

Artigos

Uso de estatinas na prevenção primária de doenças cardiovasculares: deve-se ampliar o uso para pessoas de baixo risco?

Jardel Corrêa de Oliveira

Médico da Família e Comunidade e Coordenador da Comissão de Farmácia e Terapêutica da SMS de Florianópolis - SC

Bruno Andrades

Residente de Medicina da Família e Comunidade da UFSC

Introdução

O benefício do uso de estatinas na prevenção secundária de doenças cardiovasculares já está bem estabelecido na literatura há mais de dez anos. Este cenário compreende a indicação deste grupo de medicamentos para pessoas que tiveram um evento coronariano, como infarto do miocárdio ou angina, um acidente cerebrovascular ou que apresentem doença arterial periférica.

Por outro lado, a utilização de estatinas na prevenção primária, ou seja, em pessoas que não tenham história prévia das condições citadas anteriormente, mas que estejam sob o risco de desenvolver uma doença cardiovascular, foi assunto de amplo debate na última década, avaliado em uma série de revisões sistemáticas e meta-análises.

Protocolos atuais, como o *Clinical Guideline* 67, do NICE¹, recomendam iniciar o uso de estatinas na prevenção primária para pessoas de 40 a 74 anos com alto risco, definido como um risco de 20% ou mais de ter um evento cardiovascular nos próximos 10 anos. Para quantificar este risco, sugere o uso de calculadoras ou algoritmos preditores de doença cardiovascular como escore de Framingham, QRISK ou outros. Entre os fatores de risco para doença cardiovascular incluem-se idade, sexo, raça, tabagismo, hipertensão, diabetes, altos níveis de colesterol, obesida-

de, história familiar de doença cardiovascular em parentes de primeiro grau com menos de 60 anos, doença renal crônica, fibrilação atrial e artrite reumatoide.

Entretanto, meta-análises recentes, incluindo uma revisão Cochrane², sugerem o benefício de estatinas mesmo em pessoas de baixo risco cardiovascular, sem a ocorrência de efeitos adversos significativos. Tais achados podem ampliar a faixa de pessoas que receberão o uso destes medicamentos ao longo da vida e os custos para os sistemas de saúde.

Este artigo tem como objetivo, portanto, avaliar as evidências disponíveis em revisões sistemáticas e meta-análises sobre o uso de estatinas para prevenção primária de doenças cardiovasculares. Pretende-se compreender melhor qual o benefício real existente e se pessoas com risco cardiovascular inferior a 20% em 10 anos ou um subgrupo dentro destas pessoas com determinada faixa ou fatores de risco presentes devem ser consideradas para indicação de estatinas.

Metodologia

Foi realizada uma busca nas bases bibliográficas MEDLINE (via Pubmed) e Embase por revisões sistemáticas e meta-análises publicadas até 24 de junho de 2013. Utilizou-se a seguinte estratégia de busca: ("Hydroxy-

methylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors” or statin\$) and “primary prevention”. Inicialmente, não foi empregada nenhuma restrição de idioma. Procurou-se por artigos que comparassem estatinas a placebo ou cuidados usuais na prevenção primária de doenças cardiovasculares e que avaliassem os seguintes desfechos: doença coronariana fatal e não fatal (incluindo infarto agudo do miocárdio ou síndrome coronariana aguda), acidente vascular cerebral fatal e não fatal, mortalidade cardiovascular, mortalidade geral e efeitos adversos.

Foram identificados 287 artigos após remoção das duplicatas e artigos publicados em mais de um periódico. Destes, 267 foram excluídos por avaliarem outras intervenções (15) outras situações clínicas (127) ou outro tipo de desfecho (9); por serem estudos exclusivamente com mulheres ou com participantes que poderiam apresentar alto risco cardiovascular, como pessoas com diabetes e doença renal crônica (18); por representarem outros tipos de estudo (92) ou serem protocolos de estudos em andamento (4); ou ainda por não terem resumo e texto completo disponível (2). Mais oito estudos foram excluídos por terem sido publicados em idioma diferente de inglês, português e espanhol. Destes, apenas um estudo em francês publicado em 2000 representava uma meta-análise, mas combinou a avaliação de outras intervenções farmacológicas além de estatinas para prevenção primária. Dos outros, dois não possuíam resumo e os demais pareciam se tratar de outros tipos de estudo. Restaram 12 artigos, mas destes, cinco não estavam disponíveis e não se conseguiu

acesso também por meio de contato com pesquisadores da universidade de McMaster no Canadá. Adicionalmente, foram excluídas duas das meta-análises mais antigas por incluírem apenas ensaios clínicos já presentes naquelas de publicação mais recente. Ao final, foram selecionadas cinco meta-análises^{2,3,4,5,6}, mais uma⁷ incluída posteriormente por ser citada pela revisão Cochrane², totalizando seis estudos avaliados.

Resultados e discussão

A revisão Cochrane², atualizada em dezembro de 2012, incluiu 18 ensaios clínicos controlados e randomizados, com 56.934 participantes e duração de 1 a 5,3 anos, e demonstrou benefício do uso de estatinas na prevenção primária para mortalidade geral e cardiovascular, doença coronariana fatal e não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e diminuição da necessidade de procedimentos de revascularização (cirurgia ou angioplastia), sem aumento significativo de efeitos adversos (Tabela 1). Houve aumento na incidência de casos de diabetes tipo 2, baseado em dados de 2 ensaios clínicos com aumento de risco absoluto de 0,42% e NND (número necessário para causar dano) de 238. Ou seja, de cada 238 pessoas tratadas com estatinas para prevenção primária, uma desenvolveria diabetes. Entretanto, houve heterogeneidade moderada ($I^2=45%$) entre os estudos e na verdade apenas um dos dois ensaios clínicos mostrou aumento na incidência de diabetes, o qual utilizou rosuvastatina na dose de 20 mg por dia.

Tabela 1. Desfechos avaliados na revisão Cochrane² sobre uso de estatinas para prevenção primária de doenças cardiovasculares

Desfecho	ECCR (n)	Pacientes (n)	OR ou RR (IC 95%)	Heterogeneidade
Mortalidade geral	13	48.060	OR 0,86 (0,79-0,94)	$I^2 = 0%$
Doença coronariana fatal e não fatal	14	48.049	RR 0,73 (0,67-0,80)	$I^2 = 10%$
Doença coronariana fatal	10	46.094	RR 0,82 (0,70-0,96)	$I^2 = 0%$
Doença coronariana não fatal	11	40.997	RR 0,67 (0,59-0,76)	$I^2 = 6%$
Doença cardiovascular fatal e não fatal	9	23.805	RR 0,75 (0,7-0,81)	$I^2 = 31%$
Doença cardiovascular fatal	5	34.012	RR 0,83 (0,72-0,96)	$I^2 = 0%$

Tabela 1. Continuação

Doença cardiovascular não fatal	2	8.696	RR 0,77 (0,62-0,96)	I ² = 0%
AVC fatal e não fatal	10	40.295	RR 0,78 (0,68-0,89)	I ² = 26%
AVC fatal	3	27.238	sem diferença	I ² = 68%
AVC não fatal	5	28.097	RR 0,69 (0,58-0,83)	I ² = 0%
Cirurgia de revascularização ou angioplastia	7	42.403	RR 0,62 (0,54-0,72)	I ² = 0%
Efeitos adversos	12	40.716	sem diferença	I ² = 39%
Abandono de tratamento por efeitos adversos	9	21.642	sem diferença	I ² = 80%
Admissão hospitalar por efeitos adversos	2	19.707	sem diferença	I ² = 89%
Câncer	11	38.739	sem diferença	I ² = 9%
Mialgia	9	37.938	sem diferença	I ² = 41%
Rabdomiólise*	6	38.468	sem diferença	I ² = 0%
.....Incidência de diabetes tipo 2	2	24.407	OR 1,18 (1,01-1,39)	I ² = 45%
.....AVC hemorrágico	2	25.634	sem diferença	I ² = 0%
.....Elevação das enzimas hepáticas	10	40.094	sem diferença	I ² = 54%
.....Disfunção renal	4	27.804	sem diferença	I ² = 0%
.....Artrite	2	7.586	sem diferença	I ² = 53%
Adesão ao tratamento	8	41.712	sem diferença	I ² = 99%

Legenda: ECCR = ensaio clínico controlado randomizado; OR = razão de chances; RR = risco relativo; IC 95% = intervalo de confiança; AVC = acidente vascular cerebral.

Observação: *Apenas três eventos em cada grupo (estatinas e placebo ou controle usual).

Apesar dos resultados encontrados, a revisão Cochrane² incluiu ensaios clínicos de prevenção primária sem distinção do grau de risco cardiovascular, ou seja, os resultados podem refletir uma média entre pessoas de baixo e alto risco.

Observando as características de base das pessoas que receberam estatinas nos 18 ensaios clínicos desta revisão, procurou-se estimar com base no QRISK^a a estimativa de risco cardiovascular em 10 anos. Para tanto, calculou-se o risco utilizando a raça branca, que foi a predominante em todos os ensaios, e a média de idade, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e níveis de colesterol total e HDL descritos nos estudos originais, para ambos os sexos, em dois mo-

mentos distintos. Um primeiro, considerando a inexistência de qualquer fator de risco porventura descrito em uma parcela dos participantes de cada estudo, buscando estimar o menor risco encontrado dentre a média dos homens e mulheres em cada ensaio clínico. Um segundo, incluindo todos os fatores de risco descritos como presentes em uma parcela da amostra do estudo, como tabagismo, hipertensão, diabetes, história familiar de doença cardiovascular prematura e fibrilação atrial, de forma a estimar o pior cenário de fatores de risco possível e calcular o maior risco dentre a média dos homens e mulheres de cada estudo. Como a maioria dos ensaios não descreveu a intensidade do hábito de tabagismo considerou-se a situa-

a O QRISK é um algoritmo para estimativa do risco de doença cardiovascular desenvolvido por médicos e pesquisadores vinculados ao Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, que vem sendo utilizado internacionalmente e se encontra disponível no endereço <http://www.qrisk.org/>.

ção que representaria maior risco para obter a estimativa, que corresponde ao consumo de 20 ou mais cigarros por dia. Não foi possível realizar os cálculos para um ensaio que incluiu 626 mulheres, pois ele não relatou informações suficientes. Portanto, não foi possível determinar adequadamente a presença igual de fatores de risco entre o grupo de tratamento com estatina e o grupo de controle, o que pode ter influenciado os resultados deste ensaio em particular incluído na revisão.

Outro ensaio que incluiu 3.982 participantes na avaliação de prevenção primária demonstrou as características de linha de base entre os participantes que tinham ou não doença cardiovascular prévia nas diversas publicações derivadas de seu grupo de pesquisa. De qualquer forma, este ensaio foi excluído de outra meta-análise³ por incluir pessoas com diabetes e alto risco cardiovascular. Para os demais ensaios incluídos na revisão Cochrane, a estimativa de risco cardiovascular em 10 anos para os homens variou de cerca de 5% a 51% e nas mulheres de 3% a 52%. Fica evidente a ampla variação no possível risco de base existente entre os participantes dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão.

Como citado anteriormente, os protocolos atuais de manejo do risco cardiovascular e dislipidemia (colesterol elevado) sugerem o emprego de estatina apenas para aqueles com risco de 20% ou mais em 10 anos. Embora a revisão da Cochrane conclua pela existência de benefício do uso das estatinas na prevenção primária, não se consegue traduzir tais achados para o cenário da prática clínica, na medida em que não se tem clareza do benefício existente entre aqueles com risco menor do que 20%. Tal limitação deriva das características dos ensaios clínicos originais.

Na tentativa de elucidar esta questão, os autores da revisão Cochrane fizeram contato com os de outra meta-análise recente⁷ que utilizaram dados individuais de participantes de ensaios clínicos de prevenção primária e conseguiram estratificar os benefícios de acordo com a estimativa de risco cardiovascular, dividindo os resultados em cinco grupos (<5%, ≥5% e <10%, ≥10% e <20%, ≥20% e

<30%, ≥30%). Tal meta-análise⁷ demonstrou benefícios nos três grupos com risco <20%, embora inferiores aos dos grupos de maior risco em termos absolutos. A redução de risco absoluto para ocorrência de eventos cardiovasculares e morte cardíaca foi crescente do grupo de menor para o de maior risco. Embora os resultados desta meta-análise⁷ corroborem os da Cochrane e apontem para benefício mesmo para pessoas com risco muito baixo (<5%), cabe ressaltar que a estimativa de risco foi obtida para cinco anos e não 10, como usualmente é feito na prática clínica. Além disto, os autores atribuíram dados para idade, sexo, tratamento de hipertensão, níveis de lípidios e de pressão arterial, quando estes estavam ausentes, para obter esta estimativa. Eles também basearam os cálculos para obter o risco relativo na redução de 1 mmol/L nos níveis de LDL. Porém, meta-análises prévias^{3,4,5} falharam ao tentar estabelecer uma relação causal entre a redução dos níveis de LDL e os benefícios na redução da mortalidade geral ou cardiovascular. Outra limitação é que eles apresentaram de forma combinada resultados de ensaios clínicos que compararam estatinas com placebo ou cuidados usuais e tratamento mais e menos intensivo com estatinas, agrupando-os da seguinte forma: estatinas + tratamento mais intensivo com estatinas *versus* placebo + tratamento menos intensivo com estatinas. Para algumas análises de desfecho incluíram dados de pessoas com doença cardiovascular prévia. No grupo com risco ≥10% e <20%, por exemplo, 43% dos participantes tinham doença coronariana prévia e 22% doença cerebrovascular, doença arterial periférica ou insuficiência cardíaca. Eles fizeram análise separada dos indivíduos com e sem doença cardiovascular prévia para mortalidade por qualquer doença vascular, mortalidade por doença não vascular e eventos cardiovasculares. Este último é considerado um desfecho composto, na medida em que agregou dados de infarto do miocárdio fatal e não fatal, acidente vascular cerebral e revascularização coronariana. Este tipo de desfecho é útil para análise de eventos pouco frequentes como forma de aumentar o poder estatístico, o que não se aplica para

desfechos cardiovasculares, visto que constituem uma das principais causas de morbimortalidade no mundo todo. Neste caso, ele pode conduzir a um falso resultado ao incluir dados de revascularização coronariana, pois as mesmas pessoas que tiveram que se submeter a este tipo de procedimento são aquelas que possivelmente tiveram um infarto não fatal. Isto aumenta a incidência dos eventos cardiovasculares, na medida em que registra um mesmo evento duas vezes (pelo infarto e pela revascularização realizada como tratamento deste). Como se espera que as estatinas reduzam a ocorrência de infarto, como demonstrado em estudos prévios^{4,6}, isto tende a aumentar mais o número de eventos no grupo controle do que no das estatinas, supervalorizando o efeito destas. Outra meta-análise⁴, de Tonelli e colaboradores, avaliou desfechos cardiovasculares na prevenção primária de pessoas de baixo risco, definidas pelos autores como aquelas com risco menor do que 20% em 10 anos. Para tanto, utilizou duas escalas para ava-

liação de risco a partir das características de base dos participantes dos estudos primários. A meta-análise incluiu 29 ensaios clínicos, com 80.711 participantes. Em uma das escalas, 19 destes estudos apresentaram participantes com risco maior ou igual a 20%, mas na outra, todos tiveram risco inferior a 20%. Em alguns dos ensaios, uma parcela dos participantes tinha doença cardiovascular prévia, o que caracteriza prevenção secundária; em outros, a duração de seguimento foi inferior a um ano, e outros eram estudos de indivíduos com comorbidades que aumentam o risco cardiovascular, como fibrilação atrial e doença renal crônica. Mesmo assim, os benefícios obtidos foram inferiores àqueles encontrados na revisão Cochrane², como demonstrado por meio da redução do risco absoluto e do número necessário para tratar (NNT), que representa o número de pessoas que devem receber o tratamento, comparado ao controle (neste caso placebo ou cuidados usuais) para que uma tenha benefício (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação da redução do risco absoluto e do número necessário para tratar (NNT) entre revisão Cochrane² e meta-análise de Tonelli e colaboradores⁴

Desfecho	Cochrane		Tonelli	
	Redução do risco absoluto	NNT	Redução do risco absoluto	NNT
Mortalidade geral	0,76%	132	0,42%	239
Doença coronariana fatal e não fatal	1,28%	78	0,46%	216
Doença coronariana fatal	0,24%	417	Sem diferença estatística entre estatinas e placebo	
Doença coronariana não fatal	0,96%	104	0,66%	153
AVC fatal e não fatal	0,51%	196	0,34%	291
AVC não fatal	0,64%	156	0,3%	335
Cirurgia de revascularização ou angioplastia	0,82%	122	0,77%	131

Legenda: NNT - número necessário para tratar

Das demais meta-análises selecionadas, uma avaliou apenas a mortalidade geral⁵. Esta incluiu ensaios que analisaram exclusivamente prevenção primária e outros que tinham uma parcela de participantes com doença cardiovascular prévia, mas em que foi possível excluir estas pessoas com prevenção secundária por meio de contato com os autores do estudo primário. Não houve benefício na mortalidade geral (RR 0,91, IC 95% 0,83-1,01,

IC² 23%). Outra³ encontrou resultados de benefício para os desfechos avaliados por estudos mais recentes, como o da Cochrane e o de Tonelli e colaboradores, mas não na redução de acidente vascular cerebral. Por fim, a meta-análise mais antiga entre as selecionadas⁶ também não encontrou diferença na mortalidade geral, mas incluiu uma quantidade menor de ensaios clínicos, todos já presentes nos estudos mais recentes²⁻⁵.

Conclusão

Embora as meta-análises sugiram benefício de estatinas para prevenção primária de doenças cardiovasculares independente da estimativa de risco individual, limitações metodológicas, em geral decorrentes das características dos ensaios clínicos primários, ainda não permitem definir claramente se o seu uso deve ser ampliado além do que se recomenda atualmente nos protocolos, que é para pessoas com alto risco, ou seja, risco de doença cardiovascular de 20% ou mais em 10 anos.

Mesmo que se considere a indicação de estatinas em pessoas de baixo risco cardiovascular, estudos de custo-efetividade seriam necessários para definir se a pequena redução do risco absoluto encontrada nas meta-análises justificaria os custos com este medicamento, incluindo a comparação das estatinas com outras medidas de prevenção como orientações nutricionais e programas de atividade física.

Há que se levar em conta, ainda, a decisão individual, dentro da perspectiva de uma abordagem centrada na pessoa, visto que a opção por uma estatina implicaria no uso de um medicamento pela vida toda. Neste sentido, a duração de seguimento dos ensaios clínicos foi de até 5,3 anos. Portanto, por mais que alguns autores considerem a possibilidade de um benefício maior das estatinas com uso no longo prazo, também há que se cogitar a ocorrência de efeitos adversos raros e graves que possam aparecer com maior tempo de uso.

Referências

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline 67. March 2010.
2. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
3. 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; 52(22):1769-1781.
4. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Husereau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183(16):E1189-E1202.
5. Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65229 participants *Arch Intern Med*. 2010; 170(12):1024-1031.
6. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy. *Arch Intern Med* 2006; 166(21):2307-2313.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al.. The effect of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380(9841):581-590.