

Redução Do Risco Cardiovascular Aterosclerótico: Utilização Das Estatinas

1. SUMÁRIO

R1. As estatinas constituem a única terapêutica farmacológica antidislipidémica que demonstrou, com evidência robusta, reduzir o risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS), quer na prevenção primária, quer na prevenção secundária.¹⁻⁴

R2. O critério de selecção da estatina e respetiva dose deve ter em consideração a redução dos níveis de c-LDL adequados ao grau de risco CV avaliado, e o menor custo para igual eficácia.

- A evidência publicada sobre a eficácia e segurança das diversas estatinas sugere que quando estes fármacos são administrados em doses equipotentes/equiefectivas, não se verificam diferenças relevantes nos resultados clínicos.³⁻¹⁰

R3. Em pessoas com **risco cardiovascular (CV) baixo** (SCORE <1%) **ou moderado** (SCORE ≥1% a <5%), que não alcancem os objetivos terapêuticos com intervenções no estilo de vida, deverá optar-se por uma estatina de baixa a moderada intensidade - **Sinvastatina de 10mg, 20mg ou 40mg ou Atorvastatina de 10mg ou 20mg.**

R4. Se o **risco CV for alto** - pessoa com SCORE ≥ 5% a <10%, com dislipidemia familiar aterogénica ou com hipertensão de grau 3 (≥180 e/ou ≥110 mmHg) -, as estatinas a seleccionar deverão ser as mais potentes de entre as de moderada intensidade - **Sinvastatina de 40mg ou Atorvastatina de 20mg.**

R5. Se o **risco CV for muito alto** - pessoa com doença CV clinicamente evidente, diabetes tipo 2 ou tipo 1 com um ou mais fatores de risco CV e/ou lesão de órgão-alvo, doença renal crónica grave (TFG < 30 ml/min/1.73 m²) ou um nível de SCORE ≥ 10% -, deve seleccionar-se uma estatina de alta intensidade, que atinja uma redução igual ou superior a 50% do c-LDL.¹ - **Atorvastatina de 40 ou 80mg.**

- À data desta avaliação, as estatinas identificadas como sendo as alternativas com melhor relação custo-efetividade são:
 - No grupo de intensidade baixa, a sinvastatina de 10mg;
 - No grupo de intensidade moderada, a sinvastatina de 20 ou 40mg e a atorvastatina de 10 ou 20mg;
 - No grupo de alta intensidade, a atorvastatina de 40 ou 80mg.

R6. Os outros medicamentos antidislipidémicos, onde se incluem ezetimiba, resinas permutadoras de iões, fibratos, ácido nicotínico e ésteres etílicos de ácido ómega-3, não demonstraram, à data, de forma consistente, os benefícios cardiovasculares, não devendo ser utilizados por rotina.^{3, 4, 11}

CORPO REDATORIAL:

António Faria Vaz (Coordenador), Ana Sofia Magalhães, António Lourenço, Ema Paulino, H. Luz Rodrigues, Nadine Ribeiro, Rita Mateus

2. Aspectos Gerais

- Em Portugal encontram-se disponíveis actualmente sete estatinas: lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina.
- A administração de uma estatina deve ser precedida da avaliação do risco cardiovascular.
- Recomendações recentemente publicadas consideram diferentes modelos de determinação na prevenção primária do risco cardiovascular.^{3, 4} No entanto, aquele que se encontra validado para a população portuguesa (subscrito na Norma da DGS 005/2013, de 19/03/2013) é o algoritmo de risco SCORE recomendado pela Sociedade Europeia de Cardiologia.
- Dada a ausência de demonstração clínica consistente dos benefícios cardiovasculares com outros medicamentos antilipidémicos (ezetimiba, resinas permutadoras de iões, fibratos, ácido nicotínico e ésteres etílicos de ácido ómega-3), a associação de estatinas a outros fármacos só deve ser preconizada quando os objetivos terapêuticos não são alcançados com estatinas de média ou alta potência nas doses máximas toleradas, em pessoas com alto e muito alto risco CV, desde que a relação risco-benefício seja favorável.^{1, 4, 11}

3. QUESTÕES CLÍNICAS

3.1. EFICÁCIA

Existe superioridade de alguma estatina sobre as demais?

- A robustez da evidência que sustenta os resultados clínicos de cada estatina é bastante distinta.^{5, 12-14} No entanto, várias revisões (incluindo as do NICE^{3, 7}, da ACC/AHA⁴, do SIGN⁸ e do The Health Resources Commission Office for Oregon Health Policy & Research⁹) analisaram a evidência publicada sobre eficácia das diversas estatinas na alteração dos níveis das lipoproteínas, concluindo que quando estes fármacos são administrados em doses aproximadamente equipotentes, não se verificaram diferenças relevantes na redução do c-LDL nem no aumento do c-HDL.
- Em relação à redução da mortalidade por todas as causas e por eventos cardiovasculares, as meta-análises^{3, 4, 6-9, 15} são coincidentes, concluindo não haver distinção entre as estatinas nos resultados clínicos, desde que em doses equiefetivas.
- Evidência de nível elevado demonstrou que o tratamento com estatinas produz uma redução do risco relativo para eventos por DCVAS e DCV major idêntica entre as populações em prevenção primária e secundária.^{2, 4, 15}
- Evidência de nível moderadamente elevado sugere que a redução do risco de DCVAS resultante da terapêutica com estatinas é um efeito de classe, e como tal extensível a todos os representantes deste grupo farmacológico, relacionado com a magnitude da redução observada no c-LDL.^{4, 15}

Redução Do Risco Cardiovascular Aterosclerótico: Utilização Das Estatinas

- Os dados de ensaios clínicos, em prevenção primária e em prevenção secundária, demonstraram que a redução de 38,7 mg/dL de c-LDL (1 mmol/L) diminui, de forma segura, o risco de eventos vasculares oclusivos a 5 anos em cerca de 20%, independentemente do c-LDL de base.^{3,4,15} Reduções adicionais no c-LDL >2-3mmol/L com terapia mais intensiva com estatinas de alta potência^{16,17} poderão reduzir o risco CV em cerca de 40-50%.¹⁵
- A redução do c-LDL permite agrupar as estatinas e respectivas dosagens quanto à intensidade de acção em: estatinas de alta intensidade, de intensidade moderada e de intensidade baixa. As estatinas de alta intensidade proporcionam uma redução nos níveis de c-LDL >40%³ ou $\geq 50\%$ ⁴, as de moderada intensidade uma redução entre os 31–40%³ ou 30–<50%⁴ e as de baixa intensidade uma redução $\leq 30\%$ ou <⁴30% (tabela 1).

Tabela 1: Classificação das estatinas quanto à intensidade de acção (adaptado do NICE³ e da ACC/AHA⁴)

Intensidade	ACC/AHA		NICE	
Alta Intensidade	$\geq 50\%$ redução do c-LDL	Atorvastatina 40 - 80 mg, Rosuvastatina 20 - 40 mg	> 40% redução do c-LDL	Atorvastatina 20 - 80 mg, Rosuvastatina 10 - 80 mg
Moderada Intensidade	30 - <50% redução do c-LDL	Atorvastatina 10 - 20 mg, Rosuvastatina 5 - 10 mg, Sinvastatina 20- 40 mg, Pravastatina 20 - 80 mg, Lovastatina 40 mg, Fluvastatina 40 mg 2xd, Pitavastatina 2 - 4 mg	31- 40% redução do c-LDL	Atorvastatina 5 - 10 mg, Rosuvastatina 5 mg, Sinvastatina 20- 40 mg, Pravastatina 80 mg, Fluvastatina 80 mg
Baixa Intensidade	< 30% redução do c-LDL	Sinvastatina 10 mg, Pravastatina 10 - 20 mg, Lovastatina 20 mg, Fluvastatina 20 -40 mg, Pitavastatina 1 mg	$\leq 30\%$ redução do c-LDL	Sinvastatina 5 - 10 mg, Pravastatina 10 - 40 mg, Fluvastatina 20 -40 mg

3.2. SEGURANÇA

Existe diferença na segurança das diversas estatinas?

- As estatinas partilham um perfil de efeitos adversos leves a moderados que incluem distúrbios gastrointestinais, cefaleias, tonturas e erupções cutâneas. As reacções adversas mais graves são menos frequentes e incluem: rabdomiólise, mialgias, elevação da creatinina cinase elevação das transaminases, e aumento do risco de aparecimento de diabetes mellitus^{5, 9, 13, 18}
- Não existe evidência que suporte a existência de diferenças entre estatinas no que refere aos efeitos adversos em sub-população devidas a raça, idade ou sexo.^{5, 8, 9, 13}
- As estatinas, bem como outros fármacos antilipidémicos, (ex.: ácido nicotínico, ezetimiba, e fibratos) estão contra-indicados na gravidez e amamentação, devendo esta terapêutica ser interrompida antes da concepção e durante a amamentação.

Redução Do Risco Cardiovascular Aterosclerótico: Utilização Das Estatinas

- Alguns dos efeitos adversos graves das estatinas são dose-dependentes. Este facto legitima a não utilização das doses máximas quando os ganhos na redução do risco CV forem marginais em relação ao aumento do risco.^{5, 8, 9, 12, 13, 19, 20} Recorde-se a regra dos 6, em que a duplicação da dose standard de uma estatina reduz em apenas 6% os valores do c-LDL.²¹
- As características que predis põem a efeitos adversos das estatinas favorecem a opção por esquemas de menor intensidade e incluem:⁴
 - _ Comorbilidades múltiplas ou graves (ex.: insuficiência renal e hepática)
 - _ História prévia de intolerância a estatinas ou de alterações musculares ocorridas
 - _ Elevação inexplicável da ALT > 3 vezes o valor de referência
 - _ Idade > 75 anos
 - _ Outras: história de AVC hemorrágico; ancestrais asiáticos
- Uma metanálise recente considerou a sinvastatina e a pravastatina como as estatinas mais seguras e melhor toleradas.¹⁹
- As diferentes vias de metabolização das estatinas condicionam diferentes perfis de interacções medicamentosas.
Nos doentes com coadministração de fármacos considerados indutores e/ ou inibidores potentes do citocromo P450 (ex. fármacos inibidores das protéases e imunossuppressores) deve optar-se pela pravastatina, por não ser metabolizada pelo CYP e por apresentar uma relação custo-efetividade favorável.^{8, 14, 22}

3.1. CONSUMOS E CUSTOS

Qual a estatina com melhor relação de custo-efetividade?

- Em valor (PVP), a rosuvastatina foi o medicamento mais prescrito em 2013 na ARSLVT, correspondendo a 3% de todo o encargo com medicamentos desta região e a 45% do encargo com estatinas (PVP).
- Em volume, a sinvastatina foi o medicamento mais prescrito em 2013 na ARSLVT (tabela 2).

Tabela 2. Encargos com a faturação de estatinas na ARSLVT (dados SIARS, acedidos a 10.04.2014)

DCI	EMB	VAR EMB.	PVP	VAR PVP	SNS	VAR SNS
	2013	Homologo 2012	2013	Homologo 2012	2013	Homologo 2012
Rosuvastatina	466.833	9,2%	20.781.058 €	9,4%	8.453.609 €	9,5%
Sinvastatina+Ezetimiba	187.033	8,3%	9.443.045 €	7,8%	3.809.438 €	7,7%
Sinvastatina	1.299.403	6,2%	7.555.949 €	0,8%	1.827.878 €	-12,7%
Atorvastatina	605.097	36,9%	5.413.507 €	-26,0%	1.347.317 €	-56,7%
Pitavastatina	209.941	37,2%	4.386.271 €	43,2%	1.795.137 €	42,9%
Pravastatina	150.703	-0,8%	2.015.744 €	-25,7%	892.446 €	-30,2%
Fluvastatina	60.480	-4,8%	892.199 €	-34,2%	440.821 €	-28,3%
Lovastatina	23.351	-10,8%	124.077 €	-57,1%	72.953 €	-49,3%
ESTATINAS TOTAL	3.002.841	12,9%	50.611.850 €	1,3%	18.639.600 €	-5,7%

Redução Do Risco Cardiovascular Aterosclerótico: Utilização Das Estatinas

- Deverá seleccionar-se a estatina e respetiva dose que proporcione a redução dos níveis de c-LDL adequados ao grau de risco CV avaliado, e que apresente o menor custo para igual eficácia (tabela 3).^{1,7,8, 12-14}

Tabela 3: Custo das estatinas em Portugal

Intensidade	Redução no c-LDL*	ESTATINA	CUSTO UNITÁRIO **	CUSTO ANUAL
Alta Intensidade	≥ 50%	Atorvastatina 40 mg	0,192 €	70,1 €
		Atorvastatina 80 mg	0,384 €	140,2 €
		Rosuvastatina 20 mg	1,265 €	461,7 €
		Rosuvastatina 40 mg	2,528 €	922,7 €
Moderada Intensidade	>35% a < 50%	Atorvastatina 20 mg	0,151 €	55,0 €
		Sinvastatina 40 mg	0,167 €	61,0 €
		Rosuvastatina 5 mg	0,621 €	226,7 €
		Rosuvastatina 10 mg	0,804 €	293,3 €
		Pravastatina 80 mg	1,242 €	453,3 €
		Pitavastatina 4 mg	1,383 €	504,6 €
	≥30% a ≤35%	Sinvastatina 20 mg	0,041 €	15,0 €
		Atorvastatina 10 mg	0,079 €	28,8 €
		Lovastatina 40 mg	0,159 €	58,0 €
		Pravastatina 40 mg	0,222 €	81,0 €
		Fluvastatina 80 mg	0,262 €	95,7 €
		Pitavastatina 2 mg	0,744 €	271,4 €
Baixa Intensidade	< 30%	Sinvastatina 10 mg	0,047 €	16,973 €
		Lovastatina 20 mg	0,078 €	28,288 €
		Pravastatina 10 mg	0,095 €	34,675 €
		Pravastatina 20 mg	0,166 €	60,408 €
		Fluvastatina 20 mg	0,199 €	72,453 €
		Fluvastatina 40 mg	0,283 €	103,113 €
		Pitavastatina 1 mg	0,394 €	143,653 €

*Adaptado de Goodman and Gilman, 2011 e da ACC/AHA4

** Valores obtidos no INFARMED, acedido a 02.04.2014. Alguns dos valores foram extrapolados a partir das doses existentes no mercado

- Em função dos resultados clínicos obtidos, as estatinas identificadas com melhor relação custo-efetividade são para o grupo de alta intensidade a atorvastatina de 40 e 80mg, para o grupo de intensidade moderada a sinvastatina de 20 ou 40mg e a atorvastatina de 10 ou 20mg, e para o grupo de intensidade baixa a sinvastatina de 10mg.
- A adoção da estratégia proposta (utilização das alternativas economicamente mais vantajosas - atorvastatina e sinvastatina não combinada com inibidor da absorção do colesterol (ezetimiba)), pode induzir uma poupança estimada superior a 25M€/ ano na ARSLVT.

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse que possam influenciar avaliações objectivas e o conteúdo científico desta publicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Norma nº 019/2011 de 28/09/2011 atualizada a 11/07/2013 - Abordagem terapêutica das dislipidemias. Norma validada cientificamente pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas (CCBPC). Disponível em: <http://www.dgs.pt/normas-clinicas.aspx> [acedido a 20.10.2013]
2. Taylor F, Ward K, Moore THM, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub.
3. NICE Draft for Consultation. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2014
4. ACC/AHA: Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013; 00:000–000.
5. Comité de redacción de Sacylite. Prevención primaria con estatinas en diabetes, hipertensión arterial, mujeres y ancianos. Dosis, selección y seguridad de estatinas. Sacylite 2004, Nº 3. Consejería de Sanidad de Castilla y León.
6. Kelley C, Helfand M, Good CH, Ganz, M. Class Review Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A Reductase Inhibitors (statins). December 2002. Disponível em: <http://www.pbm.va.gov/clinicalguidance/drugclassreviews/HMGCoAReductaseInhibitorsStatinsDrugClassReviewandAppendices.pdf> [acedido a 30.05.2013]
7. NICE clinical guideline 67. Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. Feb 2007. Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>, [acedido a 03.06.2013]
9. The Health Resources Commission. Office for Oregon Health Policy & Research. HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Fixed-dose Combination Products Containing a Statin. February 2010
10. Zhou Z, Rahme E, Pilote L. Are statins created equal? Evidence from randomized trials of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin for cardiovascular disease prevention. Am Heart J 2006; 151(2):273-81.
11. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al.; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N. Engl. J. Med. 2008; 358:1431–43
12. Mariño AT, Cantera CM. Novedades sobre estatinas: rosuvastatina y pitavastatina. Butlletí d'informació terapèutica 2011; 22 (8), ISSN 0213-7801. Disponível em <http://www.cedimcat.info/html/es/dir1516/esbit082011.pdf> [acedido a 26.04.2013]
13. Haute Autorité de Santé (HAS). Efficacité et efficience des hypolipémiants: Une analyse centrée sur les statines. Disponível em: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficience_des_hypolipemiant_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf [acedido a 01.06.2013]
14. La Revue Prescrire Article en Une Statines: se poser des questions en termes de morts et d'accidents cardiovasculaires évités, et pas seulement en termes de taux de cholestérol. Fev 2013. Disponível em: <http://www.prescrire.org/Fr/3/31/48448/0/NewsDetails.aspx>, [acedido a 03.06.2013]
15. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376: 1670–1681.
16. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352:1425–35.
17. PROVE IT Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350:1495–504.
18. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. Clin Ther 2006; 28(1):26-35.
19. Naci H, Brughts J, Ades T. Comparative Tolerability and Harms of Individual Statins. A Study-Level Network Meta-Analysis of 246 955 Participants From 135 Randomized, Controlled Trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013; 06:390-9.
20. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther 2006; 80:565-81.
21. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol. 1998; 81: 582–7
22. FDA Drug Safety Communication: Interactions between certain HIV or hepatitis C drugs and cholesterol-lowering statin drugs can increase the risk of muscle injury. 03.01.2012 Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293877.htm> [acedido a 30.10.2013]