Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS QUE MUDARAM A PRÁTICA CLÍNICA RECENTE: INFLAMAÇÃO E DOENÇA CORONARIANA

CRITICAL ANALYSIS OF THE STUDIES THAT HAVE CHANGED RECENT CLINICAL PRACTICE: INFLAMMATION AND CORONARY ARTERY DISEASE

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca,[1] Maria Cristina de Oliveira Izar[1]

1. Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca
Rua Loefgren, 1350. Vila Clementino. São Paulo, SP. Brasil. CEP: 04040-001
fahfonseca@terra.com.br

Recebido em 02/06/2019,
Aceito em 23/08/2019

RESUMO

Os estudos com estatinas envolvendo desfechos clínicos mostraram que, mesmo atingindo as metas lipídicas, os pacientes que persistem com níveis aumentados de proteína C-reativa, têm maior risco de eventos cardiovasculares. A doença aterosclerótica das coronárias também apresentou maior regressão nos estudos com estatinas, quando ocorreu além de redução efetiva de LDL-colesterol, redução da proteína-C reativa. Nos últimos anos, dois importantes estudos com terapias anti-inflamatórias mostraram resultados divergentes. O estudo CANTOS, com o anticorpo monoclonal canaquinumabe, mostrou redução do evento combinado de morte cardiovascular, infarto ou acidente vascular cerebral não fatais, e a magnitude do benefício foi associada ao grau de diminuição de marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa ou interleucina 6. No estudo CIRT, os pacientes que receberam o anti-inflamatório metotrexato não tiveram redução de desfechos cardiovasculares, mas tampouco tiveram redução dos mencionados marcadores inflamatórios. Esses resultados, em conjunto, sugerem que o bloqueio específico de uma via inflamatória, como a citocina, pode ser mais relevante do que efeito anti-inflamatório *per se* e revela um caminho para diminuição do risco inflamatório residual.

Descritores: Interleucina 1; Interleucina 6; Canaquinumabe; Metotrexate.

ABSTRACT

Studies with statins involving clinical endpoints have shown that, in spite of achieving lipid goals, patients with high levels of C-reactive protein are at higher risk for cardiovascular events. Atherosclerotic coronary artery disease has also presented greater regression in studies with statins when, in addition to an effective reduction in LDL cholesterol, a reduction in C-reactive protein was achieved. In recent years, two important studies involving anti-inflammatory therapies reported divergent results. The CANTOS study, with the human monoclonal antibody canakinumab, showed a decrease in combined cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke events and the magnitude of that benefit was associated with the degree of reduction in the inflammatory markers, such as C-reactive protein and interleukin-6. In the CIRT study, patients who received the anti-inflammatory methotrexate did not have a decrease in cardiovascular outcomes, but neither was there a reduction in the inflammatory markers mentioned. Taken together, these results suggest that the specific blockade of an inflammatory pathway, such as that of cytokine,may be more relevant than the antiinflammatory effect per se and reveal a promising way to reduce the residual inflammatory risk.

Keywords: Interleukin 1; Canakinumab; Methotrexate.

INTRODUÇÃO

A aterosclerose já era vista como uma combinação de mecanismos inflamatórios e proliferativos na metade do século XIX por Virchow.[1] No século XX, a inflamação atrelada à disfunção endotelial constituiu a base fisiopatológica da aterosclerose proposta por Ross.[2]

Mais recentemente, particularmente após a padronização da quantificação da proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas), foi comprovado o elo entre inflamação e desfechos cardiovasculares, principalmente coronarianos.[3]

A seguir, vieram estudos clínicos prospectivos, com tratamento ativo aleatório e controlado, comprovando a associação

http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20192903268-71

de desfechos cardiovasculares.[4,5] Subsequentemente foi comprovado maior regressão da aterosclerose quando o tratamento com estatinas se acompanhava de diminuição da PCRas.[6,7] A relevância dos níveis não apenas basais da PCRas, mas ao longo do tempo na sua associação com desfechos cardiovasculares, renovaram a atenção para este biomarcador no seguimento de pacientes de alto risco cardiovascular, como mostrado recentemente no estudo VISTA-16, em pacientes com recente síndrome coronariana aguda.[8]

O estudo JUPITER[9] foi um marco na prevenção primária da doença cardiovascular, pois comprovou o benefício da terapia com estatinas em pacientes com níveis relativamente normais de colesterol, mas identificados como de alto risco devido aos níveis aumentados de PCRas.[10] Entretanto, o tratamento com rosuvastatina reduziu ambos, o colesterol e a inflamação, tornando difícil a interpretação dos dados, se devidos à redução do LDL-C ou da PCRas.[11]

Assim, a definitiva comprovação da teoria inflamatória da aterosclerose precisava de um tratamento específico, que reduzisse os desfechos cardiovasculares em associação à redução da inflamação, sem modificação do colesterol, melhor ainda, em pacientes de alto risco plenamente tratados com estatinas e outras terapias comprovadamente eficazes, como betabloqueadores, bloqueadores do sistema renina angiotensina e antiplaquetários.[12,13] Ao mesmo tempo em que os estudos com esta proposição eram implementados, a base inflamatória da aterosclerose era melhor compreendida[14,15] e estudos de randomização mendeliana comprovavam papel causal da interleucina-6 na doença cardiovascular.[16]

PRINCIPAIS ESTUDOS COM FOCO NA TERAPIA ANTI-INFLAMATÓRIA

Estudo CANTOS

O estudo CANTOS17 (*Canakinumab Anti-inflammatory Outcomes Study*) envolveu 10.061 pacientes com história de infarto do miocárdio que apresentassem, com intervalo de pelo menos quatro semanas do evento coronario agudo, níveis de PCRas ≥ 2 mg/L. O tratamento anti-inflamatório foi realizado com o uso de anticorpo monoclonal humano canaquinumabe (anticorpo altamente específico para a interleucina 1-beta). A terapia com canaquinumabe foi feita de maneira aleatória com a dose de 50 mg, 150 mg ou 300 mg e comparada com placebo na proporção de 1:1:1:1,5. O seguimento clínico teve uma mediana de 3,7 anos. Foi observada redução dose dependente da PCRas (26%, 37% e 41%, respectivamente, para as doses de 50, 150 e 300 mg do anticorpo monoclonal) e o estudo comprovou que a exposição ao tratamento não modificava os níveis de colesterol, LDL-colesterol ou HDL-colesterol.[17] O objetivo primário do estudo (combinação de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral não fatais) foi reduzido de maneira não significante com a dose de 50 mg (HR 0,93, p=0,30); mas reduziu em 15% (p=0,021) com a dose de 150 mg e em 14% (p=0,031) com a dose de 300 mg. Apenas a dose de 150 mg contemplou todas as pré-especificações da análise estatística do estudo na redução dos desfechos do objetivo primário. Exposição ao canaquinumabe foi associada com pequeno mas significante aumento de mortalidade por causa infecciosa (um caso para 1000 pacientes) e não houve redução significante na mortalidade por todas as causas.[17]

Entretanto, análise pré-especificada da relação entre a redução da PCRas para valores inferiores a 2 mg/L se acompanhou de redução de 25% no objetivo primário (p=0,0004), mesmo após múltiplos ajustes, bem como redução na mortalidade em 31% (p<0,0001).[18] Outra análise do estudo envolveu os pacientes expostos ao tratamento com canaquinumabe que reduziram a interleucina-6 abaixo da mediana (1,65 ng/L).[19] Mesmo com múltiplos ajustes, estes pacientes tiveram redução de 32% no objetivo primário e de 30% no objetivo secundário que incluía além de morte cardiovascular, infarto ou acidente vascular cerebral não fatais, hospitalização por angina instável requerendo urgente revascularização. Nesta mesma análise de interleucina-6 abaixo da mediana, verificou-se redução de mortalidade cardiovascular em 52% e mortalidade total em 48% (ambas p<0,0001).[19] O estudo ainda mostrou redução de mortalidade por câncer, particularmente câncer de pulmão, trazendo novo elo da inflamação, neste caso em relação a invasão de tecidos pelo tumor e mecanismos de metástases.[20]

Estudo CIRT

O estudo CIRT (*Cardiovascular Inflammation Reduction Trial*) envolveu 4786 indivíduos que tinham infarto do miocárdio prévio ou doença coronária multivascular além de diabetes ou síndrome metabólica.[21] Os pacientes receberam de forma aleatória metotrexate (15-20 mg/semana) ou placebo e foram seguidos por uma mediana de 2,3 anos, após interrupção prematura do estudo por futilidade. Não houve redução no objetivo primário do estudo (morte cardiovascular, infarto ou acidente vascular cerebral não fatais) e ainda ocorreram maior incidência de eventos adversos entre os pacientes expostos ao methotrexate, como elevação de enzimas hepáticas, reduções nas contagens de leucócitos e hematócrito e ainda maior ocorrência de câncer de pele.[21] No estudo, não houve redução nos níveis de interleucina 1beta, PCRas ou interleucina-6.[21]

COMO INTERPRETAR DIFERENTES RESULTADOS DESTES ESTUDOS CONTEMPORÂNEOS

O estudo CANTOS mostrou que o bloqueio da via inflamatória mediada pela interleucina 1-beta reduz desfechos cardiovasculares mesmo na ausência de qualquer efeito sobre o colesterol ou pressão arterial. O tratamento reduziu efetivamente marcadores inflamatórios como PCRas e interleucina-6 e a redução destes marcadores inflamatórios se acompanhou de expressivo benefício na redução de desfechos cardiovasculares e mortalidade.[17-19] Desta forma, o estudo CANTOS foi a prova de conceito de que reduzir a inflamação pela via intermediada pela interleucina 1-beta é efetiva na redução de desfechos cardiovasculares. Por outro lado, o estudo CIRT mostrou claramente que a terapia anti-inflamatória pelo metotrexate que envolve possivelmente a sinalização mediada pela adenosina não parece relevante para desfechos aterotrombóticos.[22] Estes resultados divergentes, entre duas estratégias anti-inflamatórias, claramente revelam que terapias específicas contra citocinas implicadas na doença cardiovascular são promissoras e não o efeito anti-inflamatório *per se*.[23-25] O Quadro 1 mostra as principais diferenças entre os dois estudos CANTOS e CIRT e resume as principais diferenças entre eles e que permitem explicar os diferentes resultados obtidos.

Quadro 1. Principais diferenças entre os estudos CANTOS e CIRT na resposta inflamatória.

Estudo CANTOS
• Inibição da inflamação pelo anticorpo monoclonal humano canaquinumabe (inibidor da interleucina 1-beta)
• Reduz interleucina 1-beta
• Reduz interleucina 6
• Reduz proteina C-reativa
• Reduz desfechos cardiovasculares*
• Não modifica os níveis de colesterol e frações
• Reduz incidência de câncer (principalmente pulmonar)
Estudo CIRT
• Inibição da inflamação pelo metotrexate (possivelmente via adenosina)
• Não reduz interleucina 1-beta
• Não reduz interleucina 6
• Não reduz proteína C-reativa
• Não reduz desfechos cardiovasculares*
• Aumento na incidência de câncer (principalmente de pele)

*Desfechos combinados de morte cardiovascular, infarto ou acidente vascular cerebral não fatais bem como o desfecho descrito acrescido de hospitalização por angina instável requerendo revascularização de urgência.

Em conclusão, nos últimos anos ficou clara a existência de risco residual inflamatório, a despeito de todo o avanço clínico e tecnológico para terapia da doença cardiovascular. Os dois principais estudos com terapias anti-inflamatórias para pacientes de alto risco cardiovascular, estudos CANTOS e CIRT adicionaram importantes contribuições e permitiram um grande avanço na compreensão dos aspectos mais relevantes no tratamento destes pacientes. A via inflamatória deflagrada pelo complexo inflamatório *cellular* (*inflammasome*) e que inclui a liberação de interleucina 1-beta e ativação da via mediada pela interleucina 6 constitui a terapia mais promissora. De fato, ao bloquear a interleucina 1-beta com o anticorpo monoclonal canaquinumabe, a prova de conceito da validade do tratamento da inflamação foi comprovada, pois a redução dos desfechos não ocorreu por modificações lipídicas, glicêmicas ou pressóricas e, de fato, ocorreu em pacientes com pleno uso do arsenal terapêutico constituido por estatinas, betabloqueadores, antiplaquetarios e bloqueadores do Sistema renina-angiotensina.

CONFLITOS DE INTERESSE

Dr. FAHF refere participação como membro do steering commitee e national leader dos estudos JUPITER e CANTOS. Dra. MCOI refere particpação como pesquisadora clínica dos estudos JUPITER e CANTOS.

REFERÊNCIAS

1. Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefasssystem. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt, Meidinger Sohn and Co., 1856, p 458.
2. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115-26.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet. 2010;375(9709):132-40.
4. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. J Am Coll Cardiol. 2005;45(10):1644-8.
5. **Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. Circulation. 2015;132(13):1224-33.**
6. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(1):29-38.
7. Puri R, Nissen SE, Libby P, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy. Circulation. 2013;128(22):2395-403.
8. **Mani P, Puri R, Schwartz GG, Nissen SE, Shao M, Kastelein JJP, et al. Association of Initial and Serial C-Reactive Protein Levels With Adverse Cardiovascular Events and Death After Acute Coronary Syndrome: A Secondary Analysis of the VISTA-16 Trial. JAMA Cardiol. 2019;4(4):314-20.**
9. Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Khurmi NS, et al. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. Am J Cardiol. 2007;100(11):1659-64.
10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207.
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ,et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. Lancet. 2009;373(9670):1175-82.
12. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). Am Heart J. 2011;162(4):597-605.
13. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). J Thromb Haemost. 2009;7 Suppl 1:332-9.
14. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. Nature. 2010;464(7293):1357-61.
15. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. N Engl J Med. 2013;368(21):2004-13.
16. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JE, Shah T, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. Lancet. 2012;379(9822):1214-24.

17. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119-31.

18. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10118):319-328.

19. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). Eur Heart J. 2018;39(38):3499-507.

20. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017;390(10105):1833-42.

21. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. N Engl J Med. 2019;380(8):752-62.

22. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The anti-inflammatory mechanisms of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. J Clin Invest. 1993; 92(6): 2675– 82.

23. Ridker PM. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: interpreting divergent results from the CANTOS and CIRT clinical trials. J Intern Med. 2019;285(5):503-9.

24. Ridker PM. Anticytokine Agents: Targeting Interleukin Signaling Pathways for the Treatment of Atherothrombosis. Circ Res. 2019;124(3):437-50.

25. Aday AW, Ridker PM. Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease. Front Cardiovasc Med. 2019;6:16.