

A Terapêutica Farmacológica Anti-Dislipidémica Reduz Significativamente o Risco Cardiovascular, mais em Doentes Diabéticos do que nos Não-Diabéticos

António Vaz Carneiro

Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência, Faculdade de Medicina de Lisboa

Foi recentemente publicado no British Medical Journal um estudo procurando responder à questão de qual a eficácia da terapêutica anti-dislipidémica em doentes diabéticos e não-diabéticos, quer em prevenção primária quer secundária da doença cardiovascular (João Costa, Margarida Borges, Cláudio David and António Vaz Carneiro. *Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2006; 332: 115-8*).

ANÁLISE DO ENSAIO

Este estudo, da autoria do Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa, foi uma revisão sistematizada com meta-análise de ensaios aleatorizados, prospectivos e controlados com placebo de terapêutica anti-dislipidémica, em dupla ocultação, com amostra de diabéticos tipo 2 superior a 500 doentes, com pelo menos 3 anos de seguimento.

O resultado (*outcome*) principal foi um resultado composto de eventos coronários major, definidos como morte coronária, enfarte de miocárdio não-fatal, ou técnicas de revascularização – CABG ou PTCA.

Dos 12 estudos seleccionados (de 581 que a pesquisa forneceu), 6 forneceram dados sobre prevenção primária e 8 sobre prevenção secundária (Quadro I).

Os resultados demonstraram que os doentes diabéticos apresentaram um risco substancialmente superior aos não-diabéticos, em ambos os grupos (placebo ou tratamento) e na prevenção primária e secundária. Na prevenção primária a redução do risco relativo para eventos cardiovasculares foi de 21% (IC 95% 11-30%; $p < 0.0001$) em diabéticos e 23% (IC 95% 12-33%; $p = 0.0003$) em não diabéticos. Em prevenção secundária, estes valores foram respectivamente 21% (IC 95% 10-31%; $p = 0.0005$) e 23% (IC 95% 19-26%; $p < 0.00001$). No entanto, a redução do risco absoluto foi três vezes superior na prevenção secundária dos diabéticos (NNT=37 vs. 47) e, apesar do grau de redução das concentrações séricas de lípidos ter sido semelhante, aqueles beneficiaram mais (Quadro II).

COMENTÁRIO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte a nível mundial, tanto em homens como em mulheres. Os factores de risco *major* da DCV são o nível de colesterol, a hipertensão arterial, o tabagismo, a inactividade física, a

obesidade, a diabetes mellitus e a história familiar de DCV precoce, sendo que o seu controle constitui a medida mais importante para diminuir a taxa de complicações crónicas, com consequentes diminuições da morbidade e mortalidade.

A diabetes mellitus tipo 2 é um factor de risco independente para doença cardiovascular, sendo que esta é responsável por 80% da mortalidade nestes doentes (Diabetes Care 1993;16: 434-44). Porque sabemos que existe um risco contínuo entre o colesterol e a doença cardiovascular, importa reconhecer que não há um nível predeterminado acima do qual os doentes devem ser tratados, devendo pelo contrário a decisão de tratar basear-se na redução do risco individual de cada um deles (Lancet 2005; 365:434-41).

Porque não tinha nunca sido determinada a magnitude do benefício da terapêutica anti-dislipidémica em amostras que estudassem paralelamente doentes diabéticos com não-diabéticos, decidimos efectuar esta revisão sistematizada e meta-análise. Nele procurámos incluir apenas ensaios clínicos de alta qualidade, em que as amostras estudadas incluíssem um subgrupo de diabéticos com dimensões apreciáveis (pelo menos 500 doentes) e seguidos por um período de tempo significativo (pelo menos 3 anos de seguimento). Esta metodologia permitiu-nos avaliar a redução do risco de maneira directa, dentro das mesmas amostras.

As conclusões do artigo é que a evidência da redução do risco cardiovascular com terapêutica anti-dislipidémica (sobretudo com estatinas) em doentes com ou sem diabetes é robusta e consistente: a diminuição da concentração de LDL foi muito benéfica em termos de eventos coronários em doentes diabéticos e em eventos cardiovasculares em diabéticos e não-diabéticos, em prevenção primária e secundária. Para além disso, os doentes diabéticos beneficiam mais desta modulação de factores de risco cardiovascular, já que o seu risco de base é muito maior.

Estes achados podem ter implicações importantes, especialmente na prevenção primária nos doentes diabéticos, em que provavelmente se justifica uma abordagem mais agressiva na modulação do colesterol como factor de risco cardiovascular.

Quadro I – Características dos estudos incluídos

| Ensaio | Tipo de prevenção | Doentes | Medicamento | Amostra | Média de idades | Mulheres (%) | DM (%) | Colesterol total médio de base (mmol/l) | Seguimento médio (anos) | Resultado principal | Qualidade do ensaio (escala Jadad) |
|-----------------|-----------------------|---|--|---------|-----------------|--------------|--------|---|-------------------------|--|------------------------------------|
| AFCAPS/TextCAPS | Primária | 22% HTA; 13% tabagismo; 35% HDL-C baixo | Lovastatina, 20 mg/d, aumentada a 40 mg/d se LDL > 2.84 mmol/L | 6605 | 58 | 15 | 2.3 | 5.7 | 5.2 | EAM fatal or não-fatal, angina instável, ou morte súbita | 5 |
| ALLHAT-LLA | Primária | HT + 1 outro FR para DC; 13% com DC | Pravastatina, 40 mg/d versus cuidados regulares em vez de placebo | 10355 | 66 | 49 | 35 | 5.8 | 4.8 | Mortalidade global | 3 |
| HHS | Primária | Dislipidemia primária (não-HDL-C > 5.2 mmol/L) | Gemfibrozil, 600 mg 2xd | 4081 | 47 | 0 | 3.3 | 6.3*** | 5.0 | Mortalidade coronária ou EAM (fatal ou não-fatal) | 5 |
| ASCOT-LLA | Primária | HTA + 3 outros FR para DCV | Atorvastatina, 10 mg/d | 10305 | 63 | 19 | 11.6 | 5.5 | 3.3** | Mortalidade coronária ou EAM não-fatal | 5 |
| HPS | Primária e secundária | HTA + 3 outros FR para DCV | Simvastatina, 40 mg/d | 20536 | 64 | 25 | 29 | 5.9 | 5.0 | Mortalidade global | 5 |
| PROSPER | Primária e secundária | 44%: doença vascular (DC, DCV, DAP) 56%: HTA, DM ou tabagismo | Pravastatina, 40 mg/d | 5804 | 75 | 52 | 10.7 | 5.7 | 3.2 | Mortalidade coronária ou EAM não-fatal ou AVC (fatal ou não-fatal) | 5 |
| 4S | Secundária | EAM (80%) ou angina pectoris | Simvastatina, 20 mg/d, aumentada a 40 mg/d se o CT > 5.17 mmol/L | 4444 | 59 | 19 | 10.8 | 6.8 | 5.4 | Mortalidade global | 5 |
| CARE | Secundária | EAM | Pravastatina, 40 mg/d; colestiramina adicionada se LDL > 4.53 mmol/L | 4159 | 59 | 14 | 14.1 | 5.4 | 5.0** | Mortalidade coronária ou EAM não-fatal | 4 |
| LIPID | Secundária | EAM (64%) ou angina instável | Pravastatina, 40 mg/d | 9014 | 62 | 17 | 12.1 | 5.6 | 6.1 | Mortalidade coronária | 5 |
| LIPS | Secundária | ICP bem sucedida | Fluvastatina, 40 mg 2xd | 1677 | 60 | 16 | 12 | 5.2 | 3.9** | Mortalidade coronária ou EAM não-fatal ou revascularização | 5 |
| Post-CABG | Secundária | CABG 49% com EAM | LDL alvo de 1.55–2.20 mmol/L vs. 3.36–3.62 mmol/L usando lovastatin | 1351 | 62 | 7.8 | 8.6 | 3.5 | 4.3 | Resultados angiográficos | 3 |
| VA-HIT | Secundária | EAM (61%), angina, revascularização ou estenose > 50% | Gemfibrozil, 600 mg 2xd | 2531 | 64 | 0 | 30 | 2.9 | 5.1** | Resultados angiográficos | 3 |

DAP: doença arterial periférica; DC: doença coronária; DCV: doença cerebrovascular; DM: diabetes *mellitus*; EAM: enfarte agudo do miocárdio; HDL-C: colesterol de alta densidade; HTA: hipertensão arterial; ICP: intervenção coronária percutânea; LDL-C: colesterol de baixa densidade.

*Não HDL-C (colesterol total – LDL)

** mediana

Quadro II – Número necessário tratar e benefício por 1.000 doentes

| | DOENTES DIABÉTICOS | | | DOENTES NÃO-DIABÉTICOS | | | TODOS OS DOENTES | | |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|---------------------|-------------------------|------------------|---------------------|-------------------------|
| | NNT | Benefício por 1.000 | Seguimento médio (anos) | NNT | Benefício por 1.000 | Seguimento médio (anos) | NNT | Benefício por 1.000 | Seguimento médio (anos) |
| PREVENÇÃO PRIMÁRIA | | | | | | | | | |
| Evento coronário <i>major</i> | 37 (24 a 75) | 27 | 4.5 | 47 (35 a 73) | 21 | 4.3 | 44 (33 a 64) | 23 | 4.4 |
| PREVENÇÃO SECUNDÁRIA | | | | | | | | | |
| Evento coronário <i>major</i> | 15 (11 a 24) | 67 | 5.1 | 17 (14 a 20) | 59 | 5.1 | 16 (14 a 19) | 63 | 5.1 |
| Morte por DC ou EAM não-fatal | 15 (9 a 40) | 67 | 5.0 | 21 (17 a 27) | 48 | 5.0 | 21 (17 a 26) | 48 | 5.0 |
| Morte por DC | 19 (10 a 90) | 53 | 5.0 | 61 (31 a 318) | 16 | 5.0 | 54 (36 a 90) | 19 | 5.0 |
| EAM não fatal | 11 (5 a 141) | 91 | 5.0 | 34 (23 a 60) | 29 | 5.0 | 31 (21 a 56) | 32 | 5.0 |
| Revascularização | 11 (8 a 21) | 91 | 5.6 | 25 (20 a 32) | 40 | 5.3 | 23 (18 a 29) | 43 | 5.3 |
| AVC | 19 (11 a 50) | 53 | 5.5 | 84 (53 a 157) | 12 | 5.3 | 66 (47 a 106) | 15 | 5.3 |

DC: doença coronária; EAM: enfarte agudo do miocárdio; NNT: nº necessário tratar (para evitar um evento)

