

# Coleção

## ACONTECIMENTOS TERAPÊUTICOS

### SÉRIE ROSUVASTATINA

---

**A rosuvastatina diminui a ocorrência de eventos cardiovasculares em indivíduos com risco intermediário**

**A rosuvastatina é mais eficaz na regressão de placas ateroscleróticas coronárias**

**A rosuvastatina é mais eficaz que a atorvastatina, a sinvastatina e a pravastatina na redução do LDL-Colesterol**

**Medley.**  
UMA EMPRESA SANOFI

Diminuição da ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com risco intermediário

Redução da placa aterosclerótica

Potência superior na redução do LDL-C

# A ROSUVASTATINA DIMINUI A OCORRÊNCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM INDIVÍDUOS COM RISCO INTERMEDIÁRIO

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

*Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease*

**Autores:** Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al.; HOPE-3 Investigators.

**Fonte:** *N Engl J Med.* 2016;374(21):2021-31.

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares causam 18 milhões de óbitos anuais e um número semelhante de eventos cardiovasculares não fatais em todo o mundo. Níveis elevados de LDL-colesterol são responsáveis por aproximadamente metade do risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e um quarto do risco de acidente vascular cerebral (AVC) na população.

A diminuição do LDL-C com estatinas está associada à redução do risco de doenças cardiovasculares, porém a maioria dos pacientes incluídos nos estudos prévios já apresentava doença vascular, níveis de colesterol elevados, marcadores inflamatórios aumentados, hipertensão arterial ou diabetes.

A associação entre os níveis de LDL-C e o risco cardiovascular é linear, não havendo um limite documentado. Também não está definido o papel da redução do LDL-C com estatinas na prevenção primária de eventos cardiovasculares em indivíduos sem doença cardiovascular, independentemente dos níveis de colesterol, dos marcadores inflamatórios e da presença de hipertensão ou diabetes.

O presente estudo – *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE-3) – teve como objetivo avaliar os efeitos a longo prazo da rosuvastatina 10 mg/dia em indivíduos com risco intermediário, sem doença cardiovascular e com diferentes perfis étnicos em seis continentes.

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Foram avaliados os efeitos da redução dos níveis de colesterol com rosuvastatina 10 mg/dia em indivíduos com risco intermediário (definido como risco anual de eventos cardiovasculares maior que 1%).

Foram incluídos homens com idade  $\geq 55$  anos e mulheres  $\geq 65$  anos com pelo menos um dos fatores de risco cardiovascular: relação cintura-quadril aumentada, níveis baixos de HDL-colesterol, tabagismo atual ou recente, dislipidemia, histórico familiar de doença coronariana prematura ou insuficiência renal leve. Também participaram mulheres com idade igual ou superior a 60 anos com dois desses fatores de risco. O estudo não especificou níveis de colesterol nem de pressão arterial para a inclusão.

Os pacientes elegíveis entraram em uma fase cega em que receberam tratamento ativo por quatro semanas. Os pacientes aderentes que não apresentaram eventos adversos inaceitáveis foram randomizados para receber rosuvastatina 10 mg/dia ou placebo.

O seguimento foi realizado a cada seis semanas durante os primeiros seis meses e, depois, a cada seis meses. O colesterol foi avaliado no início do estudo e, posteriormente, com um e três anos, além de ser medido no final do estudo, em uma amostra de 10% a 20% dos participantes.

O primeiro desfecho primário foi composto de morte cardiovascular e IAM ou AVC não fatal. O segundo desfecho primário incluiu parada cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca e revascularização. O desfecho secundário foi a combinação do segundo desfecho primário e o surgimento de angina com evidências de isquemia. Outros desfechos incluíram morte por todas as causas e diabetes.

## RESULTADOS

Foram randomizados 12.705 indivíduos (6.361 para rosuvastatina e 6.344 para placebo), sendo 46,2% mulheres, com idade média de 65,7 anos, índice de massa corpórea de 27,1 g/m<sup>2</sup>, pressão arterial sistólica de 138,1 mmHg e glicemia plasmática de 95,4 mg/dl (diabetes presente em 5,8%). O seguimento médio foi de 5,6 anos. A rosuvastatina foi suspensa em menor número de pacientes do que o placebo (23,7% vs. 26,2%;  $p = 0,001$ ).

No início do estudo, o colesterol total era de 201,4 mg/dl e o LDL-C de 127,8 mg/dl. Após um ano, os níveis de LDL foram menores em 39,6 mg/dl no grupo rosuvastatina do que no grupo placebo. Após três anos, a diferença foi de 34,7 mg/dl e, no final do estudo, de 29,5 mg/dl ( $p < 0,001$ ). Os níveis de triglicérides, apolipoproteína B e proteína C-reativa também foram menores no grupo rosuvastatina no seguimento ( $p < 0,001$  para todos).

O primeiro desfecho primário ocorreu em menos pacientes do grupo rosuvastatina do que do grupo placebo (3,7% vs. 4,8%; *hazard ratio* [HR]: 0,76; intervalo de confiança [IC 95%]: 0,64-0,91;  $p = 0,002$ ) (Figura 1).

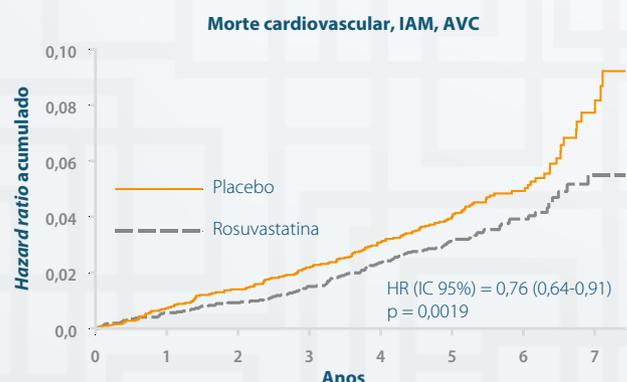


Figura 1. (Adaptada) Incidência acumulada do primeiro desfecho primário

O segundo desfecho primário também foi menos frequente no grupo rosuvastatina (4,4% vs. 5,7%; HR: 0,75; IC 95%: 0,64-0,88;  $p < 0,001$ ) (Figura 2).

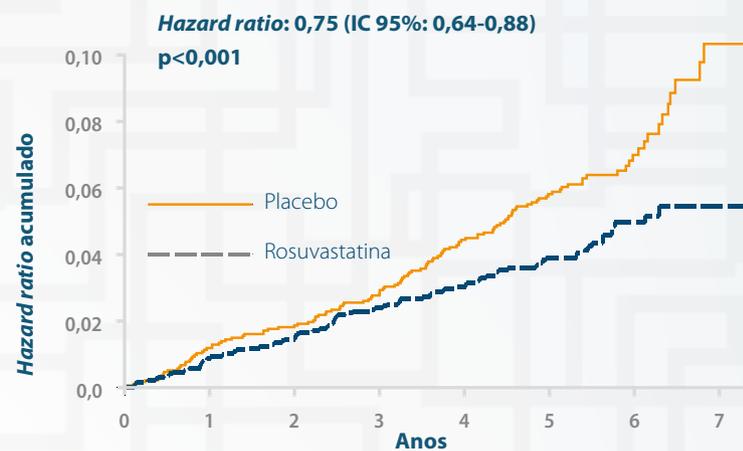


Figura 2. (Adaptada) Incidência acumulada do segundo desfecho primário

O desfecho secundário ocorreu em menor proporção de pacientes do grupo rosuvastatina do que do grupo placebo (4,8% vs. 6,2%; HR: 0,77; IC 95%: 0,66-0,89;  $p < 0,001$ ). Casos de AVC também ocorreram menos no grupo rosuvastatina do que no grupo placebo (1,1% vs. 1,6%; HR: 0,70; IC 95%: 0,52-0,95), assim como de IAM (0,7% vs. 1,1%; HR: 0,65; IC 95%: 0,44-0,94) e de revascularização (0,9% vs. 1,3%; HR: 0,68; IC 95%: 0,48-0,95).

Os benefícios da rosuvastatina foram consistentes em todos os subgrupos de níveis de colesterol, pressão arterial e proteína C-reativa, e não houve heterogeneidade de efeitos conforme os subgrupos de sexo, idade e etnia.

Não houve diferença entre os grupos em relação à incidência de diabetes. Morte por qualquer causa ocorreu em 5,3% no grupo rosuvastatina e 5,6% no grupo placebo ( $p = 0,32$ ) e morte cardíaca ocorreu em 2,4% no grupo rosuvastatina e 2,7% no grupo placebo (HR: 0,89; IC 95%: 0,72-1,11).

Menor número de pacientes teve internação hospitalar por causas cardiovasculares no grupo rosuvastatina do que no grupo placebo (4,4% vs. 5,8%;  $p < 0,001$ ). Dor ou fraqueza muscular ocorreram em 5,8% dos pacientes do grupo rosuvastatina e em 4,7% do grupo placebo ( $p = 0,005$ ). Não houve diferença entre os grupos na proporção de pacientes que suspenderam o tratamento por sintomas musculares (1,3% vs. 1,2% nos grupos rosuvastatina e placebo, respectivamente;  $p = 0,63$ ), no número de casos de rabdomiólise ou miopatia (2 e 1, respectivamente) ou no número de casos de câncer.

## CONCLUSÃO

A rosuvastatina foi associada à redução de eventos cardiovasculares em indivíduos com risco intermediário, sem história prévia de doença cardiovascular, independentemente dos níveis de colesterol.

# A ROSUVASTATINA É MAIS EFICAZ NA REGRESSÃO DE PLACAS ATEROSCLERÓTICAS CORONÁRIAS

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

Comparison of Effects of Atorvastatin (20 mg) versus Rosuvastatin (10 mg) Therapy on Mild Coronary Atherosclerotic Plaques (from the ARTMAP Trial)

Autores: Lee CH, Kang SJ, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Park DW, Lee SW, Kim YH, Park SW, Park SJ.

Fonte: *Am J Cardiol* 2012;109:1700–1704.

## INTRODUÇÃO

A rosuvastatina (10 mg/dia) e a atorvastatina (10 a 20 mg/dia) são fármacos frequentemente prescritos para a prevenção de eventos coronários recorrentes. Entretanto, pouco se sabe se essa abordagem é tão eficaz quanto a terapia com estatina em altas doses e se existem diferenças entre as estatinas na regressão das placas ateroscleróticas.

O objetivo do presente estudo foi comparar os efeitos da rosuvastatina e da atorvastatina com potências equivalentes sobre placas ateroscleróticas discretas em artérias coronárias utilizando a ultrassonografia intravascular (IVUS) (Estudo ARTMAP, *atorvastatin versus rosuvastatin therapy with equivalent potency on mild coronary atherosclerotic plaques*).

## MÉTODOS

O ARTMAP é um estudo randomizado, prospectivo e aberto que incluiu 350 pacientes adultos com indicação de intervenção coronária percutânea. Os pacientes selecionados deveriam apresentar uma ou mais placas ateroscleróticas que causassem obstrução luminal de 20% a 50%, com comprimento da lesão > 10 mm em uma artéria coronária não submetida a intervenção.

Foram excluídos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, aqueles com doença valvar, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40%, insuficiência cardíaca, insuficiência renal (creatinina sérica > 1,5 mg/dl) e hepatopatia ativa e os que fizeram uso de estatina nas quatro semanas anteriores ao estudo.

Os pacientes foram randomizados para receber rosuvastatina 10 mg/dia ou atorvastatina 20 mg/dia após a realização do IVUS. Os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais no momento da inclusão e com um, três e seis meses. A cineangiocoronariografia com IVUS foi repetida após seis meses em todos os pacientes.

As imagens do IVUS foram analisadas por equipe cega ao fármaco utilizado. Foram avaliados o volume total de ateroma (VTA), o VTA normalizado e o volume percentual de ateroma (VPA).

O desfecho primário foi a alteração percentual do VTA após seis meses de tratamento. Desfechos secundários incluíram alteração do VTA e do VPA após seis meses, alteração do VTA nos subsegmentos de 10 mm mais doentes (no basal) e alteração percentual dos níveis lipídicos.

## RESULTADOS

Entre os pacientes randomizados, 178 receberam atorvastatina 20 mg/dia e 172 rosuvastatina 10 mg/dia. Desse total, 271 pacientes (143 do grupo atorvastatina e 128 do grupo rosuvastatina) tinham IVUS no início do estudo e após seis meses analisados.

Não houve diferença nas características basais (com exceção da idade: 57,6 vs. 55,3;  $p = 0,02$ , nos grupos atorvastatina e rosuvastatina, respectivamente) dos dois grupos, assim como nos níveis lipídicos iniciais.

Após seis meses de tratamento, houve redução dos níveis de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides em ambos os grupos ( $p < 0,001$ ) e aumento dos níveis de HDL-C ( $p < 0,001$ ). A redução dos níveis de lípidos foi semelhante com as duas estatinas. Os níveis de proteína C-reativa após seis meses foram semelhantes nos dois grupos ( $p = 0,263$ ).

O comprimento das lesões obstrutivas pelo IVUS foi de  $32,6 \pm 7,1$  mm no grupo atorvastatina e de  $34,3 \pm 7,3$  mm no grupo rosuvastatina ( $p = 0,055$ ). As medidas VTA, VTA normalizado e VPA basais pelo IVUS foram semelhantes nos dois grupos.

A alteração percentual do VTA (desfecho primário) foi significativamente maior no grupo rosuvastatina em relação à observada no grupo atorvastatina ( $-7,4 \pm 10,6\%$  vs.  $-3,9 \pm 11,9\%$ , respectivamente;  $p = 0,018$ ). A regressão da placa (alteração percentual da VTA < 0%) ocorreu com maior frequência no grupo rosuvastatina do que no grupo atorvastatina (78,1% vs. 65%, respectivamente;  $p = 0,012$ ).

Foi observada maior redução percentual do VTA no subsegmento de 10 mm mais doente no grupo rosuvastatina, em comparação com o grupo atorvastatina ( $-9,5\%$  vs.  $-4,8\%$ ;  $p = 0,01$ ). O VPA foi significativamente reduzido no grupo rosuvastatina ( $p < 0,001$ ), porém não houve alterações no grupo atorvastatina ( $p = 0,359$ ).

## CONCLUSÃO

A rosuvastatina promove maior redução do volume total de ateroma em artérias coronárias, em comparação com a atorvastatina. O presente estudo incluiu apenas pacientes com placas ateroscleróticas pequenas, portanto a conclusão não pode ser estendida para pacientes com doença aterosclerótica grave.

# A ROSUVASTATINA É MAIS EFICAZ QUE A ATORVASTATINA, A SINVASTATINA E A PRAVASTATINA NA REDUÇÃO DO LDL-COLESTEROL

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR Trial – Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin)

Autores: Peter H. Jones, Michael H. Davidson, Evan A. Stein, Harold E. Bays, James M. McKenney, Elinor Miller, Valerie A. Cain, James W. Blasetto (STELLAR Study Group).

Fonte: Am J Cardiol 2003;92:152–160

## INTRODUÇÃO

Em doses habituais, a rosuvastatina é mais eficaz que a atorvastatina, a sinvastatina e pravastatina na redução do LDL-colesterol e na obtenção de seus níveis-alvo.

O objetivo principal deste grande estudo, com seis semanas de seguimento, foi comparar a eficácia de diferentes doses de rosuvastatina na redução dos níveis de LDL com a de outras três estatinas amplamente utilizadas: atorvastatina, sinvastatina e pravastatina. Os objetivos secundários incluíram a avaliação da segurança e da eficácia em alterar outros lípidos e atingir os níveis-alvo de LDL segundo as diretrizes norte-americanas e europeias.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo multicêntrico, randomizado, paralelo e aberto (porém com análise laboratorial cega). Inicialmente, pacientes adultos entraram em uma fase de seis semanas sem uso de fármacos, em que eram instruídos a seguir as recomendações dietéticas da etapa 1 do *National Cholesterol Education Program* (NCEP).

Os pacientes que aderiram à dieta e alcançaram níveis de LDL-C  $\geq 160$  mg/dl e  $< 250$  mg/dl e triglicérides  $< 400$  mg/dl foram randomizados para um de quinze tratamentos (via oral, uma vez ao dia): rosuvastatina 10, 20, 40 ou 80 mg, atorvastatina 10, 20, 40 ou 80 mg, sinvastatina 10, 20, 40 ou 80 mg, pravastatina 10, 20 ou 40 mg.

Foram excluídos pacientes com hipercolesterolemia familiar homocigótica ou heterocigótica, disbetalipoproteinemia, níveis aumentados de TGO/TGP ou creatinquinase (CPK) durante a fase inicial de tratamento dietético.

Amostras laboratoriais foram coletadas antes da randomização ( $\geq 3$  amostras), no momento da randomização e após quatro e seis semanas de tratamento para determinar os níveis de colesterol total, HDL e triglicérides. Os níveis de LDL-C foram calculados pela fórmula de Friedewald.

O desfecho primário foi a porcentagem de mudança dos níveis de LDL-C entre o início do estudo (obtida através da média entre 2 medidas pré-randomização e outra ao randomizar) e sexta semana de tratamento. A análise das mudanças foi realizada pelo logaritmo e relatada como diferenças medidas dos mínimos quadrados.

Foram realizadas 22 comparações pareadas com rosuvastatina 10, 20 e 40 mg: rosuvastatina 10 mg vs. atorvastatina 10, 20 e 40 mg, sinvastatina 10, 20 e 40 mg e pravastatina 10, 20 e 40 mg; rosuvastatina 20 mg vs. atorvastatina 20, 40 e 80 mg, sinvastatina 20, 40 e 80 mg e pravastatina 20 e 40 mg; e rosuvastatina 40 mg vs. atorvastatina 40 e 80 mg, sinvastatina 40 e 80 mg e pravastatina 40 mg.

A análise de segurança avaliou a ocorrência de eventos adversos emergentes do tratamento e alterações de exames laboratoriais.

## RESULTADOS

Foram randomizados 2.431 pacientes, sendo que 94% completaram as seis semanas de seguimento. As características basais dos pacientes foram semelhantes entre os grupos. A aderência terapêutica variou de 90,5% a 95,3% entre os grupos.

A eficácia de rosuvastatina 10 a 80 mg foi superior à de atorvastatina 10 a 80 mg e de pravastatina 10 a 40 mg ( $p < 0,001$ ) na redução do LDL-C. A rosuvastatina também foi mais eficaz que a sinvastatina.

Nas comparações pareadas, a rosuvastatina 10 mg promoveu redução maior do LDL-C do que a atorvastatina 10 mg; a rosuvastatina 20 mg promoveu maior redução do LDL-C do que a atorvastatina de 20 e 40 mg; e a rosuvastatina 40 mg produziu maior redução do LDL-C do que a atorvastatina 40 mg. A rosuvastatina propiciou maior redução dos níveis de LDL-C do que a sinvastatina e a pravastatina em todas as comparações pareadas (Figura 1).

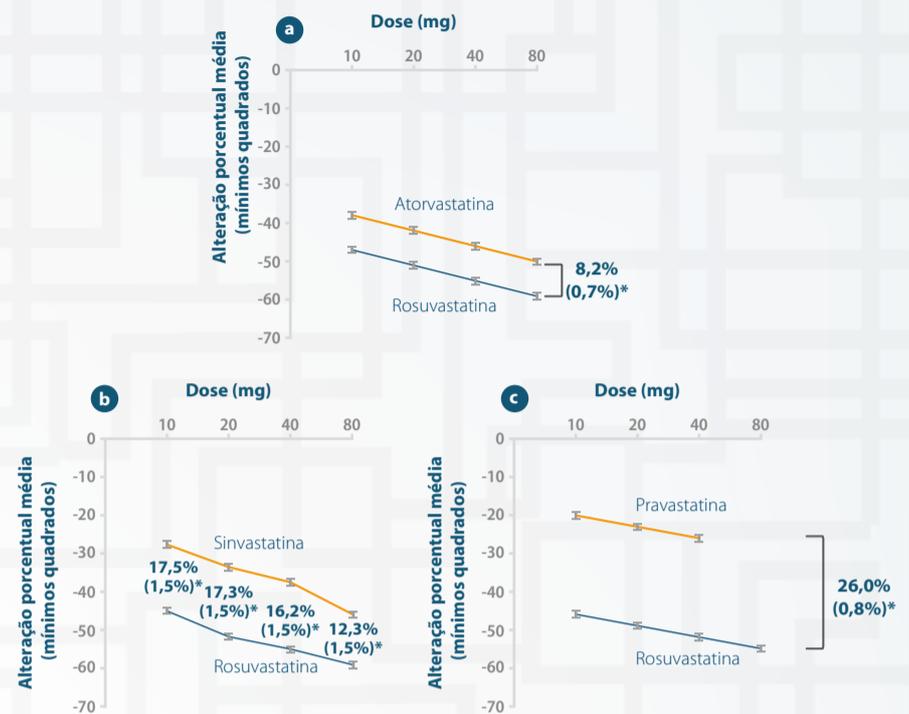


Figura 1. (Adaptada) Alteração porcentual dos mínimos quadrados médios do LDL-colesterol após seis semanas de tratamento com diferentes doses. (a) rosuvastatina vs. atorvastatina, (b) rosuvastatina vs. sinvastatina, (c) rosuvastatina vs. pravastatina. \*  $p < 0,001$ .

A rosuvastatina, em diferentes doses, foi associada a um aumento do HDL, em comparação com a atorvastatina, e promoveu aumento superior ao alcançado pela sinvastatina e pela pravastatina ( $p < 0,001$ ). A rosuvastatina promoveu maior redução dos níveis de triglicérides do que a sinvastatina e a pravastatina ( $p < 0,001$ ) e semelhante à da atorvastatina.

A proporção de pacientes que atingiram os níveis-alvo de LDL-C foi maior nos grupos rosuvastatina. Com rosuvastatina 20 e 40 mg, 92% e 91% dos pacientes atingiram os níveis-alvo, respectivamente. A porcentagem de pacientes que atingiram os níveis-alvo com rosuvastatina 10 mg foi semelhante à de pacientes que alcançaram esses níveis utilizando as doses maiores de atorvastatina e sinvastatina (82%, 85% e 82%, respectivamente, para o NCEP; 79%, 81% e 77%, respectivamente, para as diretrizes europeias).

Na análise de segurança, não houve diferença entre os grupos quanto à ocorrência de eventos adversos ou de abandono do tratamento por eventos adversos. Os eventos adversos mais comuns foram dor, faringite, mialgia e cefaleia. A mialgia foi mais frequente nos grupos rosuvastatina 80 mg (7,3%), atorvastatina 20 mg (6,4%), atorvastatina 80 mg (5,4%) e pravastatina 20 mg (5,4%); e menos frequente nos grupos rosuvastatina 40 mg e sinvastatina 40 mg. Não foi observado nenhum caso de CPK dez vezes maior que o limite superior da normalidade.

## CONCLUSÃO

A rosuvastatina apresenta maior eficácia na redução dos níveis de LDL-C do que a atorvastatina, a sinvastatina e a pravastatina, em diferentes doses. O presente estudo foi aberto, porém a análise dos dados laboratoriais foi realizada de forma cega. O período de seguimento foi de seis semanas, contudo é sabido que as estatinas promovem seu efeito em duas semanas e atingem eficácia completa em quatro a seis semanas.

ACESSE O CONTEÚDO DIGITAL PELO QR CODE



Copyright© Sociedade Iberoamericana de Informação Científica (SIIC), 2017  
Indexado na SIIC Data Bases - www.siicalud.com/pdf/at\_th66\_20217.pdf.  
Edição em Português feita pela SIIC Brasil

O texto que está nesta publicação expressa a opinião dos autores que escreveram o artigo na íntegra e não reflete necessariamente a opinião do Laboratório Medley.