

# COMPARAÇÃO ENTRE DOSES INTENSAS E MODERADAS DE ESTATINAS APÓS AVC ISQUÊMICO

Rogério Ames Martini<sup>1</sup>

## Resumo

O uso de estatinas na fase aguda do acidente vascular isquêmico e como profilaxia secundária parece ser benéfico devido aos efeitos pleiotrópicos do fármaco e pela sua redução do risco cardiovascular. A terapia de alta intensidade com estatinas, definida pela sua capacidade de reduzir os níveis de colesterol LDL em pelo menos 50% comparado aos valores basais é colocada como padrão ouro para os pacientes que apresentaram eventos isquêmicos em comparação com doses moderadas do medicamento. Contudo, meta análises recentes mostraram o crescente risco de eventos hemorrágicos cerebrais nos pacientes tratados com doses mais intensas da droga. O objetivo do presente estudo foi explorar os recentes avanços da literatura sobre o tema e comparar os riscos e benefícios associados a doses moderadas e intensas da terapia com estatinas. Para isso, foram utilizadas as plataformas UpToDate e PubMed, através dos seguintes descritores: statin and intensity and stroke, restringindo a somente artigos publicados na língua inglesa, a partir do ano de 2015. Também foi utilizado 01 livro de Clínica Médica selecionado em sua última versão. Os pacientes que apresentaram doença aterosclerótica cerebral ou já apresentaram eventos cardiovasculares prévios se beneficiaram de doses intensas de estatinas, apesar do risco aumentado de eventos hemorrágicos estar presente na maior parte dos estudos (número necessário para prejudicar 242). Por fim, para aqueles nos quais a etiologia é outra que não aterosclerótica ou que possuem nível de LDL inferior a 100 mg por decilitro a necessidade do uso de doses mais intensas é controversa e necessita de ponderação, logo, mais estudos dentro do tema são necessários.

**Palavras-chave:** Neurologia. Avc isquêmico. Estatina.

## Abstract

The use of statins in the acute phase of ischemic stroke and as secondary prophylaxis appears to be beneficial due to the pleiotropic effects of the drug and its reduction in cardiovascular risk. High-intensity statin therapy, defined by its ability to reduce LDL cholesterol levels by at least 50% compared to baseline values, is considered the gold standard for patients who have experienced ischemic events compared to moderate doses of the drug. However, recent meta-analyses have shown an increased risk of cerebral hemorrhagic events in patients treated with higher doses of the drug. The aim of the present study was to explore recent advances in the literature on the subject and compare the risks and benefits associated with moderate and higher doses of statin therapy. For this purpose, the UpToDate and PubMed platforms were used, using the following descriptors: statin and intensity and stroke, restricting the search to only articles published in English, from 2015 onwards. A selected Internal Medicine book in its latest version was also used. Patients with cerebral atherosclerotic disease or previous cardiovascular events benefited from high doses of statins, although the increased risk of bleeding events was present in most studies (number needed to harm 242). Finally, for those whose etiology is other than atherosclerosis or who have LDL levels below 100 mg per deciliter,

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de medicina Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC)



the need for higher doses is controversial and requires consideration, therefore, more studies on the subject are needed.

**Keywords:** Neurology. Ischemic stroke. Statin.

## Introdução

O risco de recorrência para um AVC isquêmico é de cerca de 13% após 10 anos, e, dentro dos fatores modificáveis para evitar tal acontecimento, os baixos níveis de lipoproteína de baixa intensidade (LDL-c) se mostraram imprescindíveis para a prevenção de um novo evento (Bach *et al.*, 2023). A presença de placas ateroscleróticas na circulação cerebral leva a ativação de macrófagos e liberação de citocinas inflamatórias que promovem um estado inflamatório crônico, o que leva a diminuição da produção de fatores protetores para o endotélio vascular, como o óxido nítrico, um potente vasodilatador (Rosenson, 2022).

Dessa maneira, o tratamento na fase aguda pós AVC isquêmico envolve uma série de componentes, entre estes, está o uso de estatinas. O ensaio SPARCL mostrou que o tratamento com 80 mg de atorvastatina reduziu o risco de recorrência do acidente vascular cerebral em comparação com o placebo. Do mesmo modo, as atuais diretrizes americanas recomendam estatinas de alta intensidade para pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico e níveis de LDL-C >100 mg/dL (>2,6 mmol/L), enquanto a European Stroke Organisation indica para todos os pacientes com o evento (Kleindorfer *et al.*, 2021; Dawson *et al.*, 2022).

Dito isso, não há consenso entre as diretrizes, de maneira que, na prática clínica, há menos que o paciente tenha alguma contra indicação ao uso de estatinas, este é iniciado o mais breve possível conforme tolerado, sendo considerado para todos os pacientes com um AVC isquêmico prévio (Fauci *et al.*, 2022, p. 3344). Parece plausível que os efeitos protetores das estatinas não sejam mediados apenas pela redução do colesterol, mas por propriedades pleiotrópicas (por exemplo, anti-aterotrombóticas, anti-inflamatórias). Contudo, estudos recentes têm mostrado associação entre a redução intensa dos níveis de LDL séricos e o risco crescente de AVC hemorrágico e o início de diabetes recente (Simpkins e Rost, 2023).

Evidências comparando estatinas de alta intensidade com estatinas de intensidade moderada após acidente vascular cerebral isquêmico são escassas, especialmente quando se levado em consideração estudos de acompanhamento a longo prazo desses pacientes. Não há dúvidas quanto a necessidade do uso de estatinas na literatura, porém, os níveis de agressividade em tal medida ainda são controversos, especialmente se levado em consideração artigos dos últimos anos e o perfil de paciente em que não há níveis elevados de LDL sérico e sujeitos a sofrerem maiores efeitos colaterais com a medicação (Fan *et al.*, 2024).

O objetivo do presente estudo será explorar de maneira eficaz os recentes avanços da literatura nesse tema, focando na meta de agressividade na redução dos níveis séricos de LDL na fase aguda do AVC isquêmico, além de como profilaxia secundária, com enfoque em evitar a transformação hemorrágica para esse perfil de paciente.

## Método

O presente trabalho foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica, que



consiste na revisão de literatura narrativa relacionada à temática abordada. Para isso, foi utilizado a plataforma UpToDate e a base de dados PubMed, utilizando os seguintes descritores: statin and intensity and stroke. Foram selecionados apenas artigos escritos em língua inglesa, devido ao número reduzido de artigos em português e outros idiomas sobre o tema, publicados a partir do ano de 2015. No total, foram selecionados para a revisão 11 artigos, os quais foram lidos em sua integralidade, sendo 02 artigos selecionados da plataforma UpToDate e 09 artigos da plataforma PubMed, além também de 01 livro de clínica médica selecionado em sua última versão, na língua inglesa. Foram excluídos do estudo artigos que não relacionavam eventos hemorrágicos com o uso de estatinas ou que não utilizavam as estatinas como profilaxia secundária para eventos isquêmicos e aqueles que não estavam amplamente disponíveis para acesso.

## Resultados

O estudo elaborado por Fan *et al.* (2024) comparou o uso de estatinas de alta e média intensidade em acidentes vasculares isquêmicos considerados leves, com National Institutes of Health Stroke Scale score  $\leq 5$ , com início do uso dentro das 24 horas da admissão e uso até cerca de 12 meses após o evento. A pesquisa foi realizada dentro de um hospital na China, levando em conta o perfil de paciente da etnia asiática, que são categorizados como sujeitos a sofrerem maiores efeitos colaterais ao uso de estatinas. Doses diárias de rosuvastatina de 20mg e atorvastatina de 40 a 80mg foram consideradas como terapia de alta intensidade. Já doses de 10 a 20mg de atorvastatina, 5 a 10mg de rosuvastatina, 20 a 40mg de sinvastatina, 2 a 4mg de pitavastatina e 40 a 80mg de pravastatina foram consideradas como média intensidade

Dito isso, para Fan *et al.* (2024) o uso de estatinas de alta intensidade não se mostrou benéfico em comparação com as de média potência, dentro do grupo de pacientes de etnia chinesa, com acidentes vasculares isquêmicos leves e de origem não cardiogênica, tendo apresentado níveis de recorrência de eventos isquêmicos praticamente idênticos. O risco de sangramento cerebral foi maior no grupo de pacientes que fizeram uso de terapia intensa. Em contraponto, nos enfermos que já tiveram um infarto prévio, a incidência de eventos cerebrais isquêmicos foi significativamente menor recebendo terapia hipolipemiante de alta potência em confronto com a terapia de dose reduzida (8.7% versus 12.5% em 12 meses).

O estudo conduzido por Amarenco *et al.* (2019) na França e Coreia do Sul com um total de 2860 pacientes que sofreram acidente vascular isquêmico nos últimos 3 meses ou ataque isquêmico transitório nos últimos 15 dias. Todos os pacientes haviam evidência de doença aterosclerótica cerebral e foram acompanhados por uma mediana de 3,5 anos. Seu objetivo foi comparar riscos e benefícios entre dois grupos, um com nível alvo de colesterol LDL de menos de 70 mg por decilitro e outro com uma faixa alvo de 90 a 110 mg por decilitro.

O grupo de alvo inferior da meta de LDL apresentou um número maior de hemorragias intracranianas em comparação com o grupo de alvo superior, ocorreu em 18 pacientes (1,3%) no primeiro e em 13 (0,9%) no segundo. Além disso, o grupo de alvo inferior, com meta de redução mais agressiva, apresentou menos eventos cardiovasculares importantes, sendo 17 mortes por causa cardiovascular no grupo com meta de LDL mais agressiva contra 24 mortes para o grupo com meta de LDL mais leve (Amarenco *et al.*, 2019).

Na metanálise de estudos clínicos randomizados elaborada por Lee *et al.* (2022), incluindo 20163 indivíduos com história de acidente vascular cerebral, a comparação



entre terapêuticas mais intensivas baseadas em estatinas com redução dos níveis de LDL-c foram associadas a um risco de 12% de acidente vascular cerebral recorrente e a um risco aumentado de 46% de acidente vascular cerebral hemorrágico em comparação com terapêuticas menos intensivas. O número necessário para prevenir um acidente cerebral em 4 anos foi de 90, enquanto o número necessário para prejudicar foi de 242 para acidente vascular hemorrágico. Além disso, as terapias mais intensivas foram associadas a um risco mais elevado de diabetes de início recente em comparação com as terapias mais brandas.

Os autores realizaram um teste de sensibilidade buscando restringir a análise para acidentes vasculares cerebrais isquêmicos como eventos de entrada, uma vez que não havia certeza se todos os estudos randomizados utilizavam apenas eventos isquêmicos como critério de entrada. A meta-análise comparou também o uso de outros agentes hipolipemiantes associados ao uso da estatina, relatando que o uso de evolocumab mais estatinas em comparação com placebo mais estatinas reduziu o nível de LDL-C em 52 mg/dL, ou 56%, mas não aumentou o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico entre pacientes com história de acidente vascular cerebral isquêmico (Lee *et al.*, 2022).

O estudo de coorte dinamarquês acompanhou 27.387 utilizadores de estatinas (48% de alta intensidade e 52% de intensidade moderada) após acidente vascular cerebral isquêmico com um tempo médio de 5,3 a 5,8 anos para iniciadores de intensidade moderada e de 2,2 a 2,5 anos para iniciadores de alta intensidade. Não houve associação clara entre a intensidade da estatina e a recorrência do acidente vascular cerebral. Em comparação com o início de estatinas de baixa ou moderada intensidade, o início de estatinas de alta intensidade foi associado a um risco aumentado do surgimento de diabetes (Bach *et al.*, 2023).

Comparando usuários de estatinas de alta intensidade com iniciadores de estatinas de intensidade moderada, os riscos ponderados a 5 anos foram de 12,8% versus 11,6% para a diabetes. Já para a recorrência isquêmica de acidente vascular cerebral foram de 8,2% versus 7,5%. O risco de hemorragia cerebral foi o mesmo de 0,9% em ambos os grupos. Chama a atenção o fato do número de mortalidades por outras causas que não cardiovasculares ser pronunciado no grupo que utilizou terapia de média potência em relação ao grupo controle que utilizou alta intensidade (Bach *et al.*, 2023)

Na pesquisa de coorte finlandesa realizada com 45 mil pacientes de hospitais nacionais diagnosticados com acidente vascular isquêmico entre janeiro de 2005 e junho de 2018 a dose intensa de estatinas foi associada a um risco reduzido de morte por todas as causas, menos mortes por origem cardiovascular dentro da maioria dos períodos estudados e níveis similares ou menores de eventos hemorrágicos intracerebrais em comparação com o grupo que utilizou doses medianas. Contudo, o autor deixa claro que como limitação o estudo apresenta incerteza sobre dados laboratoriais e de imagem, tendo o grupo com maior nível de LDL e risco cardiovascular provavelmente utilizado doses mais intensas do hipolipemiante (Kytö; Åivo; Ruuskanen, 2024)

O American College of Cardiology (ACC) em 2018 estabelece uma diretriz para o manejo do nível de colesterol circulante (Powders *et al.*, 2019). Neste artigo, os autores usam o termo doença aterosclerótica para indicar tratamento benéfico com doses intensas de estatinas. O grupo com cerca de 35 mil pacientes estudado já com uso intra-hospitalar de estatinas foi associado a menores níveis de mortalidade e melhor funcionalidade a longo prazo (OR 1.31%).



## Discussão

Para Fan *et al.* (2024), de maneira geral, pacientes com história de doença cardiovascular prévia, especialmente aqueles com fibrilação atrial, merecem uma estatina de alta potência. O fato do estudo focar em pacientes de etnia chinesa, que de acordo com o autor tendem a ter mais eventos hemorrágicos em virtude do uso de estatinas de alta potência, se torna uma fragilidade, tendo em foco outras etnias. Não é certo o porquê desses pacientes terem maiores chances de transformação hemorrágica, o que nos mostra a necessidade maior de investigação na área, incluindo a população ocidental.

O estudo dinamarquês de Bach *et al.* (2023) chega a conclusões importantes e algumas incertezas. Semelhante ao estudo SPARCL, o início de diabetes foi maior no grupo que utilizou doses de alta potência da medicação, o que nos mostra que se deve ter um certo cuidado ou acompanhamento de perto em pacientes com risco para a doença ou que já são diagnosticados, pensando em uma possível piora do quadro. A diabetes mellitus promove o dano endotelial através de um estado hiperglicêmico crônico, o que com certeza promove o aumento do risco cardiovascular desses pacientes. Por outro lado, os achados semelhantes de eventos hemorrágicos e até menor da recorrência de eventos isquêmicos em dose de média potência não são corroborados por outros estudos.

Parece haver uma relação clara entre a fisiopatologia e mecanismo de ação das estatinas e o risco aumentado de eventos hemorrágicos, e não com os níveis de LDL. Isso é o que nos mostra Lee *et al.* (2022), em sua meta-análise de ensaios clínicos, ao comparar níveis de LDL, associando outras classes de agentes hipolipemiantes. O aumento da disponibilidade de óxido nítrico promovido pelas estatinas pode levar à vasodilatação excessiva e à diminuição da resistência vascular, o que pode contribuir para a instabilidade hemodinâmica e aumentar o risco de hemorragias, soma-se a isso o fato desse perfil de paciente comumente utilizar fármacos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários.

Por fim, a relação entre os artigos de Amarenco *et al.* (2019), Kytö, Åivo e Ruuskanen (2024) e a diretriz publicada pela American Heart Association através de Powders *et al.* (2019) parece fazer sentido. O subgrupo que possui acidente vascular isquêmico de causa aterosclerótica parece se beneficiar quanto à profilaxia secundária em dose intensa. A investigação etiológica do acidente vascular isquêmico se torna fundamental para o desfecho de tratamento e profilaxia pós-evento. Dentro do subgrupo de pacientes com as demais classificações etiológicas de acordo com a classificação de TOAST, especialmente naqueles com causa relacionada à oclusão de pequenos vasos, por outras origens e de etiologia indeterminada a profilaxia ainda parece ser obscura.

## Conclusão

Parece claro que o uso de estatinas na profilaxia secundária do acidente vascular isquêmico não segue uma receita bem definida. De modo geral, os pacientes que apresentam evento isquêmico por etiologia aterosclerótica se beneficiam de uma dose de alta potência do fármaco e devem utilizar o mais breve possível conforme tolerado, já que melhora prognóstico e previne recorrência de eventos isquêmicos. Para aqueles com etiologia não aterosclerótica, o uso de doses moderadas parece ser benéfico de acordo com o perfil do paciente, exames laboratoriais e risco cardiovascular, devido aos efeitos pleiotrópicos das estatinas. O uso de doses intensas parece não favorecer em razão do risco elevado de transformação hemorrágica, porém, mais estudos são necessários para estabelecer qual o perfil adequado para o uso e o tempo necessário da terapia.



## Referências

AMARENCO, Pierre, *et al.* A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. **The New England Journal of Medicine**. v. 382, n. 1, 18 nov. 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910355>. Acesso em: 16 ago. 2024.

BACH, Frederikke, *et al.* High-intensity versus moderate-intensity statin treatment for patients with ischemic stroke: Nationwide cohort study. **European Stroke Journal**, v. 8, n. 4, 9 ago. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/23969873231193288>. Acesso em: 16 ago. 2024.

DAWSON, Jesse *et al.*. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. **European Stroke Journal**, 7 set 2022. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/23969873221100032>. Acesso em 19 ago 2024.

FAN, Hai Me, *et al.* Intensive Versus Moderate Statin-Based Therapies in Patients With Mild Ischemic Stroke: A Prospective Multicenter Cohort Study. **Journal of American Heart Association**, v. 13, n. 14, jul. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.035337>. Acesso em: 15 ago. 2024.

FAUCI, Anthony S. *et al.* **Harrison's principles of internal medicine**. 21. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2022. p. 3344.

HONG, Keun-Sik; LEE, Ji Sung. Statins in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. **Journal of Stroke**, v. 17, n. 3, 30 set. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.5853%2Fjos.2015.17.3.282>. Acesso em 18 ago. 2024.

KLEINDORFER, Dawn O *et al.*. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From The American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 52, n.7, jul. 2021. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000375>. Acesso em 19 ago 2024.

KYTÖ, Ville; ÅIVO, Julia; RUUSKANEN, Jori O. Intensity of statin therapy after ischaemic stroke and long-term outcomes: a nationwide cohort study. **Stroke and Vascular Neurology**, 14 jun 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/svn-2024-003230>. Acesso em: 17 ago. 2024.

LEE, Meng, *et al.* Association Between Intensity of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction With Statin-Based Therapies and Secondary Stroke Prevention: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. **JAMA Neurology**, v. 79, n. 4, p. 349-358, 21 fev 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1001%2Fjamaneurol.2021.5578>. Acesso em: 16 ago. 2024.

POWDERS, William J, *et al.* Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 50, n. 12, out. 2019.



Disponível em: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>. Acesso em: 18 ago. 2024.

ROSENSON, Robert S. Mechanisms of benefit of lipid-lowering drugs in patients with coronary heart disease. **UpToDate**, 10 mai. 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-benefit-of-lipid-lowering-drugs-in-patients-with-coronary-heart-disease>. Acesso em: 15 ago. 2024.

SIMPKINS, Alexis N.; ROST, Natalia S. Overview of secondary prevention of ischemic stroke. **UpToDate**, jan. 2023. Disponível em: [uptodate.com/contents/overview-of-secondary-prevention-of-ischemic-stroke](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-secondary-prevention-of-ischemic-stroke). Acesso em: 15 ago. 2024.

