

## ESTATINAS NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

### Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) acometem o coração e os vasos sanguíneos e, atualmente, são a principal causa de morte no mundo. A prevenção primária de DCV refere-se às intervenções que visam prevenir eventos cardiovasculares em pessoas que não apresentam qualquer evidência clínica da condição.

Uma classe de fármacos indicada para a prevenção primária de DCV é a dos inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), também denominados estatinas. As estatinas são fármacos hipolipemiantes que inibem a síntese de colesterol por meio de uma inibição competitiva da HMG-CoA redutase. Opções terapêuticas ao uso das estatinas incluem mudanças de estilo de vida, tais como mudanças da dieta, prática de exercícios físicos e cessação do tabagismo.

As evidências analisadas indicam que o uso de estatinas na prevenção primária de DCV levou a uma significativa redução de risco, quando considerados os desfechos (i) mortalidade geral, por infarto agudo do miocárdio (IAM), por DCV, e (ii) morbidades associadas à DCV, IAM e acidente vascular cerebral (AVC). Com relação à segurança, as evidências apontam que as taxas de eventos adversos graves específicos, tais como câncer e rabdomiólise, foram semelhantes entre os indivíduos que receberam estatinas e os do grupo controle. Apesar disso, a realização de estudos com maior tempo de seguimento deve ser considerada, uma vez que a ocorrência de alguns eventos adversos está provavelmente associada a um maior tempo de exposição aos fármacos dessa classe.

Análises econômicas de qualidade metodológica variável, conduzidas em diferentes países e sob diferentes perspectivas, indicam que a relação custo-efetividade das estatinas é mais favorável na prevenção secundária de DCV em comparação à prevenção primária, sendo dominante em muitos cenários. No Brasil, o gasto do setor público com as estatinas nos últimos doze meses foi de cerca de R\$ 92 milhões, sendo que, deste valor, 96% representa o gasto somente com a atorvastatina. Com relação à quantidade adquirida, a atorvastatina também tem maior participação (aproximadamente 52%), seguida pela sinvastatina (46%), que consome apenas 3% dos recursos públicos gastos com essa classe de medicamentos.

Atualmente, não há estudos que demonstrem a superioridade de um medicamento dessa classe em relação ao outro, quando considerados desfechos clínicos relevantes.

É importante destacar que os maiores benefícios em termos absolutos do uso das estatinas na prevenção primária de DCV são observados em indivíduos de alto risco, e que os estudos geralmente não incluem indivíduos com baixo risco de DCV. Além disso, a indicação de seu uso deve ser respaldada pela avaliação criteriosa dos fatores de risco apresentados pelo indivíduo, especialmente pelo seu risco cardiovascular.

### Situação Clínica

#### DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Doenças cardiovasculares (DCV) são definidas como doenças que acometem o coração e os vasos sanguíneos e suas principais manifestações são<sup>1,2,3</sup>:

- doença arterial coronariana (DAC), também conhecida como doença cardíaca isquêmica;
- acidente vascular cerebral (AVC); e
- ataque isquêmico transitório (AIT).

A DAC é causada pelo estreitamento das artérias que irrigam o coração, secundário ao acúmulo gradual de material lipídico, denominado ateroma. Esse estreitamento pode causar infarto agudo do miocárdio (IAM), angina e outras formas de doença cardíaca crônica. O IAM é definido como uma lesão permanente a uma área do músculo cardíaco, como resultado da interrupção do fluxo sanguíneo, causada por estreitamento ou obstrução total da artéria responsável pelo aporte sanguíneo a essa área. Geralmente, o IAM causa dor de forte intensidade ou desconforto localizado no centro do peito, com duração superior a 30 minutos. A dor pode irradiar para os braços, pescoço, mandíbula ou estômago. Além disso, a pessoa poderá apresentar sintomas como dificuldade para respirar, náuseas e vômitos, tonteira ou desmaio, suor frio e palidez. Contudo, alguns IAM são denominados silenciosos por produzirem sintomatologia branda<sup>1,2,3</sup>.

O termo angina corresponde à dor ou ao desconforto no peito ou partes vizinhas do corpo. É normalmente causada por um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio ao músculo cardíaco, que culmina com insuficiência de oxigenação. Angina estável ocorre quando as artérias estão obstruídas por placas ateroscleróticas estáveis. É desencadeada pelo exercício, emoção ou extremos de temperatura, e é normalmente aliviada pelo repouso, uso de nitratos ou ambos. Angina instável ocorre quando se desenvolvem placas instáveis, mais propensas à ruptura ou erosão. É caracterizada por sintomas de maior gravidade (em termos de apresentação, intensidade, frequência ou pior resposta às medidas terapêuticas), e pode persistir enquanto o paciente está em repouso. Os doentes cuja dor é acompanhada por anormalidades no eletrocardiograma ou que têm episódios prolongados de dor em repouso apresentam maior risco de evoluir para IAM e morte<sup>2</sup>.

Acidente vascular cerebral (AVC) pode ser definido como déficit neurológico agudo, com duração superior a 24 horas ou evolução fatal. Existem dois tipos de AVC, com diferentes mecanismos fisiopatológicos: AVC isquêmico (oclusivo ou tromboembólico) causado por infarto cerebral, e AVC hemorrágico nas formas de hemorragia subaracnóide (mais comumente causada por ruptura de aneurisma cerebral) ou hemorragia intraparenquimatosa em decorrência de hipertensão, trauma ou angiopatia amilóide. Em países ocidentais, aproximadamente 80% dos AVC são isquêmicos. Frequentemente, o AVC hemorrágico é mais letal do que o isquêmico.

O sintoma mais comum de AVC é fraqueza súbita da face, braços e pernas, mais frequentemente em um só lado do corpo. Outros sintomas incluem início súbito de dormência na face, braços ou pernas, confusão mental, dificuldade em falar ou compreender o que se fala; deficiência visual em um ou ambos os olhos, dificuldade para caminhar, tontura, perda de equilíbrio ou coordenação; cefaléia de forte intensidade sem causa conhecida e perda da consciência.

O Ataque Isquêmico Transitório (AIT) tem sido definido como um déficit neurológico focal de início súbito, duração inferior a 24 horas e origem vascular, sendo que na maioria dos casos os sintomas duram menos de 10 minutos. O diagnóstico é difícil por ser geralmente dependente da recordação do paciente, e também porque os sintomas podem ser facilmente confundidos com os de causas não-isquêmicas, tal como enxaqueca. Considerando que as pessoas que já apresentaram um AIT têm risco aumentado para um AVC, um fator agravante é o fato de alguns pacientes não buscarem atendimento médico, devido à natureza transitória dos sintomas<sup>2</sup>.

Deste modo, as manifestações mais comuns das DCV são eventos agudos que têm como mecanismo fisiopatológico comum um bloqueio do fluxo sanguíneo causado pela formação de placas ateroscleróticas no interior dos vasos. Muitas vezes, a doença subjacente dos vasos sanguíneos não apresenta quaisquer sintomas e a primeira manifesta-

ção clínica da DCV pode ser um IAM ou AVC, inclusive com evolução fatal, o que reforça a importância da correta identificação dos indivíduos com risco elevado de DCV<sup>1,3</sup>.

### FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco das DCV são tabagismo, sedentarismo e dieta rica em gordura<sup>3</sup>. Contudo, vários outros têm sido identificados. Estes incluem dislipidemia, hipertensão, Diabetes Mellitus (DM), história familiar de DAC prematura, obesidade, sexo masculino, etnia e envelhecimento. Alguns desses fatores, por exemplo, tabagismo, obesidade, dislipidemia, DM e hipertensão, podem ser modificados, tratados ou controlados, ao contrário de outros fatores, tais como idade, gênero e etnia. Já se sabe que os fatores de risco modificáveis são responsáveis por 90% do risco atribuível populacional (PAR – do inglês *population attributable risk*) de DAC<sup>4</sup>.

Destaca-se a importância de detalhar alguns aspectos relativos às dislipidemias, considerando o mecanismo de ação atribuído à intervenção sob análise.

### Níveis de colesterol no sangue e risco de DAC

As dislipidemias são definidas como anormalidades nos níveis sanguíneos das moléculas e complexos lipídicos, incluindo sua superprodução ou deficiência, e em menor magnitude, como a alteração das características dessas moléculas<sup>5</sup>. Os lipídeos mais importantes do ponto de vista fisiológico e clínico presentes no sangue são os ácidos graxos, os triglicerídeos (TG), os fosfolipídeos e o colesterol. O colesterol é precursor dos hormônios esteróides, dos ácidos biliares e da vitamina D, além de ter importantes funções na síntese das membranas celulares. Entretanto, participa de diversas etapas da patogenia da aterosclerose.

As lipoproteínas são responsáveis pelo transporte dos lipídeos no sangue e são compostas por lipídeos e proteínas, as chamadas apolipoproteínas. Existem quatro grandes classes de lipoproteínas: quilomícrons, que realizam o transporte dos lipídeos da dieta; lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL – do inglês *very low density lipoprotein*) e lipoproteínas de densidade baixa (LDL – do inglês *low density lipoprotein*), que transportam os lipídeos de origem hepática para os tecidos periféricos; e lipoproteínas de densidade alta (HDL – do inglês *high density lipoprotein*), que carregam o colesterol de uma maneira reversa – dos tecidos até o fígado - onde este é eliminado. O VLDL e o LDL são ricos em colesterol. Existe ainda uma quinta classe, as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL – do inglês *intermediate density lipoprotein*)<sup>6</sup>.

A classificação laboratorial das dislipidemias considera os valores do colesterol total (CT), LDL-colesterol (LDL-C), TG e HDL-colesterol (HDL-C). Compreende quatro tipos principais<sup>7</sup>: hipercolesterolemia isolada (LDL-C  $\geq$  160mg/dl), hipertrigliceridemia isolada (TG  $\geq$  150mg/dl), hiperlipidemia

mista (valores aumentados de LDL-C e TG) e HDL-C baixo (HDL-C < 40mg/dl nos homens e < 50mg/dl nas mulheres, isoladamente ou em associação com aumento de LDL-C ou de TG). A dislipidemia também pode ser classificada como primária, quando identificada origem genética, ou secundária, quando causada por outras doenças ou uso de medicamentos<sup>7</sup>.

A hipercolesterolemia destaca-se dentre as dislipidemias como fator de risco de DCV. A média do nível de colesterol no sangue de uma população é um importante determinante do risco de DAC. Evidências oriundas de pesquisas experimentais com animais, investigações laboratoriais, estudos epidemiológicos e formas genéticas de hipercolesterolemia indicam que o LDL-C elevado é um fator de risco maior de DAC. Por essa razão, o LDL-C é utilizado para determinar tanto o limiar para início do tratamento, como o alvo primário das terapias hipolipemiantes<sup>8</sup>. Apesar disso, o nível de colesterol constitui por si só, um preditor relativamente fraco de um futuro evento cardiovascular. Consequentemente, outros fatores de risco devem ser considerados na definição do risco individual de DAC<sup>2</sup>.

### **PREVENÇÃO PRIMÁRIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

O termo prevenção primária refere-se às intervenções que visam prevenir eventos cardiovasculares em pessoas que não apresentam qualquer evidência clínica de DCV. Já na prevenção secundária o que se pretende é evitar novas manifestações em pessoas que já apresentam evidência clínica de DCV. Intervenções utilizadas tanto na prevenção primária quanto na secundária incluem medidas que objetivam modificar os fatores de risco<sup>1</sup>.

Na prevenção primária da DCV, recomenda-se a utilização de uma ferramenta de avaliação dos riscos adequada para estimar o risco de uma pessoa apresentar um evento cardiovascular em 10 anos. Essa avaliação de risco subsidia a tomada de decisão clínica sobre quando e o quão intensamente deve-se intervir sobre os fatores de risco, com mudanças de estilo de vida e tratamentos medicamentosos<sup>1</sup>.

Existem diversas ferramentas desenhadas com esse propósito, sendo que a maior parte delas baseia-se na equação derivada do estudo de Framingham, um dos métodos disponíveis para estimar o risco de DAC e DCV, que inclui a maioria dos fatores de risco rotineiramente disponíveis para clínicos<sup>2</sup>.

Embora vários instrumentos tenham sido formulados para estimar o risco de DAC, existem poucas ferramentas elaboradas para prever o risco global de DCV. Com essa finalidade, dois escores de risco para DCV, QRISK<sup>9</sup> e ASSIGN<sup>10</sup>, foram recentemente formulados por investigadores do Reino Unido. Esses dois escores incluíram a história familiar e a situação sócio-econômica desfavorável, além dos fatores de risco considerados no Escore de Risco de Framingham (ERF). Esses escores apresentaram um melhor

desempenho do que o ERF na predição de risco de DCV na população do Reino Unido. Portanto, é provável que os escores de risco para DCV desenvolvidos localmente nos países onde serão aplicados, sejam mais bem calibrados para a avaliação do risco dessa condição<sup>11</sup>. Contudo, esse boletim não teve como objetivo avaliar o desempenho e aplicabilidade das diferentes ferramentas de avaliação de risco disponíveis.

Considerando o exposto, no presente boletim optou-se por não utilizar nenhuma ferramenta específica e fundamentar as recomendações para o uso de estatinas na prevenção primária de eventos cardiovasculares em uma avaliação de risco pragmática, com base nos fatores de risco já reconhecidos.

### **Epidemiologia**

A doença cardiovascular (DCV) é, mundialmente, uma das principais causas de morte. Estima-se que 17,5 milhões de pessoas morreram em decorrência de DCV em 2005, representando cerca de 30% de todas as mortes no mundo. Desses óbitos, 7,6 milhões foram devidos a infarto agudo do miocárdio (IAM) e 5,7 milhões a acidente vascular cerebral (AVC). Cerca de 80% destas mortes ocorreram em países de baixa e média renda e acometeram quase igualmente homens e mulheres. Caso as tendências atuais se mantenham, estima-se que, até 2015, 20 milhões de pessoas morrerão de DCV, principalmente IAM e AVC, permanecendo estas como as principais causas de óbito<sup>3</sup>. As taxas de mortalidade e morbidade associadas às DCV variam entre diferentes grupos econômicos, áreas geográficas e etnias<sup>1</sup>.

No Brasil, as doenças do aparelho circulatório representaram 29,3% do total de mortes registradas no ano de 2006 no Sistema de Informações de Mortalidade, (aproximadamente 1 milhão), sendo que as doenças isquêmicas do coração contribuíram com 8,78% e as doenças cerebrovasculares, com 9,36%<sup>12</sup>. Do total de mortes por doenças do aparelho circulatório, as doenças isquêmicas do coração contribuíram com 29,9% e, dentre estas, o IAM representou 76,6%. As doenças cerebrovasculares, que incluem os AVC, responderam por 31,9% das mortes por doenças do aparelho circulatório. A taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório vem demonstrando estabilidade, considerando dados dos anos de 1990, 2000 e 2004 e são, respectivamente, 159, 153 e 157 por 100.000 habitantes<sup>13</sup>.

Além do impacto na mortalidade, as DCV também estão associadas a uma significativa morbidade e podem ter um forte impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos acometidos<sup>1</sup>.

Com relação aos fatores de risco modificáveis de DAC, a dislipidemia é um dos mais prevalentes<sup>14</sup>. Estudo conduzido em nove capitais brasileiras mostrou que 38% dos homens e 42% das mulheres possuem colesterol total (CT) acima de 200mg/dl. Neste estudo, os níveis de CT mais altos foram encontrados no sexo feminino e nas faixas etárias mais elevadas<sup>7</sup>.

## Tecnologia

As estatinas são fármacos hipolipemiantes, extraídos inicialmente de culturas de fungos do gênero *Penicillium* e, posteriormente, do gênero *Aspergillus*. A primeira estatina estudada em humanos foi a lovastatina, isolada de uma cultura de *Aspergillus terreus*, e aprovada pelo FDA em 1987. A pravastatina e a sinvastatina resultaram de modificações químicas na molécula da lovastatina, ao passo que as demais são fármacos sintéticos<sup>15</sup>.

A primeira estatina a entrar no mercado brasileiro foi a lovastatina, no ano de 1988, como alternativa aos fibratos no tratamento da hipercolesterolemia<sup>16</sup>. O lançamento das outras estatinas no País ocorreu na seguinte ordem: sinvastatina (1990), pravastatina (1991), fluvastatina (1995), atorvastatina (1998), cerivastatina (1998) e rosuvastatina (2004).

As estatinas inibem a síntese de colesterol por meio de uma inibição competitiva da enzima hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, que regula a produção de colesterol intracelular no hepatócito. Ao inibir a colestero gênese no fígado, ocorre um estímulo da síntese de receptores de LDL-C na membrana celular dos hepatócitos. A presença de mais receptores para LDL-C aumenta a captação dessa lipoproteína em circulação, reduzindo seus níveis plasmáticos. Alguns estudos sugerem que as estatinas também são capazes de reduzir os níveis de LDL-C por meio da captação de seus precursores (VLDL e IDL) e redução da produção hepática de VLDL<sup>15,17</sup>.

Atualmente estão registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): sinvastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina e lovastatina. Todas estão em comercialização, sendo que apenas a atorvastatina e a rosuvastatina ainda estão sob proteção patentária<sup>18</sup>.

Em 2001, por iniciativa da empresa fabricante, foi suspensa a comercialização da cerivastatina no mercado mundial, em virtude da alta frequência de casos de rabdomiólise (destruição da fibra muscular esquelética), e hepatotoxicidade observados em estudos pós-comercialização<sup>19</sup>. Foi relatado um total de 52 mortes no mundo, sendo que em um dos dois casos relatados no Brasil, o paciente fazia uso da dose de 0,8 mg/dia.

As estatinas devem ser administradas por via oral, em dose única diária, preferencialmente à noite para os fármacos de meia-vida curta ou em qualquer horário para aqueles com meia-vida maior<sup>7</sup>.

## Opções Terapêuticas

Dados epidemiológicos e evidências provenientes de estudos observacionais comprovaram que mudanças na dieta alteram a concentração sanguínea de lipídeos, bem como outros fatores de risco associados à DCV. A adoção de hábitos alimentares saudáveis estaria relacionada a reduções na morbidade e mortalidade associadas à DCV. Dados do ensaio

clínico randomizado *Lyon Diet Heart* sugerem que uma dieta mediterrânea em pacientes de alto risco é capaz de reduzir o risco de desfechos relevantes<sup>20</sup>. Dados semelhantes respaldam a associação positiva existente entre a saúde cardiovascular e a prática de atividade física moderada a intensa<sup>21</sup>.

Os resultados referentes à América Latina do estudo INTERHEART demonstraram que hábitos de vida saudáveis, tais como o consumo diário de frutas ou vegetais, a cessação do tabagismo e a prática de atividade física regular, estão associados à redução de eventos cardiovasculares, com uma razão de chances (OR – do inglês *odds ratio*) de 0,25 (IC 95%; 0,13 - 0,48). Tal dado indica que o risco de IAM nessa região poderia ser reduzido com mudanças no estilo de vida<sup>22</sup>.

A prática de exercícios físicos aeróbicos é uma importante medida auxiliar no controle das dislipidemias, pois promove a redução dos níveis de triglicérides e aumento do HDL-C. No entanto, a atividade física não promove alterações significativas nos níveis de LDL-C<sup>7</sup>.

Dessa forma, com base nas evidências científicas disponíveis até o momento, considerou-se que, na prevenção primária de eventos cardiovasculares, uma opção terapêutica ao uso das estatinas seria a mudança de estilo de vida, que incluiria:

- Mudanças na dieta  
A IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose<sup>7</sup> sugere mudanças na dieta para o tratamento das hipercolesterolemias. O documento cita exemplos de fontes de nutrientes que auxiliam na redução dos níveis de colesterol plasmático.
- Prática de exercícios físicos  
A mesma Diretriz sugere um treinamento com exercícios aeróbicos, realizado três a seis vezes por semana, com duração de 30 a 60 minutos por sessão. Como complemento ao treinamento aeróbico, sugere-se a prática de exercícios de resistência muscular localizada.
- Cessação do tabagismo  
De acordo com a Diretriz, os métodos de suporte mais efetivos para a cessação do tabagismo são a abordagem cognitivo-comportamental e o tratamento medicamentoso (nicotínico e não nicotínico). A abordagem cognitivo-comportamental inclui a motivação, o estímulo e o acompanhamento. A terapia de reposição de nicotina, disponível nas formas farmacêuticas adesivo transdérmico e goma de mascar, tem se mostrado eficaz na cessação do fumo. Os medicamentos não nicotínicos incluem a bupropiona, a vareniclina, a nortriptilina e a clonidina.

É importante ressaltar que as recomendações apresentadas acima se baseiam em dados epidemiológicos e estudos observacionais, uma vez que, atualmente, não há disponíveis na literatura ensaios clínicos que avaliem os efeitos da dieta, da atividade física, da cessação do tabagismo ou de mudanças no estilo de vida na ocorrência de eventos

cardiovasculares. Esse fato pode estar associado às dificuldades relacionadas ao desenho, ao financiamento e à organização desses estudos, que devem envolver uma amostra com tamanho suficiente para garantir resultados robustos<sup>21</sup>.

## Evidências

### METODOLOGIA

As estatinas já se encontram em fase de ampla difusão de modo que, na análise da evidência, optou-se por sintetizar as informações sobre sua eficácia e segurança disponíveis nas revisões sistemáticas de estudos clínicos controlados e nos estudos de custo-efetividade, publicados entre 2007 e 2009.

Como o objetivo do presente boletim era o de avaliar o uso das estatinas na prevenção primária de eventos cardiovasculares, definiu-se que a população de interesse seria composta de homens e mulheres com idade igual ou superior a 50 anos, sem evidência clínica de DCV, com dois ou mais fatores de risco ou com Diabetes Mellitus e com níveis de LDL-C  $\geq$  130mg/dl.

A intervenção considerada foi qualquer medicamento da classe das estatinas registrado na ANVISA, comparado com placebo, terapia padrão ou nenhum tratamento. Os seguintes desfechos foram considerados clinicamente relevantes para avaliação da eficácia: mortalidade geral, mortalidade por doença cardiovascular, incidência de eventos cardiovasculares (IAM e AVC) e anos de vida ajustados por qualidade (QALY – do inglês *quality adjusted life years*).

A busca por revisões sistemáticas foi realizada na base de dados *Medline*, acessada via *Pubmed*, usando os seguintes termos:

- **termos Mesh:** *hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors, primary prevention, cardiovascular diseases.*
- **termos livres:** *primary, prevention, cardiovascular disease, statin, hydroxymethylglutaryl-coa, reductase, inhibitors, hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors, statins, primary prevention, cardiovascular, diseases, cardiovascular diseases.*

Também foi realizada busca na Biblioteca *Cochrane*, via Biblioteca Virtual de Saúde, utilizando os termos *dyslipidemia, primary, prevention, statin*. A busca por estudos de custo-efetividade foi realizada na base de dados do *Centre for*

*Reviews and Dissemination (CRD)*, da Universidade de York.

A busca na base *Medline* resultou em 324 artigos. Destes, por meio da análise do título e do resumo, foram selecionadas as duas revisões sistemáticas mais atualizadas<sup>23,24</sup>.

### EFICÁCIA

Neste boletim foram considerados os desfechos (i) redução da mortalidade por todas as causas e por doença cardiovascular e (ii) redução da incidência de IAM e AVC, por serem considerados os mais importantes do ponto de vista clínico. Portanto, a análise da eficácia/efetividade das estatinas na prevenção primária baseia-se nesses desfechos. Não foram consideradas revisões que utilizaram desfechos substitutos, tal como a redução dos níveis sanguíneos de lipídeos.

As evidências serão apresentadas individualmente para cada revisão selecionada, seguindo a ordem cronológica de publicação.

#### Mills et al (2008)<sup>23</sup>

Na revisão sistemática realizada por Mills e colaboradores, publicada em novembro de 2008, foram incluídos 20 ensaios clínicos randomizados, totalizando 65.261 pacientes. Os critérios de inclusão foram: estudos com pelo menos 12 meses de duração, maioria da população (>50%) sem história de doença coronariana e cujo desfecho clínico principal avaliado fosse a mortalidade geral. A população foi classificada como de baixo risco caso não apresentasse doença aterosclerótica com obstrução arterial importante ou menos de 3 fatores de risco para DCV. Foram excluídos estudos com pacientes diabéticos de alto risco, caracterizados por apresentar risco > 20% de eventos cardiovasculares em um período de 10 anos. Todos os desfechos clínicos avaliados estão descritos no Quadro 01, que segue também com os resultados encontrados na meta-análise.

Desses 20 estudos selecionados, quatro avaliaram a atorvastatina (n=15.907), três, a fluvastatina (n=3.463), onze, a pravastatina (n=38.367) e dois, a lovastatina (n=7.524), todas comparadas com placebo. Não houve estudos avaliando a rosuvastatina e a sinvastatina que atendessem aos critérios de inclusão adotados na revisão. O tempo médio de seguimento dos estudos foi de 4,3 anos, e a idade média dos pacientes, 59,9 anos.

**Quadro 01 – Desfechos clínicos e resultados – Mills et al.**

Desfecho Clínico	Nº de estudos	População	Risco Relativo (IC 95%)
Mortalidade geral	19	63.899	0,93 (0,87-0,99)
Morte por DCV	17	59.469	0,89 (0,81-0,98)
Morte por DCV apenas em população de baixo risco	7	23.284	0,66 (0,50-0,87)
Mortalidade por IAM	9	17.783	0,46 (0,26-0,79)
Mortalidade por AVC	11	31.035	1,05 (0,79-1,39)
Mortalidade não cardiovascular	18	63.333	0,98 (0,90-1,07)
DCV	17	53.371	0,85 (0,77-0,95)
IAM	17	52.976	0,77 (0,63-0,95)
AVC	18	57.430	0,88 (0,78-1,00)
Revascularização	13	37.439	0,84 (0,66-1,08)
Angina	11	38.598	1,01 (0,67-1,52)

Os resultados desta revisão demonstraram que para os desfechos de mortalidade geral, por IAM, por DCV, tanto na população de baixo risco, quanto nas demais, e nas morbidades associadas à DCV e IAM, o uso de estatinas como prevenção primária ocasionou uma significativa redução de risco.

Os resultados da meta-análise para os desfechos de incidência de DCV, IAM e AVC demonstraram uma heterogeneidade elevada entre os estudos. O principal fator de contribuição para essa heterogeneidade foi a diferença da forma de alocação entre os estudos. Aqueles que reportaram uma alocação oculta de pacientes não apresentaram efeito protetor para os desfechos considerados. Os resultados em razão de chances foram respectivamente: 1,09 (IC 95% 1,01-1,20), 1,16 (IC 95% 1,01-1,35) e 1,26 (IC 95% 1,05-1,49).

Com relação aos desfechos relacionados à segurança, a revisão não encontrou associação entre o uso de estatinas e a incidência de câncer e rabdomiólise, cujos valores de risco relativo foram, respectivamente, 1,02 (IC 95% 0,94-1,11) e 0,97 (IC 95% 0,25-3,83). Dos nove estudos incluídos na meta-análise que avaliaram a incidência de rabdomiólise, apenas quatro apresentaram eventos.

## Brugts et al (2009)<sup>24</sup>

A revisão sistemática elaborada por Brugts e colaboradores, publicada em junho de 2009, selecionou 10 ensaios clínicos randomizados, com ao menos 12 meses de duração, totalizando 70.388 pacientes sem doença cardiovascular presente em, no mínimo, 80% dessa população. O desfecho clínico principal avaliado foi a mortalidade geral. Os desfechos estudados e os resultados encontrados na meta-análise estão apresentados no Quadro 02.

O perfil dos pacientes estudados foi: idade média de 63 anos (55 a 73), 34% de mulheres, 23% de diabéticos e LDL-C médio inicial de 140mg/dl.

Dos estudos incluídos, quatro avaliaram o uso de pravastatina, três, a atorvastatina, enquanto lovastatina, sinvastatina (em pacientes com Diabetes Mellitus) e rosuvastatina foram avaliadas em um estudo cada, *versus* placebo ou dieta.

Os resultados dessa revisão indicaram que para os desfechos de mortalidade geral e para as morbidades associadas à DCV, IAM e AVC, o uso de estatinas na prevenção primária de DCV ocasionou uma significativa redução de

risco. Os estudos incluídos na revisão não apontaram uma associação entre a incidência de câncer e o uso de estatinas (OR 0,97; IC 95% 0,89 - 1,05).

Com os dados dos grupos tratamento e controle disponíveis nesta meta-análise, foi possível calcular os NNT (do inglês: *Number Needed to Treat*) para os seguintes desfechos: mortalidade geral (176); IAM (89); e AVC (250).

Ao realizar uma análise de subgrupo, foi observado um efeito terapêutico maior com relação aos desfechos DCV e AVC em pacientes com menos de 65 anos de idade. Os valores da razão de chances (IC 95%) associados a esses desfechos foram, respectivamente, 0,62 (0,42-0,87) e 0,62 (0,42-0,89), em comparação a 0,86 (0,67-1,09) e 0,79 (0,53-1,18) observados no subgrupo com mais de 65 anos.

## SEGURANÇA

Quanto aos eventos adversos, esses são raros durante o tratamento. Os mais graves, como hepatite, miosite e rabdomiólise são mais raros ainda. Contudo, com o objetivo de identificar possíveis eventos adversos, recomenda-se a dosagem dos níveis basais de creatinofosfoquinase (CK) e de transaminases (especialmente ALT) e a repetição na primeira reavaliação, ou a cada escalonamento de dose<sup>7</sup>.

Entre os eventos adversos que acometem a musculatura esquelética relacionados ao uso das estatinas, o mais grave é a rabdomiólise. Trata-se de evento raro, com uma incidência de óbitos de 0,15 mortes por 1.000.000 de prescrições, em comparação à frequência de 1 a 5% de miopatia, outro EA de menor gravidade associado à musculatura esquelética<sup>25</sup>.

Nas revisões analisadas, as taxas de eventos adversos graves específicos, tais como câncer e rabdomiólise, foram semelhantes entre o grupo que recebeu estatinas e o grupo controle.

A segurança do uso das estatinas foi tema de artigo publicado recentemente, que fez uma revisão da literatura sobre a ocorrência de eventos adversos (EA) musculares e não musculares<sup>26</sup>. A hipótese de ocorrência de EA não muscular foi baseada na observação que o uso de estatinas estaria associado a dano mitocondrial, causado pela redução da coenzima Q10. O estudo aponta que outros EA associados ao uso de estatinas, não relacionados à musculatura esquelética, foram observados em ensaios clínicos randomizados, tais como: perda cognitiva, neuropatia, disfunção hepática e pancreática e disfunção sexual.

**Quadro 02 – Desfechos clínicos e resultados – Brugts et al.**

Desfecho Clínico	Nº de estudos	População	Razão de chances (IC 95%)
Mortalidade geral	9	67.476	0,88 (0,81-0,96)
Mortalidade por DCV	7	*	0,88 (0,73-1,05)
DCV	8	47.769	0,70 (0,61-0,81)
IAM	8	*	0,56 (0,41-0,76)
AVC	9	67.476	0,81 (0,71-0,93)
Revascularização	8	*	0,67 (0,59-0,76)

\* não foi possível calcular o tamanho dessa população com base nos dados apresentados pelo estudo.

## Informações Econômicas

### ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE

O serviço de saúde do Reino Unido realizou, no ano de 2007, revisão sistemática de estudos de custo-efetividade das estatinas na prevenção de eventos coronarianos<sup>2</sup>. Foram incluídos cinco estudos desenvolvidos no Reino Unido, cujos resultados estão resumidos a seguir:

**Quadro 03 – Sumário dos resultados dos estudos de custo-efetividade do Reino Unido utilizados na revisão.**

Estudo	Modelo	Ensaio clínico no qual o estudo foi baseado	Descrição	Custo/Ano de Vida Ganho (custo em 2004)
Caro, 1997	Markov	Prevenção primária em homens (WOSCOPS)	Risco de Doença Coronariana: 1,5% Medicamento: Pravastatina Idade média: 55 anos Taxa de desconto: 6% Horizonte: 5 anos	£ 23.747 (US\$ 45.232)
Glick, 1992	Árvore de Decisão	Prevenção primária (Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial)	1) Alto risco 2) Baixo risco Medicamento: Sinvastatina Idade média: 50 anos Taxa de desconto: 5% Horizonte: 25 anos	1) £ 12.745 (US\$ 24.276) 2) £ 30.402 (US\$ 57.909)
Ebrahi, 1999	Tabela de Vida	Prevenção primária/secundária	Risco de morte por Doença Coronariana: 6 -0,5% Medicamentos: composição de 23 ensaios clínicos Taxa de desconto: 6% Horizonte: tempo de vida	6 - 0,5% £ 5.291 (US\$ 10.078) - 14.610 (US\$ 27.829)
Pickin, 1999	Tabela de Vida	Prevenção primária (WOSCOPS), secundária (4S)	Risco de Doença Coronariana: 4,5 - 1,5% Medicamentos: 1) Pravastatina (prevenção primária) 2) Sinvastatina (prevenção secundária) Idade média: 55 anos (primária, homens), 58 anos (secundária, 80% homens) Taxa de desconto: 6% Horizonte: tempo de vida	4,5 - 1,5% 1) £ 8.154 (US\$ 15.531) – 20.053 (US\$ 38.196) 2) £ 5.619 (US\$ 10.703) – 13.773 (US\$ 26.234)
Phoroo, 1996	Tabela de Vida	Prevenção primária (WOSCOPS), secundária (4S)	1) Sem história de Doença Coronariana (prevenção primária), 2) Doença Coronariana pré-existente (prevenção secundária) Idade média: 55 anos (primária, homens), 58 anos (secundária, 80% homens) Taxa de desconto: 5% Horizonte: 10 anos	1) £ 180.554 (US\$ 343.912) 2) £ 42.483 (US\$ 80.920)

A revisão também avaliou estudos realizados em outros países. Foram selecionados seis, sendo dois de prevenção primária, três de prevenção secundária e um de ambos. Os modelos de prevenção primária foram todos fundamentados no ensaio clínico WOSCOPS e os de prevenção secundária tiveram como base os estudos LIPID, 4S e CARE. Os estudos de custo-efetividade foram baseados nos custos da Austrália (dois), Canadá, Suécia, Holanda e EUA (um em cada país).

Somente o estudo sueco reportou resultado em ano de vida ajustado por qualidade (QALY – do inglês *quality adjusted life years*), com limites de disposição a pagar de US\$ 40.000 a 100.000 que variam em relação ao sexo, à idade e ao risco. Por exemplo, considerando o limite de US\$ 40.000/QALY (equivalente a £21.000), foi custo-efetivo o tratamento de homens de 35 anos com risco de 3,34% ou mais de ter doença coronariana em 5 anos.

Sobre os estudos dos outros países, na prevenção primária, o custo por ano de vida ganho (AVG) com o uso da pravastatina variou de US\$ 32.000 a 51.000; já na prevenção secundária, o resultado com o uso da pravastatina se situou entre US\$ 10.000 e 13.000 por ano de vida ganho. As estimativas para a sinvastatina foram todas baseadas no estudo

4S (prevenção secundária) e variaram entre US\$ 5.000 e 10.000/AVG.

Os pesquisadores que realizaram a revisão para o serviço de saúde britânico, também fizeram um estudo de custo-efetividade a partir dos dados disponíveis. Os resultados encontrados por eles encontram-se no quadro a seguir:

**Quadro 04 - Sumário dos resultados do modelo SchARR<sup>a</sup> (custo por QALY)**

Prevenção Secundária Doença Coronariana		Prevenção Primária Doença Coronariana		
Homens	Mulheres	Nível de Risco (Framingham)	Homens	Mulheres
£ 10.000 – 16.000 (US\$ 19.048 – 30.476)	£ 10.000 – 14.000 (US\$ 19.048 – 26.667)	Risco Anual de 0,5% de DC	£ 21.000 – 105.000 (US\$ 40.000 – 200.000)	£ 31.000 – 111.000 (US\$ 59.048 – 211.429)
		Risco Anual de 3% de DC	£ 10.000 – 37.000 (US\$ 19.048 – 70.476)	£ 14.000 – 47.000 (US\$ 26.667 – 89.524)
Prevenção Secundária Doença Cardiovascular		Prevenção Primária Doença Cardiovascular		
Homens	Mulheres	Nível de Risco	Homens	Mulheres
£ 9.000 – 13.000 (US\$ 17.143 – 24.762)	£ 8.000 – 12.000 (US\$ 15.238 – 22.857)	Risco Anual de 0,5% de DC	£ 11.000 – 50.000 (US\$ 20.952 – 95.238)	£ 12.000 – 46.000 (US\$ 22.857 – 87.619)
		Risco Anual de 3% de DC	£ 5.000 – 17.000 (US\$ 9.524 – 32.381)	£ 5.000 – 14.000 (US\$ 9.524 – 26.667)

<sup>a</sup> Os autores deste estudo são da *School of Health and Related Research (ScHARR), University of Sheffield*, Reino Unido.

O estudo SchARR apontou, como a maior parte dos estudos, que na prevenção primária a relação custo-efetividade incremental é desfavorável em relação à secundária. Considerando o limite de custo-efetividade de £ 20.000/QALY, o uso de estatinas na prevenção primária de pacientes com baixo risco (0,5%) para doença coronariana não seria considerado custo-efetivo.

Foi identificado apenas um estudo publicado de avaliação econômica das estatinas no Brasil. Trata-se de um estudo de custo-efetividade da rosuvastatina e atorvastatina para redução de LDL-C e de eventos cardiovasculares na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>27</sup>. O estudo comparou apenas as doses de 10 mg dos dois medicamentos e concluiu que o tratamento com a rosuvastatina é estratégia

dominante em relação à atorvastatina, pois aquela seria mais eficaz e teria um menor custo que esta.

Estão em andamento dois estudos, financiados pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde, de avaliação econômica das estatinas e fibratos no tratamento de dislipidemias.

### CUSTO DE TRATAMENTO

Para efeito de comparação do custo de tratamento mensal das seis estatinas presentes no mercado brasileiro, foram utilizados os preços fábrica (ICMS 18%) autorizados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) para todas as apresentações em comercialização.

**Quadro 05 – Custo de Tratamento com as estatinas**

Medicamentos	Custo de Tratamento Mensal (R\$)									
	5 mg		10 mg		20 mg		40 mg		80 mg	
	mín	máx	mín	máx	mín	máx	mín	máx	mín	máx
<b>Lovastatina</b>			22,50	22,50	34,19	39,67	62,22	62,22		
<b>Pravastatina</b>			24,61	44,25	36,37	58,77	70,26	111,96		
<b>Sinvastatina</b>	19,91	26,02	32,38	89,20	40,24	89,20	46,76	88,95	51,30	88,95
<b>Fluvastatina</b>					45,81	56,08	58,11	68,42	81,60	88,32
<b>Atorvastatina</b>			82,56	92,58	134,91	151,23	155,67	155,67	155,67	155,67
<b>Rosuvastatina</b>			81,68	87,66	143,04	143,09	155,67	155,67		

Fonte: SAMMED/ANVISA



As estimativas apresentadas no Quadro 05 demonstram uma grande variação no custo do tratamento, dependendo da posologia e do medicamento considerado. A sinvastatina é a estatina que tem o maior número de apresentações disponíveis no mercado.

Atualmente, as estatinas que estão no Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional do Ministério da Saúde são: lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina e atorvastatina.

Os dados mais recentes disponíveis sobre o gasto do setor público com as estatinas mostram que, entre julho de 2008 e junho de 2009, foram despendidos cerca de R\$ 92 milhões, sendo que, deste valor, 96% representa o gasto somente com a atorvastatina<sup>28</sup>. Se compararmos em relação à quantidade adquirida, a atorvastatina também tem maior participação, cerca de 52%, seguida pela sinvastatina, com 46%, que consome apenas 3% dos recursos públicos com essa classe de medicamentos.

**Quadro 06 - Gasto do SUS com Estatinas entre Julho/2008 e Junho/2009**

Medicamento	Quantidade (nº de comprimidos)	Valor	Participação (Qtde.)	Participação (Valor)
ATORVASTATINA 10 MG*	15.701.862	R\$ 24.281.002,86	20,85%	26,32%
ATORVASTATINA 20 MG*	23.635.124	R\$ 64.448.650,20	31,39%	69,86%
FLUVASTATINA 20 MG*	3.739	R\$ 4.117,19	0,00%	0,00%
FLUVASTATINA 40 MG*	32.172	R\$ 43.902,99	0,04%	0,05%
LOVASTATINA 10 MG	2.820	R\$ 451,20	0,00%	0,00%
LOVASTATINA 20 MG	114.821	R\$ 12.630,31	0,15%	0,01%
LOVASTATINA 40 MG	33.807	R\$ 30.426,30	0,04%	0,03%
PRAVASTATINA 10 MG	123.662	R\$ 29.678,88	0,16%	0,03%
PRAVASTATINA 20MG	829.417	R\$ 306.884,29	1,10%	0,33%
PRAVASTATINA 40 MG	250.181	R\$ 172.624,89	0,33%	0,19%
SINVESTATINA 5 MG	8.652	R\$ 1.211,28	0,01%	0,00%
SINVESTATINA 10 MG	11.271.344	R\$ 788.994,08	14,97%	0,86%
SINVESTATINA 20 MG	18.368.270	R\$ 1.285.778,90	24,39%	1,39%
SINVESTATINA 40 MG	4.770.999	R\$ 763.359,84	6,34%	0,83%
SINVESTATINA 80 MG	154.084	R\$ 78.582,84	0,20%	0,09%
<b>Total</b>	<b>75.300.954</b>	<b>R\$ 92.248.296,05</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

Fonte: DATASUS/Ministério da Saúde

\*A atorvastatina e a fluvastatina estão submetidas ao Coeficiente de Adequação de Preço (CAP), que é um desconto mínimo obrigatório de 24,92% sobre o Preço Fábrica para vendas ao setor público<sup>29</sup>.

É importante ressaltar que apesar de todas as estatinas disponíveis no Brasil possuírem a mesma indicação terapêutica, a aquisição pública é praticamente dividida entre a atorvastatina e a sinvastatina em relação à quantidade. Por outro lado, quase todo o recurso é gasto somente com a aquisição da atorvastatina que, juntamente com a rosuvastatina, são as estatinas mais caras disponíveis no País.

Assumindo que cada comprimido consumido é destinado a um paciente e que o tratamento é contínuo, estima-se que o SUS trate de 206.304 pacientes. Assim, caso os gastos atualmente observados com a compra da atorvastatina fossem revertidos para compra de outras estatinas com menores custos unitários, tal como a sinvastatina, o acesso seria ampliado e aproximadamente 3 milhões de pacientes a mais seriam tratados.

## Discussão e Considerações Finais

Atualmente, observa-se uma demanda crescente para o uso de estatinas na prevenção primária das doenças cardiovasculares (DCV), evidenciada pelo espaço cada vez maior ocupado pelo tema nas mais recentes diretrizes clínicas

e estudos de avaliação econômica. Tal fato passou a ser observado especialmente após a divulgação de evidências robustas da eficácia/efetividade advinda de revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados de larga escala avaliando o papel dessa classe de medicamentos na prevenção secundária e primária da DCV<sup>1</sup>.

As evidências analisadas indicam que as estatinas efetivamente reduzem as concentrações plasmáticas do LDL-C, o risco de eventos cardiovasculares e a ocorrência de morte. Ressalta-se que os maiores benefícios em termos absolutos (isto é, menor NNT) são observados em indivíduos de alto risco e que os estudos geralmente não incluem indivíduos com baixo risco de DCV. Por outro lado, é preciso enfatizar a importância de intervenções não medicamentosas, representada por mudanças de estilo de vida, tais como adoção de uma dieta saudável, prática regular de atividade física e cessação do tabagismo, cuja relação com a ocorrência de DCV foi respaldada por estudos epidemiológicos robustos. Tais intervenções devem ser sempre estimuladas, mesmo que seja necessário iniciar o tratamento medicamentoso para prevenção primária de DCV. Apesar de não existirem ensaios clínicos de larga escala que avaliem os efeitos de uma

dieta de baixo custo e adaptada à realidade e cultura brasileira, estudos observacionais internacionais e multicêntricos, que incluíam um grande número de pacientes brasileiros, já demonstraram a associação existente entre hábitos de vida saudáveis e redução do risco de DCV<sup>21,22</sup>.

Alguns pesquisadores consideram que a avaliação da eficácia das intervenções em indivíduos com Diabetes Mellitus (DM) deveria ser realizada separadamente do grupo de pacientes de prevenção primária, respaldados pela suposição de que esses indivíduos apresentariam um risco equivalente ao dos que já tiveram um evento cardiovascular, o que corresponderia à prevenção secundária. Como exemplo dessa corrente de pensamento, foi observado que os indivíduos com DM tipo 1 e tipo 2 foram excluídos do algoritmo de prevenção primária das DCV na diretriz do *Royal College of General Practitioners*<sup>21</sup>. Apesar desse critério, ambas as revisões incluídas na análise de evidências desse Boletim consideraram o tratamento de pacientes diabéticos jovens e de baixo risco como prevenção primária. Foi considerado que há um espectro contínuo de risco para eventos cardiovasculares entre os pacientes diabéticos, onde pacientes mais jovens e de baixo risco não teriam o mesmo risco que os mais idosos<sup>30</sup>.

É importante que a indicação de estatinas na prevenção primária de DCV seja respaldada pela avaliação criteriosa dos fatores de risco apresentados pelo paciente, principalmente pelo seu perfil de risco cardiovascular. Tal avaliação visa garantir a racionalidade da indicação do uso dos medicamentos dessa classe e pode ser realizada por meio de escores de predição clínica ou por outras abordagens pragmáticas que avaliem fatores de risco individualmente e que se baseiem nas evidências científicas disponíveis. O estudo INTERHEART apontou alguns fatores de risco modificáveis associados com a ocorrência de IAM, dentre os quais se destacam: dislipidemia, tabagismo, diabetes, hipertensão e obesidade abdominal<sup>4</sup>. Assim, para avaliação do risco de DCV, uma abordagem mais pragmática poderia assumir, por exemplo, a indicação de tratamento com estatinas para indivíduos com idade superior a 50 anos, LDL-C alterado e dois ou mais dois fatores de risco. Os indivíduos com diabetes com idade igual ou superior a 50 anos também seriam considerados candidatos a receber o tratamento farmacológico. Este é, de maneira geral, o perfil dos pacientes incluídos nos grandes ensaios clínicos randomizados de prevenção primária. Ao contrário, o uso de estatinas como primeira opção terapêutica em pacientes jovens, principalmente do sexo feminino e sem fatores de risco não parece justificado com base nas evidências disponíveis.

Além desta abordagem pragmática, a avaliação do risco pode ser realizada com escores de predição clínica validados, tal como o Escore de Framingham. No entanto, essa ferramenta apresenta algumas limitações. Como a população original do estudo era composta por homens e mulheres norte-americanos, sua aplicabilidade em diferentes grupos étnicos ou grupos com baixo nível sócio-econômico é

questionada devido à falta de representação dos mesmos na população avaliada no estudo. Dessa maneira, a predição do risco médio, sem qualquer ajuste, pode induzir ao tratamento inadequado desses indivíduos, que podem apresentar um risco distinto do aferido com a ferramenta. Além disso, observa-se ainda falta de precisão quando variáveis, tais como idade, pressão arterial e níveis de colesterol, encontram-se em seus valores extremos<sup>2</sup>. Não existe uma validação robusta e definitiva deste escore na população brasileira. Esse fato pode corroborar as observações disponíveis que sugerem que a incidência de AVC no Brasil supera a de doenças isquêmicas do coração, ao contrário do que ocorre nos EUA. Tendo em vista as limitações apresentadas, é importante realizar estudos que validem, para a população brasileira, qual a melhor ferramenta de avaliação dos riscos de DAC e DCV.

Com relação à utilização de novos parâmetros clínicos para estratificação do risco de DCV destaca-se o emprego da proteína C reativa ultra sensível (PCR-US) como marcador de risco aumentado de DCV e sua utilização como parâmetro isolado para a indicação de estatinas para indivíduos com níveis de LDL-C dentro da normalidade. O estudo JUPITER avaliou a eficácia da rosuvastatina em uma população de homens e mulheres aparentemente saudável, com níveis de LDL-C inferiores a 130 mg/dl e com níveis de proteína C reativa ultra sensível iguais ou superiores a 2 mg/L<sup>31</sup>. Apesar de ser um marcador de atividade inflamatória, é preciso discutir a racionalidade da utilização desse parâmetro na avaliação do risco do DCV e consequente definição da estratégia de tratamento a ser adotada. Além disso, é preciso avaliar que, se considerarmos uma população como a incluída no estudo JUPITER, o paciente não apresentaria outros fatores de risco para DCV. Desta forma, para identificação daqueles que possuem níveis alterados de proteína C reativa ultra sensível, seria preciso realizar o exame em parcela considerável da população, o que requer análises econômicas independentes e adequadamente delineadas avaliando esta abordagem na população brasileira.

Mesmo após a identificação dos indivíduos com risco aumentado, permanecem questões importantes como a aceitação e adesão ao tratamento de longa duração para uma condição que é assintomática<sup>32</sup>. A adesão ao tratamento é baixa mesmo entre os indivíduos que já apresentaram um evento cardiovascular (prevenção secundária) e sabe-se que a não-adesão está relacionada à piora dos desfechos. Portanto, essa questão se torna um desafio ainda maior no contexto da prevenção primária, pois para convencer indivíduos que estão assintomáticos a aderirem a mudanças de estilo de vida e tratamentos farmacológicos de longa duração, é preciso disponibilizar informação de alta qualidade e adotar estratégias de comunicação<sup>21</sup>.

Os medicamentos da classe das estatinas apresentam excelente perfil de segurança quando comparados a outras intervenções farmacológicas para prevenção cardiovascular,

tal como a aspirina<sup>33,34</sup>. No entanto, é fundamental que os profissionais de saúde relatem os eventos adversos (EA) observados que podem estar potencialmente associados ao uso dos medicamentos dessa classe. Ainda com relação à segurança do uso prolongado das estatinas, Brugs e colaboradores sugerem que a incidência de câncer na população que faz uso de estatinas deveria ser avaliada em estudos posteriores, uma vez que o tempo de seguimento dos estudos disponíveis (em média de 4,1 anos) não seria suficiente para descartar totalmente essa relação<sup>24</sup>.

Uma série de análises econômicas de qualidade metodológica variável foi conduzida até o momento em diferentes países e sob diferentes perspectivas. De forma geral, estes estudos relatam que a relação custo-efetividade das estatinas é mais interessante na prevenção secundária de DCV, sendo dominante em muitos cenários. Análises econômicas independentes, tendo como foco a população brasileira e como base revisão sistemática reunindo a totalidade de evidências disponíveis, estão em andamento e brevemente devem estar disponíveis para fundamentar esta recomendação em nosso País.

Assim, o uso das estatinas na prevenção primária se apresenta como intervenção eficaz na redução da incidência de eventos cardiovasculares clinicamente significativos, como IAM e AVC, bem como na redução da mortalidade por todas as causas e por DCV. Contudo, algumas questões merecem discussão posterior, tais como a estratificação do risco cardiovascular dos indivíduos e a definição da população que mais se beneficiaria com essa intervenção. Observa-se ainda a necessidade de estudos com maior tempo de seguimento, para que se possa observar a incidência de alguns eventos adversos cuja ocorrência está provavelmente associada a um maior tempo de exposição aos fármacos dessa classe.

## Referências

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology Appraisal 94. 2006. Disponível em: [www.nice.org.uk/TA094](http://www.nice.org.uk/TA094). Acesso em: 26/06/09.
2. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technology Assessment* 2007;11(14).
3. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases. Fact sheet N°317. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>. Acesso em: 05/08/2009.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; Set 11-17;364(9438):937-52.
5. Biblioteca Virtual em Saúde. DeCS – Descritores em Ciências da Saúde. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em 05/08/2009.
6. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001;volume 77, (suplemento III). Disponível em: <http://www.icb.ufmg.br/biq/biq609/diretrizBR.pdf>. Acesso em: 05/08/2009.
7. Sposito AC. et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol* 2007;vol.88, suppl.1, pp. 2-19.
8. Executive Summary of the 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). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
9. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007; 335:136.
10. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, for the SIGN Group on Risk Estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007; 93:172–176.
11. D’Agostino RB et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study. *Circulation* published online 2008; Jan 22. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org>. Acesso em: 10/08/09.
12. DATASUS. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM: Ministério da Saúde. 2009. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obtu.def>. Acesso em: 07/08/2009.
13. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações / Rede Interagencial de Informação para a Saúde - Ripsa 2008; 2. ed. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde.
14. Moride Y, Hegele RA, Langer A, McPherson R, Miller DB, Rinfret S. Clinical and public health assessment of benefits and risks of statins in primary prevention of coronary events: Resolved and unresolved issues. *Can J Cardiol*. 2008; 24(4):293-300.
15. Mahley RW, Bersot TP. Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds). *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10ª Ed. Ed. McGraw-Hill; 2001.

16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Medicamentos Excepcionais. Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. 2002. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/index.htm>. Acesso em 28/08/2009.
17. Magalhães LBNC. Drogas para Uso em Dislipidemias. In: Silva P. Farmacologia. 6ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2002.p 689-90.
18. Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI). Consulta à Base de Patentes. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/>. Acesso em 10/08/2009.
19. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Federais de Farmacovigilância. Alerta SNVS/Anvisa/Ufarm nº 8, de 9 de agosto de 2001. Suspensão temporária da comercialização do Lipobay® (cerivastatina). Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2001/federal\\_8.htm#](http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2001/federal_8.htm#). Acesso em 31/08/2009.
20. Kris-Etherton et al. Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-Style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation* 2001; 103:1823.
21. Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull N, Robson J, Camosso-Stefinovic J, Rule C, Browne N, Ritchie G, Stokes T, Mannan R, Bath P, Brindle P, Gill P, Gujral R, Hogg M, Marshall T, Minhas R, Pavitt L, Reckless J, Rutherford A, Thorogood M, Wood D. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. 2008.
22. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*. 2007; Mar 6;115(9):1067-74.
23. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008; Nov 25;52(22):1769-81.
24. Brughts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; Jun 30;338:b2376.
25. Magalhães MEC. Mecanismos de rabiomiólise com as estatinas. *Arq. Bras. Cardiol* 2005;vol.85, suppl.5, pp. 42-44.
26. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008; 8(6):373-418.
27. Araujo DV, Bahia L, Souza CPR, Pavão ALB. Cost-effectiveness and budget impact analysis of rosuvastatin and atorvastatin for LDL-cholesterol and cardiovascular events lowering within the SUS scenario. *Int J Atheroscler* 2007; 2 (3): 189-194.
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Produção Ambulatorial do SUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sia/cnv/qauf.def>. Acesso em: 10/08/2009.
29. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Comunicado nº 12, de 20 de outubro de 2008. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/12\\_08\\_anexo.pdf](http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/12_08_anexo.pdf). Acesso em: 10/08/2009.
30. Booth, GL *et al*. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368:29-36 *apud* Mills *et al*.
31. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20; 359(21):2195-207.
32. Wierzbicki AS, Reynolds TM. Vascular risk screening: possible or too much, too soon? *Int J Clin Pract* 2009; Jul; 63(7):989-96.
33. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; Nov 11; 321(7270):1183-7.
34. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; Apr 2;289(13):1681-90. Review.

## Glossário

### Em destaque

#### Implantação de Núcleos de ATS em Hospitais de Ensino

O Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) do Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) realizaram chamada pública para a implantação de Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) em Hospitais de Ensino. Os NATS são núcleos organizados que articulam um conjunto de ações em ATS que concorrem para um objetivo comum pré-estabelecido, mensurado por indicadores, visando à solução de um problema ou demanda solicitada. Os instrumentos principais para o embasamento das atividades dos NATS são avaliações da eficácia, efetividade, eficiência e segurança das intervenções de diagnóstico, prevenção e tratamento e criação de diretrizes terapêuticas baseadas em evidências, visando o uso racional de tecnologias e a segurança do paciente. A criação dos NATS faz parte da estratégia de fortalecimento do Grupo de Trabalho de Formação Profissional e Educação Continuada da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), que tem o objetivo de promover e difundir a área de ATS no Brasil.

Das 54 propostas apresentadas, foram selecionadas 24 e o valor global do financiamento, para este ano, será de R\$ 720 mil. A lista completa com o nome das instituições selecionadas pode ser acessada no endereço eletrônico [www.saude.gov.br/rebrats](http://www.saude.gov.br/rebrats).

### Expediente

#### Redação

Ana Cristina Marques Martins  
Diogo Penha Soares  
Maria Clara Schmidt Lyra  
Misani Akiko Kanamota Ronchini  
Otávio Berwanger  
Suzana Yumi Fujimoto  
Vania Cristina Canuto Santos

#### Colaboradores

Cíntia Maria Gava  
Marcia Oliveira Fernandes

#### Núcleo Editorial

Alexandre Lemgruber Portugal d'Oliveira  
Clarice Alegre Petramale  
Isabela Soares Santos  
Flávia Tavares Silva Elias

#### Projeto gráfico e diagramação

Assessoria de Divulgação e Comunicação Institucional da Anvisa

#### Conselho Consultivo

Afrânio Lineu Kritsky  
Andres Pichon-Riviere  
Carlos José Coelho de Andrade  
Cid Manso de Mello Vianna  
Cláudia Garcia Serpa Osório  
Giácomo Balbinotto Neto  
Hillegonda Maria Dutilh Novaes  
Lenita Wannmacher  
Luis Guilherme Costa Lyra  
Margareth Crisóstomo Portela  
Marisa Santos  
Otávio Berwanger  
Ronir Raggio Luiz  
Rosimary Terezinha de Almeida  
Sebastião Loureiro  
Suzana Alves  
Thais Queluz

Envie sugestões de temas, críticas e questionamentos sobre o BRATS para o e-mail: [brats@anvisa.gov.br](mailto:brats@anvisa.gov.br)