

---

Caso clínico

# Risco cardiovascular residual e o controle lipídico

Prof. Dr. Andrei C. Sposito  
CRM-SP: 74.765



Acesse o QR Code com seu *smartphone* e assista ao vídeo deste caso clínico



ISSN 2596-2744

*Ciência & Experiência*<sup>®</sup>

Ano 4 • Número 18 • Mar./2021



## Prof. Dr. Andrei C. Sposito

CRM-SP: 74.765

Professor titular de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp)

## Caso clínico

Homem, afrodescendente, longilíneo, 74 anos, nunca fumou e está assintomático.

## História clínica

É hipertenso e diabético há cerca de 5 anos e assegura que, desde os diagnósticos, seguiu as orientações médicas com precisão. Em suas várias receitas estava sempre incluída sinvastatina 10 mg/dia. Há 2 anos, no entanto, acordou com uma dor precordial intensa, diagnosticada como infarto agudo do miocárdio (IAM). Foi tratado rapidamente com trombólise seguida de angioplastia coronária, com sucesso.

No retorno ao seu médico, passou a usar sinvastatina 20 mg/dia, ácido acetilsalicílico 100 mg/dia, metoprolol, metformina e losartana. Seguiu assintomático até que, há 6 meses, apresentou um novo episódio de dor precordial, desta vez com menor duração, mas seu clínico indicou a coronariografia e uma nova angioplastia foi feita. Foram mantidas as medicações citadas e acrescentou-se clopidogrel 75 mg/dia. O paciente insiste em sua adesão aos cuidados médicos e questiona como prevenir outro evento cardiovascular.

Na última consulta, apresentou pressão arterial controlada (125 × 78 mmHg), índice de massa corpórea (IMC) de 24 kg/m<sup>2</sup>, frequência cardíaca de 62 bpm e exame segmentar sem anormalidades. Trouxe consigo exames laboratoriais que apresentaram: hemoglobina glicada (HbA1c) de 6,8%, taxa de filtração glomerular (TFG) de 59 mL/min, relação albumina/creatinina urinária de 44 mg/g, proteína C-reativa de alta sensibilidade de 4,1 mg/L e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c, do inglês *low density lipoprotein cholesterol*) de 71 mg/dL. Sua carta de encaminhamento foi motivada pela angústia do paciente e de seu médico, e ele pergunta como pode prevenir outro evento cardíaco.

Apesar da terapia médica e do controle dos fatores de risco tradicionais, o risco de eventos recorrentes não é completamente eliminado, mesmo com os esforços do paciente e do médico. Esse estado persistente é definido como risco residual e o seu controle envolve múltiplas abordagens que gradativamente tangenciam o baixo risco cardiovascular. O risco residual tem entre seus componentes mecanismos inflamatórios, pró-trombóticos e metabólicos. Nesse caso, vários destes mecanismos podem estar atuando concomitantemente. Nessa revisão, será analisado um destes atores: a dislipidemia.

## Comentários

Um volume ostensivo de ensaios clínicos definiu que terapia com estatinas de dose mais baixa, como a sinvastatina 10 a 20 mg/dia, reduz em cerca de 23% o risco de IAM, 17% de acidente vascular cerebral (AVC) e 13% de morte por todas as causas.<sup>1</sup> Quando comparada à terapia de menor potência, a terapia com doses mais altas de estatina reduz o risco de IAM em mais 16% e de AVC em 18%.<sup>1</sup> Os regimes de estatinas com doses mais altas também interferem no aumento do risco de sintomas musculares associados às estatinas (SAMS).<sup>2</sup> No entanto, embora haja um aumento de cerca de 5% no risco de SAMS, este é compensado com ampla margem pelo benefício cardiovascular.<sup>2</sup>

Como a sinvastatina, a pitavastatina é um inibidor competitivo da 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase enzima que controla a síntese de colesterol.<sup>3</sup> A redução do conteúdo intracelular que decorre da interação entre a estatina e a HMG-CoA redutase aumenta a expressão do receptor de LDL (LDL-r) e, subseqüentemente, aumenta a captação de LDL circulante.<sup>3</sup> O aumento da expressão de LDL-r também promove a redução das concentrações de lipoproteínas ricas em triglicérides, como a lipoproteína de densidade intermediária (IDL, do inglês *intermediate-density lipoprotein*) e a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL, do inglês *very low-density lipoprotein*), promovendo assim uma redução de cerca de 15% a 30% dos triglicérides plasmáticos.<sup>4</sup> *In vitro*, a pitavastatina é cerca de 2,4 e 6,8 vezes mais potente do que a sinvastatina e a pravastatina, respectivamente.<sup>3</sup> Em estudos clínicos, há equivalência entre as doses diárias de pitavastatina 4 mg, sinvastatina 40 mg e atorvastatina 20 mg.<sup>3</sup> Esses efeitos da pitavastatina foram mantidos ao longo de 44 a 60 semanas de tratamento.<sup>5</sup>

O efeito da pitavastatina se destaca dos demais em relação ao aumento do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c, do inglês *high density lipoprotein cholesterol*), sendo em média um aumento de 10% a 20%.<sup>3</sup> Esse efeito decorre de um maior estímulo à síntese hepática de apolipoproteína A-I (apo A-I). Embora não se possa dimensionar com precisão a vantagem desse efeito, no estudo observacional LIVES, pacientes que reduziram o LDL-c e aumentaram o HDL-c tiveram menor incidência de eventos cardiovasculares totais (ou seja, eventos cardiovasculares, eventos cerebrovasculares e morte súbita) que aqueles que somente reduziram o LDL-c.<sup>3</sup> Além disso, a pitavastatina está associada a menor incidência de SAMS e de diabetes.<sup>3</sup>

Estudos em curto e em longo prazo com pitavastatina têm demonstrado efeitos neutros nos parâmetros relacionados ao metabolismo da glicose como, por exemplo, glicemia de jejum, HbA1c, insulina plasmática e sensibilidade à insulina estimada pelo índice de resistência insulínica (HOMA-IR).<sup>3,6</sup>

Achados consistentes foram revelados em uma meta-análise de 15 estudos em pacientes sem diabetes demonstrando efeito neutro tanto no metabolismo da glicose quanto no desenvolvimento de diabetes. Curiosamente, de acordo com as análises de subgrupos predefinidas, não houve efeitos dependentes da dose (pitavastatina 1 a 4 mg/dia) ou do tempo de acompanhamento nos níveis de glicemia, HbA1c e na incidência de novos casos de diabetes.<sup>7</sup>

A eficácia clínica da pitavastatina foi demonstrada no ensaio clínico randomizado no qual cerca de 13 mil pacientes com doença coronária foram tratados com pitavastatina 1 ou 4 mg/dia. O nível médio de LDL-c na admissão do estudo foi de 93 mg/dL com 91% dos pacientes tomando estatinas. Durante o seguimento, o LDL-c no grupo de alta dose foi menor em cerca de 15 mg/dL do que no grupo de baixa dose e, após um acompanhamento médio de 3,9 anos, a dose alta em comparação com a pitavastatina em dose baixa reduziu risco de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC isquêmico não fatal ou angina instável que requer hospitalização de emergência (razão de risco [RR], 0,81; 95% de intervalo de confiança [IC], 0,69-0,95;  $p = 0,01$ ). A pitavastatina em altas doses também reduziu os riscos de outros desfechos secundários, como morte por todas as causas, infarto do miocárdio e revascularização coronária com indicação clínica. Os resultados para os desfechos compostos primário e secundário foram consistentes em vários subgrupos pré-especificados, incluindo o subgrupo de LDL-c de linha de base baixa ( $< 95$  mg/dL).<sup>8</sup>

Em pacientes com síndrome coronária aguda (SCA) recente, o benefício do tratamento com pitavastatina parece ocorrer num prazo curto. Essa hipótese foi testada no estudo ESCORT, no qual pacientes com SCA e dislipidemia foram randomizados para tratamento com pitavastatina 4 mg/dia desde a admissão ou a partir de 3 semanas do início do evento coronário. A tomografia de coerência ótica (TCO) foi realizada no início do estudo, no acompanhamento de 3 semanas e após 36 semanas para avaliar placas coronárias não relacionadas ao evento agudo. Entre a admissão e o acompanhamento de 3 semanas, a espessura da capa fibrosa aumentou no grupo de estatina precoce (de 140  $\mu\text{m}$  [intervalo interquartil {IQR}: 120 a 170  $\mu\text{m}$ ] para 160  $\mu\text{m}$  [IQR: 130 a 190  $\mu\text{m}$ ];  $p = 0,017$ ), mas diminuiu no grupo de estatina tardia (135  $\mu\text{m}$  [IQR: 110 a 183  $\mu\text{m}$ ] a 130  $\mu\text{m}$  [IQR: 108 a 160  $\mu\text{m}$ ];  $p = 0,020$ ). Entre o início do estudo e o acompanhamento de 36 semanas, a espessura da capa fibrosa aumentou comparativamente nos dois grupos. Enfim, o estudo concluiu que o tratamento com estatina aumentou a capa fibrosa da placa aterosclerótica e que esse efeito foi obtido precocemente.<sup>9</sup>

Com os elementos apresentados, uma possibilidade terapêutica para otimizar o tratamento seria a troca da sinvastatina por pitavastatina e a busca de uma meta de LDL-c de 50 mg/dL, em acordo com a Diretriz Brasileira de Prevenção da Aterosclerose.<sup>10</sup> Essa proposta é consistente com outros ensaios clínicos que testaram doses mais elevadas ou estatinas mais potentes contra doses mais baixas e estatinas menos potentes.<sup>1</sup> Também há consistência entre esta proposta terapêutica e a mais recente Diretriz Europeia de Cardiologia.<sup>11</sup> A indicação de uma redução mais intensiva e por prazo indefinido seria certamente o primeiro passo a ser tomado, mas provavelmente não o último. Outras causas de risco residual devem ser igualmente consideradas e corrigidas, entre elas a doença renal crônica (DRC) e a inflamação sistêmica.

O paciente trouxe consigo exames que demonstraram a existência de DRC pela redução da TFG e proteinúria. Apenas uma pequena minoria da população com DRC progride para o estágio final da doença renal exigindo terapia de substituição renal, com a morte por doença cardiovascular sendo muito mais comum.<sup>12,13</sup> Além da TFG reduzida, a albuminúria também foi associada à mortalidade cardiovascular e por todas as causas, agindo como multiplicadores de risco em todos os níveis da função renal.<sup>14</sup> Além disso, o risco cardiovascular parece estar aumentado mesmo em níveis de excreção de proteína urinária que não são considerados patológicos<sup>15</sup> e, de fato, não existe um nível de limiar distinto que confira risco cardiovascular aumentado; em vez disso, o aumento da albuminúria está associado a um aumento gradativo no risco.<sup>16</sup> Por fim, pacientes com proteinúria também apresentam risco aumentado de AVC de forma dose-dependente.<sup>17</sup>

O tratamento com estatinas pode atuar tanto atenuando a disfunção renal quanto a proteinúria. Uma meta-análise recente demonstrou que o uso de estatinas reduziu a taxa de declínio anual da TFG em 0,61 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e reduziu a quantidade de proteinúria em -0,58 (IC 95% -0,88; -0,29) desvios-padrão por ano. Usando a abordagem meta-análise de rede, eles demonstraram que não há diferenças substanciais na eficácia das estatinas e de suas dosagens, com ou sem ezetimiba, em relação à desaceleração do declínio da TFG ou à redução da proteinúria.<sup>18</sup> A eficácia desse efeito, no entanto, parece ser proporcional à redução do LDL-c.<sup>19</sup> Portanto, a busca por uma meta intensiva será certamente uma estratégia adequada para sua proteção renal.

Um amplo conjunto de mediadores da inflamação foi investigado, tanto como biomarcadores quanto como agentes causais, na rede fisiopatogênica da aterogênese e da vulnerabilização da placa aterosclerótica.<sup>20,21</sup> Dados de estudos observacionais demonstraram que tais biomarcadores, como a proteína C-reativa, estão associados a aumento do risco cardiovascular, sugerindo ainda sua participação no risco cardiovascular residual.<sup>20</sup> Em paralelo, um grande número de ensaios clínicos randomizados demonstrou que, pelo menos em parte, a eficácia das estatinas na prevenção de eventos cardiovasculares pode decorrer de um efeito anti-inflamatório.<sup>22</sup> A intensificação do tratamento com estatinas, no caso do paciente, deve, portanto, influenciar positivamente um conjunto de elementos fisiopatogênicos que fazem parte do construto que representa o risco residual.<sup>23</sup> Esse efeito é somatório ao benefício relacionado à redução do LDL-c *per se*.<sup>24</sup> Em adição a esse efeito, ensaios clínicos recentes mostraram que o tratamento diretamente dirigido para o efeito anti-inflamatório, como o canakinumabe e a colchicina, pode exercer efeito adicional na atenuação do risco residual.<sup>25-27</sup>

Por fim, o risco residual pode estar sendo influenciado por um estado permanente de aumento da trombogênese, que pode decorrer do aumento da atividade plaquetária, da geração de trombina ou de ambos.<sup>28</sup> Um conjunto de evidências demonstrou que estatinas podem atenuar a formação de trombina<sup>29</sup> e a agregação plaquetária.<sup>30</sup> Assim, a manutenção de longo prazo do tratamento intensivo por estatinas está apoiada por ensaios clínicos baseados em desfechos cardiovasculares e por um amplo espectro de mecanismos que compõem o que denominamos risco residual cardiovascular. Em linha com este conceito, estudos que relataram o seguimento de pacientes que suspenderam o tratamento com estatinas mostraram aumento substancial do risco cardiovascular em variados grupos, como pacientes pós-SCA ou idosos, ou mesmo aqueles com doenças autoimunes,<sup>31-33</sup> atingindo provavelmente o risco destes pacientes em seus estados antes do tratamento.

# Conclusão

A doença cardiovascular permanece sendo a principal causa de morte em todo o mundo, particularmente no Brasil, e mais da metade dos pacientes apresentam recorrência de SCA.<sup>34,35</sup> Por isso, o tratamento de pacientes com doença cardiovascular deve sempre ser otimizado para cada um de seus elementos causais. No caso do paciente, começamos por atingir a meta de LDL-c com dose máxima necessária de pitavastatina. A associação de outros hipolipemiantes e de terapias paralelas anti-inflamatórias e antitrombóticas deve ser considerada pela gravidade desta condição, mas esse é um tema para uma outra revisão.<sup>19</sup>

## Referências bibliográficas

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
2. Sposito AC, Faria Neto JR, Carvalho LS, et al. Statin-associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin American Consortium. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(2):239-51.
3. Hoy SM. Pitavastatin: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(2):157-68.
4. Sposito AC, Santos RD, Amâncio RF, et al. Atorvastatin enhances the plasma clearance of chylomicron-like emulsions in subjects with atherogenic dyslipidemia: relevance to the in vivo metabolism of triglyceride-rich lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2003;166(2):311-21.
5. Gumprecht J, Goshu M, Budinski D, et al. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20-40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(11):1047-55.
6. Chapman MJ, Orsoni A, Robillard P, et al. Effect of high-dose pitavastatin on glucose homeostasis in patients at elevated risk of new-onset diabetes: insights from the CAPITAIN and PREVAIL-US studies. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(5):775-84.
7. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):409-18.
8. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. *Circulation*. 2018;137(19):1997-2009.
9. Nishiguchi T, Kubo T, Tanimoto T, et al. Effect of Early Pitavastatin Therapy on Coronary Fibrous-Cap Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography in Patients With Acute Coronary Syndrome: The ESCORT Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(6):829-38.
10. Precoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):787-891.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
12. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004;164(6):659-63.
13. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
14. Nagata M, Ninomiya T, Kiyohara Y, et al. Prediction of cardiovascular disease mortality by proteinuria and reduced kidney function: pooled analysis of 39,000 individuals from 7 cohort studies in Japan. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):1-11.

15. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med.* 2001;249(6):519-26.
16. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med.* 2003;139(11):901-6.
17. Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, et al. Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3):417-25.
18. Esmeijer K, Dekkers OM, de Fijter JW, et al. Effect of different types of statins on kidney function decline and proteinuria: a network meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):16632.
19. Idzerda NMA, Pena MJ, Parving HH, et al. Proteinuria and cholesterol reduction are independently associated with less renal function decline in statin-treated patients; a post hoc analysis of the PLANET trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(10):1699-706.
20. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1310-20.
21. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135-43.
22. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, et al. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev.* 2017;13(3):209-16.
23. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):229-43.
24. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet.* 2009;373(9670):1175-82.
25. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31.
26. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381:2497-505.
27. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-47.
28. Weitz JI, Angiolillo DJ, Geisler T, et al. Dual Pathway Inhibition for Vascular Protection in Patients with Atherosclerotic Disease: Rationale and Review of the Evidence. *Thromb Haemost.* 2020;120(8):1147-58.
29. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(2):287-94.
30. Violi F, Calvieri C, Ferro D, et al. Statins as antithrombotic drugs. *Circulation.* 2013;127(2):251-7.
31. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, et al. Impact of statin discontinuation on mortality in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(6):809-16.
32. Giral P, Neumann A, Weill A, et al. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J.* 2019;40(43):3516-25.
33. Daskalopoulou SS, Delaney JAC, Filion KB, et al. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J.* 2008;29(17):2083-91.
34. Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J.* 2010;31(22):2755-64.
35. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, et al. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation.* 2016;133(4):422-33.



© 2021. Todos os direitos reservados. OS 23687

É proibida a reprodução total ou parcial sem a autorização por escrito dos editores.

Rua Décio Pacheco da Silveira, 78  
Chácara Santo Antônio | São Paulo | SP  
CEP 04719-080 | 55 11 97048.0904

e-mail: [partners@partnerspublishers.com.br](mailto:partners@partnerspublishers.com.br)

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade do autor e não refletem, necessariamente, a opinião da editora.

Tiragem: 4.000 exemplares  
Design editorial: Juri Prando  
Revisão ortográfica: Lilian Garrafa

**Libbs**  
Porque se trata da vida