

## EDITORIAL

## Novas Metas de Colesterol da Diretriz de Dislipidemia da SBC

### *New Cholesterol Targets of SBC Guidelines on Dyslipidemia*

Maria Eliane Campos Magalhães

*Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ) e Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ - Brasil*

Evidências de ensaios clínicos e metanálises têm demonstrado que o tratamento mais eficaz no alcance de reduções mais agressivas do colesterol LDL (colesterol da lipoproteína de baixa densidade, da sigla derivada do inglês *low density lipoprotein-cholesterol*, LDL-C), se associa a inequívocos benefícios na redução de eventos por doença aterosclerótica cardiovascular (DACV).<sup>1</sup> Mais recentemente, estudos clínicos com a adição da ezetimibe e de uma nova classe de fármacos, os inibidores da proproteína convertase subtilisina/kexina 9 (iPCSK9), às estatinas conseguiram reduzir o LDL-C para valores não alcançados previamente com a terapia disponível até então.<sup>2-4</sup>

Nesse contexto, os resultados do estudo IMPROVE-IT - *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*,<sup>2</sup> com a associação da ezetimibe à estatina comparada com estatina em monoterapia, obteve um controle lipídico estrito (LDL-C de 53,7 X 69,5 mg/dl, respectivamente) em indivíduos com síndrome coronariana aguda, ou seja, de alto risco cardiovascular. Nesse estudo, pacientes que alcançaram valores de LDL-C abaixo de 50 mg/dl tiveram risco significativamente menor de eventos CV maiores, quando comparados com os que tiveram LDL-C acima deste valor, sendo a categoria de risco proporcionalmente menor, quanto menor fosse o nível do LDL-C alcançado.<sup>2</sup> Embora em níveis modestos, houve redução incremental de risco de eventos cardiovasculares, exceto mortalidade.

Ensaio clínicos mais recentes, também em indivíduos de alto risco cardiovascular, e na prevenção secundária da doença aterosclerótica com os iPCSK9, notadamente com o evolocumab (Estudo Fourier - *Further Cardiovascular*

*Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*)<sup>3</sup> e com o bococizumab (Estudos Spire 1 e Spire 2 - *Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events*),<sup>4</sup> também reduziram eventos cardiovasculares maiores (exceto mortalidade geral e cardiovascular) em regime de combinação com estatinas em doses máximas. No estudo Fourier,<sup>3</sup> o alcance de valores medianos de LDL-C de 30 mg/dl (com redução do LDL-C de 59% do basal em 48 semanas) reduziu em 15% o risco do desfecho primário composto (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável e revascularização coronariana). Entretanto, apenas o estudo Spire 2 mostrou benefício significativo associado ao uso do bococizumab.<sup>4</sup> Vale destacar que a redução do LDL-C, na análise conjunta do Spire 1 e 2, foi de 56% na 14ª semana do estudo. Estes achados estão alinhados com os observados com o evolocumab, no estudo *Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound* (GLAGOV),<sup>5</sup> que avaliou o volume da placa aterosclerótica e mostrou que os benefícios cardiovasculares persistiam, mesmo quando os níveis de LDL-C eram reduzidos a 20-25 mg/Dl. O estudo mostrou uma redução média de 1% no volume do ateroma, após 18 meses de tratamento, e cerca de dois terços dos pacientes mostraram regressão da placa.<sup>5</sup>

Por sua vez, estudos de randomização Mendeliana, envolvendo mais de 300.000 indivíduos portadores de mais de 50 variantes genéticas, já tinham demonstrado de forma consistente que menores valores de LDL-C, ao longo da vida, se associavam com menor risco de desenvolvimento de DACV, tornando clara não apenas a associação causal entre o LDL-C e a DACV, mas mostrando que essa associação era contínua, dose-dependente, e log linear entre a magnitude de redução do LDL-C e o risco do desenvolvimento de DACV.<sup>6</sup>

### Palavras-chave

Aterosclerose, Colesterol / normas, Dislipidemias, Fatores de Risco, Padrões de Referência.

**Correspondência:** Maria Eliane Campos Magalhães

Av. N. Sra de Copacabana, 769/603. CEP: 22050-002, Copacabana, Rio de Janeiro – Brasil  
E-mail: elianecm@gmail.com

DOI: 10.5935/2359-4802.20170090

Em função dessas evidências, o Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC-DA) publicou, em 2017, a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose,<sup>7</sup> em consonância com as principais Diretrizes internacionais sobre o assunto,<sup>8</sup> e criou a categoria de “muito alto risco cardiovascular” para os indivíduos que apresentam doença aterosclerótica significativa em território coronariano, cerebrovascular ou vascular periférico. Para estes indivíduos, as metas do LDL-C foram reduzidas para < 50 mg/dl (ou uma redução percentual > 50% do valor basal) e para o colesterol não-HDL (HDL, do inglês *high density lipoprotein*) < 80 mg/dl, mantendo a recomendação de se alcançar a meta de LDL-C como meta primária e a do não HDL-C como meta secundária.<sup>7</sup>

A Tabela 1 mostra os critérios para interpretação dos resultados das variáveis lipídicas. Os valores do CT, HDL-C e triglicérides permanecem sendo interpretados como valores de referência, sendo que apenas os triglicérides sofrem influência do estado metabólico pré-coleta (jejum e sem jejum), enquanto o LDL-c e o colesterol não HDL devem ser interpretados pela categoria de risco do indivíduo, estimado pelo Escore

de Risco Global (ERG).<sup>6</sup> A Atualização da Diretriz disponibilizou um aplicativo para estimativa do ERG no site da SBC-DA (Calculadora ER 2017).<sup>6</sup>

Diante do exposto, a recomendação da redução agressiva e, como consequência, das novas metas de LDL-C da Atualização da Diretriz de Dislipidemias da SBC-DA, em pacientes de alto risco cardiovascular, se baseia no seguinte racional:

- O LDL-C desempenha papel crucial na patogênese e perpetuação da DACV;
- Níveis elevados de LDL-C estão implicados com aumento do risco de eventos por DACV, e a redução do LDL-C está associada com a redução desses eventos de maneira contínua e incremental. Portanto, quanto maior o risco cardiovascular, menor deverá ser o valor do LDL-C;
- Estudos de randomização Mendeliana mostraram que indivíduos expostos a níveis baixos de LDL-c durante a vida têm muito menor risco de desenvolver DACV;
- Ensaios clínicos randomizados com drogas hipolipemiantes, notadamente estatinas, ezetimibe e iPCSK9, mostraram redução de eventos por DACV.

**Tabela 1 – Valores de referência e de alvo terapêutico de acordo com o risco cardiovascular estimado para adultos com mais de 20 anos**

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol total †	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175 ‡	Desejável
	<b>Categoria de risco</b>		
	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
LDL-c	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito Alto
	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
Não HDL-c	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito Alto

\* Conforme avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante; † colesterol total > 310 mg/dL há probabilidade de hipercolesterolemia familiar, ‡ Quando os níveis de triglicérides estiverem acima 440 mg/dL (sem jejum) o médico solicitante faz outra prescrição para a avaliação de triglicérides com jejum de 12 horas e deve ser considerado um novo exame de triglicérides pelo laboratório clínico.

## 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 randomized trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
4. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1527-39. doi: 10.1056/NEJMoa1701488.
5. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373-84. doi: 10.1001/jama.2016.16951.
6. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease. A Mendelian randomization analyses. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2631-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.017.
7. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman J, 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. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.