



## EXISTE UM PAPEL PARA AS ESTATINAS EM PREVENÇÃO PRIMÁRIA ?

Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann A. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2009 Feb 9; 169 (3):260-8. Disponível em: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/169/3/260> [acedido a 21/03/2009].

### Introdução

O efeito benéfico das estatinas sobre a mortalidade cardiovascular, quando utilizadas em prevenção secundária, está, há muito, bem estabelecido.

Contudo, o papel das estatinas na redução da mortalidade global em indivíduos sem doença coronária foi colocado em causa após a análise de vários estudos aleatorizados onde o uso de estatinas em prevenção primária não reduziu a mortalidade.

Este estudo teve como objectivo avaliar o efeito da terapêutica com estatinas em indivíduos sem doença cardiovascular (prevenção primária) e indivíduos com doença cardiovascular conhecida (prevenção secundária).

### Metodologia

Trata-se de um estudo coorte retrospectivo realizado na *Maccabi Health Services* (MHS), uma organização de prestação de cuidados de saúde em Israel.

As coortes incluíram indivíduos inscritos na MHS pelo menos desde 1995, com idades iguais ou superiores a 18 anos, com pelo menos uma prescrição de um inibidor da HMG-CoA redutase dispensada entre 1 de Janeiro de 1998 e 31 de Dezembro de 2006 e sem registo de prescrições de estatinas nos 3 anos anteriores à data de início desta terapêutica.

O estudo estimou o risco de mortalidade por todas as causas em duas coortes separadas: 1) coorte de prevenção primária – indivíduos sem doença coronária ou outra doença cardiovascular conhecida, e 2) coorte de prevenção secundária – indivíduos com registo de doença coronária.

Foi calculada a média de proporção de dias cobertos (PDC) dividindo a quantidade de estatinas dispensadas pelo total do intervalo de tempo desde o dia de início de tratamento até à morte, saída da MHS ou data do final do estudo, consoante o que ocorreu mais cedo.

O tratamento inicial com estatinas foi categorizado em três níveis de eficácia de acordo com a redução do Col-LDL esperada: 1) baixa eficácia ( $\leq 30\%$  de redução do Col-LDL):  $\leq 40$  mg/dia de fluvastatina,  $\leq 40$  mg/dia de pravastatina,  $\leq 10$  mg/dia de sinvastatina, 0,2 mg/dia de cerivastatina,  $\leq 40$  mg/dia de lovastatina; 2) eficácia moderada (31%-40% de redução do Col-LDL): 80 mg/dia de fluvastatina, 0,3 ou 0,4 mg/dia de cerivastatina,  $\leq 10$  mg/dia de rosuvastatina, 20 ou 40 mg/dia de sinvastatina, 10 mg/dia de atorvastatina; e 3) alta eficácia ( $\geq 41\%$  de redução do Col-LDL): 80 mg/dia de sinvastatina,  $\geq 20$  mg/dia de atorvastatina,  $\geq 10$  mg/dia de rosuvastatina, 80 mg/dia de pravastatina, 80 mg/dia de lovastatina.

### Resultados

O estudo envolveu 229.918 adultos, que iniciaram tratamento com estatinas durante o período de estudo, dos quais 136.052 indivíduos pertenceram ao grupo de prevenção primária e 93.866 indivíduos ao gru-

po de prevenção secundária. A idade média foi de 57,6 anos e 50,8% eram mulheres.

A população total do estudo constitui 21,6% da população adulta da MHS. Durante o período do estudo, 13.265 indivíduos (5,7%) faleceram e 3.745 (1,6%) abandonaram a MHS.

Os doentes inseridos no grupo de prevenção secundária tinham uma maior probabilidade de serem mais velhos (61,5 *vs* 54,8 anos), do sexo masculino (55,7% *vs* 44,3%), viverem há mais tempo em Israel e pertencerem a um nível socio-económico mais alto. Era também mais provável iniciarem terapêutica com estatinas de alta eficácia, serem hospitalizados duas ou mais vezes (7,1% *vs* 2,3%), recorrerem a mais consultas médicas e terem valores de Col-LDL mais baixos (154,8 *vs* 162,5 mg/dl).

As comorbilidades associadas foram hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade mórbida. Em ambos os grupos, a sinvastatina foi a estatina mais frequentemente usada.

Durante o seguimento médio de 4 e 5 anos ocorreram 4.259 e 8.906 mortes no grupo de prevenção primária e prevenção secundária, respectivamente.

As características médicas de base associadas ao aumento de risco de mortalidade foram diabetes mellitus, cancro, uma ou mais doenças crónicas (no grupo da prevenção primária), uso de anti-hipertensores ou diuréticos, hospitalizações durante o ano anterior ao início do tratamento com estatinas e níveis de Col-LDL  $\geq 190$  mg/dl (no grupo de prevenção primária).



Consultas médicas frequentes durante o ano anterior ao início da terapêutica e o tratamento com estatinas de alta eficácia estiveram associadas a uma redução do risco de mortalidade ( $p < .001$ ).

O risco relativo (RR) associado com 10% PDC foi de 0,94 (IC 95% 0,93-0,95) e de 0,93 (IC 95% 0,93-0,94) nas coortes de prevenção primária e secundária, respectivamente.

Na análise estratificada, a associação entre a continuação do tratamento com estatina (por cada 10% de PDC) e a redução do risco entre a coorte da prevenção primária foi mais forte nos doentes com idades compreendidas entre os 55 e os 64 anos (RR 0,91; IC 95%, 0,89-0,93). Entre o grupo de prevenção secundária houve uma tendência significativa ( $p < .01$ ) de uma maior redução da mortalidade nos indivíduos mais jovens, com menos de 45 anos de idade, com RR de 0,86 (IC 95%, 0,80-0,93) por cada 10% de PDC.

Em ambas as coortes, a maior redução de risco foi calculada entre os doentes com níveis de Col-LDL  $\geq 190$  mg/dl e nos indivíduos que iniciaram tratamento com estatinas de alta eficácia.

Nos níveis mais altos de PDC calculou-se uma associação negativa entre o nível de PDC e o risco de mortalidade, demonstrando que o PDC  $\geq 90\%$  está associado a uma redução de 45% e 51% do risco de mortalidade quando comparado com PDC  $< 10\%$  entre os doentes da prevenção primária e secundária, respectivamente.

### Discussão

Este estudo demonstra uma associação forte e independente entre o

tratamento com estatinas e uma maior sobrevivência nos doentes com e sem doença coronária e estes benefícios estendem-se a doentes não seleccionados em contexto de cuidados de saúde primários.

Uma maior continuidade e aumento do nível de eficácia do fármaco estão associadas a uma melhor sobrevida em ambas as coortes de prevenção primária e secundária.

Os resultados de estudos aleatorizados anteriores demonstraram somente uma redução modesta (12%) da mortalidade global, enquanto que este e outros estudos observacionais revelaram reduções do risco relativo da mortalidade na ordem de 40% a 50% após a instituição e manutenção de terapêutica com estatinas e reduções ainda mais dramáticas em indivíduos idosos e hospitalizados. Uma justificação para a discrepância destes valores poderá ser que os estudos observacionais são realizados numa população não seleccionada e assim demonstrar melhor os benefícios das estatinas, tais como os seus efeitos anti-inflamatórios, anti-trombóticos e anti-apópticos.

São considerados aspectos fortes deste estudo o tamanho da amostra e a duração do período de seguimento. O desenho prospectivo do estudo, o uso de uma base de dados administrativa, a colheita sistemática de dados sócio-demográficos, história clínica e a utilização dos serviços de saúde antes da data de início do estudo podem ter reduzido possíveis vieses por conhecimento dos *outcomes*.

As limitações deste estudo prendem-se com a análise ser retrospectiva e a atribuição ao tratamento

com estatinas não ser aleatorizada. A avaliação do consumo das estatinas foi baseada na informação de distribuição, que será o método mais fiável num estudo com uma população tão grande, no entanto não garante a toma da medicação, o que poderia levar a um viés de informação.

### Comentário

O papel das estatinas em prevenção primária tem sido amplamente discutido nos últimos anos. A discussão reacendeu-se com a publicação do estudo JUPITER em Novembro do ano passado, em que a utilização de estatinas em pessoas saudáveis, sem dislipidemia, mas com níveis elevados de proteína C reactiva de alta sensibilidade reduziu significativamente a incidência de eventos cardiovasculares *major*.

O estudo em análise demonstra apenas uma associação (e não uma relação de causalidade) entre a terapêutica com estatinas (sobretudo com maior duração de tratamento e potência do regime terapêutico utilizado) e a mortalidade global (e não apenas a mortalidade cardiovascular). No entanto, os autores do estudo não eliminam a hipótese de os marcadores utilizados poderem ser marcadores intermédios de outros marcadores não identificados e que seriam os verdadeiros responsáveis pela redução da mortalidade. Por exemplo, a própria adesão à terapêutica, medida através da PDC, pode ser um marcador intermédio de comportamentos mais saudáveis.<sup>1</sup>

Os dados deste e de outros estudos observacionais pareciam diferir significativamente dos dados de ensaio clínicos aleatorizados e controlados; no entanto, uma meta-análise



publicada recentemente parece concluir o contrário. De acordo com Brugts *et al.*<sup>2</sup> a redução do risco relativo pela utilização prolongada de estatinas em prevenção primária (em doentes sem doença cardiovascular documentada mas com factores de risco cardiovascular conhecidos) é comparável à sua utilização em prevenção secundária. De acordo com estes autores, o benefício estende-se também a mulheres, a indivíduos mais velhos e com diabetes mellitus.

Estaremos assim perante o alargamento das indicações da terapêutica com estatinas?

A utilização de terapêutica farmacológica em prevenção primária não deve ser levada mais longe sem uma análise crítica da evidência disponível. A transposição para a prática clínica deve ainda ter em consideração o risco-benefício desta terapêutica não só em termos de segurança para o doente (esta é uma terapêutica não isenta de riscos) mas também em termos de custos para o sistema de saúde (quantos doentes será necessário tratar para prevenir um evento?). Estas perguntas permanecem por responder.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006 Jul 1; 333 (7557): 15.
2. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shephard J, Westendorp RG, et al. 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. doi: 10.1136/bmj.b2376.

Célia Pinheiro  
Marta Fragoeiro  
USF Cova da Piedade  
ACES Almada