

Ezetimibe: Significado Clínico e Científico do Estudo IMPROVE-IT

Ezetimibe: Clinical and Scientific Meaning of the IMPROVE-IT Study

Luis C. L. Correia

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Hospital São Rafael, Salvador, BA – Brasil

Ezetimibe: Significado Clínico e Científico do Estudo IMPROVE-IT

Após anos de ansiosa espera, em junho do presente ano, foi publicado no *New England Journal of Medicine* o resultado do ensaio clínico IMPROVE-IT.¹ Este foi o primeiro trabalho adequado para testar o impacto clínico de se associar ezetimibe à terapia com estatina. Até então, sabíamos que tal associação potencializava o efeito antilipidêmico das estatinas (desfecho substituto). No entanto, um resultado favorável em desfecho substituto não garante um impacto clínico da terapia.² Portanto, o IMPROVE-IT preencheria a lacuna da literatura no que se refere ao efeito do ezetimibe em desfechos clínicos.

Em 2008, a publicação do estudo ENHANCE trouxe dúvidas quanto à eficácia do esquema envolvendo o ezetimibe.³ Naquele ensaio clínico randomizado que incluiu pacientes com hipercolesterolemia familiar, o esquema que adicionava ezetimibe à sinvastatina 80 mg promoveu maior redução de LDL-colesterol quando comparado à sinvastatina isolada. No entanto, este efeito não foi acompanhado de maior redução da aterosclerose medida pela espessura médio-intimal de carótidas (desfecho substituto). Naquele momento, ficou patente a precipitação da indústria farmacêutica em promover a utilização de uma droga antes da demonstração de seu efeito em desfechos clínicos.

No mesmo ano, o *New England Journal of Medicine* publicou um artigo que mostrava como o *marketing* direcionado para médicos e leigos impactou em grande aumento das vendas do ezetimibe no mercado americano, a despeito da ausência de evidências clínicas, diferente do ocorrido no Canadá.⁴ O *marketing* era prioritariamente voltado para a substituição de esquemas tradicionais com estatina pela combinação de ezetimibe e estatina em baixa dose. Porém, na ausência de estudos suficientemente grandes para avaliar o impacto em desfechos clínicos, permanecia a dúvida se a substituição de alta dose por baixa

dose de estatina (associado à ezetimibe) promoveria redução dos teóricos efeitos pleiotrópicos das estatinas.

Esta contextualização justifica a expectativa quanto aos resultados do IMPROVE-IT, que foram inicialmente apresentados no congresso do *American Heart Association* em novembro de 2014. Fugindo do habitual, o estudo não foi publicado no mesmo dia da apresentação como ocorre com os grandes ensaios clínicos. Houve especulações de que fortes discordâncias entre editores e autores atrasaram a publicação, enquanto os autores negavam que o estudo havia sido submetido à revista antes da apresentação no congresso.

Diante deste pano de fundo, analisaremos o significado dualista deste estudo, que demonstra a eficácia do ezetimibe, mas ao mesmo tempo evidencia uma redução de risco beirando a irrelevância. Esta observação nos motiva a aprofundar a discussão a respeito do valor da redução relativa do risco, da redução absoluta do risco (RAR) e do número necessário a tratar (NNT) na análise crítica de evidências científicas.

A Prova do Conceito

O IMPROVE-IT demonstrou que a associação de ezetimibe 10 mg e sinvastatina 40 mg reduziu a incidência de desfechos clínicos quando comparado ao uso de sinvastatina 40 mg em pacientes que sofreram recentemente síndrome coronariana aguda e cujo LDL-colesterol era baixo (< 125 mg/dL).

A metodologia científica empregada conferiu ao estudo um alto nível de confiabilidade: baixo risco de viés, por ser um grande ensaio clínico com 18000 pacientes randomizados (homogeneidade dos grupos garante ausência de efeitos de confusão); duplo-cego (prevenindo viés de desempenho ou viés de aferição por tendenciosidade de observação); análise por intenção de tratar; e baixa perda de seguimento. Quanto ao risco de erro aleatório (acaso), o estudo teve adequado poder estatístico, com base na análise de desfecho primário (em não de desfecho secundário), na análise de toda a amostra (e não de subgrupos), e na ausência de interrupção precoce por benefício (truncamento).

Portanto, este estudo foi a primeira demonstração de proteção clínica com ezetimibe, ao mostrar a eficácia de sua introdução à terapia com estatina no incremento antilipidêmico.

O Tamanho do Efeito

Ao mesmo tempo em que o IMPROVE-IT demonstrou a existência de eficácia, este estudo evidenciou tal eficácia era

Palavras-chave

Hipolipemiantes; Ezetimibe; Colesterol; Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Combinação de Medicamentos.

Correspondência: Luis Cláudio Lemos Correia •

Escola Baiana de Medicina - Pós-graduação. Av. Princesa Leopoldina 19/402, Graça. CEP 40150080, Salvador, BA – Brasil
E-mail: lccorreia@cardiol.br

Artigo recebido em 20/08/15; revisado em 23/11/15; aceito em 23/11/15.

DOI: 10.5935/abc.20160033

mínima, quase irrelevante. Na verdade, este é um estudo positivo em relação à presença do efeito, mas negativo em relação ao tamanho do efeito.

Esta minha colocação pode gerar estranheza, visto que o NNT do IMPROVE-IT foi de 50, o que é considerado de moderada relevância. Por exemplo, este é o NNT que nos fez associar Clopidogrel ao AAS em pacientes com síndromes coronarianas agudas, de acordo com o estudo CURE.⁵ Então, por que estou dizendo que o IMPROVE-IT é um estudo negativo em relação ao tamanho do efeito? Esta minha afirmação é baseada na redução relativa do risco de apenas 6%.

A noção (correta) que se tem passado no ensino da medicina baseada em evidências é de que a redução relativa do risco sozinha pode gerar uma ideia hiperinflada do benefício de um tratamento, o que nos obriga a calcular a RAR e o NNT (100/RAR) para ter uma melhor noção da magnitude do efeito. De fato, é mais comum autores utilizarem reduções relativas do risco em vez de reduções absolutas,⁶ pois normalmente os tratamentos benéficos têm reduções relativas de 20% a 40% e reduções absolutas em torno de 2 a 4%. Isto faz com que usualmente seja mais sedutor falar em redução relativa.

O menor valor da redução absoluta não somente a torna mais confiável, como também a aproxima mais do impacto real. Por exemplo, dizer que ganhei 50% de uma herança (relativo) não tem muito significado se eu não souber quanto é a herança (absoluto).

No entanto, quando a redução relativa do risco é muito pequena, a RAR e o NNT de um estudo positivo podem superestimar o benefício do tratamento. Os papéis se invertem. Por quê?

A redução relativa do risco representa o efeito intrínseco do tratamento, o que tende a ser constante, independente do risco basal do paciente.⁷ Já a redução absoluta não é uma propriedade intrínseca, e varia de acordo com o risco basal do paciente. Quanto maior o risco basal, maior a redução absoluta para uma mesma redução relativa. Assim, quando o efeito intrínseco do tratamento é mínimo, os autores podem inflar o resultado e torná-lo relevante ao aplicá-lo em uma amostra de grande incidência do desfecho.

Foi isto que ocorreu no IMPROVE-IT. O estudo comparou um tratamento bom (estatina) com um mero aprimoramento deste tratamento (associação de ezetimibe) em pacientes com colesterol LDL baixo (< 125 mg/dL). O efeito intrínseco do tratamento só poderia ser mínimo. Já sabendo disso, os autores escolheram pacientes com síndromes coronarianas agudas (maior risco) e definiram o desfecho como o combinado de cinco componentes (morte, infarto, AVC, internamento por angina e necessidade de revascularização), em lugar dos 3 componentes tradicionais (morte, infarto e AVC). Desta forma, a incidência do desfecho foi de 34%, fazendo com que uma mínima redução relativa de 6% resultasse em uma razoável redução absoluta de 2%, gerando um NNT de 50.

Normalmente, argumenta-se que RAR e NNT sejam medidas mais representativas de relevância, pois este englobam tanto o relativo quanto o absoluto (redução relativa do risco x risco absoluto = RAR). Mas quando uma redução relativa muito pequena é acompanhada de um razoável NNT, devemos ter cuidado. Duas são as possibilidades:

Primeiro, o NNT está artificialmente insuflado pela amostra do estudo, formada de um subgrupo de pacientes com maior risco, ou por um desfecho combinado de vários componentes, alguns menos relevantes. Ambos os fenômenos ocorreram com o IMPROVE-IT – primeiro, uma população de grande incidência de desfecho (síndromes coronarianas agudas) foi escolhida para validar clinicamente o ezetimibe; e, segundo, o desfecho foi o combinado de morte, infarto, AVC (duros), internamento por angina e necessidade de revascularização (moles). Dentre os 170 desfechos prevenidos, apenas 1 morte foi prevenida, sendo o restante dividido entre infarto ou revascularização.

Na segunda possibilidade, o NNT retrata corretamente a magnitude de efeito, pois o risco da doença é alto, fazendo com que uma pequena redução relativa do risco tenha um bom impacto médio. É o que ocorre com uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) na insuficiência cardíaca, que promove apenas 16% de redução relativa.⁸ Porém, esta é uma doença em geral de alta mortalidade, garantindo um NNT alto. Aqui, não há a seleção de um subgrupo específico de risco, nem combinação de muitos desfechos. Estamos falando apenas de morte.

Sendo assim, podemos seguir a seguinte regra: se a redução relativa do risco for razoável (> 20%), devemos calcular o NNT, que nos dirá se o efeito intrínseco se reflete em uma diferença absoluta importante. Em segundo lugar, se a redução relativa do risco for pequena, concluímos que o impacto do tratamento é pequeno, e esse deve ser reservado apenas para situações de alta incidência do desfecho. Portanto, a análise de tamanho do efeito deve levar em conta simultaneamente a redução relativa do risco (efeito intrínseco) e o impacto no paciente médio (NNT).

Imprecisão do Tamanho do Efeito

Outro aspecto do IMPROVE-IT é a imprecisão de suas estimativas. Falamos em uma redução relativa de 6%, porém calculamos um amplo intervalo de confiança entre 1% e 11%, ou seja, não podemos afastar a possibilidade de a redução relativa ser tão pequena quanto 1%. Considerando este pior cenário, o NNT seria de 288. Embora o IMPROVE-IT seja um estudo grande (N = 18.000), este se torna impreciso quando tenta retratar um efeito tão pequeno.

Implicações Clínicas

O IMPROVE-IT demonstrou que a prescrição de ezetimibe em pacientes que estão em uso de estatinas, com colesterol bastante razoável (LDL-médio = 90 mg/dL), promove um efeito benéfico de mínima magnitude. Um efeito deste tipo tornará a prescrição desta combinação uma exceção, reservada para inusitadas situações em que uma redução relativa do risco de 6% promova uma redução absoluta de magnitude satisfatória em desfechos duros. O mínimo efeito apresentado pelo estudo implica o uso do tratamento para uma minoria de pacientes. Por este motivo, retratamos este como um estudo mais negativo do que positivo.

Dentro do paradigma da medicina baseada em evidências podemos julgar como adequada a utilização

de evidências indiretas. E essa é a maior utilidade do IMPROVE-IT, ou seja, a aplicação do conceito comprovado no estudo em outros tipos de pacientes. Refiro-me, por exemplo, ao paciente que permanece com colesterol alto, a despeito de um tratamento com dose máxima de estatina. Não foi exatamente isso que foi avaliado no trabalho, mas os resultados do IMPROVE-IT indiretamente indicam que a associação de ezetimibe pode promover redução de eventos nestes pacientes. Pois, se esse efeito foi observado no paciente com colesterol normal, por que não promoveria no paciente com colesterol alto? Conforme gráfico da análise de meta-regressão trazido pela discussão do IMPROVE-IT, quando maior a RAR de colesterol, maior a redução relativa do risco.

Isso indica que se usarmos o conceito do IMPROVE-IT em uma população com nível colesterol mais elevado, poderíamos obter um benefício maior; é um bom exemplo do uso de evidência indireta. Esta tende a ser uma aplicação mais útil, pois estaríamos corrigindo níveis ainda elevados de colesterol, a despeito do uso da estatina. É o caso em que a aplicação indireta de uma evidência parece fazer mais sentido do que a evidência direta.

Além disso, no IMPROVE-IT o ezetimibe foi associado a um esquema de moderada potência de estatina (sinvastatina 40 mg). Não seria melhor trocar por estatina mais potente, em alta dose, como foi feito no estudo PROVE-IT?⁹ Não temos a resposta do que seria melhor. Caso um esquema mais potente de estatina já estivesse sendo usado, o tratamento poderia ser então aprimorado com o ezetimibe. Mais um argumento a favor do uso indireto da evidência em vez de sua aplicação como feito no IMPROVE-IT. Mesmo assim, esta indicação também parece ser de exceção.

Desta forma, pelos motivos aqui discutidos, este estudo tem aplicabilidade clínica limitada.

Referências

1. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-97.
2. Weintraub WS, Lüscher TF, Pocock S. The perils of surrogate endpoints. *Eur Heart J.* 2015; 36(33):2212-8.
3. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESC, Zwiderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1431-43.
4. Jackevicius CA, Tu JV, Ross JS, Ko DT, Krumholz HM. Use of ezetimibe in the united states and canada. *N Engl J Med.* 2008;358(17):1819-28.
5. Yusuf S, Zaccaro F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without st-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502.
6. Nuovo J, Melnikow J, Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *JAMA.* 2002;287(21):2813-4.
7. Schmid CH, Lau J, McIntosh MW, Cappelleri JC. An empirical study of the effect of the control rate as a predictor of treatment efficacy in meta-analysis of clinical trials. *Stat Med.* 1998;17(17):1923-42.
8. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.
9. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1495-504.

O Verdadeiro Valor do IMPROVE-IT

O maior valor do IMPROVE-IT está em sua mensagem científica, que cristaliza a hipótese do colesterol como fator de risco cardiovascular. Estatinas promovem redução de colesterol e reduzem risco cardiovascular, representando um critério de reversibilidade a favor dessa hipótese. No entanto, alguns críticos argumentam que a redução de risco com estatina poderia decorrer de seus efeitos pleiotrópicos, e não da redução do colesterol. O IMPROVE-IT mostrou que a redução adicional do colesterol com uma droga diferente de estatina também reduz risco, rejeitando a hipótese nula da relação entre o colesterol e risco cardiovascular.

Sem perder o trocadilho, o que o IMPROVE-IT melhora mesmo é nossa maturidade científica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia LCL

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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