

Quando e como prevenir importa?

Prof. Dr. Andrei C Sposito

No artigo de Hong e colegas (1), publicado nesta primeira edição, uma nova perspectiva da prevenção cardiovascular foi apresentada atualizando e organizando conceitos arrastados por décadas em nossas diretrizes e preleções. O que se propõe é uma visão atualizada com base nas seguintes considerações: (i) a doença aterosclerótica inicia-se ainda no período gestacional e evolui lentamente até a sua manifestação clínica; (ii) prevenir a doença aterosclerótica é mais eficaz que a fazer regredir; (iii) níveis metabólicos e pressóricos ideais para prevenção não são necessariamente apontáveis a partir de percentis de distribuições populacionais ou por pontos de corte para diagnóstico de doença; e por fim (iv) o tempo é fator determinante para a eficácia da terapia de prevenção.

Está amplamente estabelecido que a doença aterosclerótica se inicia muito precocemente e é determinada por alterações metabólicas leves a moderadas e assintomáticas (2,3). Casos especiais com fatores de risco hiperpronunciados por doenças monogênicas são conhecidos mas raros (4). Em geral, a doença começa com distúrbios leves e persistentes ao longo dos anos. A abordagem que os autores recomendam está baseada na prevenção primordial, quando se deve buscar a manutenção do estado de saúde para evitar o desenvolvimento dos fatores de risco; i.e., a mais precoce forma de prevenção. A maior evidência da magnitude do benefício para essa abordagem vem de 40 anos de experiência do projeto em North Karelia (5). Nele, uma prevenção primordial baseada na infância reduziu a mortalidade cardiovascular em 73%. Embora o benefício individual e social desta abordagem seja indiscutível quando “tempo zero” é considerado como ponto de partida, a amplitude e capilaridade das ações exigem uma colaboração global de sistemas como educação, saúde, meio ambiente. Reside nisto o enorme desafio da prevenção primordial, sistemas que se comuniquem e se organizem com uma lógica inteligente, mais eficaz e menos custosa. De fato quanto mais se avança nos níveis de prevenção, maior o custo, menor a eficácia e maior a morbimortalidade residual. Ao contrário da prevenção primordial, a prevenção primária tem início quando já há fatores de risco, a prevenção secundária, quando já há doença aterosclerótica e a prevenção terciária, quando já há consequências desta doença.

Uma segunda ponderação levantada pelos autores reflete um longo aprendizado com relação a pontos de

corte para definição de critérios nosológicos e metas terapêuticas. Os primeiros estudos observacionais utilizaram a base de distribuição populacional como forma de definir valores de referência. Consideravam-se anormais valores superiores aos percentis 90°, 95° ou 99° desta distribuição. Essa prática foi abandonada por um conjunto de argumentos, entre eles o viés relacionado à definição do estado de saúde na população estudada. É natural que a proporção de indivíduos com excesso de peso e níveis elevados de glicemia e colesterol seja maior em países culturalmente atrelados ao consumo calórico excessivo, arrastando valores inadequados em direção à mediana da população. O mesmo se dá para a influência da cultura da suplementação vitamínica na distribuição populacional dos níveis plasmáticos destas vitaminas. Por isso, valores de referência para colesterol plasmático, glicemia, índice de massa corporal e mais recentemente vitamina D plasmática (6) foram revistos ao se perceber que as populações de referência estavam enviesadas por questões culturais e sociais. Assim, buscaríamos como metas universais de saúde condições associadas ao estado não adequado de algumas populações.

Outro elemento que mudou a forma de definir esses valores índices foi a evolução para adiante da dualidade saúde/doença. Passamos a categorizar características não normais mas igualmente não doentes como pré-diabetes ou pré-hipertensão. Assim, valores metabólicos ou pressóricos desejáveis foram definidos em níveis bem inferiores aos pontos de corte além dos quais se observam manifestações clínicas. Por exemplo, definimos diabetes com HbA1c $\geq 6,5\%$, mas só consideramos normal HbA1c $< 5,7\%$. Aprendemos que o tempo de exposição ao fator de risco é um elemento fundamental na definição do impacto clínico a esse fator. Pequenas reduções do colesterol iniciadas precocemente têm um impacto ao longo da vida maior que reduções mais expressivas tardias (7).

Outra atualização relevante nos conceitos de prevenção, abordada nesta publicação, é a de que as metas terapêuticas devem obrigatoriamente se ajustar ao grau de evolução da doença. Níveis mais próximos do normal, seja glicemia ou pressão arterial, são mais adequados no início da doença e podem ser lesivos em fases mais avançadas da mesma (8,9). Entendemos que adaptações funcionais e estruturais que decorrem da evolução da doença impõem a mudança das metas terapêuticas. Em ter-

mos concretos, por exemplo, o risco de hipoglicemia grave que ocorre em fases avançadas do diabetes pode se associar ao risco de morte súbita e, por isso, metas glicêmicas menos arrojadas são preferíveis (1).

A revisão também nos chama atenção para o amadurecimento médico-científico com relação à maneira de intervirmos terapêuticamente nas fases precoces das doenças crônicas degenerativas. O pré-diabético tem um risco mais alto de eventos cardiovasculares que o não diabético, mas o tratamento hipoglicemiante não previne o risco cardiovascular nesse estágio da doença. O mesmo pode ser entendido para a pré-hipertensão. Portanto, compreendemos que a pequena elevação da pressão arterial ou glicemia nessa fase da doença representam só uma parcela da base fisiopatogênica que promoverá o aumento do risco cardiovascular. Até o presente, a adoção de um estilo de vida saudável continua sendo a única alternativa eficaz nessas condições pré-clínicas.

A relação entre o colesterol plasmático, particularmente aquele que representa as lipoproteínas aterogênicas (VLDL, LDL e IDL), e o risco cardiovascular tem-se demonstrado linear em consecutivas investigações ao

longo do tempo e entre as distintas demografias e condições clínicas. O controle do colesterol também demonstra essa relação linear (10,11). Como muito do que aprendemos desse potencial terapêutico foi revelado em estudos com estatinas, algumas diretrizes passaram a entender que as metas de colesterol não eram relevantes quando só dispúnhamos de dois regimes terapêuticos testados: dose moderada e dose alta de estatinas. Dois estudos mudaram essa tendência, levando-nos ao conceito tradicional das metas. O primeiro demonstrou que a redução do colesterol pela adição da ezetimiba é igualmente eficaz ao efeito do escalonamento da dose de estatina (12). Esse efeito é tanto maior quanto mais intensa a redução do LDL colesterol. O segundo estudo utilizou anticorpos monoclonais para a redução do colesterol e acrescentou a esse conceito a noção de que a redução linear do risco cardiovascular persiste, ocorrendo mesmo em reduções mais intensas com LDL colesterol em torno de 30 mg/dL (13). Quando buscar níveis tão reduzidos? Quando a doença já instalada não nos permite uma espera longa para que haja benefício, como seria o caso na prevenção primordial.

REFERÊNCIAS

1. Hong KN, Fuster V, Rosenson RS, Rosendorff C, Bhatt DL. How Low to Go With Glucose, Cholesterol, and Blood Pressure in Primary Prevention of CVD. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2171-2185.
2. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680-90.
3. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705-10.
4. Stitzel NO, MacRae CA. A clinical approach to inherited premature coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7:558-64.
5. Puska P. Successful prevention of non-communicable diseases: 25 year experiences with North Karelia Project in Finland. *Public Health Medicine* 2002;4:5-7.
6. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency - Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med* 2016;375:1817-1820.
7. Sharifi M, Rakhit RD, Humphries SE, Nair D. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2016;102:1003-8.
8. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP, Investigators PI-TT. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the Pravastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010;122:2142-51.
9. Group AS, Gerstein HC, Miller ME et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.
10. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L et al. 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;376:1670-81.
11. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J et al. 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;380:581-90.
12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.