

Estratificação de Risco Cardiovascular e Elegibilidade para Estatina com Base na Diretriz Brasileira vs. Norte-Americana para Manejo do Colesterol

Cardiovascular Risk Stratification and Statin Eligibility Based on the Brazilian vs. North American Guidelines on Blood Cholesterol Management

Fernando Henpin Yue Cesena,¹ Antonio Gabriele Laurinavicius,¹ Viviane A. Valente,¹ Raquel D. Conceição,¹ Raul D. Santos,^{1,2} Marcio S. Bittencourt,^{1,3}

Hospital Israelita Albert Einstein;¹ Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;² Hospital Universitário da Universidade de São Paulo;³ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Existe controvérsia sobre a melhor forma de selecionar indivíduos para tratamento hipolipemiante na população.

Objetivos: Em indivíduos saudáveis em prevenção primária: (1) avaliar a relação entre o risco cardiovascular segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e o risco calculado pelas *pooled cohort equations* (PCE); (2) comparar a proporção de indivíduos elegíveis para estatinas, de acordo com diferentes critérios.

Métodos: Em indivíduos de 40 a 75 anos submetidos consecutivamente a avaliação rotineira de saúde em um único centro, quatro critérios de elegibilidade para estatina foram definidos: BR-1, BR-2 (LDL-c acima ou pelo menos 30 mg/dL acima da meta preconizada pela diretriz brasileira, respectivamente), EUA-1 e EUA-2 (risco estimado pelas PCE em 10 anos $\geq 5,0\%$ ou $\geq 7,5\%$, respectivamente).

Resultados: Foram estudados 13.947 indivíduos (48 ± 6 anos, 71% homens). A maioria dos indivíduos de risco intermediário ou alto pela V Diretriz apresentou risco calculado pelas PCE baixo e mais de 70% daqueles considerados de alto risco o foram devido à presença de fator agravante. Foram elegíveis para estatina 24%, 17%, 4% e 2% das mulheres pelos critérios BR-1, BR-2, EUA-1 e EUA-2, respectivamente ($p < 0,01$). Os respectivos valores para os homens foram 75%, 58%, 31% e 17% ($p < 0,01$). Oitenta e cinco por cento das mulheres e 60% dos homens elegíveis para estatina pelo critério BR-1 não seriam candidatos pelo critério EUA-1.

Conclusões: Comparada à diretriz norte-americana, a V Diretriz Brasileira considera uma proporção substancialmente maior da população como elegível para estatina em prevenção primária. Isso se relaciona com discrepâncias entre o risco estratificado pela diretriz brasileira e o calculado pelas PCE, particularmente devido à reclassificação de risco baseada em fatores agravantes. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):508-517)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Colesterol; Anticolesterolemiantes; Medição de Risco; Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Guias de Prática Clínica como Assunto.

Abstract

Background: The best way to select individuals for lipid-lowering treatment in the population is controversial.

Objective: In healthy individuals in primary prevention: (1) to assess the relationship between cardiovascular risk categorized according to the V Brazilian Guideline on Dyslipidemia and the risk calculated by the pooled cohort equations (PCE); (2) to compare the proportion of individuals eligible for statins, according to different criteria.

Methods: In individuals aged 40-75 years consecutively submitted to routine health assessment at one single center, four criteria of eligibility for statin were defined: BR-1, BR-2 (LDL-c above or at least 30 mg/dL above the goal recommended by the Brazilian Guideline, respectively), USA-1 and USA-2 (10-year risk estimated by the PCE $\geq 5.0\%$ or $\geq 7.5\%$, respectively).

Results: The final sample consisted of 13,947 individuals (48 ± 6 years, 71% men). Most individuals at intermediate or high risk based on the V Brazilian Guideline had a low risk calculated by the PCE, and more than 70% of those who were considered at high risk had this categorization because of the presence of aggravating factors. Among women, 24%, 17%, 4% and 2% were eligible for statin use according to the BR-1, BR-2, USA-1 and USA-2 criteria, respectively ($p < 0.01$). The respective figures for men were 75%, 58%, 31% and 17% ($p < 0.01$). Eighty-five percent of women and 60% of men who were eligible for statin based on the BR-1 criterion would not be candidates for statin based on the USA-1 criterion.

Conclusions: As compared to the North American Guideline, the V Brazilian Guideline considers a substantially higher proportion of the population as eligible for statin use in primary prevention. This results from discrepancies between the risk stratified by the Brazilian Guideline and that calculated by the PCE, particularly because of the risk reclassification based on aggravating factors. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):508-517)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Cholesterol; Anticholesterolemic Agents; Risk Assessment; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductases; Practice Guidelines as Topic.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Fernando Henpin Yue Cesena •
Avenida Brasil, 953. CEP 01431-000, Jardim América, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: fernando.cesena@einstein.br, cesenaf@gmail.com
Artigo recebido em 25/07/2016, revisado em 05/12/2016, aceito em 01/02/2017

DOI: 10.5935/abc.20170088

Introdução

Apesar de ser incontestável a relação entre redução da concentração plasmática de colesterol presente na lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e redução de eventos cardiovasculares,¹ a melhor forma de selecionar indivíduos para o tratamento com hipolipemiantes na população é motivo de controvérsia e as recomendações variam entre diferentes diretrizes.²⁻⁷

A V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (V Diretriz Brasileira), publicada em 2013, baseia-se no preceito clássico, utilizado há muitos anos, de estabelecer metas de LDL-c mais agressivas para os indivíduos de maior risco cardiovascular.²

Por outro lado, a diretriz do *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)*, aqui reportada como diretriz norte-americana, também publicada em 2013, não preconiza o alcance de metas de LDL-c, mas elege grupos de indivíduos que se beneficiam de estatina, com base em seus antecedentes clínicos ou no risco absoluto de eventos cardiovasculares maiores.³ Essa diretriz também propõe novas equações para o cálculo do risco cardiovascular, as chamadas *pooled cohort equations (PCE)*, derivadas de coortes representativas da população norte-americana.⁸

Tanto a forma de estratificar o risco cardiovascular como os critérios de elegibilidade para estatina podem variar substancialmente, de acordo com a diretriz utilizada, podendo ter impacto na decisão terapêutica individual e repercussão expressiva para o sistema de saúde.

Dessa forma, os objetivos deste estudo foram, em indivíduos majoritariamente saudáveis em prevenção primária, sem manifestações clínicas indicativas de alto risco cardiovascular: (1) avaliar a relação entre o risco cardiovascular categorizado conforme recomendado pela V Diretriz Brasileira e o risco calculado pelas PCE; (2) comparar a proporção de indivíduos elegíveis para estatinas, de acordo com critérios baseados na V Diretriz Brasileira ou na diretriz norte-americana vigente desde 2013.

Métodos

População estudada

O presente estudo incluiu indivíduos atendidos consecutivamente no serviço de *Check up* do Centro de Medicina Preventiva do Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo-SP) de 01/2009 a 12/2015. Os dados foram coletados prospectivamente. O protocolo de atendimento inclui, entre outros procedimentos, anamnese e exame físico realizados por médico clínico, teste de esforço em esteira e realização de exames de sangue (dosagem de lipídeos, glicemia de jejum, proteína C-reativa de alta sensibilidade [PCRas] e outros), conforme detalhado previamente.⁹

Foram excluídos os indivíduos com idade < 40 anos ou > 75 anos, antecedentes relatados ou constatação de doença aterosclerótica cardiovascular clínica ou subclínica significativa, aneurisma de aorta abdominal ou diabetes mellitus, os com LDL-c \geq 190 mg/dL e os que relataram

uso corrente de hipolipemiante. Foram também excluídos indivíduos com parâmetros fora dos limites recomendados para uso das equações de risco cardiovascular (colesterol total < 130 mg/dL ou > 320 mg/dL, colesterol da lipoproteína de alta densidade [HDL-c] < 20 mg/dL ou > 100 mg/dL, pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou > 200 mmHg), bem como aqueles nos quais dados faltantes impediram o cálculo do risco.

Risco cardiovascular segundo a V Diretriz Brasileira

De acordo com o preconizado pela V Diretriz Brasileira, calculou-se o escore de risco global de Framingham utilizando a equação apropriada com variáveis contínuas (idade, pressão arterial sistólica, colesterol total, HDL-c) e categóricas (gênero, tratamento ou não da hipertensão arterial, presença ou não de diabetes mellitus e tabagismo).¹⁰ Esse escore calcula o risco de morte por doença coronária, infarto cardíaco, angina, acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, ataque isquêmico transitório, doença vascular periférica ou insuficiência cardíaca em 10 anos.¹⁰

Avaliou-se também a presença ou não de fatores agravantes de risco, capazes de re-estratificar o risco cardiovascular, com base nas recomendações da V Diretriz Brasileira.² Assim, foram considerados fatores agravantes: PCRas > 2 mg/L e < 10 mg/L na ausência de condições inflamatórias (não relacionadas a aterosclerose), história familiar de doença arterial coronariana prematura (parente de primeiro grau masculino < 55 anos ou feminino < 65 anos), síndrome metabólica (segundo os critérios da *International Diabetes Federation*¹¹) e aterosclerose subclínica (detectada em ultrassom de artérias carótidas ou tomografia computadorizada de artérias coronárias).² A pesquisa de aterosclerose subclínica não faz parte do protocolo rotineiro do serviço, sendo sua solicitação deixada a critério do médico clínico responsável pelo atendimento no serviço de *Check up* ou do médico assistente do paciente.

Indivíduos com escore de risco global de Framingham < 5% foram considerados de risco baixo ou intermediário, de acordo com a ausência ou presença de histórico familiar de doença coronária prematura, respectivamente. Mulheres com escore de risco global entre 5% e 10%, bem como homens com escore entre 5% e 20%, foram classificados como de risco intermediário ou alto, de acordo com a ausência ou presença de fator agravante, respectivamente. Mulheres com escore de risco global > 10% e homens com escore > 20% foram estratificados como de risco alto.²

Risco cardiovascular segundo as PCE

O risco cardiovascular foi também calculado pelas PCE, conforme recomendado pela diretriz norte-americana.^{3,8} As PCE utilizam uma modelagem estatística mais moderna que permite maior flexibilidade na acomodação das variáveis clínicas utilizadas para predição do risco, que são as mesmas descritas acima para o escore de risco global de Framingham, além de etnia.⁸ Diferentemente do escore de risco global, as PCE calculam o risco de eventos cardiovasculares maiores, ou seja, morte por doença coronária, infarto cardíaco não-fatal ou acidente vascular cerebral fatal ou não-fatal, em 10 anos.⁸

Critérios de elegibilidade para estatina

Com base na V Diretriz Brasileira, foram considerados arbitrariamente dois critérios de elegibilidade para uso de estatina: LDL-c acima da meta preconizada pela V Diretriz Brasileira (critério BR-1) ou LDL-c pelo menos 30 mg/dL acima da meta preconizada (critério BR-2).

As seguintes metas de LDL-c são recomendadas pela V Diretriz Brasileira: < 100 mg/dL para os indivíduos de risco intermediário e < 70 mg/dL para os de risco alto.² Indivíduos de risco cardiovascular baixo, de acordo com a V Diretriz Brasileira, para os quais a diretriz recomenda uma meta de LDL-c individualizada, não foram considerados elegíveis para estatina segundo os critérios BR-1 e BR-2.

De acordo com a diretriz norte-americana, estatina deve ser considerada nos indivíduos com idade entre 40 e 75 anos, sem diagnóstico de doença cardiovascular aterosclerótica clínica ou diabetes mellitus, com LDL-c entre 70 mg/dL e 189 mg/dL e risco cardiovascular pelas PCE \geq 7,5% em 10 anos. Aqueles com risco entre 5,0% e < 7,5% também podem ser considerados para estatina.³

Dessa forma, este estudo considerou dois critérios de elegibilidade para uso de estatina com base na diretriz norte-americana: risco cardiovascular pelas PCE \geq 5,0% (critério EUA-1) ou \geq 7,5% (critério EUA-2).

Análise estatística

Considerando o conhecimento prévio de que o banco de dados utilizado para o estudo é composto principalmente por indivíduos do gênero masculino e não é representativo da população geral brasileira, planejou-se avaliar a estratificação do risco cardiovascular separadamente em mulheres e homens. Da mesma forma, programou-se analisar a elegibilidade para estatina em subgrupos definidos por gênero, faixas etárias e categorias de risco cardiovascular.

Variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e o teste do qui-quadrado foi utilizado nas comparações. Variáveis contínuas foram expressas em médias e desvios-padrões; o teste *t* de Student não pareado foi utilizado na comparação de características basais entre homens e mulheres, enquanto que a análise de variância (ANOVA) foi utilizada na comparação do risco cardiovascular pelas PCE entre as categorias de risco baixo, intermediário e alto. Devido ao grande tamanho amostral, como consequência do teorema do limite central, a distribuição das médias da amostra sempre se aproximará da normalidade, e por isso assumimos que todas as variáveis têm distribuição normal e podem ser analisadas através de testes paramétricos.

As análises foram efetuadas por ferramentas do *Microsoft Office Excel* e pelo pacote estatístico *Stata* versão 13.0. Um valor de *p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (CAAE 54537916.2.0000.0071). Por se tratar de estudo retrospectivo utilizando material de banco de dados, envolvendo um

número muito grande de indivíduos, muitos atendidos vários anos antes da realização do estudo, a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido seria inviável e o comitê de ética aprovou a sua isenção.

Resultados

População estudada e suas características

A Figura 1 detalha os sujeitos incluídos e excluídos no estudo. Dos 32.532 indivíduos inicialmente identificados no banco de dados, foram excluídos 18.585 (57%), sendo que a maior parte das exclusões (76%) deveu-se à idade < 40 anos.

Da amostra final de 13.947 indivíduos, 9.901 (71%) eram do sexo masculino. A Tabela 1 mostra as principais características da população estudada. A maioria das mulheres apresentava baixo risco cardiovascular. A despeito da média de idade comparável, a população masculina caracterizou-se por perfil lipídico mais desfavorável, maior presença de alterações relacionadas à síndrome metabólica e risco cardiovascular mais elevado, em relação às mulheres.

Expressiva porcentagem dos indivíduos foi re-estratificada para categoria de risco maior devido à presença de fator agravante. Dentre as 577 mulheres de risco intermediário pela V Diretriz Brasileira, 332 (58%) apresentavam escore de risco global de Framingham < 5% e antecedente familiar de doença coronária prematura. Dentre os homens, por outro lado, essa situação ocorreu em apenas 187 (5%) dos 3.775 estratificados como de risco intermediário.

Ainda, dentre as 500 mulheres de risco alto pela V Diretriz Brasileira, 366 (73%) apresentavam escore de risco global de Framingham entre 5% e 10% e foram re-estratificadas devido à presença de algum fator agravante. Dentre os 4.046 homens de risco alto, 3.221 (80%) apresentavam escore de risco global entre 5% e 20% e fator agravante. Isoladamente, o principal fator agravante responsável pela re-estratificação para risco alto, em ambos os gêneros, foi a síndrome metabólica (Figura 2).

Risco cardiovascular pela V Diretriz Brasileira versus risco calculado pelas PCE

A distribuição de categorias de risco cardiovascular calculado pelas PCE, de acordo com o estrato de risco cardiovascular determinado pela V Diretriz Brasileira, é mostrada na Figura 3. Em ambos os gêneros, verificou-se uma alta proporção de indivíduos com risco pelas PCE < 5% em 10 anos, mesmo nas categorias de risco intermediário e alto, segundo a V Diretriz Brasileira. Por outro lado, apenas uma minoria dos indivíduos estratificados como de risco alto, pela V Diretriz Brasileira, apresentou risco \geq 7,5% em 10 anos pelas PCE.

Entre as mulheres, a média \pm desvio-padrão do risco cardiovascular pelas PCE foi de $0,8 \pm 0,6\%$ na categoria de baixo risco, $1,8 \pm 1,6\%$ na de risco intermediário e $4,3 \pm 3,4\%$ na de alto risco (*p* < 0,01). Entre os homens, os respectivos valores foram $1,2 \pm 0,4\%$, $4,1 \pm 2,4\%$ e $6,9 \pm 5,4\%$ (*p* < 0,01).

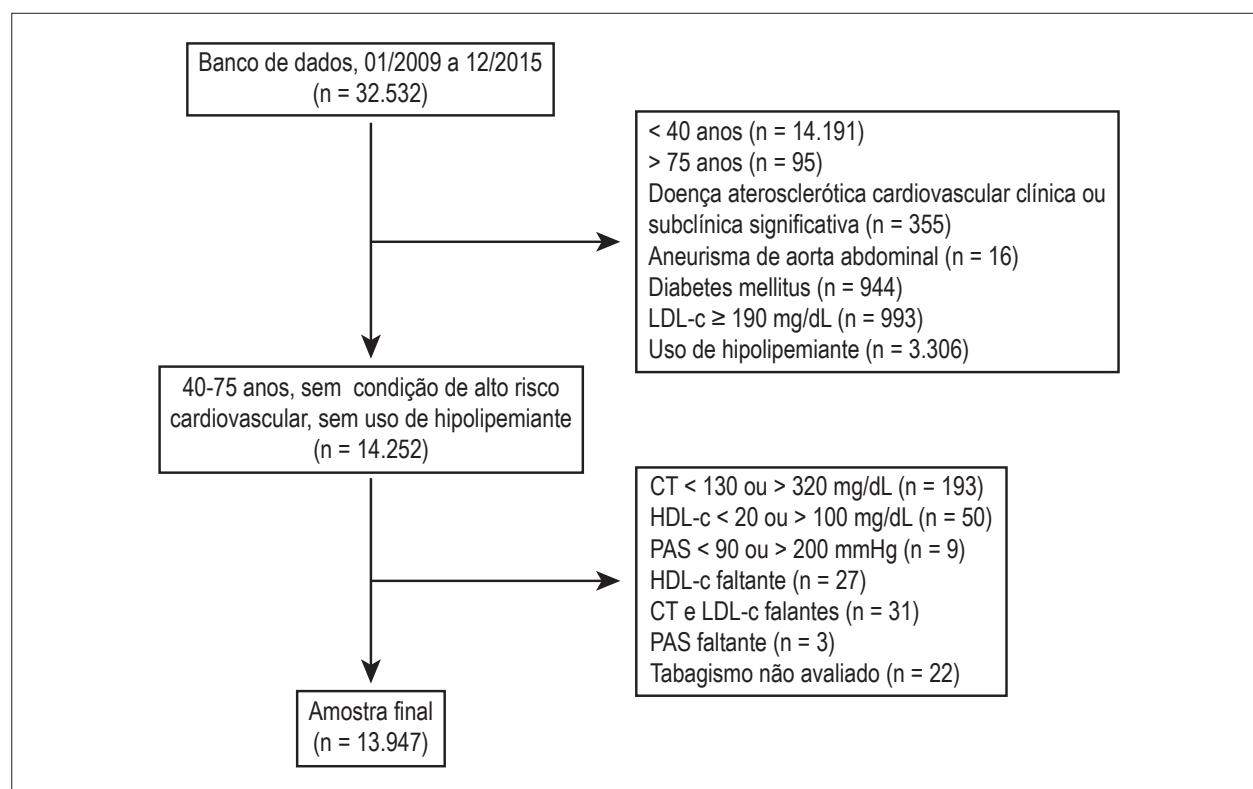


Figura 1 – Fluxograma detalhando indivíduos incluídos e excluídos no estudo. CT: colesterol total; PAS: pressão arterial sistólica.

Tabela 1 – Características da população estudada.

	Total (n = 13.947)	Mulheres (n = 4.046)	Homens (n = 9.901)	p (mulheres vs homens)	
Idade (anos)	48 ± 6	48 ± 6	48 ± 7	< 0,01	
IMC (kg/m ²)	26,8 ± 4,2	25,3 ± 4,5	27,5 ± 3,9	< 0,01	
Colesterol total (mg/dL)	203 ± 31	198 ± 31	205 ± 31	< 0,01	
LDL-c (mg/dL)	127 ± 28	119 ± 28	130 ± 28	< 0,01	
HDL-c (mg/dL)	49 ± 13	58 ± 14	45 ± 11	< 0,01	
Triglicérides (mg/dL)	137 ± 85	106 ± 57	150 ± 91	< 0,01	
Glicemia de jejum (mg/dL)	89 ± 11	85 ± 9	90 ± 11	< 0,01	
PCRas (mg/L)*	2,7 ± 5,5	3,1 ± 5,9	2,5 ± 5,3	< 0,01	
Hipertensão arterial	2.117 (15)	419 (10)	1.698 (17)	< 0,01	
Síndrome metabólica	3.557 (26)	613 (15)	2.944 (30)	< 0,01	
Tabagismo	1.268 (9)	335 (8)	933 (9)	0,04	
Histórico familiar de doença coronária prematura	1.399 (10)	432 (11)	967 (10)	< 0,11	
Risco cardiovascular (V Diretriz Brasileira)	Baixo	5.049 (36)	2.969 (73)	2.080 (21)	
	Intermediário	4.352 (31)	577 (14)	3.775 (38)	< 0,01
	Alto	4.546 (33)	500 (12)	4.046 (41)	
Risco cardiovascular global de Framingham (% em 10 anos)	8,0 ± 6,7	3,5 ± 2,8	9,8 ± 7,0	< 0,01	
Risco cardiovascular (PCE, ACC/AHA 2013, % em 10 anos)	3,7 ± 4,1	1,4 ± 1,8	4,6 ± 4,3	< 0,01	

Valores expressos em média ± desvio-padrão ou n (%). ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; IMC: índice de massa corpórea; PCE: pooled cohort equations; PCRas: proteína C-reativa de alta sensibilidade. * O valor da PCRas esteve disponível em 96% dos participantes do estudo.

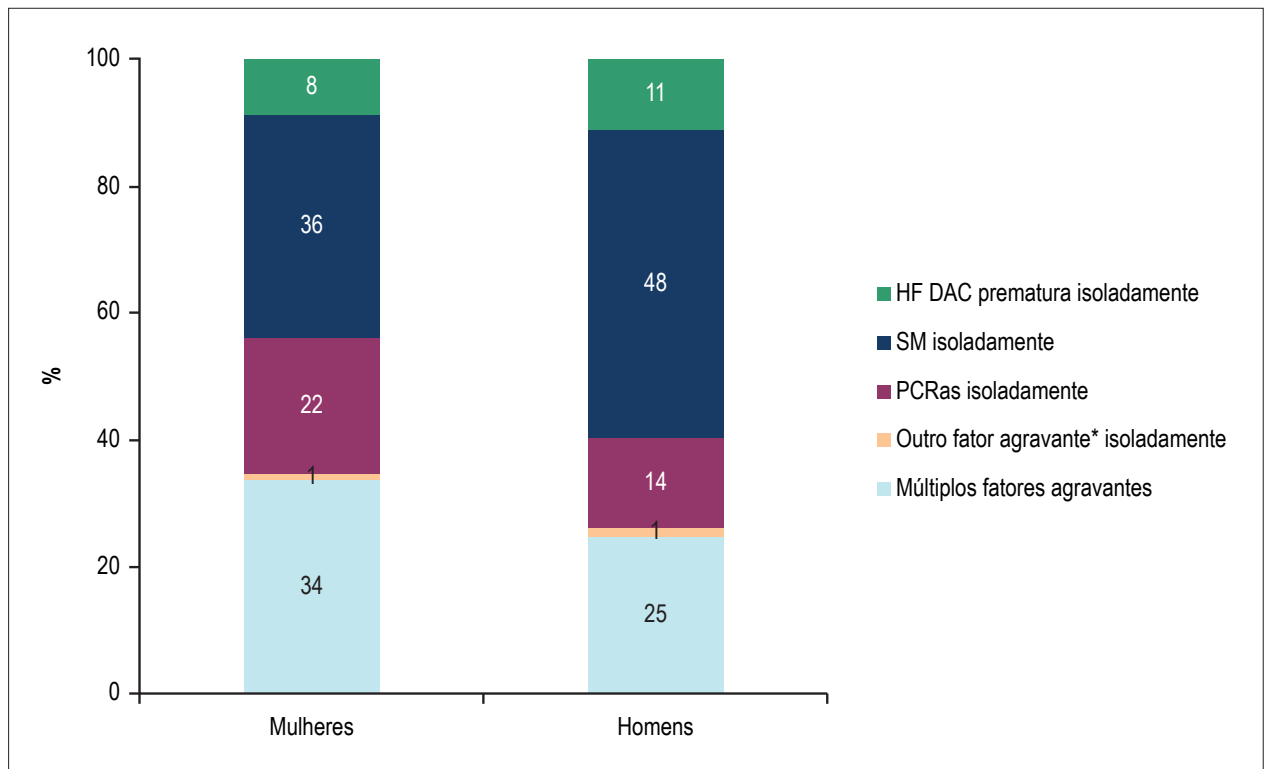


Figura 2 – Fatores agravantes do risco cardiovascular responsáveis pela re-estratificação de risco intermediário para alto. DAC: doença arterial coronária; HF: histórico familiar; PCRas: proteína C-reativa de alta sensibilidade; SM: síndrome metabólica. * Albuminúria, hipertrofia de ventrículo esquerdo, espessamento médio-intimal de carótida ou calcificação coronária.

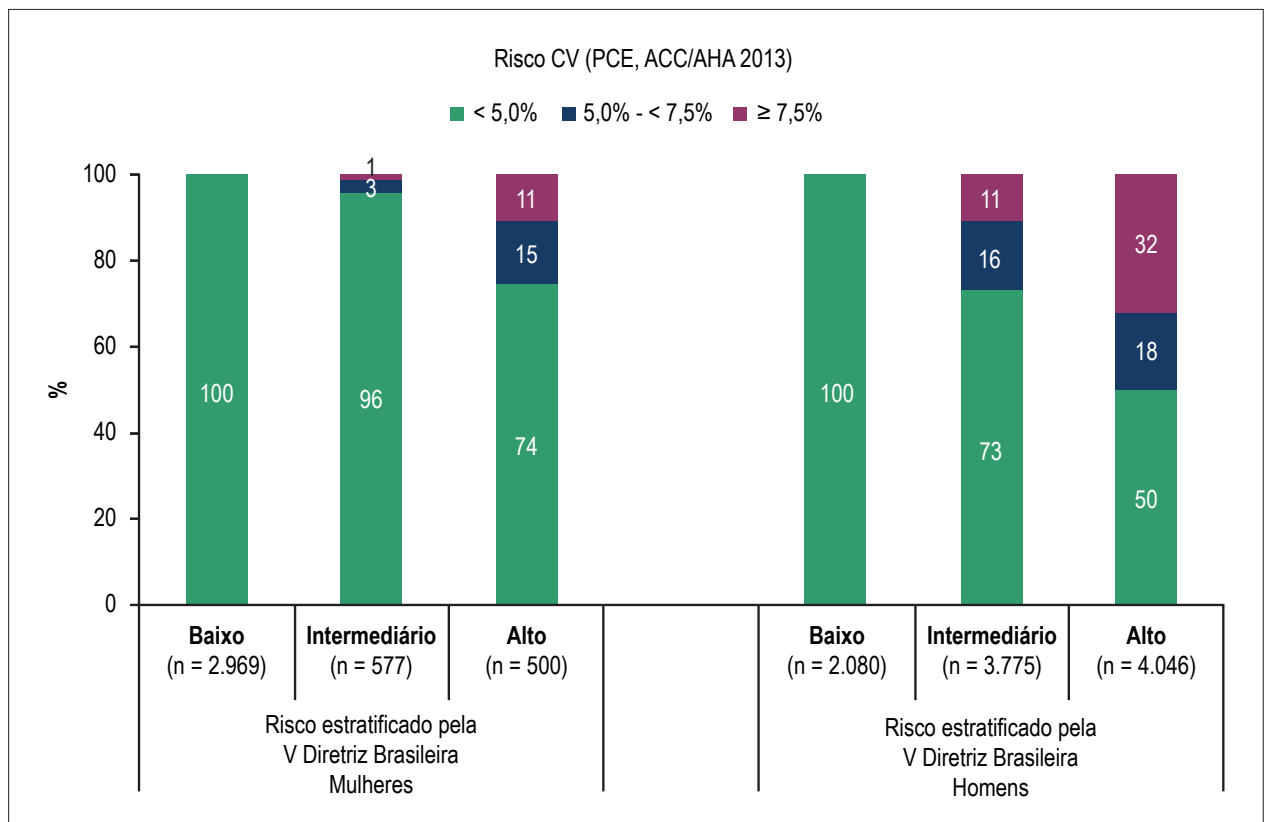


Figura 3 – Categorias de risco cardiovascular segundo as PCE (ACC/AHA 2013), de acordo com gênero e categoria de risco cardiovascular determinada pela V Diretriz Brasileira. CV: cardiovascular; PCE: pooled cohort equations.

Elegibilidade para estatina

A elegibilidade para estatina mostrou-se significativamente maior segundo os critérios BR-1 e BR-2, em relação aos critérios EUA-1 e EUA-2, tanto em mulheres, como em homens. Seriam candidatas à estatina 975 (24%), 705 (17%), 156 (4%) e 63 (2%) mulheres pelos critérios BR-1, BR-2, EUA-1 e EUA-2, respectivamente ($p < 0,01$). Os respectivos números para os homens foram 7.381 (75%), 5.704 (58%), 3.050 (31%) e 1.696 (17%, $p < 0,01$).

A maior proporção de mulheres elegíveis para estatinas segundo os critérios baseados na diretriz brasileira, em relação à norte-americana, foi observada em todas as faixas etárias analisadas e tanto naquelas consideradas de risco intermediário como nas de risco alto, segundo a V Diretriz Brasileira (Figuras 4 e 5). A proporção de candidatas à estatina foi 10 vezes maior segundo o critério BR-1, em relação ao EUA-1, nas mulheres com idade entre 50 e < 60 anos (Figura 4), 19 vezes maior naquelas classificadas como de risco intermediário pela V Diretriz Brasileira e 4 vezes maior nas de risco alto (Figura 5).

Nos homens, a maior taxa de elegibilidade para estatina segundo os critérios brasileiros também se fez presente tanto nos indivíduos de risco intermediário como nos de risco alto (Figura 5), ocorrendo naqueles com idade < 60 anos, porém não sendo observada no subgrupo com idade entre 60 e 75 anos (Figura 4). Em relação ao critério EUA-1, a elegibilidade para estatina segundo o critério BR-1 aumenta em 7 vezes nos homens com idade entre 40 e < 50 anos (Figura 4), triplica nos indivíduos de risco intermediário e dobra nos de risco alto (Figura 5).

Concordância e discordância entre os critérios de elegibilidade para estatina

Os critérios BR-1 e EUA-1 foram utilizados para avaliar a concordância e a discordância de elegibilidade para estatina com base nas diretrizes brasileira e norte-americana.

Entre as mulheres, houve concordância entre os critérios em não indicar estatina em 76% da população, enquanto que ambos os critérios considerariam estatina em apenas 4% dos casos.

Entre os homens, observou-se concordância entre os critérios em 54% dos casos, sendo que em 24% estatina não seria considerada por nenhum dos critérios, enquanto que 30% dos indivíduos seriam candidatos à estatina por ambos os critérios.

Oitenta e cinco por cento das mulheres e 60% dos homens elegíveis para estatina pelo critério BR-1 não seriam candidatos à estatina pelo critério EUA-1 (Figura 6). Por outro lado, quase a totalidade dos indivíduos considerados para uso de estatina pelo critério norte-americano também seria elegível pelo critério brasileiro (Figura 6). Os raros casos elegíveis para estatina segundo o critério EUA-1, porém não pelo critério BR-1, ocorreram principalmente nos indivíduos idosos (Figura 7).

Analisando subgrupos definidos por faixa etária, observou-se que a taxa de discordância entre os critérios BR-1 e EUA-1 aumenta com a idade nas mulheres, porém diminui nos homens (Figura 7). Enquanto que na grande maioria (88%) das mulheres entre 40 e < 50 anos houve concordância quanto a não indicar estatina, nos homens da

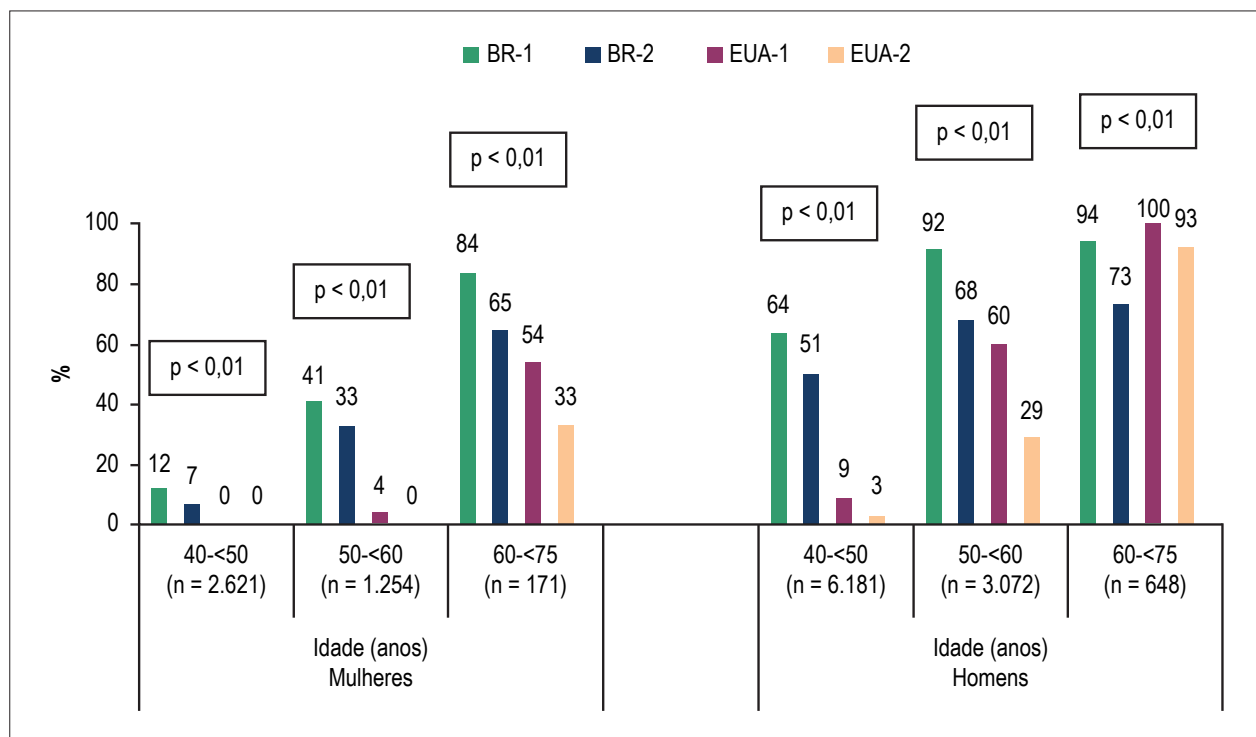


Figura 4 – Proporção de indivíduos elegíveis para estatina segundo diferentes critérios, de acordo com gênero e faixa etária.

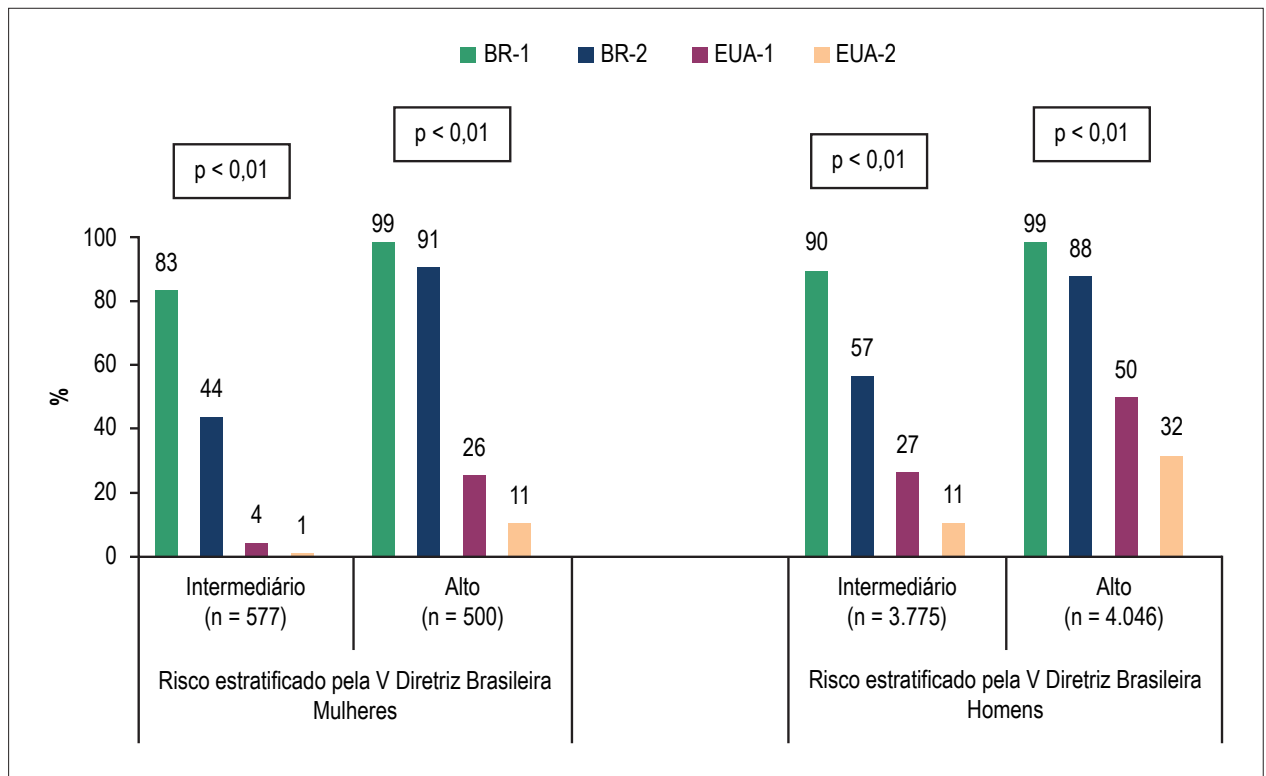


Figura 5 – Proporção de indivíduos elegíveis para estatina segundo diferentes critérios, de acordo com gênero e risco cardiovascular segundo a V Diretriz Brasileira.

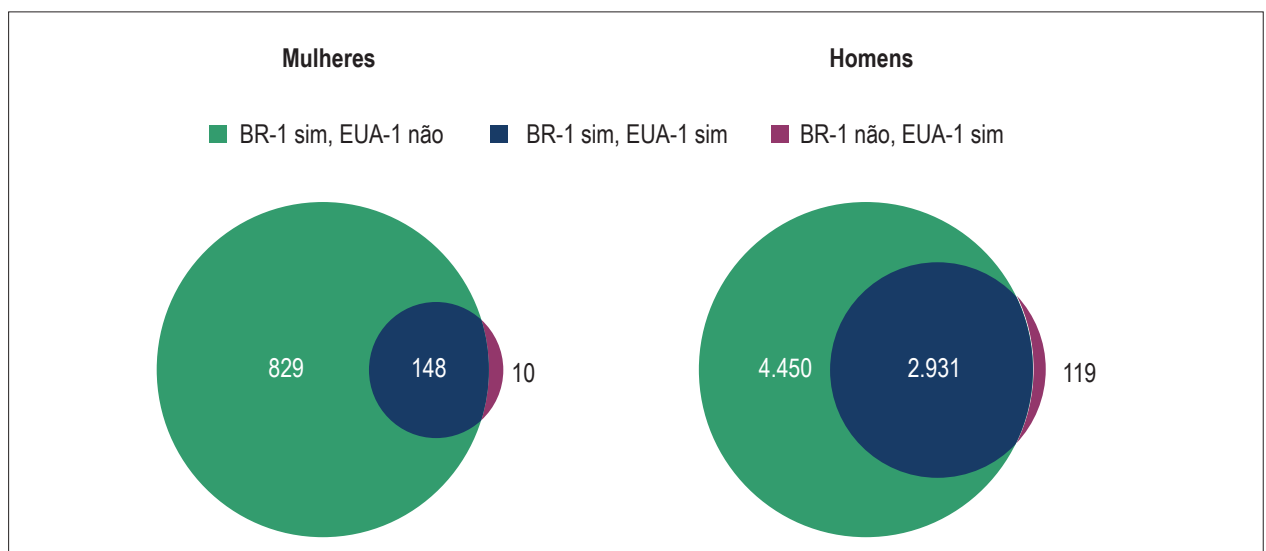


Figura 6 – Diagrama de Venn mostrando o número de indivíduos elegíveis ("sim") ou não-elegíveis ("não") para estatina com base nos critérios BR-1 e EUA-1, de acordo com gênero.

mesma faixa etária observou-se discordância entre os critérios em mais de 50% dos casos (Figura 7). Por outro lado, enquanto que nos homens de 60 a 75 anos os critérios concordaram em considerar estatina em 94% dos casos, nas mulheres da mesma faixa etária a discordância entre os critérios alcançou 40% dos casos (Figura 7).

Entre indivíduos classificados como de risco intermediário pela V Diretriz Brasileira e, em menor grau, de risco alto, a taxa de discordância entre os critérios BR-1 e EUA-1 foi alta, notando-se expressiva proporção de casos de elegibilidade para estatina pelo critério BR-1, porém não pelo critério EUA-1, principalmente entre as mulheres (Figura 7).

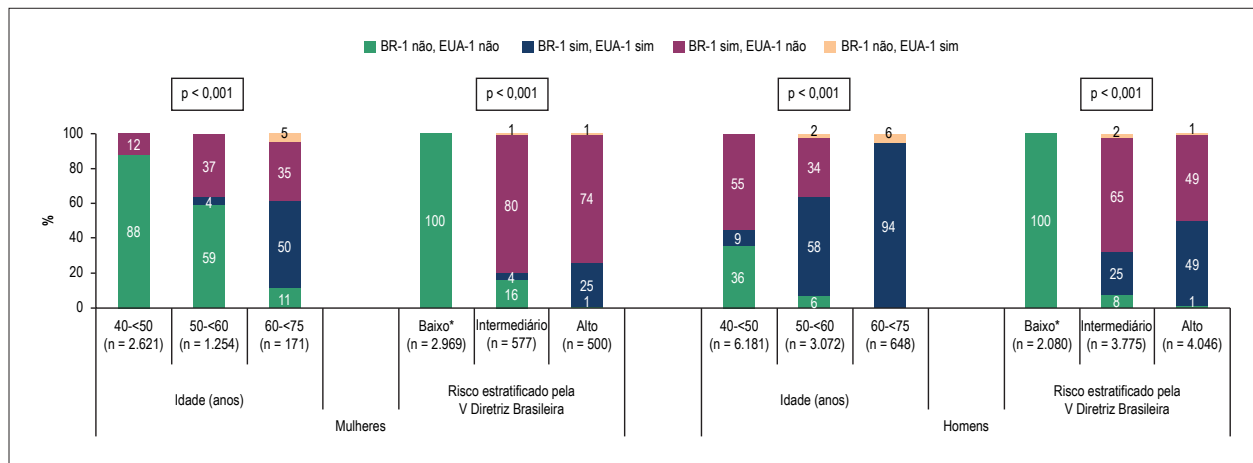


Figura 7 – Proporção de indivíduos elegíveis (“sim”) ou não elegíveis (“não”) para estatina com base nos critérios BR-1 e EUA-1, de acordo com gênero, faixa etária e risco cardiovascular segundo a V Diretriz Brasileira. * Indivíduos classificados como de risco baixo pela V Diretriz Brasileira foram considerados não elegíveis para estatina segundo o critério BR-1 (vide Métodos).

Discussão

No presente estudo, observamos uma grande discrepância entre a elegibilidade para estatina com base na V Diretriz Brasileira ou na diretriz norte-americana da ACC/AHA vigente desde 2013, sendo expressivamente maior o número de candidatos à estatina seguindo-se as recomendações brasileiras.

Nos indivíduos estratificados como de risco intermediário ou alto, de acordo com a V Diretriz Brasileira, é alta a proporção de casos elegíveis para estatina com base na diretriz brasileira, porém não pelo critério norte-americano, principalmente entre as mulheres. Essa constatação tem relação direta com o fato de a maioria dos indivíduos considerados de risco intermediário ou alto pela V Diretriz Brasileira apresentar risco calculado pelas PCE baixo. Naqueles classificados de risco alto pela diretriz brasileira, por exemplo, o risco médio em 10 anos pelas PCE foi < 5% nas mulheres e < 7% nos homens, enquanto que documentos norte-americanos consideram indivíduos de alto risco aqueles com risco $\geq 15\%$ ou $\geq 20\%$ em 10 anos.^{4,12}

Esse desalinhamento entre as estratificações de risco preconizadas pela V Diretriz Brasileira e pelas entidades norte-americanas, por sua vez, associa-se ao achado de que a maioria dos indivíduos classificados como de risco alto pela V Diretriz Brasileira apresenta escore de risco global de Framingham em níveis intermediários e é re-estratificada devido à presença de fator agravante, principalmente síndrome metabólica e elevação da PCRas.

É provável que a magnitude da reclassificação de risco observada neste estudo esteja superestimada em relação ao que ocorre na prática clínica. A dosagem de PCRas foi realizada como parte do protocolo de atendimento e esteve disponível em 96% dos participantes do estudo, proporção certamente maior do que no mundo real. Além disso, a PCRas foi dosada apenas uma vez. É possível que, dentre indivíduos reclassificados devido à elevação de PCRas, haja casos nos quais tal elevação não se repetiria, caso uma segunda dosagem fosse realizada, e casos nos quais o aumento de PCRas devia-se a condições inflamatórias

incipientes ou subclínicas, não diagnosticadas ou não relatadas pelo médico assistente.

A maior taxa de elegibilidade para estatina segundo critérios baseados na diretriz brasileira, em relação à diretriz norte-americana, também deve se relacionar a modificações instituídas na V Diretriz Brasileira,² em relação à precedente,¹³ que a tornaram particularmente “agressiva”: redução das metas de LDL-c, redução dos limiares para a categorização de riscos intermediário e alto (principalmente em mulheres) e a adoção do escore de risco global de Framingham no lugar do escore de risco para desfechos coronários “duros”. A diretriz canadense, por exemplo, que também preconiza uma estratificação de risco baseada no mesmo escore de risco global, embora modificado (dobra-se o risco na presença de histórico familiar de doença cardiovascular prematura), utiliza pontos de corte maiores que a V Diretriz Brasileira para a separação entre as categorias de risco: indivíduos de risco baixo são aqueles com escore < 10%, intermediário os com risco $\geq 10\%$ e < 20%, e alto os com risco $\geq 20\%$ em 10 anos, sem distinção entre homens e mulheres.⁶

Os nossos resultados contrastam com recente publicação que descreve um maior número de candidatos para estatina segundo a diretriz norte-americana, comparada à IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias,¹³ nos participantes do estudo ELSA-Brasil.¹⁴ As recomendações norte-americanas também mostraram elevar a elegibilidade para estatina em relação às diretrizes europeias,^{15,16} porém não em relação à diretriz canadense.¹⁷

O único subgrupo analisado neste estudo no qual foi alta a concordância entre os critérios brasileiros e norte-americanos foi o dos homens com idade entre 60 e 75 anos, onde a proporção de elegíveis para estatina foi bastante elevada, independentemente do critério utilizado. Outras análises também detectaram elevada taxa de consideração para estatina nos indivíduos idosos, ao aplicar a diretriz norte-americana.¹⁶ Além disso, é possível que o achado tenha relação com a possibilidade das PCE superestimarem o risco cardiovascular nos subgrupos de maior risco, como nos idosos, o que foi descrito em algumas coortes.^{18,19}

Uma maior proporção da população em uso de estatina significaria menor nível de LDL-c médio e maior benefício cardiovascular para a população, dada a relação incontestada entre esses dois fatores, mesmo em populações de menor risco cardiovascular.²⁰ Esse benefício, no entanto, seria proporcionado às custas de um custo maior, maior incidência de efeitos colaterais associados a estatina e, sobretudo, um maior número necessário para tratar (NNT) para a prevenção de um evento cardiovascular, o que alimenta discussões sobre o excesso de tratamento medicamentoso na população.²¹ Análises de custo-efetividade podem ajudar a melhor definir as vantagens de se seguir uma ou outra diretriz.

Limitações

Este estudo baseou-se em considerações teóricas que podem não refletir com exatidão o que ocorre no mundo real. Por exemplo, o estudo considerou não elegíveis para estatina aqueles estratificados como de risco cardiovascular baixo, segundo a V Diretriz Brasileira, sendo que uma parcela desses indivíduos poderia receber prescrição de medicamento na prática clínica. Por outro lado, o presente estudo não incluiu a recomendação da diretriz norte-americana de considerar o uso de estatina em indivíduos com risco cardiovascular calculado baixo, porém com algumas condições que sabidamente elevam o risco (exemplos: LDL-c \geq 160 mg/dL, histórico familiar de doença aterosclerótica cardiovascular prematura, elevação de PCRas e calcificação coronária significativa à tomografia computadorizada).³

Conclusões

Em indivíduos saudáveis, em prevenção primária, o manejo do colesterol plasmático com base na V Diretriz Brasileira de Dislipidemias ou na diretriz norte-americana do ACC/AHA de 2013 pode variar substancialmente. Naqueles classificados como de risco intermediário ou alto pela V Diretriz Brasileira, é alta a proporção de indivíduos elegíveis para estatina segundo critérios baseados na diretriz brasileira, mas não de acordo com critérios baseados no documento norte-americano. Esse achado associa-se ao fato de a maioria dos indivíduos de risco intermediário ou alto pela diretriz brasileira apresentar risco calculado pelas PCE baixo, bem como ao fato de a maioria dos indivíduos classificados como de risco alto o ser devido à presença de fator agravante.

Referências

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
2. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in

Os resultados podem colaborar para uma reflexão crítica das atuais diretrizes e para um contínuo aperfeiçoamento das recomendações. Além disso, para o médico assistencialista, os achados podem auxiliar no julgamento clínico e na tomada de decisões terapêuticas.

Agradecimentos

Os autores agradecem a contribuição inestimável de Nea Miwa Kashiwagi, Clariana Vitoria Ramos, do Núcleo de Apoio à Pesquisa Cardiovascular (NAPEC), do corpo clínico e da equipe multiprofissional do Serviço de Check Up do Hospital Israelita Albert Einstein.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Cesena FHY; Análise estatística: Cesena FHY, Bittencourt MS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Laurinavicius AG, Valente VA, Conceição RD, Bittencourt MS, Santos RD.

Potencial conflito de interesses

Dr. Fernando Henpin Yue Cesena recebeu honorários pela participação em estudo clínico patrocinado pela Sanofi. Dr. Antonio Gabriele Laurinavicius é empregado da Sanofi. Dr. Raul D. Santos recebe honorários pelas atividades de consultor e palestrante das empresas: Amgen, Astra Zeneca, Biolab, Boehringer Ingelheim, Cerenis, Genzyme, Eli-Lilly, Kowa, Akcea, Pfizer, Praxis, Sanofi Regeneron, Merck e Unilever. Os outros autores declaram não apresentar conflito de interesse.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(24):2812. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):3024-5.

4. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report. *J Clin Lipidol*. 2015;9(2):129-69.
5. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014;35(15):960-8.

6. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, Mcpherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):151-67.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
8. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-59. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):3026.
9. Katz M, Laurinavicius AG, Franco FG, Conceicao RD, Carvalho JA, Pesaro AE, et al. Calculated and perceived cardiovascular risk in asymptomatic subjects submitted to a routine medical evaluation: the perception gap. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(8):1076-82.
10. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
11. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
12. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(1):92-125.
13. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afíune Neto A, Souza AD, et al. [IV Brazilian Guideline for dyslipidemia and atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88 Suppl 1:2-19.
14. Bittencourt MS, Staniak HL, Pereira AC, Santos IS, Duncan BB, Santos RD, et al. Implications of the New US Cholesterol Guidelines in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Cardiol*. 2016;39(4):215-22.
15. Vaucher J, Marques-Vidal P, Preisig M, Waeber G, Vollenweider P. Population and economic impact of the 2013 ACC/AHA guidelines compared with European guidelines to prevent cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(15):958-9.
16. Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D, Greenland P, Graham IM, Steyerberg EW, et al. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a European cohort. *JAMA*. 2014;311(14):1416-23.
17. Hennessy DA, Bushnik T, Manuel DG, Anderson TJ. Comparing guidelines for statin treatment in Canada and the United States. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(7):pii: e001758.
18. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet*. 2013;382(9907):1762-5.
19. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, Goff DC, Howard G, Howard VJ, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *JAMA*. 2014;311(14):1406-15.
20. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
21. Morgan DJ, Brownlee S, Leppin AL, Kressin N, Dhruva SS, Levin L, et al. Setting a research agenda for medical overuse. *BMJ*. 2015;351:h4534.