

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA E DOENÇA CARDIOVASCULAR: ONDE ESTAMOS?

SECONDARY PREVENTION AND CARDIOVASCULAR DISEASE: WHERE ARE WE?

André Chuster de Souza,¹
Diandro Marinho Mota,¹
Álvaro Avezum Júnior,¹
José Francisco Kerr
Saraiva²

1. Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.
2. Pontifícia Universidade Católica de
Campinas. Campinas, SP, Brasil.

Correspondência:
André Chuster de Souza.
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500
Vila Mariana, São Paulo, SP,
04012-909.
andrechuster@gmail.com

Recebido em 12/03/2019,
Aceito em 14/03/2019

RESUMO

As doenças cardiovasculares, principalmente as decorrentes de casos de acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio, têm importante impacto na mortalidade global e nas internações hospitalares em todo o mundo. Apesar do vasto conhecimento dos diversos fatores de risco implicados na gênese da doença cardiovascular, o número de eventos ainda se mantém elevado e a instituição de medidas de prevenção primária e secundária são essenciais e complementares. Nos últimos anos, importantes avanços no campo do tratamento farmacológico de aterosclerose e insuficiência cardíaca, predominantemente em decorrência de cardiopatia isquêmica, foram publicados e seus principais resultados são destacados no presente artigo.

Descritores: Prevenção Secundária; Aterosclerose; Insuficiência Cardíaca.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases, particularly those arising from cases of stroke and acute myocardial infarction, have a significant impact on global mortality and hospital admissions around the world. Despite the vast knowledge of the various risk factors involved in the genesis of cardiovascular disease, the number of events remains high and institution of primary and secondary prevention measures is essential and complementary. In recent years, important advances in the field of pharmacological treatment of atherosclerosis and heart failure, particularly those arising from ischemic heart disease, have been published. The main results are highlighted in this article.

Keywords: Secondary Prevention; Atherosclerosis; Heart Failure.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) foram as principais causas de mortalidade no mundo no ano de 2017, segundo dados mais recentes do *Global Burden of Disease*, sobretudo em virtude do impacto relacionado ao acidente vascular encefálico (AVE) e ao infarto agudo do miocárdio (IAM). As DCV configuram um total de 27% das causas de morte em análise global, com pequenas variações entre os homens e as mulheres e em determinadas regiões do globo.¹

No combate às DCV faz-se necessário a associação de medidas de prevenção primária e secundária. Segundo dados do estudo INTERHEART, foram identificados nove fatores de risco na população global para a ocorrência de um primeiro evento de IAM: dislipidemia, tabagismo, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, obesidade abdominal, fatores psicossociais (estresse, ansiedade e depressão), consumo de frutas e verduras, exercício físico e alcoolismo. Dessa maneira, é importante o enfoque em medidas não-farmacológicas como atividade física, dieta balanceada e cessação de tabagismo na prevenção de eventos cardiovasculares, além das terapias farmacológicas disponíveis e em constante investigação.²

A ocorrência de IAM e desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC), por conseguinte, é importante de causa de hospitalização e morbimortalidade na população mundial, principalmente em indivíduos acima de 60 anos.³ Baseado na necessidade de prevenção secundária de eventos cardiovasculares, muitos estudos vêm sendo conduzidos nos últimos anos. Alguns estudos de publicação recente demonstraram impacto significativo na mortalidade cardiovascular a partir de novas terapias adicionadas ao tratamento padrão vigente das doenças de base.

O desenvolvimento de estratégias terapêuticas, envolvendo intervenção farmacológica para a redução da mortalidade cardiovascular ou mesmo eventos cardiovasculares não fatais representaram grandes avanços na última década. Ressalte-se que os presentes avanços só foram possíveis graças ao melhor conhecimento da fisiopatologia da doença cardiovascular em seus vários estágios. Estratégias envolvendo o controle agressivo do colesterol, da hipertensão arterial e do diabetes *mellitus* representaram pilares fundamentais na progressão da doença cardiovascular. Obviamente que quando se discute prevenção secundária é importante lembrar que intervenções terapêuticas procuram atuar nos vários

níveis da evolução da doença cardiovascular que vai desde a progressão da doença aterosclerótica mas também da falência do músculo cardíaco. Novas terapêuticas envolvem a redução agressiva do colesterol com os inibidores da PCSK-9, bem como inibidores da atividade do fator X que atuam como antitrombóticos além de medicamentos com propriedades anti-inflamatórias específicas como os inibidores da interleucina 1 beta proporcionaram importantes avanços na redução de desfechos cardiovasculares.

Já na área do controle glicêmico em indivíduos portadores de diabetes tipo 2 o desenvolvimento de fármacos que além do controle glicêmico exercem mecanismos de proteção cardiovascular, destaque-se aqui os inibidores da SGLT-2 e análogos do GLP-1 foram fundamentais na redução de desfechos em diabéticos com alto risco cardiovascular.

Além disso o conhecimento dos efeitos dos peptídeos natriuréticos como fator protetor na insuficiência cardíaca possibilitando o desenvolvimento de fármacos inibidores da sua degradação trouxeram novo alento na prevenção da progressão dessa grave enfermidade.

Desta forma, destacamos no presente artigo os principais estudos com resultados animadores relacionados às terapias voltadas para prevenção secundária de eventos cardiovasculares, sobretudo nos campos da aterosclerose, do diabetes do tipo 2 e da insuficiência cardíaca.

SACUBITRIL/VALSARTANA NA REDUÇÃO DA MORTALIDADE EM IC

Estudo PARADIGM-HF

O estudo PARADIGM-HF, publicado em 2014, randomizou 8399 pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (valores inferiores a 35% ou 40%) em classe funcional NYHA II-IV para o grupo sacubitril/valsartana e enalapril 10mg 12/12h, em 1043 centros em 47 países. Com um acompanhamento médio de 27 meses, o estudo foi interrompido precocemente devido a resultados positivos favoráveis ao grupo em uso de sacubitril/valsartana. O desfecho primário composto por mortalidade CV ou hospitalização por IC apresentou redução de 20%, favorável ao grupo sacubitril/valsartana, com número necessário para tratar (NNT) de 21. Os desfechos secundários, analisados isoladamente, mortalidade CV, hospitalização por IC e mortalidade por todas as causas, apresentaram redução de 20%, 21% e 16% respectivamente. O principal efeito adverso observado foi hipotensão sintomática, porém sem resultar em descontinuação permanente da medicação. Não foram observadas diferenças na ocorrência de angioedema. Importante salientar que pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada foram excluídos do estudo.⁴

Estudo PIONEER-HF

Publicado em fevereiro de 2019, o estudo PIONEER-HF objetivou analisar o impacto do início da terapia com sacubitril/valsartana em pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada. Foram analisados 881 pacientes em 129 centros nos Estados Unidos, comparando sacubitril/valsartana com enalapril, maiores de 18 anos com fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 40% com primodiagnóstico de IC aguda. O grupo sacubitril/valsartana apresentou maior

redução nos níveis de NT-proBNP após quatro e oito semanas da hospitalização comparado ao grupo enalapril (-47% x -25%). Não houve diferenças na mortalidade por todas as causas, necessidade de implante de terapia de assistência ventricular ou inclusão em lista de transplante cardíaco.⁵

INIBIDORES DA PCSK-9 NA REDUÇÃO DE EVENTOS NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE DCV

Estudo FOURIER

O estudo FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*), publicado em 2018, analisou o impacto do inibidor da PCSK9, Evolocumabe, em pacientes com doença aterosclerótica estabelecida e em uso de terapia padrão com estatinas de moderada a alta intensidade, comparado a placebo. Foram selecionados 24081 pacientes em 1242 centros em 49 países com média de acompanhamento de 26 meses. Os critérios de inclusão foram idade entre 40 e 85 anos, evidência clínica de doença aterosclerótica (IM, AVC não-hemorragico, doença arterial periférica sintomática) e excluídos os pacientes com disfunção ventricular grave, AVC hemorrágico, hipertensão não controlada, alterações na tireóide, disfunção hepática, infecção ativa ou neoplasias. Observou-se uma redução de 15% no desfecho primário composto de morte cardiovascular, IAM, AVC, hospitalização por angina instável ou revascularização coronária (RR 0.85, 95% IC 0.79-0.92, $p < 0.001$). Demonstrou-se uma redução de 27% nas taxas de IAM (RR 0.73, 95% IC 0.65-0.82, $p < 0.001$) e 21% de AVC (RR 0.79, 95% IC 0.66-0.95, $p = 0.01$), porém isoladamente, não houve redução em mortalidade cardiovascular ou mortalidade por todas as causas. Além disso, os níveis de LDL apresentaram redução de 59%, com valores médios de 92 para 30 mg/dL no grupo Evolocumabe. No presente estudo, não foram demonstrados possíveis efeitos negativos da redução intensa dos níveis de LDL, como diabetes de início recente ou efeitos neurocognitivos.⁶

Estudo ODISSEY

O estudo ODISSEY, publicado em fevereiro de 2019, objetivou verificar a segurança e eficácia do alirocumabe comparado com placebo em pacientes com síndrome coronária aguda (SCA) recente, já em uso de doses altas ou doses máximas toleradas de estatina. Foram randomizados 18924 pacientes, com média de acompanhamento de 2.8 anos, maiores de 40 anos com SCA nos últimos um a 12 meses antes da randomização. A dose do alirocumabe foi titulada entre 75 mg e 150 mg, de administração subcutânea e periodicidade quinzenal, objetivando LDL colesterol entre 25 e 50 mg/dL. O desfecho primário composto por eventos cardíacos maiores (morte por doença coronária, incidência de IAM, AVC isquêmico e angina instável) apresentou redução de 15% favorável ao alirocumabe (RR 0.85, IC 95% 0.78-0.93, $p < 0.001$), principalmente com redução de IAM, AVC e angina instável. Nos desfechos secundários, foi demonstrada ainda redução na mortalidade por todas as causas (3.5% x 4.1%, $p = 0.026$) e nas taxas de revascularização coronária (7.7% x 8.8%, $p=0.009$). Os pacientes com LDL basal superior a 100mg/dL apresentaram maior benefício com a terapia estudada.⁷

RIVAROXABANA NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE DCV

Estudo COMPASS

No estudo COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*), publicado em 2017, comparou-se o impacto de três tratamentos: (1) rivaroxabana 2.5mg 12/12h associado a AAS, (2) rivaroxabana 5 mg 12/12h e (3) AAS isoladamente, em pacientes com doença arterial coronária ou doença arterial periférica estabelecidas. Foram randomizados 27395 pacientes em 33 países com média de acompanhamento de 23 meses. O desfecho primário de morte cardiovascular, IAM e AVC não-fatais apresentou redução de 1.3% no risco absoluto e 24% de diminuição do risco relativo, favorável ao grupo combinado de rivaroxabana e AAS comparado ao grupo do AAS isoladamente. Destaca-se maior redução em eventos graves cardiovasculares ou amputações em membros inferiores, no subgrupo de pacientes com doença arterial periférica, em que a associação de rivaroxabana e AAS promoveu uma redução anual de 1.54% de amputação de membros em pacientes sintomáticos. A terapia combinada esteve associada a aumento absoluto de 1.2% no risco de sangramentos maiores comparado ao AAS, às custas de sangramento gastrointestinal, com níveis semelhantes de hemorragias intracranianas.⁸

CANAKINUMABE NO BLOQUEIO DE IL-1 E REDUÇÃO DE DESFECHOS CARDIOVASCULARES

Estudo CANTOS

Diante da hipótese de que a inflamação mediada por interleucinas promove o desenvolvimento da placa aterosclerótica e progressão para infarto do miocárdio, conforme demonstrado pelos maiores níveis de marcadores inflamatórios em pacientes com histórico de eventos cardiovasculares, foi elaborado o estudo CANTOS (*Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study*), publicado em 2017. Pacientes maiores de 18 anos, com histórico de IAM prévio e proteína C reativa ultrasensível (PCRus) ≥ 2 mg/dL foram randomizados em quatro grupos, incluindo três grupos com diferentes doses de canakinumabe (50 mg, 150 mg e 300 mg), um anticorpo monoclonal anti-interleucina 1 beta humana, comparado com placebo. Sendo assim, 10061 pacientes em 1132 centros em 40 países foram selecionados com acompanhamento médio de 3.7 anos. A dose de canakinumabe de 150 mg foi associada a uma redução absoluta de 0.6% no desfecho primário (composto de morte CV, IAM e AVC), principalmente pela maior redução na incidência de IAM. Não foram observadas diferenças em relação à mortalidade cardiovascular ou à mortalidade por todas as causas. Os níveis de PCRus apresentaram redução de 19.1%, 33.8% e 37.7% nas doses de 50 mg, 150 mg e 300 mg, respectivamente. Os pacientes do grupo canakinumabe apresentaram um aumento absoluto de 0.13% nas taxas de infecção fatal. Os achados do CANTOS fornecem um embasamento científico para a hipótese do papel da inflamação sobre a aterosclerose, porém diante de ausência de benefício em mortalidade e aumento nos índices de infecções, novos estudos serão necessários para a aquisição de conclusões mais precisas sobre os benefícios da terapia proposta sobre desfechos duros.⁹

LIRAGLUTIDA E PREVENÇÃO SECUNDÁRIA EM DM2

Estudo LEADER

O estudo LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results*), publicado em 2018, randomizou 9340 pacientes com DM2 e alto risco CV comparando liraglutida e placebo. Em acompanhamento médio de 3.8 anos, a liraglutide associou-se com uma redução significativa do desfecho primário composto por mortalidade CV, IAM e AVC não-fatais em 13% ($p < 0.001$), bem como redução na mortalidade por total as causas em 15% ($p = 0.02$). A redução na taxa de hospitalização por IC foi de 13%, na incidência de eventos microvasculares (retinopatia ou nefropatia) de 16% com uma variação média de HbA1c no grupo que fez uso de liraglutide de 0.4%. Os principais eventos adversos no grupo liraglutide foi aumento de colecistopatia aguda (3.1% x 1.9%, $p < 0.001$). Desta forma, juntamente com a empaglifozina e a metformina, a liraglutide compõe o grupo de agentes hipoglicemiantes com demonstração de benefício cardiovascular.¹⁰

GLIFLOZINIAS E PREVENÇÃO SECUNDÁRIA EM DM2

Estudo EMPA-REG

No estudo EMPA-REG OUTCOME, publicado em 2015, comparou-se os efeitos da empaglifozina na dose de 10 ou 25 mg com placebo, em 7020 pacientes maiores de 18 anos com DM2, índice de massa corporal inferior a 45 kg/m² e histórico de DCV (definido por IM prévio, DAC multiarterial ou DAC uniaarterial com teste de estresse positivo ou internação prévia por angina instável, AVC prévio ou doença arterial periférica oclusiva), em 590 centros em 42 países. O desfecho primário, composto por mortalidade CV, IAM ou AVC não-fatais, apresentou redução de 14% favorável a empaglifozina, em tempo médio de seguimento de 3.1 anos. A redução de mortalidade global foi de 32%, a mortalidade CV de 38% e hospitalização por IC em 35%. O grupo que fez uso da medicação apresentou aumento no número de infecções genitais, principalmente entre as mulheres.¹¹

Estudo CANVAS

O estudo CANVAS, publicado em 2017, objetivou analisar o impacto da canaglifozina (doses diárias de 100 e 300 mg) em 10142 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (definido por HbA1c $\geq 7.0\%$) e histórico de DCV ou alto risco para apresentação de DCV, em 667 centros em 30 países. Em acompanhamento médio de 3.9 anos, a canaglifozina foi associada a redução no desfecho primário composto de morte cardiovascular, IAM e AVC não-fatais em 14,6% e redução na hospitalização por IC em 33%, mesmo apesar de uma redução discreta nos níveis de HbA1c (0.58%). Entretanto, assim como demonstrado com outros medicamentos da classe de inibidores da SGLT2, houve aumento na incidência de infecções genitais e particularmente, a canaglifozina, foi associada a um aumento significativo de risco de amputações de membros inferiores, principalmente de hálux e metatarsos.¹²

Estudo DECLARE

O estudo DECLARE, publicado em outubro de 2018 e atualizado em janeiro de 2019, teve como objetivo avaliar a segurança cardiovascular da dapagliflozina em pacientes com DM2 e DCV estabelecida ou com múltiplos fatores de risco. Para tal, 17160 pacientes (8582 no grupo dapagliflozina 10 mg/dia e 8578 no grupo placebo) foram seguidos por um período médio de 4,2 anos. Os critérios de inclusão no estudo foram: idade maior ou igual a 40 anos, com diagnóstico de DM2, hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$ e $\leq 12\%$, taxa de filtração glomerular maior que 60 mL/min e DCV estabelecida ou presença de múltiplos fatores de risco (homens com idade ≥ 55 anos ou mulheres com idade ≥ 60 anos com hipertensão arterial, dislipidemia ou tabagistas). Na análise do desfecho primário de segurança (um composto de eventos cardiovasculares adversos maiores – MACE - definidos como morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico), a medicação atendeu ao critério pré-especificado de não inferioridade (limite superior do IC de 95% $< 1,3$; $p < 0,001$ para não inferioridade). No tocante às duas análises primárias de eficácia, não foi encontrada diferença em relação ao placebo quanto à redução de MACE (8,8% no grupo dapagliflozina e 9,4% no grupo placebo; HR 0,93; IC 95% 0,84 a 1,03; $p = 0,17$), porém, foi observada uma menor taxa de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (4,9% vs. 5,8%; HR 0,83; IC 95% 0,73 a 0,95; $p = 0,005$), estando tal resultado relacionado a uma menor taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca

(HR 0,73; IC 95%, 0,61 a 0,88), visto que não houve diferença entre os grupos em relação à morte cardiovascular (HR 0,98; IC 95%, 0,82 a 1,17). Quanto aos desfechos secundários de eficácia, um evento renal ocorreu em 4,3% no grupo dapagliflozina e em 5,6% no grupo placebo (HR 0,76; IC 95% 0,67 a 0,87) e não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao número de mortes por qualquer causa. No entanto, cetoacidose diabética foi mais comum com dapagliflozina do que com placebo (0,3% vs. 0,1%, $p = 0,02$), assim como a taxa de infecções genitais que levaram à descontinuação do tratamento ou que foram considerados eventos adversos sérios (0,9% vs. 0,1%, $p < 0,001$).¹³

CONCLUSÃO

Concluindo como se pode verificar nos estudos acima, estamos vivenciando nos últimos anos importantes avanços no controle da doença cardiovascular estabelecida o que resultou na redução de desfechos relevantes isolados ou combinados. A escolha desses novos fármacos para uso clínico deve naturalmente obedecer rigorosos critérios bem como sua aprovação para tais indicações pelas autoridades regulatórias.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. ACS e DMM foram os principais contribuintes na redação do manuscrito. AAJ e JFKS realizaram a revisão crítica do manuscrito e desenvolveram o conceito intelectual do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Global Burden of Disease [homepage na internet]. Análise causal de mortalidade global, em ambos os sexos e todas as idades, de 1990 a 2017. [acesso em 30 de jan 2019]. Disponível em <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#>
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Avezum A, Lanas F, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438): 937-52.
3. Writing Group Member, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brow TM, Carnethon M, Dai S, et al. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(11):993-1004.
5. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019; 380(6):539-48.
6. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park JG, Sever PS, et al. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation*. 2018;138(2):131-140.
7. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(4):387-96.
8. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-30.
9. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, CANTOS Trial Group et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131.
10. Mann JFE, Fonseca V, Mosenson O, Raz I, Goldman B, Idorn T, et al. Effects of Liraglutide Versus Placebo on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: *Circulation*. 2018;138(25):2908-2918.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22):2117-2128.
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenson O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.