Inflamação e doença cardiovascular

Prof Dr. Hermes Toros Xavier; Prof. Esp. Henrique Fortunato Dominguez Pita

Autor para correspondência: hermes.xavier@unisanta.br

Reconhecemos que a aterosclerose é uma doença inflamatória caracterizada por uma alteração da biologia vascular, fruto da exposição contínua e sustentada aos fatores de risco, especialmente aos níveis de LDL-C elevados, o que gera disfunção endotelial, estresse oxidativo e a liberação de diferentes mediadores inflamatórios no tecido vascular, perpetuando e ampliando o processo de reparação tecidual, em todos os estágios da progressão da placa aterosclerótica.

Vários estudos nos levaram a compreender melhor as distintas vias de atuação das estatinas e dos complexos mecanismos que levam a efeitos biológicos como atenuação da atividade inflamatória e trombogênica, e restauração da função endotelial. A análise dos resultados do estudo JUPITER, estabeleceu a premissa de que o binômio colesterol-inflamação (LDL-C e PCRas), potencialmente, pode configurar um duplo objetivo do tratamento. A expressiva redução de 44% na incidência de eventos CV e de aproximadamente 20% na mortalidade total, estendeu a terapia com estatinas para a prevenção primária e apontou para mudanças de paradigma na detecção, incorporando a inflamação como mais um objetivo de tratamento no espectro da doença CV[1-3].

O estudo CANTOS testou a hipótese inflamatória da aterotrombose, avaliando o impacto da adição do canakinumab, um anticorpo monoclonal contra IL-1beta, na recorrência de eventos CV em 10.061 pacientes de prevenção secundária e com terapia padrão otimizada. Para um seguimento médio de 3,7 anos, a ocorrência do desfecho primário composto de IAM, AVC ou morte CV, na comparação ao placebo, foi reduzida significativamente em 15% (HR 0,85 IC95% 0,76-0,96 p=0,007) e o desfecho secundário, adicionada hospitalização por angina instável com necessidade urgente de revascularização, a redução foi de 17% (HR 0,83 IC95% 0,73-0,95 p=0,0006). Canakinumab não reduziu os níveis lipídicos iniciais (LDL-C médio basal de 82 mg/dL)[4].

Mais recentemente, o estudo COLCOT investigou o efeito da ação anti-inflamatória da colchicina, em baixas doses (0,5mg via oral ao dia), versus placebo, em 4.745 pacientes com até 30 dias após IAM. No seguimento médio de 22,6 meses, o desfecho primário composto de morte CV, parada cardíaca reanimada, IAM, AVC ou hospitalização urgente por angina

necessitando de revascularização coronária ocorreu em 5,5% dos pacientes colchicina e em 7,1% do placebo (HR 0,77 IC 95%:0,61-0,96 p=0,02). Para os componentes individuais HR 0,84 (IC 95%:0,46-1,52) para morte CV; HR 0,83 (IC 95%:0,25-2,73) para parada cardíaca; HR 0,91 (IC 95%:0,68-1,21) para IAM; HR 0,26 (IC 95%:0,10-0,70) para AVC; e HR 0,50 (IC 95%:0,31-0,81) para hospitalização urgente por angina e revascularização coronária[5].

Em nova análise, recentemente apresentada no ESC-2020, os autores determinaram se o tempo para o inicio do tratamento pode influenciar os benefícios demonstrados com colchicina. Significativa redução no desfecho primário foi observada no grupo colchicina com inicio do tratamento <3 dias, comparado ao placebo (HR 0,52 IC 95%:0,32-0,84), em contraste com aqueles que o uso de colchicina foi iniciado entre 4 e 7 dias (HR 0,96 IC 95%:0,53-1,75) e com >8 dias (HR 0,82 IC 95%:0,61-1,11). Os benefícios do início precoce de colchicina também se demonstraram nos desfechos: hospitalização por angina levando à revascularização coronária (HR 0,35); total de revascularização coronária (HR 0,63); e no desfecho composto de morte CV, parada cardíaca reanimada, IAM ou AVC (HR 0,55); com p<0,05, para todos. Os autores concluíram, que pacientes infartados se beneficiam com o uso de baixa dose de colchicina, de inicio precoce, no hospital[6].

Dessa forma, é necessário manter-se o foco na literatura, uma vez que novos estudos explorando potenciais alvos-terapêuticos da inflamação na doença CV estão em andamento e poderão ser incorporados à prática clínica.

Referências bibliográficas:

1. Ridker P 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;DOI:10.1016/S0140-6736(09)60447-5.
2. Ridker P et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Eng J Med. 2008;359:2195-2207.
3. Ridker P 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;DOI:10.1016/S0140-6736(09)60447-5.
4. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). N Engl J Med 2017; DOI:10.1056/NEJMoa1707914.
5. Tardif JC et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. NEJM 2019; DOI: 10.1056/NEJMoa1912388.
6. Bouabdallaoui N et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine CV Outcomes Trial (COLCOT). Eur Heart Journal. 2020; DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa659.