

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 substantivamente 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)

