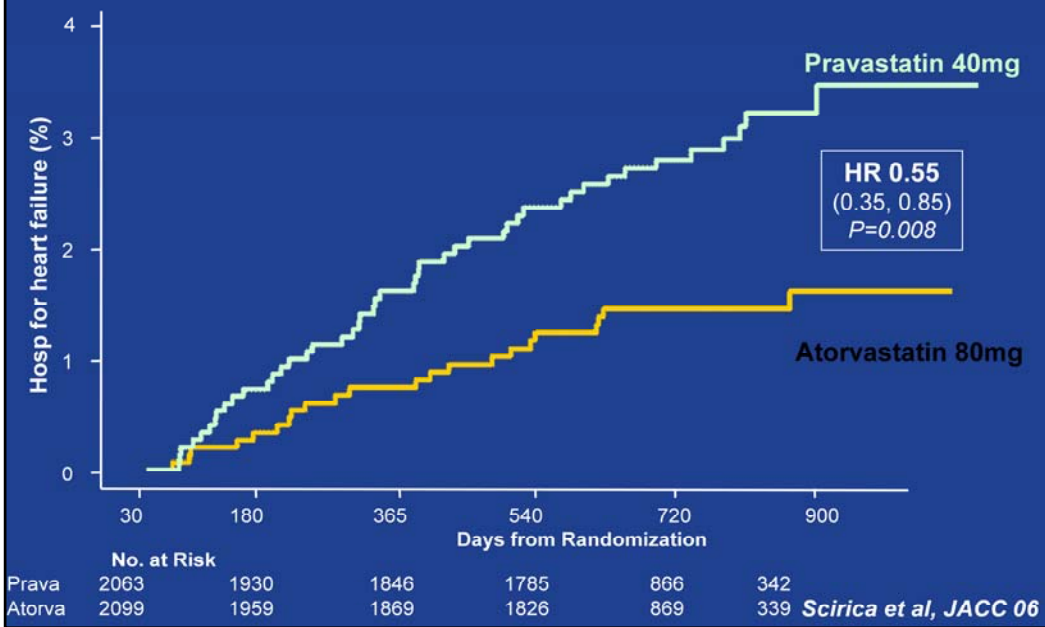
**PROVE IT-TIMI 22 e MIRACL: Proteína C reativa Pode alertar para benefícios no tratamento intensivo com atorvastatina a curto prazo.**

Como demonstrado em slide anterior os efeitos benéficos das estatinas na SCA não podem ser justificados apenas pela redução no LDL-c; Alguns resultados podem estar relacionados a efeitos anti-inflamatórios (p.ex. a redução na Proteína C reativa). No MIRACL e PROVE IT-TIMI 22, a diferença na proteína C entre os grupos era de 34% e 38% respectivamente; onde a diferença da Proteína C reativa sérica entre os grupos foi menor no A to Z (17%). Estes achados sugerem que o benefício das estatinas pode ser devido a efeitos anti-inflamatórios das estatinas

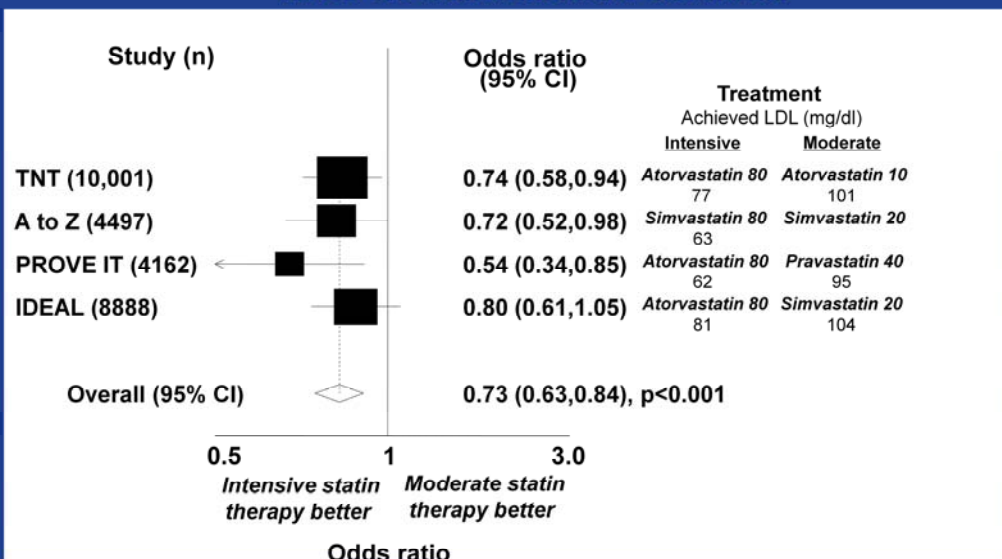
## **Interpretação**

- Apenas terapia intensiva com estatinas reduz risco precocemente na SCA
- O benefício precoce parece estar mal relacionado à redução do LDL-c em si.
- benefícios precoces podem refletir redução na inflamação por efeitos pleiotropicos.

### Risco de insuficiência cardíaca e tratamento com estatinas

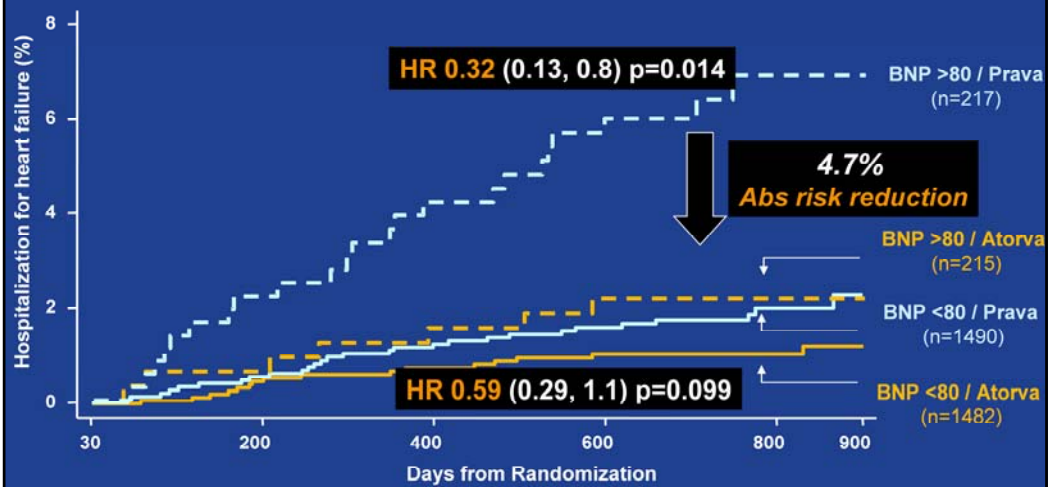


**Meta-análise de redução intensiva vs terapia convencional com estatinas para redução de risco de insuficiência cardíaca**



Scirica, Morrow, Ray et al JACC 2006

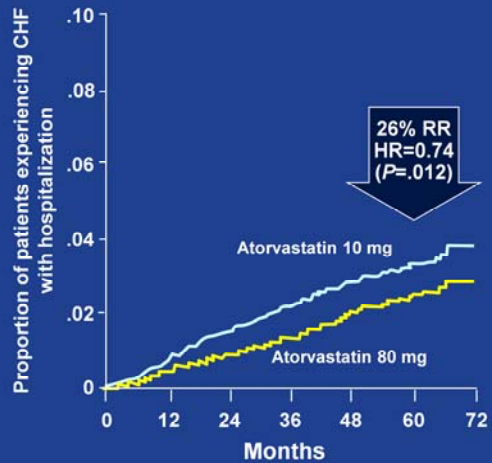
## **Risco de insuficiência cardíaca de acordo com BNP e terapia intensiva com estatina**



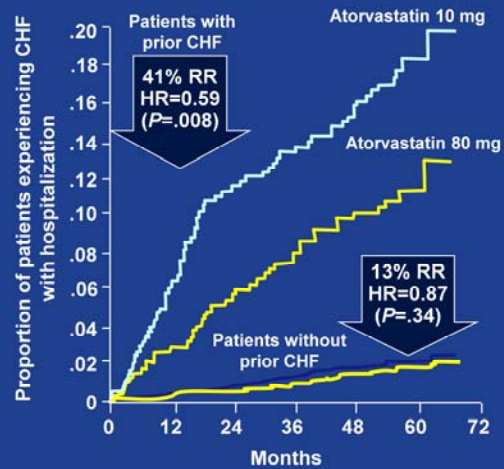
Scirica et al, JACC 2006;47:2326-31

## **TNT: Atorvastatina em altas doses reduziu hospitalizações por insuficiência cardíaca**

Overall study population



Patients with and without a history of HF



The Treating to New Targets (TNT) study followed 10,001 patients with stable CAD randomized to treatment with atorvastatin 80 mg or 10 mg for a median of 4.9 years. A history of HF was present in 7.8% of patients. Patients with known ejection fraction <30% and advanced HF were excluded from the study. Hospitalization for HF was a predefined secondary end point. Khush KK et al. *Circulation*. 2007;115:576-583.

## **Conclusão**

- Em pacientes com DAC existe benefício incremental na tentativa de atingir o menor LDL-c com tratamento intensivo com estatina.
- Nos pacientes em uso de terapia intensiva os menores valores de LDL-c são relacionados à menor taxa de eventos.
- Assim, menor é melhor
- Em pacientes após SCA terapia intensiva é associada a melhores e mais precoces resultados.
- Benefícios precoces são explicados de forma incompleta pelas mudanças no LDL-c e podem ser devidos a efeitos pleotrópicos
- Tratamento intensivo reduz hospitalização por insuficiência cardíaca especialmente nos pacientes com historia previa de IC ou níveis de BMP altos.