



BENEFÍCIOS DAS ESTATINAS EM PESSOAS COM FACTORES DE RISCO MAS SEM DOENÇA CARDIOVASCULAR

Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd 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. Disponível em http://www.bmj.com/cgi/content/full/338/jun30_1/b2376 [acedido em 08/08/2009].

Introdução

Vários ensaios clínicos e meta-análises demonstram o benefício do uso dos inibidores da redutase da HMG-CoA (estatinas) na prevenção secundária dos eventos cardiovasculares, mas a sua utilização em doentes com baixo risco e sem doença cardiovascular (prevenção primária) é controversa. Com este estudo foi realizada uma meta-análise de estudos aleatorizados focados na prevenção primária, com o objectivo de determinar se as estatinas reduzem a mortalidade global e a incidência de eventos coronários e cerebrovasculares em pessoas com factores de risco mas sem doença cardiovascular estabelecida. Foi avaliada também a diferença consoante o sexo, idade e a presença de diabetes.

Métodos

Pesquisaram-se no *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, na *Medline* (1990 - Novembro 2008), na *Embase* (1980 - Novembro 2008), na *Database of Abstracts of Reviews of Effects* e no *American College of Physicians Journal Club*, ensaios clínicos aleatorizados que comparassem estatinas com um grupo de controlo em doentes sem doença cardiovascular mas com factores de

risco cardiovascular. Utilizaram-se os descritores *MeSH* «HMG-CoA reductase inhibitor», «atorvastatin», «simvastatin», «pravastatin», «fluvastatin», «rosuvastatin» ou «lovastatin» e «cardiovascular disease», «coronary heart disease», «cerebrovascular disease» ou «myocardial infarction»; e «cholesterol», «LDL» [low density lipoprotein], «HDL» [high density lipoprotein] ou «triglycerides» e prevenção primária, restringindo a estudos controlados aleatorizados ou meta-análises. Foram consultados outros estudos elegíveis para inclusão nas listas de referências e atalhos sugeridos dos artigos conseguidos na *PubMed*.

Foram incluídos ensaios aleatorizados comparando estatinas com controlos (placebo, controlo activo ou cuidados habituais), com uma duração de seguimento não inferior a 1 ano, com *outcomes* primários de mortalidade ou eventos cardiovasculares, com pelo menos 80% de pessoas sem doença cardiovascular estabelecida ou relatada em estudos somente de prevenção primária e que forneceram dados dos doentes e dos eventos. Foram excluídos os artigos que incluíram pessoas com *outcomes* diferentes, com doença renal, com problemas de desenho, poucos eventos ou seguimento insuficiente.

Identificaram-se 1.230 estudos, dos quais 10 preencheram os critérios de inclusão, com uma qualidade aceitável. Por cada estudo houve dois investigadores a extrair a informação usando um protocolo e um relatório pré-estabelecido. Os desentendimentos foram resolvidos por consenso. Pesquisaram-se dados nos estudos relativos a vários

subgrupos (idade, sexo ou diabetes); quando não disponíveis, foram contactados os investigadores principais e pedidas as informações necessárias. No total, foi possível recolher dados em seis ensaios.

O primeiro *outcome* da meta-análise foram todas as causas de morte. O segundo *outcome* consistiu em eventos coronários ou cerebrovasculares *major* (mortais ou não). Determinaram-se ainda os casos de morte por doença coronária, enfarte do miocárdio não fatal, revascularizações e cancro.

Para cada estudo foram calculados os *odds ratios* e os intervalos de confiança de 95% para os *outcomes* clínicos. Aplicaram-se modelos de efeito aleatório e fixo para todos os estudos. O modelo aleatório presume que cada estudo avalia um efeito de tratamento diferente; as conclusões foram retiradas dos resultados deste modelo. Foi avaliada a heterogeneidade aplicando os testes Q e I².

Resultados

No total, foram aleatorizados 70.388 participantes, dos quais 35.138 fizeram estatinas e 35.250 foram o grupo controlo. A média de idades foi de 65 anos (55,3 - 75,0), com um seguimento médio de 4,1 anos (1,9 - 5,3). As mulheres constituíram 34% dos participantes e 23% tinham diabetes. A média de valores basais de LDL foi de 140 mg/dL. A redução média verificada do colesterol total foi de 17,1%, de LDL 25,6% e de triglicéridos 9,3%. O colesterol HDL aumentou 3,3% em média.

Durante o estudo 5,7% dos participantes faleceram no grupo de controlo e 5,1% no grupo das estatinas.



A terapia com estatinas foi associada a uma redução de 12% da mortalidade por todas as causas em comparação com o controlo (OR 0,88; intervalo confiança 95%, 0,81 – 0,96). Dos participantes no grupo de controlo, 5,4% apresentaram um evento cardiovascular *major* contra 4,1% no grupo com estatinas, uma redução de 30% do risco (0,70; intervalo confiança 95%, 0,61 – 0,81). Do total, 2,3% dos participantes no grupo de controlo apresentaram um evento cerebrovascular *major* em comparação com 1,9% no grupo medicado, uma redução de 19% do risco (0,91; 0,71 – 0,93). A associação entre a toma de estatinas e o risco de cancro não foi significativa. Não foram encontradas diferenças entre sexos, escalão etário (≤ 65 anos e > 65 anos) ou a presença de diabetes.

Discussão

Esta meta-análise contabilizou 70.338 participantes sem doença cardiovascular estabelecida mas com factores de risco. A terapêutica com estatinas esteve associada à redução da mortalidade por todas as causas em 12%, dos eventos cardiovasculares *major* em 30% e dos eventos cerebrovasculares em 19%, resultados semelhantes aos publicados para a prevenção secundária.

Foram incluídos vários estudos recentes direccionados para a prevenção primária, conferindo uma potência estatística significativa. Este estudo deixa claro que a redução da mortalidade é um aspecto comum da terapêutica de longa duração em doentes sem doença cardiovascular prévia.

Os números e a duração do seguimento deste estudo apontam para a

ausência de relação entre a toma de estatinas e o risco de cancro fatal ou não-fatal; contudo, um estudo aponta um risco aumentado para homens e mulheres acima dos 70 anos, sendo necessário seguimento mais prolongado para esclarecer estes dados. A tolerância às estatinas também é relevante, tendo sido relatados aumento dos valores de CK e miopatia, mas os eventos de rabdomiólise ou hepatotoxicidade são raros.

Existem várias limitações. Primeiro, foram incluídos na análise três estudos que tinham uma pequena proporção de doentes (6%) com doença cardiovascular clínica; a exclusão destes estudos não alterou significativamente os resultados. Em segundo lugar, a dose e o tipo de estatinas variaram com os estudos; contudo, de acordo com as orientações da ATP III, as estatinas utilizadas e as dosagens aplicadas nos vários estudos têm um efeito clínico idêntico. Em terceiro lugar, o risco cardiovascular dos participantes nos vários estudos difere; os benefícios podem assim variar com o nível de risco dos participantes.

Esta meta-análise demonstra que a redução relativa do risco com o uso a longo prazo de estatina na prevenção primária é comparável à da prevenção secundária. Dos dados recolhidos não é possível definir exactamente um grupo de pessoas que beneficiariam do uso prolongado de estatinas, mas os autores apontam maiores benefícios nos homens idosos com factores de risco e mulheres idosas com diabetes e factores de risco. Dados os efeitos favoráveis da terapêutica a longo prazo com estatinas, seria errado negar estes benefícios aos indivíduos com risco au-

mentado de doença cardiovascular.

Comentário

Esta meta-análise pretende demonstrar o benefício na utilização de estatinas na prevenção primária de eventos cardiovasculares, tendo como grande vantagem o facto de reunir vários estudos considerados relevantes com um total de 70.338 participantes. De acordo com os autores, os resultados apresentam uma redução considerável da mortalidade, semelhantes aos da prevenção secundária. No entanto, os valores apontados referem-se a redução de risco relativo; se calcularmos a redução de risco absoluto chegamos a uma diminuição da mortalidade por todas as causas de 0,6%, dos eventos cardiovasculares *major* 1,2% e de 0,4% para os eventos cerebrovasculares *major*.

Calculando os *Number Needed to Treat (NNT)*, vemos que para prevenir a morte por qualquer uma das causas de uma pessoa com factores de risco, é necessário tratar 174 pessoas durante cerca de 4 anos. Para os eventos cardio e cerebrovasculares *major* os NNT são de 81 e 244 respectivamente, para o mesmo tempo. Estes dados contrastam bem com os NNT da prevenção secundária (20 a 50 pessoas durante 5 anos para prevenir um evento cardiovascular ou morte).

Persiste assim a ausência de evidência clara do benefício das estatinas na prevenção primária. Devido aos custos proibitivos associados, a alteração da prática clínica terá de ser bem ponderada ou baseada em nova evidência científica.

André Tomé
CS São Mamede / Santa Isabel