

## ESTUDO IMPROVE-IT: REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM PORTADORES DE SÍNDROME CORONARIANA AGUDA (THE IMPROVED REDUCTION OF OUTCOMES: VYTORIN EFFICACY INTERNATIONAL TRIAL)

Luis Felipe Matusso de Souza<sup>1</sup>; Danilo Carvalho Luciano<sup>1</sup>; João Pedro Pereira da Cunha<sup>1</sup>; Mauricio de Carvalho<sup>1</sup>

O uso de estatinas e a consequente diminuição do colesterol LDL resulta em redução de eventos cardiovasculares. Esta redução é ainda maior com o uso intensivo de estatinas. No entanto, mesmo com uso adequado, ainda mantém-se taxa residual de eventos, além de risco de potenciais efeitos adversos. Essas observações direcionam a busca por terapêuticas alternativas para a diminuição da concentração sérica de lipídios.

O ezetimibe age na proteína NPC1L1 no intestino, reduzindo a absorção intestinal de colesterol e, associado a estatinas, leva a uma redução 23 a 24% maior do colesterol, em média.

Em 2008, a publicação do estudo ENHANCE trouxe dúvidas quanto à eficácia do ezetimibe. O ENHANCE randomizou pacientes com hipercolesterolemia familiar e a associação de ezetimibe com 80 mg de sinvastatina promoveu maior redução de LDL-colesterol do que o uso isolado (mesma dosagem) desta estatina. Porém, este achado não foi acompanhado de maior redução da aterosclerose medida pela espessura médio-intimal de carótidas (um desfecho substituto). O IMPROVE-IT comparou o tratamento com sinvastatina (40mg) e ezetimibe (10mg), com a terapia padrão sinvastatina (40mg) e placebo, no intuito de verificar se o ezetimibe traria benefício clínico. Portanto, foi o primeiro trabalho para testar o impacto clínico de associar ezetimibe à terapia com estatina.

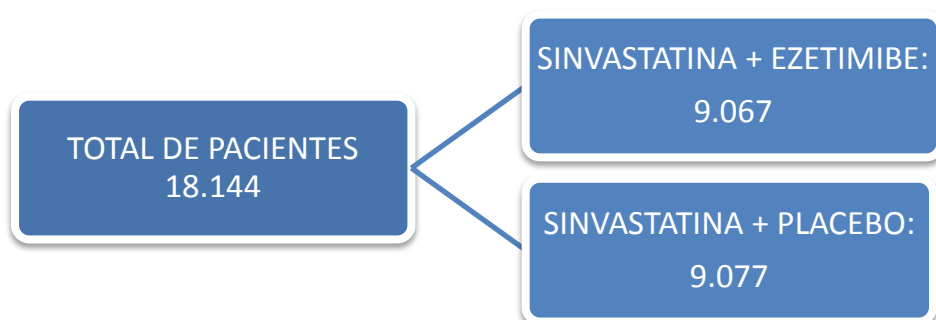


Figura 1: Desenho do estudo

1 – Universidade Federal do Paraná - UFPR

Contato do Autor / Mail to:

Luis Felipe Matusso de Souza/ louiss\_89@hotmail.com

Rua General Carneiro, 181- Alto da Glória – Curitiba - PR

O desenho do estudo foi duplo-cego, randomizado, controlado e multicêntrico. O estudo comparou, de forma prospectiva, os dois grupos de pacientes acima citados (figura 1). Foram 18142 pacientes de 39 países acompanhados ao longo de pouco menos de 5 anos.

Foram incluídos no estudo homens e mulheres acima de 50 anos, que foram hospitalizados por síndrome coronariana aguda 10 dias antes da randomização. Os pacientes deveriam ter um colesterol LDL igual ou maior que 50mg/dL. O limite superior de LDL colesterol para pacientes que não estavam recebendo tratamento para dislipidemia era 125 mg/dL, e para os que estavam recebendo tratamento o limite era 100mg/dL. O colesterol foi medido nas primeiras 24 horas do evento agudo. Os critérios de exclusão foram: plano de revascularização coronariana, *clearance* de creatinina menor que 30mL/min, doença hepática ativa e estar em tratamento com estatina com potência equivalente superior a 40mg de sinvastatina.

Toda a análise estatística dos resultados foi realizada na população com intenção de tratar. O objetivo primário do estudo era um composto de morte por causas cardiovasculares, evento coronário maior (infarto não-fatal, angina instável com necessidade de internamento ou revascularização coronariana ocorrendo ao menos 30 dias após a randomização) ou AVE não-fatal, partindo da randomização até a ocorrência de algum dos eventos. Os três objetivos secundários foram: um composto de morte por qualquer causa, evento coronário maior ou AVE não-fatal; morte por doença coronariana, infarto miocárdico não fatal ou revascularização coronariana 30 dias após a randomização; morte por causas cardiovasculares, infarto miocárdico não-fatal, hospitalização por angina instável, todas as revascularizações após 30 dias da randomização e AVE não-fatal.

O estudo demonstrou que a associação de ezetimibe 10 mg e sinvastatina 40 mg reduziu a incidência de desfechos quando comparada a 40 mg de sinvastatina em pacientes com síndrome coronariana aguda e cujo LDL-colesterol fosse menor que 125 mg/dl (figura 2). Houve redução significativa nos valores de LDL colesterol, redução de risco absoluta de 2 pontos percentuais para o objetivo primário do estudo e redução relativa do risco de apenas 6%. Não houve aumento do risco de eventos adversos em relação à monoterapia. Ao mesmo tempo em que o IMPROVE-IT mostra a existência de eficácia, este estudo mostra que esta eficácia é mínima, quase irrelevante do ponto de vista clínico. O IMPROVE-IT é um estudo positivo em relação à presença do efeito, mas negativo em relação ao tamanho do efeito.

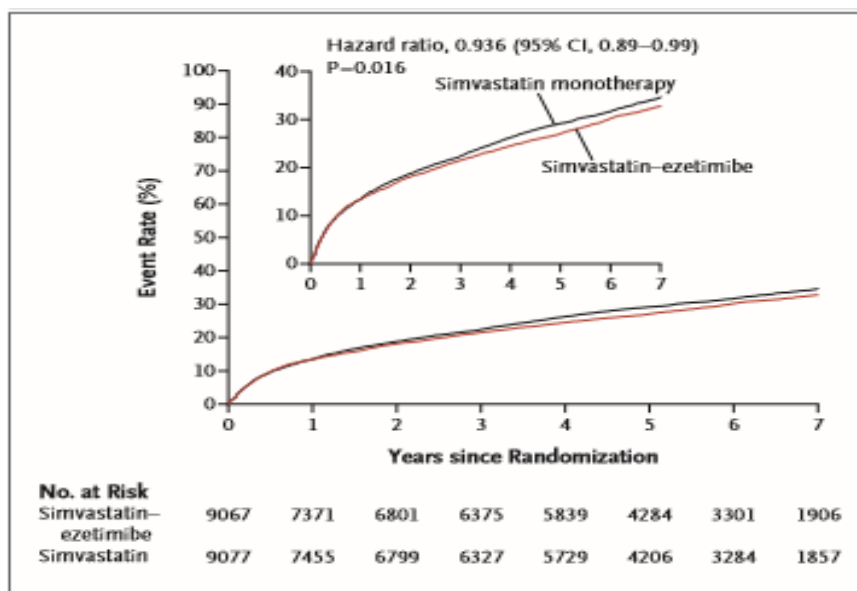


Figura 2 (retirada do estudo): Curvas de Kaplan-Meier para o Objetivo Primário

Outras limitações do estudo devem ser destacadas. Os pacientes estudados já apresentavam um evento coronariano agudo, impossibilitando a generalização dos dados encontrados para um população sadia, de profilaxia

primária; o tratamento com sinvastatina no estudo e o surgimento de estatinas mais potentes atualmente levanta a questão de um potencial benefício com esta estatina em particular; e não menos importante, o número de pacientes que descontinuou o uso das medicações antes do fim do estudo (cerca de 42%), embora o valor tenha sido próximo nos dois grupos.

Em conclusão, o IMPROVE-IT demonstrou que a terapia combinada com ezetimibe proporciona redução significativa nos níveis séricos de LDL colesterol e no risco de eventos cardiovasculares, sem aumento de eventos adversos ou toxicidade significativa.

O IMPROVE-IT é uma evidência de que a redução adicional do colesterol com uma droga que não é estatina também reduz risco. Novos estudos para avaliar o resultado da terapia em pacientes em fase mais precoce de doença coronariana e estudar a associação do ezetimibe com estatinas mais potentes podem trazer mais informações importantes sobre os benefícios clínicos desta medicação.

## REFERÊNCIAS

1. Cannon, C.P., Blazing, M.A., Giugliano, R.P. et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2387–2397