Uso Racional de Estatinas na Prevenção de Cardiopatia Isquêmica

Nº 07

Lenita Wannmacher* e Andry Fiterman Costa**

INTRODUÇÃO

Cardiopatia isquêmica é doença crônica de origem multifatorial, tendo como causa predominante a aterosclerose coronariana, associada ou não à trombose. Os fatores predisponentes dessa condição são hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, insuficiência cardíaca, consumo de cigarro, obesidade e hiperlipidemia. Manifesta-se sob variadas formas (angina de peito estável, angina instável e infarto do miocárdio) em indivíduos adultos, usualmente a partir dos 40 anos[1].

Cardiopatia isquêmica permanece como importante causa de morte, embora esta tenha declinado à metade nos Estados Unidos, de 1980 a 2000. Tal queda tem sido atribuída ao controle dos fatores de risco, verificando-se que a *prevenção primária* (procedimentos com intuito de evitar a ocorrência em indivíduos livres da doença) e a *prevenção secundária* (procedimentos que visam evitar a recorrência dessas síndromes e morte por cardiopatia isquêmica) contribuíram para menor mortalidade em 251.170 (79%) indivíduos assintomáticos e 64.930 (21%) pacientes com cardiopatia isquêmica, respectivamente[2].

No Brasil, em 2005, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 24% dos óbitos. Indicadores nacionais demonstraram que mortalidade e incidência de doença arterial coronariana encontravam-se estáveis na última década, mas com distribuição distinta entre as diferentes regiões do país: algumas com redução semelhante à observada nos Estados Unidos e outras em franca ascensão[3].

A intervenção sobre a história natural da cardiopatia isquêmica pode ser feita em três níveis. Primeiramente, é possível fazer prevenção primária com medidas não medicamentosas ou fármacos. Em segundo lugar, tratam-se as manifestações clínicas da doença arterial coronariana com medicamentos ou procedimentos (tratamento cirúrgico ou angioplastia). Posteriormente a uma manifestação clínica tratada e controlada, faz-se prevenção secundária para evitar novos eventos[1].

Considerando ser cardiopatia isquêmica uma das doenças que mais mata no mundo e existirem intervenções que comprovadamente reduzem mortalidade e outros desfechos primordiais, qualquer medida que objetive substituir as existentes deve, ao menos, demonstrar-se igual a elas.

***Lenita Wannmacher**
Professora de Farmacologia inativa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e da Universidade de Passo Fundo, RS. Mestra em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Consultora em Farmacologia do Núcleo de Assistência Farmacêutica da Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ, Rio de Janeiro. Membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde, Genebra.

****Andry Fiterman Costa**
Médico formado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Especialista em Medicina Interna pela Santa Casa de Porto Alegre Mestre em Cardiologia e Doutorando em Cardiologia pela UFRGS pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA – PAPEL DAS ESTATINAS

A cardiopatia isquêmica pode cursar com longo período assintomático ou de forma subclínica. Assim, as medidas atuais de prevenção primária são direcionadas para o risco basal estimado de eventos cardiovasculares em médio e longo prazos. Fazem-se estimativas de risco para eventos em dez anos, estabelecendo escores que orientam a decisão de instituir medidas de prevenção em indivíduos assintomáticos, principalmente quando se trata de prescrição medicamentosa[1].

A eficácia da prevenção primária ficou bem clara no estudo norte-americano previamente citado, no qual a redução de mortalidade em pessoas assintomáticas foi atribuída à cessação do tabagismo (46.315 menos mortes), controle da pressão arterial sistólica (97.555 menos mortes) e queda da colesterolemia (107.300 menos mortes). Estatinas, medicamentos utilizados em hiperlipidemia, contribuíram para aproximadamente 16.580 menos mortes, isto é, 1/6 da redução de mortalidade atribuída ao controle dos lipídeos[2].

A prevenção primária requer avaliação de risco global (Quadro 1) para identificar indivíduos com probabilidade de ter aterosclerose acelerada e aqueles com provável aterosclerose sob risco de desenvolver eventos isquêmicos agudos. A coexistência de vários fatores atua de modo multiplicativo[4].

Quadro 1 – Avaliação do risco global para doença coronariana[1]

FATORES DE RISCO
Idade: Homens ≥ 45 anos; Mulheres ≥ 55 anos
História familiar Infarto do miocárdio ou morte súbita em pai ou familiar de primeiro grau de sexo masculino com menos de 55 anos Infarto do miocárdio ou morte súbita em mãe ou familiar de primeiro grau de sexo feminino com menos de 65 anos
Tabagismo atual
Hipertensão arterial sistêmica: PA ≥ 140/90 mmHg; Paciente em uso de medicamento anti-hipertensivo HDL - colesterol baixo (< 40 mg/dl) Dieta não saudável Obesidade Sedentarismo
FATOR DE PROTEÇÃO HDL - colesterol alto (≥ 60 mg/dl)

Na dependência dos fatores de risco apresentados, usam-se intervenções não farmacológicas ou medicamentosas na prevenção de morbimortalidade relacionada à aterosclerose coronariana. A prescrição de medicamentos deve sempre ser coadjuvada pelas medidas não medicamentosas[5].

A mais intensa intervenção preventiva deve ser dirigida a indivíduos com maior risco, pois daí deriva o maior benefício. Isso significa priorizar aqueles com risco anual

superior a 2–3% de eventos, estimado pelo clássico escore Framinghan[6].

No entanto, para alguns autores, o escore Framinghan superestima a população de alto risco em 18,3% e os candidatos a usar terapia hipolipemiante em 31%[7].

Para controle de hiperlipidemia (colesterol total, lipoproteína de baixa densidade – LDL, lipoproteína de muito baixa densidade – VLDL e triglicerídeos), um dos fatores de risco para cardiopatia isquêmica, usam-se medidas não medicamentosas e medicamentosas. A decisão sobre a correta opção pode ser auxiliada pela estimativa de risco em dez anos (Quadro 2).

Quadro 2 – Prevenção primária de dislipidemia (Adaptado de Polanczyk e col.[1])

Risco em 10 anos para DAC	Terapia indicada
>30% ao ano (diabetes e colesterol >320mg/dl)	Dieta + estatina
20–30 %	Dieta pobre em colesterol Estatina se adultos >40 anos e LDL ≥120mg/dl
10–19%	Dieta pobre em colesterol e mudança de estilo de vida Estatina se adultos > 40 anos e LDL ≥ 160mg/dl
<10%	Dieta pobre em colesterol e mudança de estilo de vida Estatina se adultos > 40 anos e LDL ≥ 190mg/dl

Em adultos sem doença cardiovascular, a avaliação do perfil lipídico deve ser feita a cada cinco anos, mediante dosagem sérica de colesterol total, HDL-colesterol (fator protetor) e triglicerídeos. A determinação do LDL-colesterol é feita pela fórmula: Colesterol total – HDL-colesterol – triglicerídeos/5. Essa fórmula pode ser utilizada para pacientes com níveis de triglicerídeos inferiores a 400mg/dl, pois acima desses níveis a estimativa é pouco precisa. Nesse caso, prefere-se a avaliação do colesterol não HDL (colesterol total – HDL-colesterol).

Os níveis de LDL-colesterol que indicam abordagem terapêutica dependem do perfil de risco dos indivíduos. Após os resultados de ensaios que avaliaram o chamado controle estrito, os valores de LDL-colesterol passaram a ser 100mg/dl e 70mg/dl para pacientes de moderado e muito alto risco, respectivamente[8]. Quando se considera o colesterol não HDL, as metas consideradas são 30mg/dl mais elevadas, ou seja, 130mg/dl e 100mg/dl, respectivamente, para risco moderado a alto e muito alto.

Meta-análise de 11 estudos mais atuais demonstrou não haver relação entre níveis basais de LDL-colesterol e redução de mortalidade de todas as causas (P =0,97) quando estatinas foram usadas em pacientes sem doença prévia, mas com alto risco. Redução

absoluta ($P = 0,62$) ou relativa ($P = 0,46$) de LDL-colesterol também não se associou com benefício de estatinas sobre mortalidade. Mais do que dosagens de colesterol, tem sido levado em conta o perfil de risco dos indivíduos[9].

Dieta e mudança de estilo de vida

São medidas recomendadas particularmente para indivíduos com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m^2) e obesidade abdominal (circunferência de cintura ≥ 102cm para homens e ≥ 88cm para mulheres). Nos Estados Unidos, entre 1999 e 2008, obesidade e obesidade abdominal aumentaram em homens, e obesidade abdominal aumentou em mulheres. A tendência a aumento de peso é global, incluindo as crianças[10].

Em crianças e adolescentes, revisão sistemática de 22 estudos detectou significativo espessamento da camada média-intimal da artéria carótida associado à obesidade em comparação a grupo-controle, o que pode predizer futuros riscos para doença cardiovascular[11].

Por essas razões, dieta saudável é recomendada com vista à redução de obesidade como fator de risco cardiovascular. A dieta deve ser corroborada por atividade física regular, na luta contra o sedentarismo.

Dietas pobres em colesterol são indicadas por seis meses antes de tratamento medicamentoso em indivíduos com um fator de risco e por três meses quando há dois fatores de risco[4].

Houve muita expectativa de que a suplementação do ácido graxo ômega-3 (proveniente de óleo de peixe e plantas) na dieta fosse benéfica na prevenção de eventos isquêmicos coronarianos. Revisão Cochrane de 48 ensaios clínicos (36.913 participantes) e 41 estudos de coorte demonstrou ausência de benefício em redução de morte total, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral[12].

Estatinas

Estatinas regulam a velocidade de síntese do colesterol, reduzindo seus níveis em maior proporção que os dos demais lipídeos. Possivelmente, além do efeito hipocolesterolemiante, tenham ações anti-inflamatórias (demonstradas por redução de concentrações séricas de proteína C reativa) e redutora de pressão arterial. Existem diversas estatinas testadas e comercializadas para uso em prevenção cardiovascular. Na Rename 2010, a estatina escolhida foi sinvastatina em comprimidos de 10mg, 20mg e 40mg[13].

Meta-análise de 75 estudos fez comparações diretas entre diferentes estatinas. Doses diárias de atorvastatina 10mg, fluvastatina 80mg, lovastatina 40–80 mg e sinvastatina 20mg podem reduzir LDL-colesterol em 30–40%, e fluvastatina 40mg, lovastatina 10–20mg, pravastatina 20–40mg e sinvastatina 10mg o fazem em proporção de 20–30%. As únicas estatinas que reduziram LDL-colesterol em mais de 40% foram rosuvastatina e atorvastatina em dose diária igual ou superior a 20mg. A meta-análise indicou diferença estatisticamente significante, mas clinicamente pouco relevante (<7%), entre estatinas com relação ao efeito hipocolesterolemiante. Comparações em prevenção de doença arterial coronariana e segurança dos fármacos não foram feitas por haver insuficiência de dados. Logo, em doses equivalentes, as estatinas são terapeuticamente equivalentes na redução de LDL-colesterol[14].

Meta-análise de 19 estudos de prevenção primária (n=63.899) verificou que pessoas tratadas com estatinas (lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina) tiveram risco relativo de

0,93 (IC95%: 0,87–0,99; *P*=0,03) para mortalidade de todas as causas. Dados agrupados de 18 estudos (n=59.469) mostraram risco relativo de 0,89 (0,81–0,98; *P*=0,01) para morte cardiovascular. Dados de 17 estudos mostraram risco relativo de 0,85 (0,7–0,95; *P*=0,004) para eventos vasculares maiores e de 0,77 (0,63–0,95; *P*=0,01) para infarto do miocárdio[15].

Meta-análise de dez ensaios clínicos randomizados (n= 70.388 pessoas sem doença cardiovascular estabelecida, mas com risco cardiovascular) com seguimento de 4,1 anos mostrou que o tratamento com estatinas reduziu significativamente o risco de mortalidade de todas as causas (OR= 0,88; IC95%: 0,81–0,96), eventos coronarianos maiores (OR= 0,70; 0,61–0,81) e eventos cerebrovasculares maiores (OR= 0,81; 0,71–0,93)[16].

Meta-análise de seis estudos de prevenção primária realizados em mulheres mostrou redução do risco de morte por todas as causas de 0,90 (IC95%: 0,60–1,35; *P*=0,61) e de evento coronariano de 0,78 (IC95%: 0,64–0,96; *P*=0,02). Em mulheres moderadamente hiperlipidêmicas, o uso de estatinas foi benéfico em prevenir doença arterial coronariana, mas não modificou a mortalidade em geral[17].

Outra meta-análise de oito estudos que investigaram o benefício de estatinas em prevenção primária cardiovascular durante 3,9 anos em homens (30.194) e mulheres (19.052) não evidenciou redução de risco na mortalidade total em ambos os gêneros. Houve redução significativa no risco de eventos coronarianos em homens (RR=0,59; IC95%: 0,48–0,74; *P* = 0,0001), mas não em mulheres (RR=0,89; 0,79–1,00; *P* = 0,05)[18].

Ainda, meta-análise de ensaios clínicos (n= 266.973) que compararam tratamentos hipocolesterolemiantes *versus* controles em relação ao risco total de acidente vascular encefálico detectou razão de chance de 0,85 (IC95%: 0,78–0,92; *P* < 0,001) com uso de estatinas. O benefício de outras intervenções foi menor e não estatisticamente significativo (dieta: OR= 0,92; fibratos: OR= 0,98 e outros tratamentos: OR= 0,81). Houve associação significativa entre redução percentual de LDL-colesterol e de acidentes vasculares encefálicos (*P* = 0,0017). Cada 1% de redução de colesterol total predisse redução de risco relativo de 0,8% em acidente vascular encefálico[19].

Há um único ensaio clínico randomizado de prevenção primária em pacientes de risco intermediário (estimativa de eventos cardiovasculares de 10% a 20% em 10 anos, pelo escore de Framingham) que avaliou desfechos primordiais com rosuvastatina. Incluiu homens acima de 50 anos e mulheres acima de 60 anos, sem história de eventos cardiovasculares e sem diagnóstico de diabetes melito, com níveis de LDL-colesterol abaixo de 130mg/dl e de proteína C reativa altamente sensível igual ou acima de 2mg/l. A intervenção, comparada a placebo, reduziu significativamente desfechos cardiovasculares maiores e mortalidade total em indivíduos sem doença arterial coronariana prévia e com níveis normais ou baixos de colesterol[20].

Entretanto, esse estudo deu margem a grande controvérsia, sendo desacreditado por alguns autores devido a finalização precoce, não definição explícita *a priori* de critérios, incidência de eventos muito aquém da esperada, grande potencial de conflitos de interesses, entre outros problemas metodológicos[21,22].

Em relação à prevenção primária de doença coronariana, outro tópico entra em discussão: o uso de estatinas em diabéticos de tipo 2 sem elevação dos níveis de colesterol. O *American College of Physicians* recomenda o uso de moderadas doses de estatinas em diabéticos acima de 55 anos ou nos mais jovens com outro fator de risco para cardiopatia isquêmica[23]. Baseou-se em meta-análise de seis ensaios clínicos de prevenção primária em que medicamentos hipolipemiantes reduziram os riscos de eventos cardiovasculares em diabéticos de tipo 2 (RR= 0,78; IC95%: 0,67–0,89; redução de risco absoluto: 0,03; IC95%: 0,01–0,04 em 4,3 anos de tratamento; NNT = 34–35 pacientes)[24].

Outra meta-análise de 12 estudos mostrou eficácia significativa de estatinas em reduzir risco cardiovascular em indivíduos não diabéticos e diabéticos, sendo os últimos os que mais se beneficiam. Em prevenção primária, a redução de eventos coronários maiores foi de 21% (IC95%: 11%–30%; $P < 0,001$) em diabéticos e 23% (12%–33%; $P = 0,0003$) em não diabéticos.[25]

A decisão sobre prevenção primária de eventos cardiovasculares com medicamentos leva em conta a questão de fazer intervenções com potencial de risco e determinado custo econômico em pessoas sadias. Isso só se justifica quando há indicação clínica bem precisa, com evidência de benefício clínico incontestável, razoável segurança e custo suportável pelo indivíduo e a comunidade. Na Bélgica, 8% da despesa total com medicamentos correspondiam ao uso de estatinas. Para analisar esse gasto, foram identificadas 11 avaliações econômicas. Nove estudos compararam estatinas a não tratamento, e os resultados foram muito heterogêneos. Quando cessação do tabagismo e uso de baixa dose de ácido acetilsalicílico foram incluídos na análise, a terapia com estatinas tornou-se menos custo-efetiva. A prescrição da estatina de menor preço ainda determinou um incremento de custo em homens com 60 anos, em comparação a baixa dose de ácido acetilsalicílico, o que também ocorreu em homens com risco moderado e 50 anos de idade. Baixa dose de ácido acetilsalicílico foi mais custo-efetiva do que a cessação do tabagismo. Do ponto de vista econômico, a prevenção com baixa dose de ácido acetilsalicílico foi a intervenção mais custo-efetiva para a prevenção primária, e parar de fumar, a estratégia dominante, deveria ser sempre encorajada[26].

Estudo farmacoeconômico norte-americano de custo-efetividade avaliou o impacto do uso de estatinas na população entre 35 e 85 anos de idade para prevenção primária de doença cardiovascular segundo diretrizes. O atendimento pleno dessas teria requerido começar a terapia com estatina (9,7 milhões) ou intensificá-la (1,4 milhão) em 11,1 milhões de adultos para evitar 20.000 infartos do miocárdio e 10.000 mortes cardiovasculares por ano, a um custo anual de 3,6 bilhões de dólares (42.000 dólares/QALY) se a estatina custasse 2,11 dólares por unidade. Com estatina de alto custo, o atendimento às diretrizes não seria custo-efetivo. Com custo menor do que 0,10 dólares por unidade, tratar todas as pessoas que tivessem níveis de LDL-colesterol > 130mg/dl seria custo-efetivo. Dependendo do custo das estatinas e da possibilidade de custear esse tratamento pelo sistema de saúde, estratégias alternativas devem ser preferidas[27].

Nos Estados Unidos, avaliou-se a custo-efetividade de sinvastatina genérica 40mg/dia com base em ensaio clínico randomizado realizado em

20.536 adultos com diferentes níveis de risco cardiovascular. Em seguimento médio de cinco anos, o uso de sinvastatina reduziu os custos estimados com hospitalizações por eventos vasculares em aproximadamente 20% (CI95%: 15–24) em diferentes subcategorias dos participantes. Ao custo diário de um dólar por 40mg da sinvastatina genérica, a estimativa de custo para prevenir uma morte vascular por período de cinco anos variou de 1.300 dólares pelo mesmo tempo entre participantes com 42% de risco de evento vascular a 216.500 dólares entre aqueles com 12% de risco. O custo foi menor nos pacientes com 40 a 49 anos e risco de 42% em comparação ao verificado em pessoas com 70 anos ou mais e risco de 12% em 5 anos. Assim, o tratamento com sinvastatina parece custo-efetivo, sofrendo variações com nível de risco e idade[28].

Deve-se tomar cuidado na transposição dos resultados de estudos de custo-efetividade de outras culturas, pois não somente os custos diretos podem ser diferentes, mas também os indiretos, os intangíveis e as preferências sociais que são levadas em conta em estudos nos quais a qualidade de vida é envolvida. Estudo brasileiro de custo-efetividade encontra-se em andamento para tentar colaborar na análise econômica do uso preventivo de estatinas.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA – PAPEL DAS ESTATINAS

Aproximadamente 10% dos sobreviventes de infarto do miocárdio morrem dentro do primeiro ano de seguimento. Após essa fase, a mortalidade é de 2% a 5% ao ano. Proporção adicional apresenta novo infarto ou outras manifestações de cardiopatia isquêmica, algumas vezes de caráter súbito. A frequência dessas complicações e a falta de sinais prodrômicos em muitos pacientes reforçam a importância do emprego de medicamentos ou outros procedimentos com intuito de preveni-las, mesmo em pacientes assintomáticos. Têm maior probabilidade de ocorrência de novo evento isquêmico os que apresentam disfunção ventricular (detectada clinicamente ou por métodos complementares), angina pós-infarto, evidência de isquemia no teste de esforço, lesões nos três vasos coronarianos ou no tronco da coronária esquerda e arritmias ventriculares no fim da fase aguda[1].

Em prevenção secundária, três intervenções são primordiais: abandono do tabagismo, redução do LDL-colesterol e controle de hipertensão arterial.

Medidas não medicamentosas

Em prevenção secundária de cardiopatia isquêmica, dentre as medidas não medicamentosas, destaca-se o abandono do tabagismo que pode reduzir em até 50% a incidência de novo infarto. Exercícios dinâmicos (caminhar, correr e nadar) aumentam a capacidade funcional, proporcionam sensação de bem-estar e ajudam a combater a depressão que acomete alguns pacientes após o infarto[29].

Na prevenção secundária, também cabem as orientações dietéticas discutidas previamente.

Estatinas

Nos últimos 15 anos, 17 grandes ensaios clínicos e controlados evidenciaram que estatinas diminuem LDL-colesterol e previnem eventos cardiovasculares e morte em pacientes com doença coronariana e alto risco para eventos ateroescleróticos.

Meta-análise de sete ensaios clínicos randomizados e controlados (29.395 pacientes) comparou diferentes intensidades da terapia com estatinas. Comparativamente a regimes menos intensivos, os mais intensivos reduziram mais os níveis de LDL-colesterol e os riscos de infarto do miocárdio e de acidente vascular encefálico. No entanto, não houve maior redução em mortalidade cardiovascular. Comparativamente aos regimes de menor intensidade, os mais intensos associaram-se a aumento na suspensão de tratamento (2,5%), elevação de aminotransferases (1%) e miopatia (0,5%). As baixas proporções expressam a boa tolerabilidade das estatinas e seu favorável perfil de efeitos adversos[30].

Acredita-se que a maioria dos pacientes possa ser manejada com doses moderadas de estatinas, reservando-se doses altas para aqueles com maior risco para a ocorrência de eventos[1].

Meta-análise mostrou que estatinas comparativamente a placebo reduziram colesterol total em torno de 1,54 mmol/l (59,6mg/dl) e 1,37 mmol/l (53mg/dl) em estudos de prevenção secundária e primária, respectivamente. Tal redução traduziu-se em redução de risco cardiovascular na ordem de 18% por mmol (38,6mg/dl) (RR=0,82; CI95%: 0,72–0,93) nos ensaios de prevenção secundária. No estudo de coorte incluído, o uso de estatina reduziu o colesterol total em cerca de 0,98 mmol/l (38,6mg/dl) em comparação a não uso, o qual se associou a 28% de redução (HR ajustada = 0,72; IC95%: 0,51–0,98) na recorrência de infarto de miocárdio. Logo, medidas de colesterol total, e não somente LDL-colesterol, são válidas para orientar a decisão sobre introdução de estatinas para prevenção de cardiopatia isquêmica[31].

Meta-análise de nove estudos avaliou a eficácia de estatinas na prevenção secundária de eventos coronarianos em 19.569 pacientes com idades entre 65 e 82 anos. As taxas de morte de todas as causas foram de 15,6% com estatinas e de 18,7% com placebo. A redução de risco foi de 22% em cinco anos. Estatinas ainda reduziram significativamente mortalidade por doença coronariana em 30%, infarto de miocárdio não fatal em 26%, necessidade de revascularização em 30% e acidente vascular encefálico em 25%. O NNT estimado para salvar uma vida foi de 28 (IC95%: 15–56)[32].

Com relação à prevenção secundária da recorrência de AVE, ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (n=4731) avaliou o efeito de atorvastatina em pacientes que tinham tido AVE ou acidente isquêmico transitório no período de um a seis meses antes do início do estudo e apresentavam níveis de LDL-colesterol de 100–190mg/dl. Durante o estudo, o nível médio de LDL-colesterol foi de 73mg/dl e 129mg/dl entre pacientes recebendo a estatina e o placebo, respectivamente. Durante os 4,9 anos de seguimento, 265 pacientes (11,2%) que receberam atorvastatina e 311 (13,1%) do grupo placebo tiveram AVE fatal ou não fatal (redução absoluta de risco = 2,2%; HR ajustada = 0,84; IC95: 0,71–0,99; *P*=0,03). A mortalidade por todas as causas não diferiu significativamente entre os grupos (P=0,98). Houve discreto aumento na incidência de AVE hemorrágico[33].

Na prevenção secundária de eventos coronarianos em diabéticos de tipo 2, meta-análise de oito estudos mostrou redução de risco cardiovascular (RR=0,76; IC: 0,59–0,93; redução de risco absoluto = 0,07; IC = 0,03–0,12 em 4,9 anos de tratamento; NNT =13–14).

Doses moderadas de estatinas foram suficientes para obter benefício em pacientes com diabetes[24].

Não se encontraram estudos com definição de benefício clínico em relação à rosuvastatina, embora existam comprovações sobre a redução dose-dependente dos níveis lipídicos. Publicação do programa global GALAXY que investigou o impacto dessa estatina na redução de risco cardiovascular refere não haver definição entre o estabelecido efeito hipolipemiante e o benefício clínico associado[34-36].

Ensaio clínico randomizado comparou sinvastatina com rosuvastatina na prevenção secundária de eventos coronarianos agudos em 1.263 pacientes com infarto do miocárdio prévio, medindo o benefício laboratorial por meio do alcance de alvos lipídicos estabelecidos pela *European Society of Cardiology* 2003 (ESC-03). Não se observou diferença entre as estatinas no alcance daqueles alvos (OR: 1,16; IC95%: 0,88–1,53; $P = 0,29$)[37].

Uso crônico de estatinas tem gerado preocupação quanto ao custo que acarreta à gestão pública. No Brasil, sinvastatina é listada como medicamento essencial. Novo protocolo clínico nacional, presentemente em discussão, pretende incluir sinvastatina e pravastatina, a última disponibilizada para pacientes que fazem uso de terapia antirretroviral[38].

Embora considerado um tratamento custo-efetivo em relação à correção de hiperlipidemia e prevenção de doença cardiovascular, há interesse em determinar qual o representante mais custo-efetivo.

Revisão sistemática de 32 ensaios randomizados que compararam estatinas a placebo ou entre si refere ser difícil diferenciá-las quanto à eficácia e segurança. Na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, a razão incremental de custo-efetividade (ICERs) aumenta com a idade e varia com o risco. O risco absoluto de morte coronariana e infarto do miocárdio não fatal é maior, com consequente menor NNT, em prevenção secundária comparativamente à primária. Assim, do ponto de vista econômico, a prevenção secundária é considerada mais custo-efetiva quando direcionada a populações de mais alto risco [39].

A política de restrição de uso das estatinas de maior custo (atorvastatina e rosuvastatina) na Finlândia teve impacto positivo, pois a prescrição dessas decaiu e houve importante substituição por representante de menos custo[40].

Quadro 3 – Evidências contemporâneas sobre estatinas na prevenção de cardiopatia isquêmica

- Prevenções primária e secundária de cardiopatia isquêmica exercem impacto na redução de mortes decorrentes dessa condição.
- A decisão de fazer prevenção de cardiopatia isquêmica com medicamentos em pessoas sadias, porém com risco, só se justifica quando há indicação clínica bem definida, evidência de benefício clínico incontestável, razoável segurança e custo suportável pelo indivíduo e a comunidade.

Continua

Continuação

- Em prevenção primária, intervenções como cessação do fumo, dieta e exercícios precedem o tratamento medicamentoso nos pacientes de menor risco.
- Em prevenção primária de cardiopatia isquêmica, a introdução de estatinas depende do perfil de risco e da idade dos indivíduos.
- Para definir a necessidade de tratamento medicamentoso em pacientes com doença coronariana, é necessário avaliar o risco cardiovascular global e não apenas os níveis séricos de colesterol.
- Em doses equivalentes, todas as estatinas mostram redução dose dependente de LDL-colesterol e colesterol total em 20–40%. Rosuvastatina e atorvastatina reduziram esses lipídeos em mais de 40%, o que se mostrou estatisticamente significativo, mas não clinicamente relevante.
- Em prevenção primária, o benefício é mais notório em infarto do miocárdio, eventos cardiovasculares maiores e mortalidade cardiovascular.
- Em prevenção primária, as evidências mostram benefício heterogêneo em mortalidade de todas as causas e menor benefício em mulheres comparativamente a homens.
- Prevenção primária de eventos coronarianos com estatinas em pacientes com diabetes de tipo 2 reduziu significativamente o risco de eventos cardiovasculares.
- Dada a similaridade de eficácia e segurança de diferentes estatinas, o mais baixo custo unitário torna-se um critério que tem impacto positivo no sistema público de saúde.
- Em prevenção secundária de cardiopatia isquêmica, três intervenções são primordiais: abandono do tabagismo, redução da hiperlipidemia e controle da hipertensão arterial.
- Em prevenção secundária, estatinas reduzem taxas de reinfarto, necessidade de revascularização, acidente vascular encefálico e mortalidade por doença coronariana em pacientes idosos e de alto risco, com NNT para salvar uma vida de 28.
- A maioria dos pacientes pode ser manejada com doses moderadas de estatinas, reservando-se regimes mais intensos para pacientes com muito alto risco para ocorrência de eventos cardíacos.
- Na prevenção secundária de eventos coronarianos em diabéticos de tipo 2, evidenciou-se redução de risco cardiovascular com doses moderadas de estatinas, com NNT de 13 a 14.
- Não há ainda estudos de grande porte e com validade interna que avaliem desfechos de real interesse com novas estatinas. Por isso essas não devem ser preferidas em detrimento daquelas que já evidenciaram nítidos benefícios.
- O benefício das estatinas ocorre independentemente de nível de colesterol atingido ou de variação sérica do colesterol.

REFERÊNCIAS

1. POLANCZYK, C. A.; FURTADO, M. V.; FUCHS, F. Fármacos utilizados em cardiopatia isquêmica. In: FUCHS, F.; WANNMACHER, L. (Eds.) **Farmacologia clínica:** fundamentos da terapêutica racional. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 818-842.

2. YOUNG, F. et al. Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000 quantifying the contributions from primary and secondary prevention. **Am. J. Prev. Med.,** [S. l.], v. 39, n. 3, p. 228-234, 2010.

3. POLANCZYK, C. A.; RIBEIRO, J. P. Coronary artery disease in Brazil: contemporary management and future perspectives. **Heart**, [S. l.], v. 95, n. 11, p. 870-876, 2009.

4. THIRD Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. **Circulation**, [S. l.], v. 106, n. 25, p. 3143-3421, 2002.

5. SPOSITO, A. C. et al. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. **Arq. Bras. Cardiol.,** [S. l.], v. 88, s. 1, p. 2-19.

6. COONEY, M. T. et al. Assessment of cardiovascular risk. **Curr. Hypertens. Rep.,** [S. l.], v. 12, n. 5, p. 384-393, 2010.

7. BARROSO, L. C. et al. Performance of the Framingham and SCORE cardiovascular risk prediction functions in a non-diabetic population of a Spanish health care centre: a validation study. **Scand. J. Prim. Health Care,** sep. 2010. [Epub ahead of print]

8. GENEST, J. et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. **Can. J. Cardiol.,** [S. l.], v. 25, n. 10, p. 567-579, 2009.

9.RAY, K. K. et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. **Arch. Intern. Med.,** [S. l.], v. 170, n. 12, p. 1024-1031, 2010.

10. FORD, E. S. et al. Trends in obesity and abdominal obesity among adults in the United States from 1999-2008. **Int. J. Obes.,** London, sep. 2010. [Epub ahead of print]

11. LAMOTTE, C. et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. **Eur. J. Pediatr.,** oct., 2010. [Epub ahead of print]

12. HOOPER, L. et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library,** Issue 10, 2010. Art. No. CD003177.

13. BRASIL. Ministério da Saúde.Secretaria de Ciência,Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais:** Rename 2010. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

14. WENG, T. C. et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. **J. Clin. Pharm. Ther.,** [S. l.], v. 35, n. 2, p. 139-1351, 2010.

15. MILLS, E. J. et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. **J. Am. Coll. Cardiol.**, [S. l.], v. 52, n. 22, p. 1769-1781, 2008.

16. BRUGTS, J. J. et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ**, [S. l.], v. 338, p. 2376, 2009.

17. BUKKAPATNAM, R. N.; GABLER, N. B.; LEWIS, W. R. Statins for primary prevention of cardiovascular mortality in women: a systematic review and meta-analysis. **Prev. Cardiol.**, [S.l.], v. 13, n. 2, p. 84-90, 2010.

18. PETRETTA, M. et al. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. **Int. J. Cardiol.,** [S.l.], v. 138, n. 1, p. 25-31, 2010.

19. DE CATERINA, R. et al. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. **J. Am. Coll. Cardiol.,** [S. l.], v. 55, n. 3, p. 198-211, 2010.

20. RIDKER, P. M. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. **N. Engl. J. Med.,** [S. l.], v. 359, n. 21, p. 2195-2207, 2008.

21. DE LORGERIL, M. et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. **Arch. Intern. Med.,** [S. l.], v. 170, n. 12, p. 1032-1036, 2010.

22. KAUL, S.; MORRISSEY, R. P.; DIAMOND, G. A. By Jove! What is a clinician to make of Jupiter? **Arch. Intern. Med.,** [S. l.], v. 170, n. 12, p. 1073-1077, 2010.

23. SNOW, V.et al. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. **Ann. Intern. Med.**, [S. l.], v. 140, n. 8, p. 644-649, 2004.

24. VIJAN, S.; HAYWARD, R. A. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. **Ann. Intern. Med.,** [S. l.], v. 140, n. 8, p. 650-658, 2004.

25. COSTA, J. et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ,** [S. l.], v. 332, n. 7550, p. 1115-1124, 2006.

26. NEYT, M. et al. Cost-effectiveness of statins in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and economic analysis for Belgium. **Acta Cardiol**, [S. l.], v. 64. n. 1, p.1-10, 2009.

27. PLETCHER, M. J. et al. Comparing impact and cost-effectiveness of primary prevention strategies for lipid-lowering. **Ann. Intern. Med.,** [S. l.], v. 150, n. 4, p. 243-254, 2009.

28. STATIN cost-effectiveness in the United States for people at different vascular risk levels. **Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 65-72, 2009.

29. CLARK, A. M. et al. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. **Ann. Intern. Med.,** [S. l.], v. 143, n. 9, p. 659-672, 2005.

30. JOSAN, K.; MAJUMDAR, S. R.; MCALISTER, F. A. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. **CMAJ**, [S. l.], v. 178, n. 5, p. 576-584, 2008.

31. SHENG, X. et al. Statins and total (not LDL) cholesterol concentration and

outcome of myocardial infarction: results from a meta-analysis and an observational study. **Eur. J. Clin. Pharmacol.,** [S. l.], v. 65, n. 11, p. 1071-1080, 2009.

32. AFILALO, J. et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. **J. Am. Coll. Cardiol,** [S. l.], v. 51, n. 1, p. 37-45, 2008.

33. AMARENCO, P. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. **N. Engl. J. Med.,** [S. l.], v. 355, n. 6, p. 549-559, 2006.

34. NICHOLLS, S. J. et al. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). **Am. J. Cardiol.,** [S. l.], v. 105, n. 1, p. 69-76, 2010.

35. GRAY, J.; EDWARDS, S. J.; LIP, G. Y. Comparison of sequential rosuvastatin doses in hypercholesterolaemia: a meta-analysis of randomised controlled trials. **Curr. Med. Res. Opin.,** [S. l.], v. 26, n. 3, p. 537-547, 2010.

36. SCHUSTER, H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. **Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.**, [S. l.], v. 5, n. 2, p. 177-193, 2007.

37. HALL, A. S. et al. A randomized, controlled trial of simvastatin versus rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the Secondary Prevention of Acute Coronary Events--Reduction of Cholesterol to Key European Targets Trial. **Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.**, [S. l.], v. 16, n. 6, p. 712-721, 2009.

38. PICON, P. D. **Comunicação pessoal.** Acesso em: 05. nov. 2010. Texto constante dos novos protocolos clínicos do Ministério da Saúde, ainda não publicados.

39. WARD, S. et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. **Health Technol. Assess.,** [S. l.], v. 11, n. 14, p. 1-160, 2007.

40. MARTIKAINEN, J. E. et al. Impact of restricted reimbursement on the use of statins in Finland: a register-based study. **Med. Care,** [S. l.], v. 48, n. 9, p. 761-766, 2010.

©2010 Ministério da Saúde
Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total dessa obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. As responsabilidades pelos direitos autorais de texto e imagem dessa obra são da área técnica.

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica Básica
Endereço completo para contato:
Esplanada dos Ministérios, bloco G, 8º andar, sala 834. CEP: 70058-900. Brasília – DF.
Tels.: (61) 3315-3362
Fax: (61) 3315-2307
E-mails: horus.daf@saude.gov.br
Home page: www.saude.gov.br/horus

Responsável pela Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias OPAS: Christophe Rérat
Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos José Miguel do Nascimento Junior
Coordenação da publicação: Karen Sarmento Costa – CGAFB/DAF/SCTIE/MS

Elaboração: Lenita Wannmacher e Andry Fiterman Costa
Projeto gráfico: Amilton Barreto Souza
Apoio financeiro: MS – OPAS/OMS.
Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados: é uma publicação do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos e da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde – Representação do Brasil

Editora MS
Coordenação de Gestão Editorial
SIA, trecho 4, lotes 540/610.
CEP: 71200-040. Brasília – DF.
Tels.: (61) 3233-1774 / 2020
Fax: (61) 3233-9558
E-mail: editora.ms@saude.gov.br
Home page: http://www.saude.gov.br/editora

Equipe editorial:
Normalização: Amanda Soares Moreira
Revisão: Khamila Christine Pereira Silva
Maria José Martins da Silva

Como estratégia de ampliação do conhecimento dos profissionais de saúde, a edição desse tema está disponível no módulo de Uso Racional de Medicamentos (URM) do HÓRUS – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, e tem como finalidade contribuir com a promoção do uso racional de medicamentos por meio de informações sobre o uso de medicamentos na atenção primária, vinculadas ao processo de prescrição, dispensação, administração e monitoramento que poderão ser acessadas pela equipe de saúde. Essas informações permitirão aos profissionais de saúde que lidam com medicamentos a adoção de conhecimentos sólidos e independentes e, por isso, confiáveis. Tais informações também poderão ser acessadas pelo usuário do medicamento por meio dos endereços eletrônicos – www.saude.gov.br/horus e www.opas.org.br/medicamentos, visando orientá-lo sobre uso, efeitos terapêuticos, riscos, cuidados e precauções em situações clínicas específicas.