

# Vastatinas na Prevenção da Doença Aterosclerótica. Dados Atuais

Neusa Forti, Jayme Diament  
São Paulo, SP

As vastatinas inibem a síntese intracelular do colesterol, estimulam a formação dos receptores de LDL (lipoproteína de baixa densidade), agem sobre mediadores vaso-ativos, melhorando a função endotelial, diminuem a ativação e agregação plaquetária, possuem efeitos anti-inflamatórios e anti-oxidantes, inibem a migração e proliferação de células musculares lisas e a formação de células espumosas, estabilizam a placa aterosclerótica<sup>1,2</sup>. Com essas propriedades, aliadas à eficácia, segurança e tolerância, são hoje consideradas fármacos de primeira escolha na terapêutica da hipercolesterolemia, fator de risco primordial para o desenvolvimento e evolução da doença aterosclerótica<sup>3</sup>. Benefícios do tratamento na prevenção desta entidade nosológica têm sido demonstrados em estudos controlados por métodos invasivos (angiografia) ou não (ultra-sonografia, ressonância magnética) ou em estudos clínicos prospectivos que avaliaram grandes populações ou grupos especiais.

## A – Estudos controlados por angiografia

Para estudar a interferência da redução do LDL-c (colesterol ligado à LDL) nas lesões ateroscleróticas das artérias coronárias, avaliadas por angiografia, as vastatinas foram utilizadas isoladamente ou associadas a outros fármacos hipolipemiantes ou a aférese<sup>4-21</sup> (tab. I). Cerca de oito estudos controlados por coronariografia foram objeto de metanálise por Rossouw<sup>22</sup>, demonstrando menor progressão, maior estabilização e maior regressão das lesões coronarianas. Essas modificações foram acompanhadas por acentuada redução de eventos (60-80% em algumas investigações). Entretanto, esses estudos não tiveram poder estatístico para evidenciar redução da mortalidade, como nos estudos populacionais.

Demonstrou-se também a possibilidade de redução da progressão da doença aterosclerótica em enxertos de safena decorrentes de acentuada redução de LDL-c (< 100mg/dl), induzida pela administração de lovastatina isolada ou associada à colestiramina. Após 7,5 anos de evolução, observaram-se reduções de 30% nos procedimentos de revascularização e de 24% nos eventos clínicos<sup>15,23,24</sup>.

A curto prazo, o emprego de vastatinas após angioplastia das artérias coronárias não provocou diminuição das taxas de reeste-

nose e não melhorou significativamente os outros parâmetros angiográficos<sup>16,18-20,25</sup>. Resultados alentadores foram obtidos após a implantação de “stents” em estudos não randomizados<sup>26</sup>.

## B – Estudos controlados por métodos não invasivos<sup>27-32</sup>

Ultra-sonografia e, mais recentemente, ressonância magnética de alta resolução têm sido empregadas para avaliar a ação das vastatinas na aterosclerose das artérias carotídeas. Redução da espessura íntima-média dessas artérias foi observada em pacientes assintomáticos (lovastatina 20-40 mg/dL, sinvastatina 20-40 mg/dL), em coronariopatas (pravastatina 20-40 mg/dL) e em portadores de hipercolesterolemia familiar (atorvastatina 80 mg/dL).

## C – Estudos clínicos prospectivos

Foram realizados em grupos populacionais sem (prevenção primária) e com (prevenção secundária) manifestações de doença arterial coronariana (DAC) e em grupos especiais.

**C.1 – Prevenção primária** - Dois grandes ensaios foram desenvolvidos em pacientes sem manifestações de doença arterial coronariana: *West of Scotland Study* (WOS)<sup>33</sup> e *Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS / TexCAPS)<sup>34</sup>.

O *West of Scotland Study* (WOS)<sup>33</sup> acompanhou por seis anos 6.595 homens (95% sem manifestação anterior de doença arterial coronariana) de 45 a 64 anos (média = 55 anos) com colesterolemia média de 272mg/dl; 3.302 homens receberam pravastatina (40mg/dia) e apresentaram redução de colesterol total - CT (-20%), de LDL-c – colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade – (-26%) e aumento de colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade – HCL-c (-5%); em relação aos controles, exibiram reduções estatisticamente significantes de infarto do miocárdio não fatal (-31%), mortalidade por todas as causas cardiovasculares (-32%), necessidade de coronariografia (-31%) e realização de procedimentos invasivos (-37%). Embora sem significância estatística, apresentaram: redução de mortes por doença arterial coronariana (-28%), de mortalidade por causas não cardiovasculares (-11%), de mortalidade total (-22%), de mortalidade por neoplasias (-11%), incidência menor de acidentes vasculares cerebrais fatais e não fatais (-11%) e incidência maior de câncer (+8%). Após ajuste em relação a outros fatores de risco, verificou-se diminuição significativa da mortalidade total (-24%) no grupo tratado. Não foram observadas diferenças significativas quanto à frequência de suicídios e mortes violentas. Os

Disciplina de Cardiologia, Faculdade de Medicina da USP InCor do Hospital das Clínicas da FMUSP

Endereço para a Correspondência: Neusa Forti - Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar nº 44 - 05403-000 - São Paulo - SP

E-mail: nforti@incor.usp.br, diament@incor.usp.br

Recebido para a Publicação em 08/10/2003

Aceito em 24/03/2004



Tabela I – Principais estudos de prevenção secundária avaliados por angiografia e que utilizaram vastatins

Estudo	Participantes (n)	Idade (anos)	Sexo	Seguimento (anos)	Medicamento
FATS <sup>4</sup>	146	47	M	2,5	Niacina, resina, lovastatina
SCOR <sup>5</sup>	72	42	M,F	2	Resina, niacina, lovastatina
SCRIP <sup>6</sup>	145	57	M,F	4	Resina, niacina, lovastatina, genfibrozil, probucol
MARS <sup>7</sup>	270	58	M,F	2,2	Lovastatina
CCAIT <sup>8</sup>	331	53	M,F	2	Lovastatina
MAAS <sup>9</sup>	381	55	M,F	4	Sinvastatina
HARP <sup>10</sup>	79	58	M,F	2,5	Pravastatina, niacina, resina, genfibrozil
REGRESS <sup>11</sup>	885	56	M	2	Pravastatina
PLAC-I <sup>12</sup>	408	57	M,F	3	Pravastatina
LCAS <sup>13</sup>	429	58	M,F	2,5	Fluvastatina, resina
CIS <sup>14</sup>	254	49	M	2,3	Sinvastatina
POST CABGT <sup>15</sup>	1351	61	M,F	7,5	Lovastatina, resina
FLARE <sup>16</sup>	1054	60	M,F	2	Fluvastatina
PÓS-TRANSPLANTE <sup>17</sup>	72	48	M,F	4	Sinvastatina
LRT <sup>18</sup>	354	62	M,F	6 meses	Lovastatina
PREDICT <sup>19</sup>	695	58	M,F	6 meses	Pravastatina
CLAPT <sup>20</sup>	226	54	M	2	Lovastatina

M = masculino; F = feminino.

benefícios do tratamento começaram a ser notados a partir do 6º mês do uso de pravastatina e foram também observados em fumantes, idosos, pacientes com múltiplos fatores de risco e naqueles com diferentes valores iniciais de colesterol total, LDL-c e HDL-c.

O AFCAPS/TexCAPS<sup>34</sup> teve seguimento médio de 5,2 anos e incluiu indivíduos com CT e LDL-c pouco elevados (CT 180 a 264 mg/dL, LDL-c 130 a 190 mg/dL) e HDL-c inferior a 45 para os homens e 47 mg/dL para as mulheres. Abrangeu 5608 homens (45 a 73 anos) e 997 mulheres (55 a 73 anos), randomizados para tratamento com 20 a 40 mg/dia de lovastatina ou placebo. O grupo tratado apresentou redução dos níveis de LDL-c (-25%) e aumento de HDL-c (+6%), e reduções de: primeiro evento coronariano (-37%), infarto agudo do miocárdio – IM (-35%), IM fatal e não fatal (-40%), angina instável (-32%), procedimentos de revascularização (-33%). Os benefícios foram também evidentes em subgrupos de mulheres, adultos mais idosos (homens com mais de 57 anos e mulheres com mais de 62 anos), hipertensos, diabéticos, aqueles com antecedentes familiares de doença arterial coronariana e aqueles com diferentes valores basais de LDL-c. A redução de eventos coronarianos maiores (angina instável, infarto do miocárdio fatal e não fatal) foi de 43% no 1º ano, 30% no 2º, 41% no 4º e 49% no 5º ano de tratamento. Entretanto, os grupos não diferiram quanto à mortalidade (80 óbitos nos tratados, 77 no placebo) e à incidência de neoplasias malignas.

**C.2 – Prevenção secundária** - Em pacientes com manifestação de doença arterial coronariana, também foram realizados grandes ensaios de intervenção: *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S)<sup>35,36</sup>, *Cholesterol and Recurrent Events* (CARE)<sup>37</sup>, *Long-term Intervention with Pravastatin* (LIPID)<sup>38,39</sup>. Envolvendo indivíduos considerados de alto risco (portadores de infarto do miocárdio, doença arterial coronariana, doença cardiovascular – DCV, doença vascular periférica - DVP e diabetes), foi planejado o *Heart Protection Study* (HPS)<sup>40</sup>. Dois estudos menores foram publicados: *Atorvastatin versus revascularization treatment* (AVERT)<sup>41</sup> e *Lescol Intervention Prevention Study* (LIPS)<sup>42</sup>.

O primeiro estudo planejado para analisar a mortalidade total foi realizado em países escandinavos<sup>35</sup>. O *Scandinavian Simvastatin Survival Study* ou 4S, como ficou conhecido, foi duplo-cego, teve

a duração de 5,4 anos, envolveu 4.444 homens e mulheres, de 35 a 70 anos, com manifestação de coronariopatia e CT entre 212mg/dl e 310mg/dl. No grupo tratado com sinvastatina (20-40 mg/dia), reduções de CT (-25%) e LDL-c (-35%) e aumento de HDL-c (+8%) mantiveram-se até o final da investigação e foram acompanhados por redução da mortalidade total (-30%), da mortalidade por doença arterial coronariana (-42%), de eventos coronarianos (-34%), da necessidade de revascularização miocárdica (37%) e sobrevida livre de eventos mais acentuada (-26%). A redução de risco de eventos coronarianos foi também verificada nos subgrupos de hipertensos, idosos (> 65 anos), mulheres, diabéticos, fumantes, e com fármacos associados (aspirina, bloqueadores beta-adrenérgicos, antagonistas de cálcio). Essas reduções ocorreram tanto nos pacientes com níveis mais altos (> 207mg/dl) como naqueles com valores mais baixos (< 170mg/dl) de LDL-c no período basal. No seguimento de 6,9 a 8,3 anos (média = 7,4 anos), o benefício do tratamento com sinvastatina persistiu: diminuição da mortalidade total (-30%), evidenciada também em idosos (-28%) e em indivíduos com LDL-c < 160 mg/dL (-30%)<sup>36</sup>.

O estudo CARE<sup>37</sup> incluiu 4159 pacientes, de 21 a 75 anos, após infarto do miocárdio, dos quais 2081 receberam pravastatina (40mg/dia) durante 5 anos; os valores basais eram pouco aumentados (CT < 240, média = 209 mg/dL e LDL-c 115 a 174, média 139 mg/dL). Comparado ao placebo, o grupo tratado apresentou redução de risco de evento coronariano fatal ou de infarto do miocárdio não fatal (-25%), de necessidade de cirurgia de revascularização ou de angioplastia (-27%) e de acidente vascular cerebral (-31%). Não foram observadas diferenças significativas nos índices globais de mortalidade e de mortalidade cardiovascular. As reduções de risco foram verificadas em diferentes subgrupos (hipertensos, idosos, mulheres, diabéticos, fumantes), mas não o foram naqueles que apresentavam no início da investigação valores de LDL-c inferiores a 125mg/dl. Pacientes previamente revascularizados também foram beneficiados.

O LIPID<sup>38</sup> envolveu 9014 pacientes, de 31 a 75 anos, com angina instável e/ou infarto do miocárdio progressivo (83% homens)

e CT entre 155 e 271 mg/dL. Após 5 anos, o grupo tratado com 40 mg/dia de pravastatina apresentou redução do risco de eventos coronarianos fatais e não fatais (-23%), revascularização miocárdica (-24%), acidente vascular cerebral (-20%), infarto do miocárdio não fatal (-29%), mortalidade total (-22%), mortalidade por doença arterial coronariana (-24%). Os resultados foram semelhantes em mulheres e idosos. No prosseguimento da investigação (em caráter aberto), evidenciou-se continuidade do benefício, sem ocorrência de aumentos significantes nos eventos de câncer ou de outros efeitos adversos graves<sup>39</sup>.

Dados de grandes estudos de prevenção secundária (4S, CARE, LIPID) e primária (WOS, AFCAPS) foram submetidos à metanálise por La Rosa e cols<sup>43</sup>. No seguimento médio de 5,4 anos, a administração de vastatinas provocou redução de CT (-20%), de LDL-c (-28%), de TG (-13%) e aumento de HDL-c (+5%). Essas modificações foram acompanhadas por redução do risco de eventos maiores (-31%) e da mortalidade total (-21%). A redução do risco de eventos maiores foi semelhante em homens (-29%) e mulheres (-31%), em indivíduos com idade superior (-32%) e inferior a 65 anos (-31%).

O HPS<sup>40</sup>, estudo randomizado e placebo controlado, envolveu 20.536 pacientes, de 40 a 80 anos, de ambos os sexos, com diferentes categorias de risco (IM, DAC, DCV, DVP, diabetes) e CT > 135 mg/dL. Em seguimento de 5 anos, o grupo tratado recebeu 40mg/dia de sinvastatina e apresentou, em relação ao placebo, as seguintes reduções relativas de risco: **a)** mortalidade coronariana -18%, não coronariana -16%, qualquer morte vascular -17%, morte não vascular -5% (ns), qualquer causa -13%; **b)** morbidade: infarto do miocárdio não fatal -38%, infarto do miocárdio e morte coronariana -27%, revascularização -24%, acidente vascular cerebral (AVC) -25%, graças à redução dos episódios isquêmicos, associação de eventos coronarianos + acidente vascular cerebral e procedimentos de revascularização -24%. Os benefícios foram encontrados em diferentes subgrupos (homens, mulheres, idosos, tabagistas, hipertensos, presença ou ausência de doença arterial coronariana, diferentes valores de CT e LDL-c) e começaram a surgir a partir do 1º ano de seguimento. Não ocorreu aumento do risco de acidente vascular cerebral hemorrágico, de neoplasias, e do déficit cognitivo.

Para comparar o tratamento farmacológico agressivo (atorvastatina 80 mg/dia) ao tratamento invasivo por angioplastia, o estudo AVERT<sup>41</sup> incluiu 341 pacientes com doença arterial coronariana estável, função ventricular relativamente normal, assintomáticos ou portadores de angina leve a moderada, com LDL-c  $\geq$  115 mg/dL; 164 pacientes foram randomizados para tratamento farmacológico e 177 submetidos à angioplastia, com ou sem hipolipemiante. O seguimento foi de 18 meses. No grupo clínico

os valores de LDL-c atingiram 77 mg/dL, 22 (13%) pacientes apresentaram evento isquêmico, ao passo que no grupo submetido à angioplastia, 37 (21%) pacientes apresentaram redução de 36% após ajuste. O intervalo de tempo para a manifestação de novo evento isquêmico foi significativamente maior no grupo clínico.

O LIPS<sup>42</sup>, estudo prospectivo e randomizado, utilizou a fluvastatina (80 mg/dia), administrada no máximo 2 dias após qualquer tipo de angioplastia, em seguimento de 4 anos (média 3,9 anos). Participaram 844 homens e mulheres (18 a 80 anos), portadores de angina, instável ou estável, ou isquemia silenciosa, submetidos à angioplastia coronariana, CT entre 135-270 mg/dL e TG < 400 mg/dL; houve redução de risco de morte cardíaca, infarto do miocárdio não fatal e novo procedimento de revascularização (redução do risco relativo de 22%). Ocorreram reduções significativas do risco relativo também no grupo de pacientes diabéticos (-47%) e naqueles com doença multiarterial (-34%). Essas modificações se relacionaram significativamente às taxas lipídicas anteriores e posteriores a administração de fluvastatina. Os resultados do LIPS tornam válidos os achados de análise de subgrupos do estudo CARE<sup>44</sup> e de estudos não randomizados realizados a curto prazo e após a implantação de *stent* em artérias coronárias que revelaram sobrevida maior sem infarto do miocárdio, menor necessidade de novo procedimento de revascularização e menor mortalidade<sup>24,45,46</sup>.

Os dados demográficos dos principais estudos de prevenção primária e secundária estão na tabela II.

**C.3 – Estudos prospectivos em grupos especiais** - Foram alvo de intervenção terapêutica com vastatinas pacientes na fase aguda de infarto do miocárdio, idosos, hipertensos, com insuficiência renal, transplantados, diabéticos (tab. III).

**a) Pacientes em fase aguda de infarto do miocárdio** - Em contraposição aos estudos de prevenção secundária, que utilizaram vastatinas em pacientes que sofreram infarto do miocárdio de 3 a 6 meses antes da inclusão, a terapêutica hipolipemiante foi direcionada, nos últimos anos, para intervenção farmacológica na fase aguda do evento coronariano. Entre eles, destacam-se: *Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium Trial* (RECIFE)<sup>47</sup>, *Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Events in Acute Coronary Syndromes* (MIRACL)<sup>48</sup>, *Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions* (RIKS-HIA)<sup>49</sup>.

O estudo RECIFE<sup>47</sup> avaliou a função endotelial de 30 pacientes com infarto do miocárdio ou angina instável e que apresentavam CT  $\geq$  212 mg/dL ou LDL-c  $\geq$  130 mg/dL. A administração de 40 mg/dia de pravastatina, imediatamente após o episódio agudo, levou à melhora da função endotelial após 6 semanas.

Tabela II – Principais estudos clínicos prospectivos com vastatinas em grandes grupos populacionais

	Estudo	Participantes	Faixa Etária (anos)	Sexo	Seguimento (anos)	Vastatina
PREVENÇÃO PRIMÁRIA	WOS <sup>33</sup>	6595	45 a 64	M	6	Pravastatina
	AFCAPS/TEXCAPS <sup>34</sup>	6605	45 a 73	M, F	5,2	Lovastatina
PREVENÇÃO SECUNDÁRIA	4S <sup>35,36</sup>	4444	35 a 70	M,F	7,4	Sinvastatina
	CARE <sup>37</sup>	4159	21 a 75	M,F	5	Pravastatina
	LIPID <sup>38,39</sup>	9014	31 a 75	M,F	6,1	Pravastatina
	HPS <sup>40</sup>	20.536	40 a 80	M,F	5	Sinvastatina
	LIPS <sup>42</sup>	844	18 a 80	M,F	4	Fluvastatina

M – masculino; F – feminino



Tabela III - Principais estudos clínicos com vastatinas em grupos especiais

Grupo Especial	Estudo	Participantes	Idade (anos)	Sexo	Seguimento	Vastatina
Fase aguda de IM	RECIFE <sup>47</sup>	30	Média = 55,4	M,F	6 semanas	Pravastatina
	MIRACL <sup>48</sup>	3086	Média = 65,0	M,F	16 semanas	Atorvastatina
	RIKS-HIA <sup>49</sup>	19.599	Media = 63,3	M,F	1 ano	Diversas
Idosos	PROSPER <sup>50</sup>	5804	70 a 82	M,F	3,2 anos	Pravastatina
	ARONOW e col <sup>51</sup>	660	60 a 99	M,F	3 anos	Diversas
Hipertensos	ALLHAT-LLT <sup>52</sup>	10.355	Média = 66,3	M,F	4,8 anos	Pravastatina
	ASCOT-LLA <sup>53</sup>	10.305	40 a 79	M,F	3,3 anos	Atorvastatina
Renais	CARE <sup>54</sup>	1711	21 a 75	M,F	5 anos	Pravastatina
Pós-transplante	ALERT <sup>57</sup>	2102	30 a 75	M,F	6 anos	Fluvastatina
	KOBASHIGAWA e col <sup>58</sup>	97	Média = 52,0	M,F	1 ano	Pravastatina
	WENKE <sup>59,60</sup>	72	Média = 47,8	M,F	8 anos	Sinvastatina
Diabéticos	HPS <sup>62,63</sup>	5963	40 a 80	M,F	5 anos	Sinvastatina
	CARDS <sup>64</sup>	2838	40 a 75	M,F	3 anos	Atorvastatina

M – masculino; F – feminino

O MIRACL<sup>48</sup> foi um estudo randomizado, de curta duração (16 semanas), multicêntrico e que envolveu 3086 pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio não Q. A administração de 80 mg/dia de atorvastatina nas primeiras horas (24 a 96h) após a hospitalização reduziu (-16%) a recorrência de eventos isquêmicos combinados (morte, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca e infarto do miocárdio recorrente) nas 16 semanas seguintes.

No registro sueco com avaliação prospectiva (RIKS-HIA)<sup>49</sup>, a terapêutica precoce com vastatinas (imediatamente após o episódio de infarto do miocárdio ou na alta hospitalar) mostrou-se associada à redução da mortalidade após um ano de seguimento (9,3% no grupo tratado, 4,0% no grupo placebo).

**b) Indivíduos idosos** - Subgrupos de idosos foram incluídos nos estudos AFCAPS/TexCAPS<sup>34</sup>, 4S<sup>35,36</sup>, CARE<sup>37</sup>, LIPID<sup>38,39</sup>, HPS<sup>40</sup> e tiveram comportamento semelhante ao do conjunto. Recentemente foi publicado o *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER)<sup>50</sup>, especialmente delineado para analisar a morbi-mortalidade por doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral em idosos com e sem clínica de doença arterial coronariana.

O PROSPER<sup>50</sup> abrangeu 5804 pacientes (48% homens, 52% mulheres) de 70 a 82 anos (média = 75 anos), randomizados para placebo (n=2913) ou 40 mg/dia de pravastatina (n=2891), com ou sem prévia manifestação de aterosclerose. Os valores basais médios foram CT = 221 mg/dL, TG = 133 mg/dL, LDL-c = 147 mg/dL e HDL-c = 50 mg/dL. O seguimento variou de 3 meses a 3,2 anos. O grupo que recebeu pravastatina apresentou, após 3 meses, redução de LDL-c (-34%), CT (-23%), TG (-13%) e aumento de HDL-c (+5%). Em relação ao placebo, o grupo tratado apresentou diminuição do risco relativo de eventos coronarianos (-19%) e mortalidade coronariana (-24%). Não ocorreram diferenças significativas em relação a acidente vascular cerebral (fatal e não fatal) e melhora da função cognitiva. Houve, nos tratados, aumento de risco relativo de neoplasias malignas (+25%), mas a incidência foi menor do que o esperado para a faixa etária estudada.

Aronow e cols<sup>51</sup>, com o objetivo de verificar a incidência de novos eventos coronarianos, acompanharam por 39±23 meses (1-129 meses), 264 homens e 396 mulheres, de 80±9 anos

(60 a 99 anos), com doença arterial periférica sintomática, com ou sem infarto do miocárdio progressivo e LDL-c ≥ 125 mg/dL. Novos eventos coronarianos ocorreram em 48% dos pacientes em uso de vastatinas e em 73% daqueles que não estavam em tratamento hipolipemiante. A redução do risco foi de -52% na presença de infarto do miocárdio prévio e de -59% na sua ausência.

**c) Pacientes com hipertensão arterial** - Dois grandes estudos foram planejados no intuito de verificar os benefícios clínicos do controle da pressão arterial em hipertensos, hipercolesterolêmicos ou não. Em relação aos hipertensos hipercolesterolêmicos, foram publicados os resultados obtidos com a terapêutica hipolipemiante: ALLHAT-LLT (*The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*)<sup>52</sup> e ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*)<sup>53</sup>.

No ALLHAT-LLT<sup>52</sup>, foram envolvidos 10.355 hipertensos, com idade superior a 55 anos (média = 66 anos), 49% mulheres e que apresentavam no mínimo mais um fator de risco para doença arterial coronariana; 35% eram diabéticos e 14% tinham história da doença; seus valores de LDL-c variavam de 120 a 189 mg/dL ou de 100 a 120 mg/dL, respectivamente na presença ou na ausência de doença arterial coronariana. Os pacientes foram randomizados para tratamento com 40 mg/dia de pravastatina (n = 5170) ou para serem mantidos em tratamento habitual (n = 5185), o seguimento variou de 1,3 a 7,8 anos (média = 4,8 anos). Durante esse período, 32% dos mantidos habitualmente e 29% dos coronariopatas iniciaram tratamento hipolipemiante. A pravastatina reduziu os valores de CT (-17%) e de LDL-c (-27,7%), ao passo que no tratamento usual essas reduções foram respectivamente de -7,6% e -11%. Após 6 anos, os grupos não diferiram em relação à mortalidade total (pravastatina 14,9%, usual 15,3%), ao aparecimento de eventos coronarianos (pravastatina 9,3%, usual 10,4%) e acidente vascular cerebral (pravastatina 5,3%, usual 5,8%). Resultados semelhantes foram obtidos em diferentes subgrupos: idade inferior ou superior a 65 anos, homens e mulheres, brancos e não brancos, diabéticos ou não, presença ou ausência de doença arterial coronariana. Os achados, aparentemente desencorajadores, podem ser atribuídos à pequena diferença nas reduções de CT (9,6%) e LDL-c (16,7%) obtidas com a pravastatina ou com o tratamento usual.

No ASCOT-LLA<sup>53</sup>, 10.305 hipertensos, de 40 a 79 anos (média = 63 anos, 81% homens), hipercolesterolêmicos leves (CT  $\leq$  240 mg/dL) e 3 outros fatores de risco foram randomizados para tratamento com atorvastatina (10 mg/dia) ou placebo. O acompanhamento foi previsto para 5 anos, mas foi interrompido aos 3,3 anos em razão dos significantes resultados até então obtidos e que começaram a ser evidenciados a partir do 1º ano. Verificaram-se as seguintes reduções significativas: 1) -36% para os eventos primários (IM não fatal, IM silencioso, DCV fatal); 2) -21% para acidente vascular cerebral, 3) -29% para os eventos coronários. Ocorreu redução da mortalidade total (-13%), porém não significativa. Diferentemente do ALLHAT, esses resultados estimulam o emprego de vastatinas associadas a agentes anti-hipertensivos, mas não afastam a possibilidade de interação entre eles para explicá-los.

**d) Na insuficiência renal** - As vastatinas têm sido utilizadas no controle das dislipidemias em pacientes renais crônicos. Entretanto, os estudos publicados incluíram pequeno número de indivíduos, seguidos por curto prazo. Do ponto de vista prospectivo e de longa duração, merece ênfase à análise a posteriori de subgrupo do estudo CARE<sup>54</sup>.

Entre os participantes do CARE, 1711 apresentavam insuficiência renal crônica leve, caracterizada por clearance de creatinina  $\leq$  75 ml/minuto (determinado pela equação de Cockcroft-Gault). Após o acompanhamento médio de 58,9 meses, o grupo tratado com pravastatina apresentou, em relação ao placebo, significativas reduções de risco para morte por doença arterial coronariana ou infarto do miocárdio não fatal (-28%), eventos coronários maiores (-28%) e necessidade de procedimentos de revascularização (-35%). Não ocorreram diferenças entre os grupos em relação à mortalidade total (-19%) e acidente vascular cerebral (-38%). O tratamento estatístico para análise de eventuais interações apontou para a independência da presença ou gravidade da doença renal para a obtenção dos benefícios.

**e) Após transplante renal e cardíaco** - A progressão da aterosclerose acelerada pós-transplante, acentuada ou não pela administração concomitante de imunossupressores (particularmente ciclosporina), pode ser retardada ou prevenida pelas vastatinas. Considerando as eventuais possibilidades de interação medicamentosa, e conseqüente efeitos indesejáveis, há preferência para administração de vastatinas que não utilizam a via metabólica do CYP 3 A 4 ou, se a utilizam, devem ser empregadas em doses menores<sup>55,56</sup>.

O ALERT (*Assessment of Lescol in Renal Transplantation*)<sup>57</sup> é o primeiro estudo prospectivo, de longa duração, que teve como objetivo a análise de eventos cardíacos em pacientes submetidos a transplante renal. Incluiu indivíduos de 30 a 75 anos (66% homens), com CT variando entre 155 e 348 mg/dL, com transplante renal realizado há 6 meses, em uso de ciclosporina e que foram randomizados para terapêutica com 40 a 80 mg/dia de fluvastatina (n = 1050) ou placebo (n = 1052). O acompanhamento mínimo foi de 5 anos, e o máximo de 6 e 74% dos tratados alcançaram valores de LDL-c  $\leq$  115 mg/dL. Em relação ao placebo, o grupo fluvastatina apresentou significativas reduções do risco para morte cardíaca (-38%), infarto do miocárdio não fatal (-32%), morte cardíaca ou infarto do miocárdio não fatal (-35%). Não ocorreram diferenças significantes para a necessidade de procedimentos de revascularização, eventos combinados (morte cardíaca, infarto do miocárdio não fatal e necessidade de revas-

cularização), acidente vascular cerebral, morte não cardiovascular, morte por todas as causas. A separação das curvas de sobrevida ocorreu após 1 ano para morte cardíaca e infarto do miocárdio não fatal e após 2 anos para eventos combinados. As reduções de risco para eventos combinados foram significativas nos subgrupos de pacientes com idade inferior a 60 anos (-29%), não diabéticos (-27%) e na ausência de antecedentes de doença arterial coronariana (-28%). Não ocorreram interações relevantes com imunossupressores e tampouco aumento do risco de mialgias, neoplasias e infecções.

Kobashigawa e cols.<sup>58</sup> randomizaram 97 pacientes consecutivamente submetidos a transplante cardíaco para tratamento com 20 a 40 mg/dia de pravastatina (n = 47) ou placebo (n = 50), iniciado dois meses após o procedimento. Após 12 meses de seguimento no grupo pravastatina ocorreram: 1) sobrevida maior (94% vs. 78%); 2) menor incidência de vasculopatia coronária identificada por angiografia ou autópsia (3 vs. 10 pacientes); em subgrupo avaliado por ultrassonografia intracoronária, menor progressão na espessura máxima da íntima e menor índice intimal (relação entre área da placa / área total do vaso). Não houve diferenças entre os grupos em relação à incidência de rejeição leve ou moderada.

Wenke e cols.<sup>59</sup> estudaram 72 indivíduos após transplante cardíaco, em uso de 3 drogas imunossupressoras. Foram randomizados para, no 4º dia de pós-operatório, tratamento com dieta hipercolesterolêmica e sinvastatina (n = 35) ou para medidas dietéticas gerais (grupo controle, n = 37). Após 4 anos de seguimento, o grupo sinvastatina apresentou: 1) maior sobrevida (88,6% vs. 70,3%); 2) menor incidência de aterosclerose (avaliada por angiografia) nos vasos enxertados (16,6% vs. 42,3%); 3) menor tendência a episódios de rejeição (2,8% vs. 13,5%), 4) no subgrupo com avaliação ultra-sonográfica intracoronária, menor espessura da íntima e menor índice intimal na presença de LDL-c  $<$  110 mg/dL. As diferenças se mantiveram após 8 anos de seguimento<sup>60</sup>: o grupo sinvastatina teve sobrevida maior (88,6% vs. 59,5%) e incidência menor de vasculopatia do transplante (24,4% vs. 54,7%). As mortes por vasculopatia e rejeição foram mais frequentes no controle. Não foram observados efeitos adversos graves.

**f) Pacientes diabéticos** - As vastatinas também beneficiaram subgrupos de pacientes diabéticos incluídos nos grandes estudos populacionais<sup>34,40,42,52,57,61</sup>.

Recentemente foram publicados os resultados de 5963 diabéticos participantes do HPS<sup>62,63</sup>, 90% eram do tipo 2 e 10% do tipo 1. No seguimento de 5 anos, ocorreu diminuição de 22% do risco de eventos combinados (eventos coronarianos maiores, acidente vascular cerebral, revascularização miocárdica) no grupo que recebeu sinvastatina em relação ao placebo (sinvastatina 20,2% vs. placebo 25,1%). Em diabéticos sem oclusão aterosclerótica, essa redução do risco foi de 33% e quando LDL-c  $\leq$  116 mg/dL foi de 27%. Resultados semelhantes foram obtidos em diabéticos controlados ou não, de qualquer tipo e duração, idade superior a 65 anos, hipertensos, LDL-c  $<$  193 mg/dL.

O primeiro estudo de prevenção primária planejado para diabéticos é o *Collaborative Atorvastatin Study* (CARDS)<sup>64</sup>. Incluiu 2838 diabéticos do tipo 2, de 40 a 75 anos, sem história de doença cardiovascular ou acidente vascular cerebral, com um fator de risco adicional, LDL-c  $\leq$  160 mg/dL, TG  $\leq$  600 mg/dL. Os participantes foram randomizados para receber 10 mg/dia de atorvastatina



ou placebo. A incidência de eventos coronarianos fatais e não fatais, acidente vascular cerebral e a necessidade de novos procedimentos de revascularização deveria ser avaliada somente em 2005. Entretanto, o estudo foi interrompido em junho de 2003, devido a resultados benéficos altamente significativos.

## Considerações sobre a prevenção de acidente vascular cerebral

Até o presente, não dispomos de investigação delineada exclusivamente para a prevenção de acidente vascular cerebral.

Nos grandes estudos populacionais planejados para a prevenção de doença arterial coronariana, envolvendo vastatinas, verificaram-se reduções (significativas ou não) do risco de acidente vascular cerebral<sup>33,37,40,50-54,57</sup>.

No PROSPER<sup>50</sup>, realizado em pacientes idosos, não houve redução significativa do risco de acidente vascular cerebral, fatal e não fatal, mas a função cognitiva apresentou melhora. No HPS<sup>40</sup>, o risco de acidente vascular cerebral foi analisado quanto ao tipo e severidade: 1) a redução do risco foi significativa para acidente vascular cerebral isquêmico, para os não classificados e não significativa para os hemorrágicos; 2) a redução significativa para os acidente vascular cerebral de moderada ou fraca gravidade e não significativa para os fatais, os graves e os não classificados.

Metanálises de grandes estudos populacionais que visaram a prevenção de doença arterial coronariana falam a favor de sua administração.

Em 1977, Crouse e cols.<sup>65</sup> analisaram em conjunto 12 estudos clínicos de prevenção de doença arterial coronariana (4 de prevenção primária, 8 de secundária), nos quais uma vastatina foi empregada e havia informação sobre acidente vascular cerebral. O fármaco reduziu significativamente o risco de acidente vascular cerebral quando analisados os 12 estudos (-27%) e nos ensaios de prevenção secundária (-32%), mas a redução não foi significativa nos ensaios de prevenção primária (-15%).

Bucher e cols.<sup>66</sup> procederam à análise de 28 estudos randomizados, envolvendo terapia hipolipemiante, publicados no período de 1966 a 1996. Verificaram redução significativa do risco de acidente vascular cerebral fatal e não fatal com o uso de vastatinas (-24%) e não significativa com o de fibratos, resinas ou medidas dietéticas.

Recentemente, Corvol e cols.<sup>67</sup> publicaram os resultados que envolveram 38 estudos, com seguimento médio de 4,7 anos. A redução do risco relativo de acidente vascular cerebral foi de -26% para as vastatinas e de -17% para os outros hipolipemiantes. Mas esta última ocorreu principalmente quanto o CT atingiu níveis inferiores a 232 mg/dL.

Com base nos dados expostos, podemos inferir que as vastatinas são úteis na prevenção do acidente vascular cerebral isquêmico.

## Considerações finais

Os resultados dos estudos de intervenção demonstraram que a redução da colesterolemia induzida pelas vastatinas pode ser responsabilizada por modificações na evolução das lesões ateroscleróticas coronarianas, reduzindo a morbidade e a mortalidade delas dependentes. Essa redução foi avaliada pela diminuição do risco relativo, mas sua relevância clínica foi observada pelo NNT (número

necessário para se obter o benefício); esse número sintetiza o resultado e fornece informações referentes à significância estatística e clínica do benefício; é expresso pela relação 1/redução absoluta do risco<sup>68,69</sup>.

Valores de NNT acentuadamente menores (indicativos de maior relevância) foram encontrados nos estudos de prevenção secundária de doença arterial coronariana em relação aos de prevenção primária. Considerando, por exemplo, o desfecho infarto agudo do miocárdio e morte por doença arterial coronariana, os NNT por um ano encontrados<sup>70,71</sup> foram respectivamente: 115 e 55 no 4S<sup>35,36</sup>, 111 e 455 no CARE<sup>37</sup>, 210 e 321 no LIPID<sup>38,39</sup>, 195 e 279 no LIPS<sup>42</sup>, 250 e 417 no HPS<sup>40</sup>, 263 e 1000 no WOS<sup>33</sup>, 435 e 3333 no AFCAPS/TexCAPS<sup>34</sup>. Chucherat e cols.<sup>72</sup>, em metanálise de estudos randomizados, de intervenção com vastatinas, encontraram NNT para 5 anos igual a 15 para eventos e 30 para mortalidade coronariana nos ensaios de prevenção secundária; nos de prevenção primária, o NNT foi de 44 para eventos e 300 para mortalidade coronariana.

O NNT está diretamente relacionado ao custo-efetividade: quanto menor, melhor será o custo-efetividade. Lembramos que, para o cálculo de uma intervenção, diferentes valores devem ser considerados: preço do medicamento, gastos com hospitalização, exames diagnósticos, utilização de equipamento, trabalho dos médicos e de outros profissionais da saúde, produtividade do paciente.

Os valores de NNT encontrados indicam melhor custo-efetividade para a prevenção secundária. Autores nacionais<sup>70,71</sup>, considerando somente o preço das diversas vastatinas no Brasil, calcularam que os custos para evitar um episódio de infarto agudo do miocárdio ou de uma morte por doença arterial coronariana em um ano seriam respectivamente: R\$ 51.000,00 e R\$240.000,00 no 4S<sup>35,36</sup>, R\$ 143.000,00 e R\$ 583.000,00 no CARE<sup>37</sup>, R\$ 270.000,00 e R\$ 412.000,00 no LIPID<sup>38,39</sup>, R\$ 321.000,00 e R\$ 459.000,00 no LIPS<sup>42</sup>, R\$ 126.000,00 e R\$ 209.000,00 no HPS<sup>40</sup>, 338.000,00 e R\$ 1.283.000,00 no WOS<sup>33</sup>, R\$ 262.000,00 e R\$ 2.009.000,00 no AFCAPS/TexCAPS<sup>34</sup>.

A importância das características dos pacientes no custo-efetividade da terapêutica hipolipemiante foi avaliada por Prosser e cols.<sup>73</sup> em homens e mulheres, de 35 a 84 anos, com CT  $\geq$  160 mg/dL, divididos em 240 subgrupos de acordo com idade, sexo, presença ou ausência de tabagismo, valores da pressão arterial, de LDL-c e de HDL-c. Para a prevenção primária com vastatinas o gasto foi de 1512 dólares americanos no 1º ano e de 1318 nos anos subsequentes e para a prevenção secundária foi de 1329. Na perspectiva de 30 anos, considerando o ganho de vida ajustado para a qualidade, o custo-efetividade para a prevenção primária (comparativamente à dieta) variou de 54.000 a 1.400.000 dólares na dependência das características dos subgrupos: mais favorável quanto maior o número de fatores de risco (muito embora a pressão arterial diastólica e os valores de HDL-c tenham tido maior impacto), no grupo etário mais avançado e nos homens. Para a prevenção secundária, o valor foi inferior a 50.000 dólares para todos os grupos considerados.

A diminuição do número de pacientes que necessitaram de hospitalização e dos dias de internação também foi acompanhada por diminuição de gastos. No 4S<sup>35,36</sup>, por exemplo, houve 32% de redução nos custos hospitalares por ano de sobrevivida<sup>74</sup>.

Dados referentes a NNT e custo-efetividade em grupos especiais são escassos. Em idosos participantes do PROSPER<sup>50</sup>, Mori-

guchi e cols.<sup>71</sup> estimaram em R\$ 411.000,00 para evitar um episódio de infarto agudo do miocárdio em um ano (NNT 320) e de R\$ 456.000,00 para evitar uma morte por doença arterial coronariana nesse mesmo período (NNT 356). Para diabéticos coronariopatas, o custo estimado por ano de vida ganho variou de 1600 a 3200 euros<sup>75</sup>.

Apesar do grande número de hipercolesterolêmicos a serem tratados para obter benefício clínico e do tratamento ser dispendioso, a prevenção não deve ser relegada a segundo plano. Embora os números apontados para NNT e custo-efetividade indiquem maior relevância clínica e impacto econômico mais favorável para a prevenção secundária, eles não invalidam a necessidade da intervenção terapêutica hipolipemiante em indivíduos sem evidências de comprometimento aterosclerótico, particularmente na presença de outros fatores de risco.

Com o objetivo de reduzir a morbi-mortalidade por doença aterosclerótica e atingir as metas preconizadas pelas atuais diretrizes (LDL-c < 160 mg/dL para indivíduos sem ou com um só fator de risco, LDL-c < 130 mg/dL para aqueles com dois ou mais fatores de risco e LDL-c < 100 mg/dL na presença de doença arterial coronariana, outras doenças cardiovasculares, doença vascular periférica e diabetes mellitus)<sup>3</sup>, as doses de vastatinas administradas devem ser individualizadas e progressivamente maiores.

Entretanto, persistem algumas dúvidas quanto à dose da vastatina a ser utilizada e quanto ao valor de LDL-c a ser atingido. Nesse sentido, estão sendo desenvolvidos alguns estudos comparativos<sup>76</sup>, tais como: 1) *Treating to New Targets* (TNT): 10 mg vs. 80 mg de atorvastatina; 2) *Study to Evaluate Additional Reduc-*

*tions of Cholesterol and Homocysteine* (SEARCH): diferentes doses de sinvastatina; 3) *Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering* (IDEAL), 80 mg de atorvastatina vs. 20 e 40 mg de sinvastatina.

## Adenda

Após conclusão desta revisão, novos estudos evidenciaram o benefício da terapêutica com vastatinas.

Em dois deles (REVERSAL<sup>77</sup> e PROVE-IT<sup>78</sup>), intervenção mais agressiva hipolipemiante (atorvastatina 80mg/dia vs. pravastatina 40mg/dia) mostrou-se mais eficaz tanto na prevenção de novos eventos coronarianos e acidentes vasculares cerebrais (Prove-it), em pacientes pós-síndrome coronariana aguda, como na redução do volume do ateroma, em controle feito por u-som intracoronário (Reversal) em portadores de doença arterial coronariana.

No estudo CARDS<sup>79</sup>, atorvastatina 10mg/dia, posologia habitual na prática clínica, conferiu proteção a diabéticos tipo 2, não portadores de doença arterial coronariana ou acidente vascular cerebral (com LDL-c ≤160 mg/dL), os quais apresentaram redução significativa de desfechos primários e AVC, respectivamente -37% e -48%.

Evidencia-se, assim, que tratamento mais agressivo pode ser desejável em determinadas situações (pós-síndrome coronariana aguda) mas, por outro lado, posologia menor (10mg/dia) mostrou-se benéfica em pacientes de alto risco (diabéticos isentos de doença cardiovascular).

## Referências

- Brown MS, Goldstein JL. Drogas utilizadas no tratamento das hiperlipoproteinemias. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (ed.). Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica, 8ª ed, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1991; 575-90.
- Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 543-59.
- III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77 (supl III): 1-48.
- 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: 1289-98.
- Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, et al. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with drug regimens. *JAMA* 1990; 264: 3007-12.
- Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical events in men and women with coronary artery disease: the Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994; 89: 975-90.
- Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, et al. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993; 119: 969-76.
- Waters D, Higginson H, Gladstone P, et al. Effects of monotherapy with na HMG-CoA reductase inhibitor upon the progression of coronary atherosclerosis as assessed by quantitative arteriography: the Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT). *Circulation* 1994; 89: 959-68.
- MAAS Investigators. Effects of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344: 633-8.
- Sacks FM, Pasternak RC, Gibson CM, et al. Effect on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol concentrations in normocholesterolemic patients. *Lancet* 1994; 344: 1182-6.
- Jukema JW, Bruschke AVG, Van Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40.
- Furberg CD, Pitt B, Byington RP, et al. Reduction in coronary events during treatment with pravastatin (PLAC I + PLAC II). *Am J Cardiol* 1995; 76: 60C-63C.
- Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study – LCAS). *Am J Cardiol* 1997; 80: 278-86.
- Bestehorn HP, Rensing UF, Roskamm H, et al. The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease. The Multicenter Coronary Intervention Study (CIS). *Eur Heart J* 1997; 18: 226-34.
- 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.
- Serruys PW, Foley DP, Jackson G, et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty. *Eur Heart J* 1999; 20: 58-69.
- Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four year randomized trial. *Circulation* 1997; 96: 1398-402.
- Weintraub WS, Bocuzzi S, Klein L, et al. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 331: 1331-37.
- Bertrand M, McFadden E, Fruchart JC, et al. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. *JACC* 1997; 30: 863-69.
- Kleemann A, Eckert S, von Eckardstein A, et al. Effects of lovastatin on progression of non-dilated and dilated segments and on restenosis after PTCA. The cholesterol lowering atherosclerosis PTCA trial (CLAPT). *Eur Heart J* 1999; 20: 1393-406.
- Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, et al. LDL-apheresis atherosclerosis regression study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1826-35
- Rossouw JE. Lipid lowering interventions in angiographic trials. *Am J Cardiol* 1995; 76: 86C-92C.
- Knattenud GL, Rosenberg Y, Campeau L, et al. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the Post Coronary Artery Bypass Graft Trial. *Circulation* 2000; 102: 157-65.



24. Forti N, Diament J. A terapêutica hipolipemiante modifica a evolução da aterosclerose nos enxertos de safena aorto-artérias coronárias? *Rev Bras Med* 2003; 60: 195-8.
25. Forti N, Diament J. A terapêutica hipolipemiante diminui a taxa de reestenose pós-angioplastia das artérias coronárias? *Rev Bras Med* 2002; 59: 749-52.
26. Walter DH, Schaalinger V, Elsner M, et al. Effect of statin on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 962-8.
27. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90: 1679-87.
28. Crouse III JR, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, lipids and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-9.
29. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions two years follow-up by high-resolution non invasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106: 2884-7.
30. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055-60.
31. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-81.
32. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high resolution, non invasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001; 104: 249-52.
33. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
34. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
35. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease. *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
36. Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000; 86: 257-62.
37. Sacks P, Pfeffer M, Moye L. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
38. 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 cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
39. The LIPID Study Group: Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. *Lancet* 2002; 359: 1379-87.
40. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
41. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
42. Serruys PW, Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3815-22.
43. La Rosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340-6.
44. Flaker G, Warnica W, Sacks F, et al. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. *JACC* 1999; 34: 106-12.
45. Schomig A, Mehilli J, Holle H, et al. Statin treatment following coronary artery stenting and one-year survival. *JACC* 2002; 40: 854-61.
46. Chan AW, Bhatt D, Chew DF, et al. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 691-6.
47. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) Trial. *Circulation* 1999; 99: 3227-33.
48. 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: 1711-8.
49. Stenestrand U, Walentin L, et al. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-6.
50. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
51. Aronow WS, AHN C. Frequency of new coronary events in older persons with peripheral arterial disease and LDL-c > 125 mg/dL treated with statins vs. no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol* 2002; 90: 789-91.
52. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemia, 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.
53. Sever OS, 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 multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
54. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 98-104.
55. Horsmans Y. Differential metabolism of statins: importance in drug-drug interactions. *Eur Heart J (suppl)* 1999; 1 (suppl T): T1-T12.
56. Ballantyne CM. Statins after cardiac transplantation: which statin, what dose, and how low should we go? *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 515-7.
57. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine A, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024-31.
58. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *NEJM* 1995; 333: 621-7.
59. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-randomised trial. *Circulation* 1997; 96: 1398-402.
60. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation* 2003; 107: 93-7.
61. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
62. Heart Protection Study Group. MRC/BHF. Heart protection of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
63. Mayor S. Statins cut cardiovascular events by quarter in people with diabetes. *Brit Med J* 2003; 326: 1348.
64. Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI, et al. Design of the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 201-11.
65. Crouse JR 3rd, Byington RP, Hoen HM, et al. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1305-10.
66. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998; 128: 89-95.
67. Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, et al. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2003; 163: 669-76.
68. Avezum A. Cardiologia baseada em evidências aplicada à terapêutica cardiológica. In Batlouni M, Ramires JAF. *Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular*. São Paulo, Atheneu, 1999; p. 47-67.
69. Avezum A. Cardiologia preventiva baseada em evidências. In Giannini SD, Forti N, Diament J. *Cardiologia Preventiva*. São Paulo, Atheneu, 2000 p. 9-25.
70. Vieira JLC, Portal VL, Moriguchi EH. Quanto pagamos por um benefício? Análise descritiva de custo do uso das vastatinas. A necessidade de uma análise custo-efetividade nacional. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76: 414-8.
71. Moriguchi EH, Vieira JL. Custo-efetividade do tratamento das dislipidemias. Programa de Educação Continuada da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Aterosclerose* 2003; 2 (fasc 6): 13-22.
72. Cucherat M, Lievre M, Gueyffier F. Clinical benefits of cholesterol lowering treatments. Meta-analysis of randomized therapeutic trials. *Press Med* 2000; 29: 965-76.
73. Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, et al. Cost-effectiveness of cholesterol lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann Intern Med* 2000; 132: 769-79.
74. Jonsson B, Johannesson M, Kjekshus J, et al. Cost-effectiveness of cholesterol lowering: results from the Scandinavian Survival Sinvastatin Study (4S). *Eur Heart J* 1996; 17: 1001-7.
75. Chaiyakunapruk N, Boudreau D, Ramsey SD. Pharmaco-economic impact of HMG-CoA reductase inhibitors in type 2 diabetes. *J Cardiovasc Risk* 2000; 8: 127-32.
76. Gotto A M Jr. Ongoing clinical trials of statins. *Am J Cardiol*. 2001; 88 (suppl): 36F-40F.
77. Nissen ES, Tzucu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
78. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
79. Colhoun H, Betteridge DJ, Durrington P, et al. Collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS). Dados apresentados, American Diabetes Association's 64 th Annual Scientific Session, Late Breaking Clinical Trials, Orlando, junho 2004.