

## Benefício Cardiovascular Esperado pela Redução do Colesterol Plasmático com ou sem Metas de LDL-C em Indivíduos Saudáveis de Risco Cardiovascular mais Elevado

*The Expected Cardiovascular Benefit of Plasma Cholesterol Lowering with or Without LDL-C Targets in Healthy Individuals at Higher Cardiovascular Risk*

Fernando Henpin Yue Cesena,<sup>1</sup> Antonio Gabriele Laurinavicius,<sup>1</sup> Viviane A. Valente,<sup>1</sup> Raquel D. Conceição,<sup>1</sup> Raul D. Santos,<sup>1,2</sup> Marcio S. Bittencourt,<sup>1,3</sup>

Hospital Israelita Albert Einstein;<sup>1</sup> Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;<sup>2</sup> Hospital Universitário da Universidade de São Paulo;<sup>3</sup> São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamentos:** Há controvérsias sobre se o controle do colesterol plasmático deve ou não se basear em metas de concentração de colesterol LDL (LDL-c).

**Objetivos:** Comparar o impacto estimado de diferentes estratégias hipolipemiantes, baseadas ou não em metas de LDL-c, sobre o risco de eventos cardiovasculares maiores em uma população de risco cardiovascular mais elevado.

**Métodos:** Foram incluídos indivíduos consecutivamente submetidos a uma avaliação rotineira de saúde em um único centro e que apresentavam um risco em 10 anos de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS)  $\geq 7,5\%$  (“pooled cohort equations”, ACC/AHA, 2013). Para cada indivíduo, foram simuladas duas estratégias baseadas em meta de LDL-c ( $\leq 100$  mg/dL [ $E_{\text{meta-100}}$ ] ou  $\leq 70$  mg/dL [ $E_{\text{meta-70}}$ ]) e duas estratégias baseadas em redução percentual do LDL-c (30% [ $E_{\text{30\%}}$ ] ou 50% [ $E_{\text{50\%}}$ ]).

**Resultados:** Em 1.897 indivíduos ( $57 \pm 7$  anos, 96% homens, risco em 10 anos de DCVAS  $13,7 \pm 7,1\%$ ), o LDL-c seria reduzido de  $141 \pm 33$  mg/dL para  $99 \pm 23$  mg/dL na  $E_{\text{30\%}}$ ,  $71 \pm 16$  mg/dL na  $E_{\text{50\%}}$ ,  $98 \pm 9$  mg/dL na  $E_{\text{meta-100}}$  e  $70 \pm 2$  mg/dL na  $E_{\text{meta-70}}$ . O risco em 10 anos de DCVAS seria reduzido para  $8,8 \pm 4,8\%$  na  $E_{\text{50\%}}$  e para  $8,9 \pm 5,2\%$  na  $E_{\text{meta-70}}$ . O número de eventos cardiovasculares maiores prevenidos em 10 anos por 1.000 indivíduos seria de 32 na  $E_{\text{30\%}}$ , 31 na  $E_{\text{meta-100}}$ , 49 na  $E_{\text{50\%}}$  e 48 na  $E_{\text{meta-70}}$ . Em comparação com a  $E_{\text{meta-70}}$  a  $E_{\text{50\%}}$  evitaria mais eventos no tercil inferior de LDL-c e menos eventos no tercil superior de LDL-c.

**Conclusões:** As abordagens hipolipemiantes mais agressivas simuladas neste estudo, com base em meta de LDL-c ou redução percentual, podem potencialmente prevenir cerca de 50% mais eventos cardiovasculares graves na população em comparação com os tratamentos menos intensivos. Os níveis basais de LDL-c determinam qual estratégia (baseada ou não em meta de LDL-c) é mais apropriada para cada indivíduo. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):518-525)

**Palavras-chave:** Colesterol de HDL / sangue; Colesterol de LDL / sangue; Hipercolesterolemia / sangue; Fatores de Risco; Doença da Artéria Coronariana.

### Abstract

**Background:** There is controversy whether management of blood cholesterol should be based or not on LDL-cholesterol (LDL-c) target concentrations.

**Objectives:** To compare the estimated impact of different lipid-lowering strategies, based or not on LDL-c targets, on the risk of major cardiovascular events in a population with higher cardiovascular risk.

**Methods:** We included consecutive individuals undergoing a routine health screening in a single center who had a 10-year risk for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)  $\geq 7.5\%$  (pooled cohort equations, ACC/AHA, 2013). For each individual, we simulated two strategies based on LDL-c target ( $\leq 100$  mg/dL [ $S_{\text{target-100}}$ ] or  $\leq 70$  mg/dL [ $S_{\text{target-70}}$ ]) and two strategies based on percent LDL-c reduction (30% [ $S_{\text{30\%}}$ ] or 50% [ $S_{\text{50\%}}$ ]).

**Results:** In 1,897 subjects ( $57 \pm 7$  years, 96% men, 10-year ASCVD risk  $13.7 \pm 7.1\%$ ), LDL-c would be lowered from  $141 \pm 33$  mg/dL to  $99 \pm 23$  mg/dL in  $S_{\text{30\%}}$ ,  $71 \pm 16$  mg/dL in  $S_{\text{50\%}}$ ,  $98 \pm 9$  mg/dL in  $S_{\text{target-100}}$  and  $70 \pm 2$  mg/dL in  $S_{\text{target-70}}$ . Ten-year ASCVD risk would be reduced to  $8.8 \pm 4.8\%$  in  $S_{\text{50\%}}$  and  $8.9 \pm 5.2\%$  in  $S_{\text{target-70}}$ . The number of major cardiovascular events prevented in 10 years per 1,000 individuals would be 32 in  $S_{\text{30\%}}$ , 31 in  $S_{\text{target-100}}$ , 49 in  $S_{\text{50\%}}$  and 48 in  $S_{\text{target-70}}$ . Compared with  $S_{\text{target-70}}$ ,  $S_{\text{50\%}}$  would prevent more events in the lower LDL-c tertile and fewer events in the higher LDL-c tertile.

**Conclusions:** The more aggressive lipid-lowering approaches simulated in this study, based on LDL-c target or percent reduction, may potentially prevent approximately 50% more hard cardiovascular events in the population compared with the less intensive treatments. Baseline LDL-c determines which strategy (based or not on LDL-c target) is more appropriate at the individual level. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):518-525)

**Keywords:** Cholesterol, HDL / blood; Cholesterol, LDL / blood; Hypercholesterolemia / blood; Risk Factors; Coronary Artery Disease.

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

**Correspondência:** Fernando Henpin Yue Cesena •  
Avenida Brasil, 953. CEP 01431-000, Jardim América, São Paulo, SP – Brasil  
E-mail: fernando.cesena@einstein.br, cesenaf@gmail.com

Artigo recebido em 16/08/2016, revisado em 19/01/2017, aceito em 19/01/2017

DOI: 10.5935/abc.20170089

### Introdução

Reduzir os níveis de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) é uma forma bem estabelecida de diminuir o risco de eventos cardiovasculares,<sup>1</sup> sendo que estratégias mais agressivas de redução do LDL-c são recomendadas para indivíduos com maior risco.<sup>2-7</sup> Não obstante, tanto a estratificação de risco quanto as recomendações para o controle da colesterolemia variam entre as diferentes diretrizes.<sup>2-7</sup>

Documentos mais recentes da Sociedade Europeia de Cardiologia,<sup>3</sup> da Sociedade Europeia de Aterosclerose,<sup>4</sup> da Associação Nacional de Lípidos dos EUA,<sup>5</sup> da Sociedade Cardiovascular Canadense,<sup>6</sup> e do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>7</sup> mantêm o princípio antigo de estabelecer metas de concentração de LDL-c de acordo com o risco absoluto de eventos cardiovasculares.

Em 2013, no entanto, a diretriz para manejo do colesterol do *American College of Cardiology* (ACC – Colégio Americano de Cardiologia) /*American Heart Association* (AHA – Associação Americana do Coração) alterou este conceito, abolindo as metas históricas de LDL-c e recomendando a prescrição de estatinas em intensidade moderada ou alta, de acordo com o risco absoluto esperado de eventos.<sup>2</sup>

É discutível se devemos buscar atingir metas de LDL-c ou prescrever estatinas em doses fixas visando uma redução percentual de LDL-c. Ademais, não há consenso sobre quão agressivas devem ser as estratégias de redução lipídica nas diferentes faixas de risco, e o benefício adicional de abordagens mais agressivas deve ser contrabalanceado por um maior risco de eventos adversos e custos mais altos.

A fim de abordar essas questões, o objetivo deste estudo foi comparar o impacto estimado de diferentes estratégias de redução do colesterol sobre o risco de eventos cardiovasculares maiores em sujeitos saudáveis de risco cardiovascular mais elevado. Especificamente, simulamos estratégias de redução do colesterol em diferentes intensidades baseadas em metas de LDL-c ou em redução percentual fixa.

### Métodos

#### População e estimativa do risco cardiovascular

Os participantes foram selecionados de um grande banco de dados de indivíduos submetidos a avaliação rotineira de saúde no Centro de Medicina Preventiva do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil, de janeiro de 2006 a junho de 2013. Os dados foram coletados prospectivamente de indivíduos consecutivos, predominantemente hígidos, que foram submetidos a entrevista com um clínico, exame físico, teste de esforço e coleta de sangue, entre vários procedimentos, como descrito anteriormente.<sup>8</sup> Também foram pesquisados antecedentes de eventos cardiovasculares e uso corrente de medicação. Foram analisadas glicemia e lipidemia de jejum, entre outros exames. Calculou-se o LDL-c através da equação de Friedewald,<sup>9</sup> exceto para os casos em que o nível de triglicérides era maior que 400 mg/dL, situação na qual o LDL-c foi medido por método direto.

Foram incluídos indivíduos com risco calculado em 10 anos de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS)  $\geq 7.5\%$ , conforme a calculadora de risco do ACC/AHA de 2013, derivado das “pooled cohort equations”.<sup>10</sup> Esse método de avaliação de risco quantitativo prevê o risco em 10 anos de desenvolvimento de um primeiro evento cardiovascular, definido como infarto do miocárdio não fatal, morte por doença cardíaca coronariana ou AVC fatal ou não fatal entre pessoas não portadoras de doença cardiovascular.<sup>10</sup>

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Indivíduos em prevenção secundária, definida como antecedente de DCVAS clínica, DCVAS subclínica considerada significativa pelo médico assistente, ou aneurisma de aorta;
- Uso corrente de medicação hipolipemiante;
- Presença de variável (is) fora da faixa recomendada para uso das “pooled cohort equations”: idade  $< 40$  anos ou  $> 79$  anos, colesterol total  $< 130$  mg/dL ou  $> 320$  mg/dL, colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c)  $< 20$  mg/dL ou  $> 100$  mg/dL, ou pressão arterial sistólica  $< 90$  mmHg ou  $> 200$  mmHg;
- Dados faltantes não permitindo os cálculos necessários para a estimativa de risco ou benefício cardiovascular esperado.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil (CAAE: 53641916.9.0000.0071).

#### Estratégias simuladas e premissas

Foram simuladas, para cada indivíduo, duas estratégias baseadas em meta de LDL-c ( $E_{\text{meta-100}}$  e  $E_{\text{meta-70}}$ ) e duas baseadas em redução percentual fixa do LDL-c ( $E_{30\%}$  e  $E_{50\%}$ ). A Tabela 1 mostra os tratamentos simulados e o LDL-c final esperado após adoção de cada estratégia. Nas estratégias com meta de LDL-c, para refletir a prática clínica usual, assumiu-se que a medicação somente seria prescrita se o LDL-c estivesse pelo menos 20% acima da meta, e o tratamento medicamentoso reduziria o LDL-c em pelo menos 30%. Nas estratégias baseadas em redução percentual, só seria prescrita medicação se o LDL-c inicial fosse  $\geq 70$  mg/dL, conforme recomendação da diretriz do ACC/AHA de 2013.<sup>2</sup>

#### Estimativa de redução do risco cardiovascular

A variação esperada do LDL-c nos permitiu estimar a redução absoluta do risco cardiovascular para cada indivíduo em cada uma das estratégias simuladas. Para tais cálculos, consideramos uma redução de 22% no risco relativo (razão de risco [RR] igual a 0,78) de eventos cardiovasculares maiores para cada 39 mg/dL (1 mmol/L) de LDL-c diminuído, com base na meta-análise da *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*.<sup>1</sup> Assim sendo, se o LDL-c diminui em 78 mg/dL (2 mmol/L), espera-se uma redução de 39% no risco relativo ( $RR = 0,78 \times 0,78 = 0,61$ ). Se o LDL-c reduz em 117 mg/dL (3 mmol/L), espera-se que o risco relativo diminua em 53% ( $RR = 0,78 \times 0,78 \times 0,78 = 0,47$ ).<sup>1</sup> Portanto, o risco cardiovascular final foi determinado pela seguinte fórmula:

**Tabela 1 – Tratamentos simulados e LDL-c final esperado, de acordo com as estratégias e LDL-c inicial**

Estratégia	LDL-c basal	Tratamento	LDL-c final
E <sub>30%</sub>	< 70 mg/dL	Nenhum	= LDL-c basal
	≥ 70 mg/dL	Redução de 30% do LDL-c	= LDL-c basal – 30%
E <sub>50%</sub>	< 70 mg/dL	Nenhum	= LDL-c basal
	≥ 70 mg/dL	Redução de 50% do LDL-c	= LDL-c basal – 50%
E <sub>meta-100</sub>	< 120 mg/dL	Nenhum	= LDL-c basal
	≥ 120 mg/dL	Redução ≥ 30% do LDL-c	= LDL-c basal – 30% ou 100 mg/dL*
E <sub>meta-70</sub>	< 84 mg/dL	Nenhum	= LDL-c basal
	≥ 84 mg/dL	Redução ≥ 30% do LDL-c	= LDL-c basal – 30% ou 70 mg/dL*

\* Foi considerado o valor mais baixo.

$$\text{Risco cardiovascular final} = \text{risco cardiovascular inicial} \times 0,78^n,$$

onde *n* é a quantidade de redução de LDL-c expressa em mmol/L, e o risco cardiovascular inicial é o risco de DCVAS derivado das “pooled cohort equations”.<sup>10</sup> Calculadoras de risco contemporâneas e estudos de custo-benefício também utilizam os resultados do CTT para estimar os benefícios do tratamento hipolipemiante.<sup>11-14</sup>

O número de eventos prevenidos em 10 anos por 1.000 indivíduos designados para uma estratégia simulada foi calculado dividindo-se 1.000 pelo número necessário para tratar (NNT), que foi calculado diretamente como a recíproca da diferença absoluta entre os riscos cardiovasculares inicial e final. Os cálculos também foram realizados para subgrupos definidos pela concentração inicial de LDL-c.

### Análises estatísticas

As variáveis categóricas foram apresentadas como proporções, sendo utilizado o teste do qui quadrado para as comparações. Assumiu-se que as variáveis contínuas tinham distribuição normal devido ao grande tamanho amostral, sendo apresentadas como médias e desvios padrões. As diferentes estratégias para redução do colesterol foram comparadas através de modelos de efeitos mistos multiníveis com ajuste de Bonferroni para comparações múltiplas. As análises foram realizadas através do programa Stata versão 13.0. Valores de *p* < 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

## Resultados

### População do estudo

De uma população inicial de 24.874 indivíduos, foram primeiramente excluídos 171 (0,7%) sujeitos com antecedente clínico de DCVAS, DCVAS subclínica significativa ou aneurisma de aorta. Entre 24.712 indivíduos em prevenção primária para DCVAS, excluímos 22.156 (89,7%) que apresentavam risco em 10 anos para DCVAS < 7,5%. Dos 2.556 indivíduos restantes, todos com risco em 10 anos para DCVAS ≥ 7,5%,

foram excluídos 545 (21,3%) que estavam fazendo uso de drogas hipolipemiantes. A população final do estudo consistiu de 1.897 indivíduos (7,6% da população inicial, Figura 1).

### Característica basais

As características basais dos sujeitos do estudo são mostradas na Tabela 2. A idade média foi de 57 ± 7 anos, 96% eram do sexo masculino, predominantemente brancos, e o risco médio em 10 anos para DCVAS foi de 13,7 ± 7,1%.

### Uso de medicação

De acordo com os limiares de LDL-c para prescrição de medicação mostrados na Tabela 1, a porcentagem de indivíduos recebendo drogas hipolipemiantes seria de 99% nas estratégias E<sub>30%</sub> e E<sub>50%</sub>, 74% na E<sub>meta-100</sub> e 96% na E<sub>meta-70</sub> (*p* < 0,001).

### Reduções esperadas do LDL-c e do risco cardiovascular absoluto

O LDL-c médio atingido na população seria significativamente menor se os participantes fossem submetidos a qualquer das estratégias mais agressivas (E<sub>50%</sub> ou E<sub>meta-70</sub>), em comparação com as abordagens menos intensas (E<sub>30%</sub> e E<sub>meta-100</sub>) (Figura 2A). A adoção das estratégias E<sub>50%</sub> e E<sub>meta-70</sub> resultaria em um LDL-c médio numericamente comparável na população (71 ± 16 mg/dL e 70 ± 2 mg/dL, respectivamente, *p* = 0,039). Além disso, o LDL-c médio final na população seria comparável entre as estratégias E<sub>30%</sub> e E<sub>meta-100</sub> (99 ± 23 mg/dL e 98 ± 9 mg/dL, respectivamente, *p* = 0,171). É interessante notar que o padrão de distribuição do LDL-c na população seria muito diferente de acordo com a estratégia, com uma distribuição mais dispersa nas abordagens baseadas em redução percentual em comparação com as modalidades baseadas em meta de concentração (Figura 2A).

Paralelamente à redução do LDL-c, as estratégias E<sub>50%</sub> e E<sub>meta-70</sub> diminuiriam de forma semelhante o risco cardiovascular médio da população (para 8,8 ± 4,8% e 8,9 ± 5,2%, respectivamente, *p* = 1,000), ao passo que tanto a E<sub>30%</sub> quanto a E<sub>meta-100</sub> reduziram o risco cardiovascular médio a um nível comparável (10,5 ± 5,6% e 10,6 ± 6,1%, respectivamente, *p* = 0,090). O risco cardiovascular final esperado nas estratégias mais agressivas seria significativamente menor que o risco previsto nas abordagens menos intensas (Figura 2B).

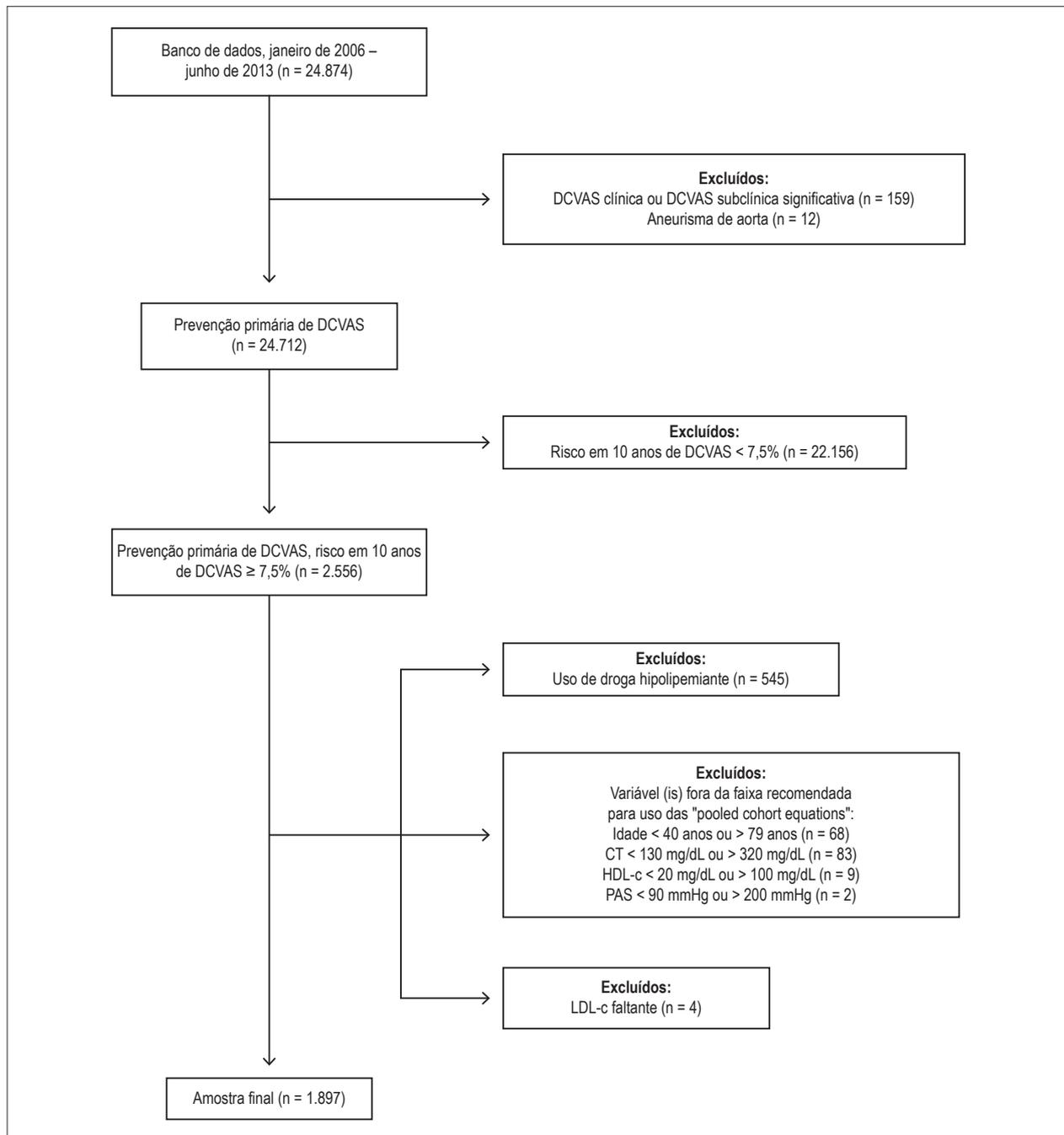


Figura 1 – Fluxograma esquemático mostrando os indivíduos incluídos e excluídos. DCVAS: doença cardiovascular aterosclerótica; PAS: pressão arterial sistólica; CT: colesterol total.

O número de eventos cardiovasculares maiores prevenidos em 10 anos por 1.000 indivíduos designados para a estratégia seria de 32 na  $E_{30\%}$ , 31 na  $E_{meta-100}$ , 49 na  $E_{50\%}$  e 48 na  $E_{meta-70}$ .

Apesar de resultar em valores médios semelhantes de LDL-c e risco cardiovascular finais, as estratégias mais agressivas ( $E_{50\%}$  e  $E_{meta-70}$ ) seriam bastante diferentes em relação à forma como a colesterolemia é tratada na população. De fato, a porcentagem de indivíduos atingindo LDL-c  $\leq 70$  mg/dL seria de 98% na  $E_{meta-70}$  mas de apenas 49% na  $E_{50\%}$  ( $p < 0,001$ ).

Por outro lado, enquanto 99% dos sujeitos reduziriam o LDL-c em 50% na  $E_{50\%}$ , esta proporção seria de apenas 52% na  $E_{meta-70}$  ( $p < 0,001$ ).

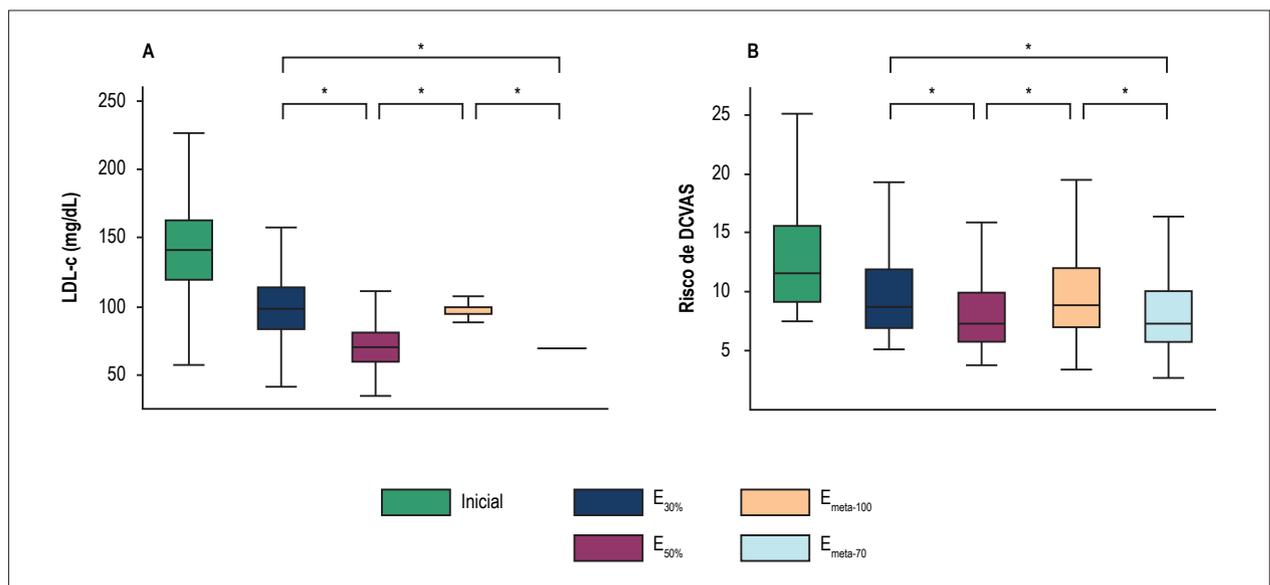
#### Influência do LDL-c basal sobre a redução prevista de risco absoluto

Espera-se que a superioridade de uma estratégia baseada em meta de LDL-c em relação à redução percentual ou vice-versa seja dependente dos níveis basais de LDL-c.

**Tabela 2 – Características basais dos participantes**

Característica	Valor
Sexo masculino	1.827 (96)
Idade, anos	57 ± 7
Colesterol total, mg/dL	221 ± 36
LDL-c, mg/dL	141 ± 33
HDL-c, mg/dL	43 ± 10
Triglicérides, mg/dL	190 ± 120
Glicemia, mg/dL	102 ± 29
Diabetes mellitus	208 (11)
Hipertensão arterial	749 (40)
Tabagismo	590 (31)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28,4 ± 4,0
Risco em 10 anos de DCVAS, %	13,7 ± 7,1

Valores expressos como média ± DP ou n (%). IMC: índice de massa corporal; DCVAS: doença cardiovascular aterosclerótica.



**Figura 2 –** Distribuição do LDL-c (A) e risco em 10 anos para doença cardiovascular aterosclerótica (B) na condição basal e de acordo com a estratégia simulada. DCVAS: doença cardiovascular aterosclerótica. \*  $p < 0,001$ .

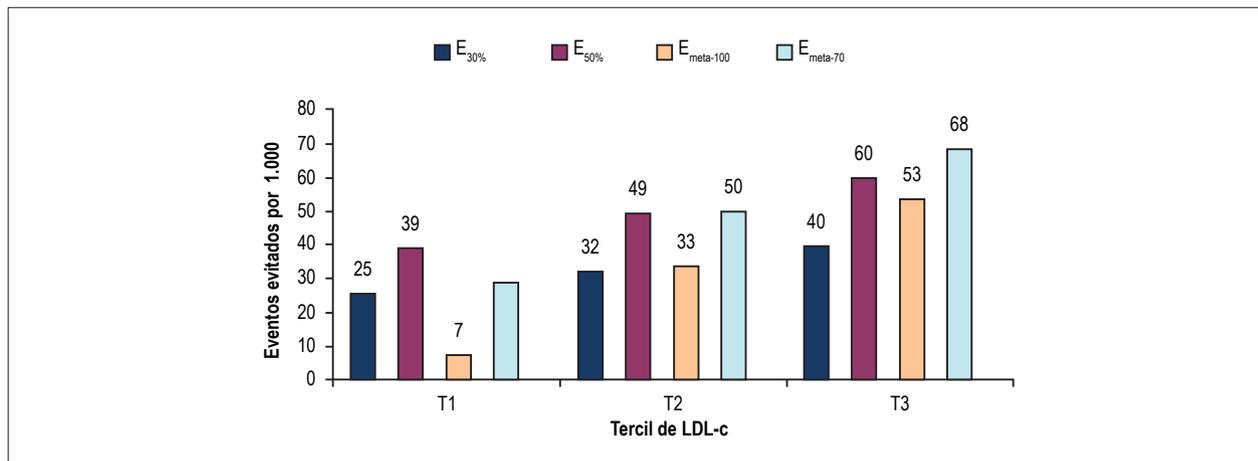
No tercil intermediário de LDL-c de nossa população, as estratégias  $E_{30\%}$  e  $E_{meta-100}$  preveniriam um número comparável de eventos, enquanto que a  $E_{50\%}$  e a  $E_{meta-70}$  também seriam igualmente eficazes na redução de eventos cardiovasculares (Figura 3). As estratégias mais agressivas preveniriam cerca de 50% mais eventos cardiovasculares graves do que as modalidades menos agressivas (Figura 3).

Indivíduos com menor LDL-c se beneficiariam mais da estratégia  $E_{30\%}$  do que da  $E_{meta-100}$  e mais da estratégia  $E_{50\%}$  do que da  $E_{meta-70}$ . No tercil inferior de LDL-c, em comparação com a  $E_{meta-70}$ , a  $E_{50\%}$  preveniria 39% mais eventos cardiovasculares graves (Figura 3).

Em indivíduos com níveis mais altos de LDL-c, a estratégia  $E_{meta-100}$  preveniria mais eventos do que a  $E_{30\%}$  e a  $E_{meta-70}$  preveniria 13% mais eventos cardiovasculares em comparação com a  $E_{50\%}$  (Figura 3).

## Discussão

O presente estudo enfatiza aspectos relevantes do controle da colesterolemia em indivíduos de risco cardiovascular mais alto: (1) o benefício cardiovascular na população seria semelhante para uma estratégia baseada em redução de 50% do LDL-c ou em uma meta de LDL-c  $\leq 70$  mg/dL;



**Figura 3** – Número estimado de eventos prevenidos em 10 anos por 1.000 indivíduos designados para a estratégia simulada, de acordo com o LDL-c basal (tercil inferior [T1]: <129 mg/dL; tercil intermediário [T2]: 129-155 mg/dL; tercil superior [T3]: >155 mg/dL).

(2) o benefício cardiovascular também seria semelhante para uma estratégia baseada em redução de 30% do LDL-c ou em uma meta de LDL-c  $\leq 100$  mg/dL; (3) as estratégias de redução do LDL-c baseadas em metas de concentração ou redução percentual podem promover benefícios cardiovasculares totais semelhantes, apesar de resultarem em diferentes padrões de distribuição de LDL-c na população; (4) as modalidades mais agressivas (baseadas em uma redução de 50% do LDL-c ou em uma meta de LDL-c  $\leq 70$  mg/dL) evitariam cerca de 50% mais eventos cardiovasculares graves do que os tratamentos menos agressivos; (5) os níveis iniciais de LDL-c determinam que tipo de tratamento (baseado na meta de concentração ou redução percentual) preveniria mais eventos cardiovasculares.

Desde a publicação das diretrizes para manejo do colesterol do ACC/AHA de 2013,<sup>2</sup> que recomendam uma mudança da estratégia de “tratar para a meta” para uma estratégia baseada na dose de estatina, um intenso debate tem ocorrido tanto dentro quanto fora dos EUA.<sup>15-17</sup> Na ausência de ensaios clínicos randomizados comparando diretamente os resultados de estratégias diferentes com ou sem metas de concentração de LDL-c, simulações podem ser úteis no fornecimento de informações que possam ajudar a orientar o tratamento e desenvolver diretrizes.

Ao recomendarem metas de concentração de LDL-c, as diretrizes divergem quanto à meta para indivíduos em prevenção primária com maior risco cardiovascular (< 70 mg/dL,<sup>3,4,7</sup> < 77 mg/dL<sup>6</sup> ou < 100 mg/dL<sup>5</sup>). Uma meta agressiva de LDL-c (< 70 mg/dL) para esses pacientes tem o respaldo da meta-análise CTT,<sup>1</sup> bem como da extrapolação de subanálises de ensaios clínicos randomizados em pacientes portadores de doença cardiovascular.<sup>18,19</sup> Assim sendo, nosso estudo, que é baseado em premissas derivadas do estudo CTT,<sup>1</sup> mostrou uma diferença robusta entre atingir LDL-c  $\leq 70$  mg/dL ou  $\leq 100$  mg/dL. Este achado, no entanto, contrasta com os de um estudo populacional recente que relatou não haver nenhum benefício adicional ao se atingir LDL-c 70 mg/dL ou menos em indivíduos com cardiopatia isquêmica estável em uso de estatinas.<sup>20</sup>

Uma das maiores críticas ao abandono de metas de níveis de LDL-c é a possibilidade de subtratar indivíduos com LDL-c basal mais alto. De fato, sujeitos com LDL-c >140 mg/dL não atingirão 70 mg/dL mesmo se reduzirem o LDL-c em 50%, aproximadamente a redução média esperada com estatinas de alta potência. Em nossas simulações, este fenômeno não foi desprezível, uma vez que mais da metade da população do estudo simulada para uma redução de 50% do LDL-c não atingiria LDL-c  $\leq 70$  mg/dL. Este resultado se compara aos de uma meta-análise de estudos sobre estatinas que mostrou que mais de 40% dos sujeitos designados para tratamento com altas doses de estatina não atingiram a meta de LDL-c < 70 mg/dL.<sup>21</sup> Nesse sentido, vale observar que o consenso de especialistas publicado recentemente pelo ACC afirma que uma droga além da estatina (ezetimiba) pode ser considerada na prevenção primária de pacientes com risco em 10 anos de DCVAS  $\geq 7.5\%$  e marcadores de alto risco que não atingem LDL-c < 100 mg/dL com a dose máxima tolerada de estatina.<sup>22</sup>

Por outro lado, sob uma estratégia baseada em meta de LDL-c, muitos indivíduos com LDL-c basal na faixa mais baixa não necessitariam de estatinas em altas doses para atingir a meta lipídica. Esses indivíduos também podem ser considerados subtratados, uma vez que as estatinas em alta dose promoveriam uma maior queda absoluta de LDL-c e redução mais intensa do risco cardiovascular. Nossos dados demonstram que esta situação não deve ser subestimada. De fato, corroborando plenamente nossos resultados, as diretrizes europeias recentemente publicadas recomendam, para pacientes com risco muito alto, uma meta de LDL-c < 70 mg/dL ou uma redução de pelo menos 50% se o LDL-c estiver entre 70 e 135 mg/dL.<sup>3,4</sup>

A importância de uma redução percentual de LDL-c também tem o apoio de uma publicação recente de Bangalore et al.<sup>23</sup> Em uma grande coorte de pacientes incluídos em ensaios randomizados, os autores relataram que a redução percentual de LDL-c agregou valor prognóstico sobre a dose de estatina e níveis atingidos de LDL-c, mas o LDL-c alcançado não proporcionou valor prognóstico adicional sobre a dose de estatina e a redução percentual de LDL-c.<sup>23</sup>

Portanto, o presente estudo apoia o tratamento com metas agressivas de níveis de LDL-c para indivíduos com concentrações plasmáticas de LDL-C relativamente mais altas e a prescrição de altas doses de estatina, objetivando uma maior redução percentual de LDL-c para aqueles com um LDL-c relativamente mais baixo. Nossos dados sugerem que o debate “com ou sem meta” deve mudar para uma discussão mais ampla sobre como personalizar o controle da colesterolemia, a fim de minimizar o impacto da doença cardiovascular na população.

### Limitações

Este estudo possui várias limitações inerentes a análises de simulação. Tivemos que fazer algumas suposições arbitrariamente e não podemos excluir a possibilidade de resultados diferentes, caso fossem utilizadas outras premissas. Também simulamos reduções de 30% e 50% de LDL-c como estratégias aproximadamente representativas, respectivamente, de tratamento com estatinas de moderada e alta intensidades. É amplamente sabido, no entanto, que há uma variabilidade interindividual substancial na resposta ao tratamento com estatinas.<sup>21,24,25</sup>

A população estudada foi quase exclusivamente composta por indivíduos do sexo masculino devido às características intrínsecas do serviço preventivo onde os dados foram coletados, o qual é predominantemente frequentado por executivos. Resultados diferentes podem ser observados em populações com uma proporção mais equilibrada de homens/mulheres. Também há que se considerar aspectos étnicos, uma vez que estudamos uma população quase que exclusivamente branca. É importante observar que prevemos que os resultados podem variar significativamente de acordo com o LDL-c médio na população. Portanto, não podemos extrapolar nossos achados para outras comunidades.

### Conclusões

Num estudo de simulação baseado em indivíduos do mundo real considerados de risco mais elevado para eventos cardiovasculares, observamos que as estratégias para redução do LDL-c baseadas em meta de concentração ou redução percentual podem promover benefícios cardiovasculares globais semelhantes, apesar de resultarem em diferentes padrões de distribuição de LDL-c na população.

É importante salientar que ambas as abordagens agressivas simuladas ( $E_{50\%}$  e  $E_{meta-70}$ ) têm o potencial de prevenir cerca de

50% mais eventos cardiovasculares graves na população em comparação aos tratamentos menos intensivos ( $E_{30\%}$  e  $E_{meta-100}$ ).

No entanto, essas estratégias podem ser muito diferentes no nível individual, dependendo do LDL-c basal. Uma estratégia agressiva baseada em metas é a melhor opção quando o LDL-c é relativamente alto, ao passo que a redução percentual de LDL-c mostra-se superior quando o LDL-c é relativamente baixo.

### Agradecimentos

A assistência editorial foi apoiada pela Sanofi. Os autores agradecem a contribuição de Nea Miwa Kashiwagi, de Clariana Vitoria Ramos, de Marcelo Katz, de Rodrigo Ruscitto, dos médicos e da equipe multidisciplinar do Centro de Medicina Preventiva do Hospital Israelita Albert Einstein.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Cesena FHY; Análise estatística: Cesena FHY, Bittencourt MS; Obtenção de financiamento: Laurinavicius AG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Laurinavicius AG, Valente VA, Conceição RD, Bittencourt MS, Santos RD.

### Potencial conflito de interesses

Dr. Fernando Henpin Yue Cesena recebeu honorários por participar de estudo financiado pela Sanofi, Dr. Antonio Gabriele Laurinavicius é funcionário da Sanofi e Dr. Raul D. Santos recebeu honorários por atividades de consultoria e palestrante da Amgen, Astra Zeneca, Bioblab, Boehringer Ingelheim, Cerenis, Genzyme, Eli-Lilly, Kowa, Akcea, Pfizer, Praxis, Sanofi Regeneron, Merck, e Unilever. Todos os outros autores declaram não haver conflito de interesse.

### Fontes de financiamento

A assistência editorial foi apoiada pela Sanofi.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Referências

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on
- Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(24):2812. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):3024-5.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.

4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al; Authors/Task Force Members.; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
5. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report. *J Clin Lipidol*. 2015;9(2):129-69.
6. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-82.
7. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [V Brazilian guidelines on dyslipidemias and prevention of atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
8. Katz M, Laurinavicius AG, Franco FG, Conceicao RD, Carvalho JA, Pesaro AE, et al. Calculated and perceived cardiovascular risk in asymptomatic subjects submitted to a routine medical evaluation: the perception gap. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(8):1076-82.
9. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
10. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-59. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):3026.
11. Lloyd-Jones DM, Huffman MD, Karmali KN, Sanghavi DM, Wright JS, Pelsler C, et al. Estimating longitudinal risks and benefits from cardiovascular preventive therapies among medicare patients: the Million Hearts Longitudinal ASCVD Risk Assessment Tool. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Oct 28 [Epub ahead of print].
12. Deanfield J, Sattar N, Simpson I, Wood D, Bradbury K, Fox K, et al; JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014;100 Suppl:ii1-ii67.
13. Pandya A, Sy S, Cho S, Weinstein MC, Gaziano TA. Cost-effectiveness of 10-year risk thresholds for initiation of statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015;314(2):142-50. Erratum in: *JAMA*. 2015;314(15):1647.
14. Galper BZ, Wang YC, Einstein AJ. Strategies for primary prevention of coronary heart disease based on risk stratification by the ACC/AHA Lipid Guidelines, ATP III Guidelines, Coronary Calcium Scoring, and C-Reactive Protein, and a Global Treat-All Strategy: a comparative--effectiveness modeling study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138092.
15. Martin SS, Abd TT, Jones SR, Michos ED, Blumenthal RS, Blaha MJ. 2013 ACC/AHA cholesterol treatment guideline: what was done well and what could be done better. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(24):2674-8.
16. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014;35(15):960-8.
17. Muller-Wieland D, Assmann G, Carmena R, Davignon J, von Eckardstein A, Farinano E, et al. Treat-to-target versus dose-adapted statin treatment of cholesterol to reduce cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(3):275-81.
18. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, Kostis JB, Greten H; Treating to New Targets (TNT) Steering Committee and Investigators. Safety and efficacy of Atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in Patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets [TNT] study). *Am J Cardiol*. 2007;100(5):747-52.
19. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1411-6. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):472.
20. Leibowitz M, Karpati T, Cohen-Stavi CJ, Feldman BS, Hoshen M, Bitterman H, et al. Association between achieved low-density lipoprotein levels and major adverse cardiac events in patients with stable ischemic heart disease taking statin treatment. *JAMA Intern Med*. 2016;176(8):1105-13.
21. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencio P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485-94.
22. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, et al; Writing Committee. 2016 ACC Expert Consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):92-125.
23. Bangalore S, Fayyad R, Kastelein JJ, Laskey R, Amarencio P, DeMicco DA, et al. 2013 Cholesterol guidelines revisited: percent LDL cholesterol reduction or attained LDL cholesterol level or both for prognosis? *Am J Med*. 2016;129(4):384-91.
24. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, Barnes MR, Li X, Warren HR, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun*. 2014;5:5068.
25. Ridker PM, Mora S, Rose L; JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016;37(17):1373-9.