

Análise de metanálises e ensaios clínicos relativos à utilização de estatinas em doenças cardiovasculares

Analysis of meta-analyses and clinical trials concerning the use of statins in cardiovascular diseases

Análisis de meta-análisis y ensayos clínicos relativos a la utilización de estatinas en enfermedades cardiovasculares

Hudson Lacerda da Silva

Hospital Universitário de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

Naira Villas Boas de Oliveira

Faculdade de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Orenzio Soler

Faculdade de Farmácia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

RESUMO

OBJETIVO: Buscar evidências para a utilização das estatinas em doenças cardiovasculares e seus custos econômicos no contexto do Sistema Único de Saúde. **MÉTODOS:** Trata-se de uma pesquisa exploratória, bibliográfica, de natureza qualitativa, realizada por meio de coleta de dados a partir da revisão sistemática. **RESULTADOS:** Evidenciou-se que o tratamento com estatinas tem demonstrado ser custo-efetivo na prevenção de doenças cardiovasculares para pacientes com alto risco, quando da redução de desfechos a um baixo custo, especialmente em prevenção secundária. **CONCLUSÃO:** Infere-se a necessidade de se rever as diretrizes clínicas quanto à aplicação do conceito de custo-efetividade e o financiamento das estatinas do componente básico e especializado (alto custo) para a utilização da sinvastatina e da atorvastatina e suas relações com a prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Doenças Cardiovasculares; Farmacoeconomia.

INTRODUÇÃO

Em 1976, três substâncias foram isoladas a partir de colônias do fungo *Penicillium citrinum*, mostrando atividade biológica na redução dos níveis de colesterol por meio da sua inibição em um sistema de enzimas no fígado de rato. Das três substâncias, a ML-236B mostrou-se como a mais potente e efetiva no efeito inibitório¹. No mesmo ano, foi descoberto que tais efeitos dessas substâncias ocorrem pela inibição específica da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, limitante na via sintética do colesterol, e sendo a inibição de forma competitiva com o substrato HMG-CoA¹.

Em 1984, a primeira estatina foi estudada em humanos e seu nome original era compactina, que mais tarde foi mudado para mevastatina, ficando assim conhecida e se mostrando efetiva na redução dos níveis de colesterol. No ano de 1987, a primeira estatina foi aprovada nos Estados Unidos pelo Food and Drug Administration (FDA) para a utilização em

seres humanos com o nome de lovastatina. Conhecida anteriormente por mevinolina, a lovastatina foi desenvolvida pela Merck por Alberts et al², produzida a partir de culturas de *Aspergillus terreus*, com resultados de inibição da HMG-CoA redutase melhores que os anteriores relacionados à compactina (mevastatina)³.

ESTRUTURA QUÍMICA E MECANISMO DE AÇÃO

As estatinas possuem um grupamento farmacofórico semelhante à HMG-CoA, permitindo assim sua ligação à enzima HMG-CoA redutase, promovendo uma inibição competitiva por desviar o substrato HMG-CoA do sítio de ligação da respectiva enzima, evitando sua conversão em ácido mevalônico (mevalonato), que é substrato na via do colesterol. De modo simplificado, a biossíntese do colesterol tem início com a associação de três moléculas de acetil-CoA em duas etapas para a formação do produto HMG-CoA que, catalisado pela HMG-CoA redutase, o converte em ácido mevalônico, sendo essa a etapa mais importante no controle do colesterol. Em seguida, após a ocorrência de três etapas, acontece a formação do pirofosfato de isopentinila³.

Três moléculas de pirofosfato de isopentinila são condensadas para a formação do intermediário pirofosfato de farnesila, e a condensação de duas moléculas do intermediário isoprenoide dá origem ao derivado esqualeno que sofre ciclização por reação inicial de epoxidação, originando o produto lanosterol.

Correspondência / Correspondence / Correspondencia:

Orenzio Soler

Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde,

Faculdade de Farmácia, Observatório Farmacêutico

Rua Augusto Corrêa, 01. Bairro: Guamá

CEP: 66075-110 Belém-Pará-Brasil

Tel.: +55 (91) 3201-7202

E-mail: orenziosoler@ufpa.br

A produção do colesterol a partir de lanosterol ocorre com mais 20 etapas³.

Em 2012, seis estatinas estavam disponíveis no mercado farmacêutico: lovastatina e pravastatina, que são metabólitos fúngicos e chamados de naturais; sinvastatina, que se trata de um derivado semissintético; e fluvastatina, atorvastatina e rosuvastatina, que são as estatinas totalmente sintéticas. A fluvastatina foi a primeira estatina totalmente sintética, derivada de mevalonolactona e produzida na forma racêmica. Posteriormente uma nova geração de estatinas, enantiomericamente pura, foi sintetizada: a atorvastatina e a rosuvastatina. Todas as estatinas possuem em comum um grupo hidroximetilglutarílico (HMG) (3,5-di-hidroxi- α - ou β , δ -di-hidroxi-heptanoico), que se liga na mesma região enzimática que o substrato, bloqueando o acesso ao sítio catalítico³.

Em termos de afinidade, as estatinas apresentam valores de K_i na faixa de 0,1–2,3 nM, como exemplo, conferindo afinidade à lovastatina 16.700 vezes maior que o substrato, sendo muito mais efetiva sua ligação à enzima que ao substrato HMG-CoA, mostrando sua capacidade de inibir competitivamente a entrada do substrato no respectivo sítio catalítico da enzima³.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares (DCV) são as maiores causas de morte em todo o mundo⁴. Em relação às categorias de causa mais prevalentes para DCV no Brasil, pôde-se destacar que, de 1996 a 2000, mais da metade das mortes foram causadas pelas seguintes patologias: infarto agudo do miocárdio (21,18%), acidente vascular encefálico (19,50%), insuficiência cardíaca (13,43%) e doença isquêmica crônica do coração (6,09%). De 2006 a 2010, observou-se que as mais prevalentes foram: infarto agudo do miocárdio (22,05%), acidente vascular encefálico hemorrágico ou isquêmico (15,86%), insuficiência cardíaca (9,64%) e hipertensão essencial (6,64%)^{5,6}.

POLÍTICAS PÚBLICAS NO BRASIL PARA O TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA

Atualmente, no Sistema Único de Saúde (SUS), cinco estatinas compõem a relação de medicamentos inibidores da HMG-CoA redutase. No componente básico da assistência farmacêutica, encontra-se a sinvastatina, classificada como hipolipemiante simples. No componente especializado da assistência farmacêutica encontram-se a atorvastatina, a fluvastatina, a lovastatina e a pravastatina, classificadas como agentes redutores de lipídeos, observadas nas apresentações e concentrações conforme a relação das estatinas do SUS de 2012^{7,8,9} (Quadro 1).

Mudanças significativas ocorreram da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) de 2010⁷ para a de 2012⁸. De suma relevância, a Rename 2010 apresentava os medicamentos de acordo com o grupo farmacológico e a linha de tratamento

para determinada manifestação geral da doença ou no já estabelecido desfecho, instituindo diretrizes de tratamento e utilizando-se do componente básico para a linha de tratamento. Assim, anteriormente, na Rename 2010, apenas a sinvastatina aparecia como medicamento hipolipemiante, designando sua utilização em cardiopatia isquêmica^{7,8,9}. Na Rename 2012⁸, a apresentação da referida listagem estava organizada de forma simplificada, dividindo os medicamentos de acordo com o seu grupo farmacológico, não mais instituindo diretrizes e linhas de tratamento para determinada doença, classificando os medicamentos pelo seu grupo farmacológico e dividindo-os de acordo com o seu componente da assistência farmacêutica: componente básico e especializado^{8,9}.

Denominação genérica	Concentração (mg)	Apresentação
Sinvastatina	10, 20 e 40	Comprimido
Atorvastatina	10, 20, 40 e 80	Comprimido
Fluvastatina	20 e 40	Cápsula
Lovastatina	10, 20 e 40	Comprimido
Pravastatina	10, 20 e 40	Comprimido

Fonte: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, 2012⁸.

Quadro 1 – Relação de estatinas do SUS (2012)

Após a mudança, não foi designada a utilização da sinvastatina para cardiopatia isquêmica, apenas sendo um agente hipolipemiante simples, inibidor da HMG-CoA redutase do componente básico da assistência farmacêutica. Compõem ainda essa relação de medicamentos a atorvastatina, a fluvastatina, a lovastatina e a pravastatina, classificadas no componente especializado da assistência farmacêutica como agentes redutores de lipídeos^{8,9}.

É importante registrar que, em 2002, foi publicado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) – Dislipidemias¹⁰ para pacientes de alto risco que podem desenvolver eventos cardiovasculares, onde se estabelecem conceitos, critérios, esquemas e estratégias de monitoramento e avaliação. Fazem ainda parte dessas diretrizes, os medicamentos do componente especializado, sendo: as estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina e pravastatina); os fibratos (clofibrato, bezafibrato, etofibrato, fenofibrato, ciprofibrato e genfibrosila); e o ácido nicotínico. Na última atualização da relação de medicamentos do componente especializado¹¹, todas as estatinas continuaram a fazer parte do elenco, com exceção da classe dos fibratos e o clofibrato.

Registra-se que o último PCDT "Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite" foi regulamentado pela Portaria SAS/MS nº 200 de 25 de fevereiro de 2013¹².

É importante ainda registrar que, em 2006, outra estratégia havia sido estabelecida pelo Ministério da

Saúde no âmbito de DCV: "Caderno de atenção básica em prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renal crônica"¹³, com ações e iniciativas de prevenção primária e secundária para redução do número de DCV registradas no Brasil, sendo uma iniciativa dos departamentos de Atenção Básica e Atenção Especializada da Secretaria de Atenção à Saúde.

ANÁLISE ECONÔMICA: CUSTO-EFETIVIDADE

Para realizar os diversos tipos de elaboração de diretrizes clínicas, a equipe multiprofissional precisa estar preparada para a tomada de decisões na escolha dos procedimentos clínicos, como também na escolha da relação de medicamentos que irão compor sua lista terapêutica. Diversas são as fontes disponíveis para a escolha do medicamento usado na unidade de saúde: utilização prevalente e histórico da terapia, número de prescrições utilizadas pelo profissional da saúde, potência, custo, entre outras^{14,15,16}.

No entanto, todas essas fontes não são objetivas se utilizadas individualmente. Assim, a mais importante análise utilizada na clínica atual é o custo-efetividade, que melhor esclarece as informações na tomada de decisões de diretrizes clínicas e, assim, a escolha de um medicamento^{14,15,16}.

A análise econômica tem como objetivo interagir o conhecimento e informações da medicina baseada em evidências com um discernimento crítico da equipe multiprofissional para a melhor tomada de decisões, buscando a melhor tecnologia, a que seja mais efetiva, pelo menor custo ou custo acessível; refletindo em tentativas de menores gastos para a economia em saúde e maiores e/ou melhores efetividades para o paciente^{14,15,16}.

A efetividade de um medicamento é definida como o grau de resposta ao tratamento em condições reais, ou seja, em sua aplicação no mundo, sem condições controladas, analisando as interações mais significativas para os pacientes, como dieta, outros medicamentos, idiosincrasia e outros; diferente da eficácia que está ligada ao grau de resposta ao tratamento em condições controladas^{14,15,16}.

Sendo assim, os estudos de efetividade estão ligados à fase IV dos ensaios clínicos, estudos do medicamento em fase comercial, pós-registro, onde o número de pacientes analisados será mais significativo, aumentando satisfatoriamente o intervalo de confiança e obtendo conclusões fidedignas da análise do medicamento^{14,15,16}.

Ao se realizar a análise do custo do medicamento em relação a sua efetividade, foram inseridos no estudo alguns tipos de unidades (ex.: pressão arterial – mmHg/\$; colesterol – mg/dL/\$) que demonstrarão uma quantificação da resposta que uma determinada intervenção desencadeou ao longo de um tratamento, às vezes, desconsiderando as possibilidades de alternativas, apenas para análise de cálculos de gastos de uma unidade de saúde; outras vezes, calculando o impacto das despesas de uma nova

intervenção, avaliando qual será a melhor escolha, com o objetivo de promoção da melhor terapia com o melhor custo^{14,15,16}. Nesse contexto, este trabalho buscou evidências para a utilização das estatinas em DCV e seus custos econômicos no contexto do SUS.

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa exploratória, bibliográfica, de natureza qualitativa, realizada por meio de coleta de dados a partir da estratégia da revisão sistemática, tendo como recorte temporal o período de 1984 a 2012. Esse tipo de investigação permite visualizar as evidências relacionadas a estratégias de intervenção específica, por meio da aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, análise e síntese da informação selecionada^{17,18,19}.

As seguintes bases foram consultadas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Cochrane BVS, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) PubMed, Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats) Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Science Direct. A busca foi pautada nas seguintes palavras-chaves: "statins", "primary prevention in cardiovascular disease", "secondary prevention in cardiovascular disease", "cost-effectiveness", "meta-analysis" e "systematic review". Como critério para a seleção dos artigos, após leitura integral, foram utilizados aqueles que abordavam a utilização das estatinas e sua relação com o perfil epidemiológico das DCV, diretrizes farmacológicas e não farmacológicas na prevenção de DCV, a utilização das estatinas em prevenção primária e secundária de DCV, custo-efetividade, custo-utilidade, manejo econômico das DCV, segurança e farmacovigilância.

A seleção dos artigos possibilitou apresentar os desfechos relacionados à prevenção de agravos *versus* economia, com a utilização das estatinas nas DCV.

RESULTADOS

Foram encontrados 1.612 artigos, sendo 1.322 provenientes da BVS, 51 da Rebrats, 95 da Cochrane BVS, 121 da PubMed e 23 do CRD. Dos 1.612 artigos, 1.385 foram excluídos por não atenderem o escopo deste trabalho. Outrossim, dos 227 artigos previamente identificados com potencial relevância, somente 25 artigos de metanálise e de ensaios clínicos controlados foram selecionados em função do escopo do estudo.

Os achados apresentados nos 25 artigos, resumidos no quadro 2, possibilitam refletir quanto a: medidas não farmacológicas para promoção à saúde; prevenção de DCV (mudança de hábitos e/ou estilo de vida); estatinas e o controle dos níveis basais de LDL-colesterol; eficácia das estatinas no controle do risco de doenças coronárias; prevenção primária de DCV com estatinas; prevenção secundária de DCV com estatinas; comparações entre a efetividade de estatinas; estatinas e o idoso; estatinas e o diabético; segurança na utilização de estatinas; e análise custo-efetividade de estatinas.

Autores	Ano	Título	Resultado principal	Revista
Shepherd et al ²⁰	1995	<i>Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia (West of Scotland Coronary Prevention Study Group)</i>	Pravastatina em homens proporcionou uma diminuição de 26% no LDL-colesterol e um aumento de 5% no HDL-colesterol. Nos casos de morte por doença coronariana, houve uma redução de 33% em mortes. Nos casos de mortes gerais, houve uma redução de 22% em mortes.	The New England Journal of Medicine
Pedersen et al ²¹	1998	<i>Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)</i>	Sinvastatina produziu diminuições de 25% e 35% no colesterol total e LDL-colesterol, respectivamente.	The American Journal of Cardiology
LaRosa et al ²²	1999	<i>Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials</i>	Demonstraram haver associação significativa entre a redução a níveis basais de LDL-colesterol e acidentes vasculares encefálicos.	The Journal of the American Medical Association
Pedersen et al ²³	2000	<i>Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering</i>	Sinvastatina produziu um aumento de 8% no HDL-colesterol.	The American Journal of Cardiology
Ganz et al ²⁴	2000	<i>Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction</i>	O tratamento para DCV em idosos com estatinas apresenta-se custo-efetivo quando comparado ao tratamento da hipertensão.	Annals of Internal Medicine
Heart Protection Study Collaborative Group ²⁵	2002	<i>MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial</i>	Para os casos de mortes gerais, houve uma significativa redução de 12,9% e, em mortalidade coronária, uma redução de 18% no grupo da sinvastatina comparada ao controle.	The Lancet
The LIPID Study Group ²⁶	2002	<i>Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up</i>	A utilização de pravastatina para o tratamento de dislipidemias em pacientes com alto risco proporcionou redução de 24% no risco relativo de mortes por doenças coronárias e uma redução de até 29% no risco relativo para mortes gerais.	The Lancet
Kulbertus e Scheen ²⁷	2002	<i>The PROSPER Study (PROspective study of pravastatin in the elderly at risk)</i>	Pravastatina em idosos, com histórico de isquemia ou fatores de risco para doença coronariana, mostrou-se significativa em 24% na redução de morte cardiovascular, mas não se mostrou significativa na redução de acidente vascular encefálico.	Revue Médicale de Liège
Sever et al ²⁸	2003	<i>Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial</i>	Os efeitos da atorvastatina na prevenção primária de pacientes hipertensos sem dislipidemia, mas com, pelo menos, três fatores de risco para doenças coronarianas, não foram estatisticamente significativos.	The Lancet
Vreecer et al ²⁹	2003	<i>Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke: meta-analysis of randomized trials</i>	A utilização das estatinas reduziu o risco de eventos coronarianos em 26%, a mortalidade por doenças cardiovasculares em 24% e, para as mortalidades gerais, houve uma diminuição de 20%.	International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics
Hooper et al ³⁰	2004	<i>Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease</i>	Observaram a não redução de risco de mortalidade total ou de eventos cardiovasculares associados a pessoas que fazem a utilização de dietas ricas em ácido graxo ômega-3.	Cochrane Database of Systematic Reviews
Vijan e Hayward ³¹	2004	<i>Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians</i>	Observou-se que, em pacientes tanto diabéticos quanto não diabéticos, a prevenção primária e secundária de DCV com a utilização de estatinas apresentou pouca heterogeneidade, sendo não satisfatórias.	Annals of Internal Medicine

Fonte: Pesquisa bibliográfica (2013).

Quadro 2 – Utilização de estatinas em doenças cardiovasculares

Autores	Ano	Título	Resultado principal	Revista
Costa et al ³²	2006	<i>Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials</i>	Houve uma maior significância estatística nos resultados de prevenção primária em diabéticos tipo 2 com a utilização de estatinas.	British Medical Journal
Silva et al ³³	2006	<i>Statin-related adverse events: a meta-analysis</i>	As estatinas aumentaram o risco de 39% na ocorrência de algum desfecho relacionado a reações adversas.	Clinical Therapeutics
Mills et al ³⁴	2008	<i>Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients</i>	Demonstrou-se que há um risco relativo de 89% para morte por DCV quando não há tratamento e prevenção primária para essas doenças.	Journal of the American College of Cardiology
Afilalo et al ³⁵	2008	<i>Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis</i>	Houve uma diminuição de 22% para o grupo das estatinas em cinco anos de seguimento. Para mortalidade por doenças coronarianas, as estatinas reduziram 30% do risco. Enquanto que, para acidente vascular cerebral, houve diminuição de 25%.	Journal of the American College of Cardiology
Josan et al ³⁶	2008	<i>The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials</i>	Estatinas promovem eventos adversos do tipo: elevação do nível de aminotransferases, mialgia, miopatia e rabdomiólise que levaram à descontinuação do tratamento.	Canadian Medical Association Journal
Brugts et al ³⁷	2009	<i>The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials</i>	Demonstraram uma redução de 12% na mortalidade e uma redução de 30% de risco para prevenção primária de DCV.	The British Medical Journal
Pletcher et al ³⁸	2009	<i>Comparing impact and cost-effectiveness of primary prevention strategies for lipid-lowering</i>	O resultado foi um custo de 3,6 milhões de dólares por ano (US\$ 42,000/QALY – medida de valor da saúde) com o tratamento, estando as estatinas com o valor de US\$ 2.11 por unidade (na pesquisa seu valor variou de (US\$ 0.17 a US\$ 5 por unidade).	Annals of Internal Medicine
Heart Protection Study Collaborative Group ³⁹	2009	<i>Statin cost-effectiveness in the United States for people at different vascular risk levels</i>	Sinvastatina genérica 40 mg/dia, a um custo médio de US\$ 1, reduziu em 20% os custos com hospitalização por eventos cardiovasculares nos EUA, por comprimido de 40 mg de sinvastatina genérica.	Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes
Young et al ⁴⁰	2010	<i>Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000: quantifying the contributions from primary and secondary prevention</i>	Demonstraram a efetividade de mudanças nos hábitos e estilos de vida na prevenção primária e secundária.	American Journal of Preventive Medicine
Ray et al ⁴¹	2010	<i>Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants</i>	A utilização das estatinas não demonstrou ter nenhuma relação significativa entre os níveis basais do LDL-colesterol e a redução de mortalidades gerais.	Archives of Internal Medicine
De Caterina et al ⁴²	2010	<i>Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials</i>	Demonstraram haver associação significativa entre a redução a níveis basais de LDL-colesterol e acidentes vasculares encefálicos.	Journal of the American College of Cardiology
Ribeiro et al ⁴³	2011	<i>Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients</i>	O tratamento com estatinas pode ser feito de formas variadas de acordo com os protocolos estabelecidos, onde a diferença de dose na terapêutica mostra-se essencial para uma terapia efetiva.	International Journal of Cardiology
Araujo et al ⁴⁴	2011	Análise de custo-efetividade da sinvastatina versus atorvastatina na prevenção secundária de eventos cardiovasculares no Sistema Único de Saúde brasileiro	O custo por cada comprimido de sinvastatina 40 mg era de R\$ 0,10 e de atorvastatina 10 mg era de R\$ 2,32. Na análise da sinvastatina, essa apresentou efetividade superior e custo do tratamento inferior em todos os desfechos. Na análise da atorvastatina, essa apresentou custo e efetividade superiores, exceto para infarto agudo do miocárdio fatal.	Value in Health

Fonte: Pesquisa bibliográfica (2013).

Quadro 2 – Utilização de estatinas em doenças cardiovasculares

DISCUSSÃO

As DCV são responsáveis por alta morbimortalidade em todo o mundo, necessitando de elevados investimentos econômicos para a promoção à saúde, prevenção de doença, para as estratégias de tratamento por medidas não farmacológicas e/ou farmacológicas e para o monitoramento e avaliação do paciente⁶. Enfim, para que se tenham políticas eficientes nesse campo, essas devem ser implantadas e fundamentadas pela literatura com evidências científicas.

MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS PARA PROMOÇÃO À SAÚDE

Preconiza-se, antes de qualquer terapia farmacológica para o tratamento das doenças, o desenvolvimento de ações de promoção e prevenção das populações, promovendo hábitos saudáveis e a diminuição de fatores de risco e, assim, a diminuição dos gastos em saúde^{4,10}. Devem haver mudanças no hábito ou estilo de vida das pessoas, assegurando uma melhor qualidade de vida e uma maior eficiência nas políticas públicas de saúde¹³.

PREVENÇÃO DE DCV: MUDANÇA DE HÁBITOS E/OU ESTILO DE VIDA

No Brasil, por meio da Política Nacional de Alimentação e Nutrição⁴⁵ e do Guia Alimentar para a População Brasileira⁴⁶, são instituídas as diretrizes para a promoção de uma alimentação saudável, colocando limites de ingestão de colesterol total abaixo de 300 mg/dia e de sódio abaixo de 2 g/dia para pessoas sem DCV.

Na intervenção nutricional para pessoas com risco de DCV, medidas como a instituição de dietas ricas em alimentos de origem vegetal, com alta taxa de alimentos ricos em fibras, pouca quantidade de carne vermelha, restrição à utilização do álcool, com controle na quantidade de gorduras saturadas, dando preferência às gorduras insaturadas, auxiliam no controle do peso do indivíduo, portador ou não de uma DCV, devendo esse possuir índice de massa corpórea < 25 e circunferência abdominal < 88 para mulheres e < 102 para homens^{45,46}.

A atividade física é outro ponto primordial para medidas preventivas, onde o portador de algum tipo de risco para DCV se beneficia grandemente, evitando o sedentarismo, que é um fator de risco a se combater, e no controle da obesidade^{45,46}. Quanto ao tabagismo, um dos principais riscos para DCV, o indivíduo precisa abandonar esse hábito de vida. Essas e outras medidas são práticas a serem tomadas como prevenção primária em medidas não farmacológicas, para diminuição dos riscos de desenvolvimento de uma DCV¹³.

De acordo com Young et al⁴⁰, as mudanças nos hábitos e estilo de vida na prevenção primária e secundária são efetivas. Assim sendo, inferem que a adesão às medidas preventivas não farmacológicas, por

parte de indivíduos de uma região ou país, é positiva para a economia em saúde.

Hooper et al³⁰, após metanálise de estudos com dietas ricas em ácido graxo ômega-3 (oriundo de óleo de plantas e peixes, como o óleo de oliva e o óleo de fígado de bacalhau) para a prevenção de eventos de DCV, observaram uma não redução de risco de mortalidade total ou da redução de eventos cardiovasculares associados a pessoas que fazem a utilização de tal dieta, ou seja, não desempenharam resultados com significância estatística para a diminuição de eventos de DCV.

Mudanças nos hábitos e/ou estilo de vida quanto à obesidade, ao tabagismo, ao sedentarismo, entre outros, são uma das primeiras linhas de prevenção e tratamento para a dislipidemia e para DCV. Há também a necessidade da prática de exercícios físicos regulares e de uma dieta alimentar com baixos níveis de colesterol e lipídeos.

ESTATINAS E O CONTROLE DOS NÍVEIS BASAIS DE LDL-COLESTEROL

Quanto ao controle dos níveis basais de LDL-colesterol e sua relação com a redução de mortalidade geral, Ray et al⁴¹ realizaram uma metanálise cujo estudo mostra que a utilização das estatinas não demonstrou ter nenhuma relação significativa entre os níveis basais do LDL-colesterol para a prevenção primária em paciente cardiovascular de alto risco e a redução de mortalidade geral.

Já os estudos de De Caterina et al⁴² demonstraram haver uma associação significativa entre a redução a níveis basais de LDL-colesterol e acidentes vasculares encefálicos.

Assim sendo, os estudos quanto à redução de LDL-colesterol a níveis basais ainda são inconclusivos. O melhor procedimento deverá ser a análise do risco global e o estabelecimento da linha de tratamento a partir desse.

EFICÁCIA DAS ESTATINAS NO CONTROLE DO RISCO DE DOENÇAS CORONÁRIAS

LaRosa et al²² analisaram a eficácia das estatinas no controle do risco de doenças coronárias e observaram uma significativa redução de riscos de 31%, sendo que, nas mortes causadas por doenças coronarianas, houve uma redução de 29%. Em termos de mortes por causas gerais, 1.297 mortes ocorreram no grupo controle e 1.046 no grupo das estatinas, isso mostra uma redução de 21% no desfecho.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE DCV COM ESTATINAS

Nos estudos de estatinas sobre o controle da DCV realizados por Brugts et al³⁷, a média de níveis de LDL foi de 3,63 mmol/L (139,6 mg/dL). A redução média dos níveis de colesterol total, LDL e triglicérides foi de 17,1%, 25,6% e 9,3%, respectivamente, e um aumento médio de 3,3% para HDL. Quanto aos eventos de mortalidade no grupo das estatinas, observou-se uma redução de 12% na mortalidade geral. Enquanto que,

para os principais eventos coronarianos no grupo das estatinas, observou-se uma redução de 30% de risco.

Em outra metanálise de estatinas e na prevenção primária feita por Mills et al³⁴, constatou-se que há um risco relativo para mortes por causas gerais de 93%, sendo que há risco relativo para morte por DCV de 89%, bem como risco relativo para principais eventos cardiovasculares de 85%.

LaRosa et al²² demonstram, em seus estudos de prevenção primária, uma redução de 34% nos riscos de grandes eventos coronarianos, havendo diminuição significativa de mortes por doenças coronarianas. Contudo, quando associados a mortes gerais, não são estatisticamente significativos.

Observa-se, assim, que a prevenção primária de DCV com estatinas não proporciona ao paciente a prevenção de situações de risco. Não há relação estatisticamente significativa em evitar o desfecho de morte relacionado a um evento cardiovascular com a utilização de estatinas; e não foram estatisticamente capazes de diminuir as mortes gerais e/ou mortes por DCV.

Entretanto, as estatinas diminuiram os eventos cardiovasculares quando associadas à prevenção primária. A melhor providência a ser tomada é fazer a utilização de medidas de promoção à saúde e prevenção às DCV, as quais certamente irão promover melhor custo-efetividade em evitar tal desfecho.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE DCV COM ESTATINAS

A prevenção secundária é o ponto primordial da utilização das estatinas, possibilitando medidas para diminuir desfechos recorrentes ou novos desfechos relacionados à DCV. Após a ocorrência de algum desfecho relacionado à DCV, o indivíduo precisará recorrer a um tipo de prevenção diferenciada, cuidado esse que visa livrá-lo da ocorrência de um novo desfecho, um mesmo desfecho ou até a morte por um desfecho recorrente ou não. A prevenção secundária tem como objetivo livrar o indivíduo de todos esses riscos, possibilitando-lhe uma melhor sobrevivência.

Observa-se, para o desfecho de infarto do miocárdio, que, em aproximadamente 10% dos sobreviventes, há a ocorrência de morte no primeiro ano subsequente. Com o passar dos anos, a taxa de mortalidade é de 2% a 5% ao ano.

Nos estudos de prevenção secundária de Vreker et al²⁹, a utilização das estatinas reduziu o risco de eventos coronarianos em 26%, a mortalidade por doenças cardiovasculares foi diminuída em 24% e, para as mortalidades gerais, houve uma diminuição de 20%.

LaRosa et al²² demonstraram uma redução de 30% nos grandes eventos coronarianos com a utilização das estatinas. Nas análises de mortes por doenças coronarianas, os ensaios demonstraram um menor risco para o tratamento ativo.

Em estudos de prevenção secundária de DCV com estatinas realizados por Ribeiro et al⁴³, foram

analisadas diferentes terapêuticas de acordo com a intensidade da dose da intervenção farmacológica. Em três estudos de comparação de regimes de alta com de baixa dosagem, houve uma diminuição de 22% nos riscos de infarto do miocárdio e, na comparação com regimes de dosagem intermediária, uma diminuição de 14%. Na comparação de regimes de dosagem intermediária com de baixa dosagem, houve uma diminuição de 8%. Assim sendo, o tratamento com estatinas pode ser feito de formas variadas de acordo com os protocolos estabelecidos, onde a diferença de dose na terapêutica mostra-se essencial para o seguimento de uma terapia efetiva, tendo o profissional da saúde a sensibilidade da promoção da segurança do paciente em equilíbrio com a melhor resposta ao tratamento.

A utilização das estatinas na prevenção secundária apresenta efetividade estatisticamente significativa em evitar desfechos e riscos de mortes em DCV. Os estudos apontam reduções nos desfechos e riscos de morte em DCV, favorecendo a indicação da utilização das estatinas para a prevenção secundária, visto que essas apresentam valores extremamente significativos em sua efetividade⁴⁷.

Assim, pacientes com elevados níveis de LDL-colesterol deveriam ser primeiramente orientados à adoção de medidas não farmacológicas, o que resultaria em um melhor benefício clínico e num tratamento mais custo-efetivo. Pacientes com alguma DCV ou com um alto risco para DCV – mesmo com níveis de colesterol basal – devem entrar no grupo de terapia farmacológica; mesmo aqueles sem doença estabelecida, mas com escore de Framingham superior a 20% em 10 anos^{48,49}.

COMPARAÇÕES ENTRE A EFETIVIDADE DE ESTATINAS

Pedersen et al^{21,23}, em um ensaio clínico randomizado e duplo-cego com a sinvastatina, identificaram diminuições de 25% no colesterol total, 35% no LDL-colesterol e um aumento de 8% no HDL-colesterol.

O Heart Protection Study Collaborative Group²⁵ estudou pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares (DCV prévia ou diabetes mellitus), com colesterol total superior a 135 mg/dL, observando-se que, para os casos de mortes gerais, houve uma significativa redução de 12,9% no grupo da sinvastatina quando comparado ao controle, e, em mortalidade coronária, houve uma redução de 18% para o grupo da sinvastatina.

O LIPID Study Group²⁶ estudou a pravastatina no tratamento de dislipidemias em pacientes com alto risco de desenvolverem eventos cardiovasculares, observando uma redução de 24% no risco relativo de mortes por doenças coronárias. Em mortes gerais, houve uma redução de 22% no risco relativo, obtendo-se o melhor resultado para os desfechos cardiovasculares, sendo que esses apresentaram uma redução de 29% no risco relativo.

Kulbertus e Scheen²⁷ avaliaram a eficácia e a segurança da pravastatina em idosos na faixa etária de 70 a 80 anos com histórico de isquemia ou fatores de risco para doença coronariana, que apresentou significativa redução de morte cardiovascular em 24%, mas não se mostrou significativa na redução de acidente vascular encefálico.

Shepherd et al²⁰ avaliaram a pravastatina em homens com idades entre 45 e 65 anos, possuindo níveis médios de colesterol total de 272 ± 22 mg/dL e de LDL-colesterol de 192 ± 18 mg/dL, constando-se que houve uma diminuição de 26% no LDL-colesterol e um aumento de 5% no HDL-colesterol. Analisando-se os casos de morte por doença coronariana, houve uma redução de 33%. Nos casos de mortes gerais, houve redução de 22%.

Sever et al²⁸, em ensaio clínico multicêntrico aleatório e controlado, analisaram os efeitos da atorvastatina na prevenção primária de pacientes hipertensos sem dislipidemia, mas com pelo menos três fatores de risco para doenças coronarianas, porém não foram estatisticamente significativos. Assim sendo, observou-se que, quando foram analisados os desfechos relacionados à dislipidemia, os resultados para diminuição dos níveis de colesterol total, LDL-colesterol e o aumento dos níveis de HDL-colesterol apontaram que as estatinas possuíam efetividade no controle dos mesmos e na prevenção secundária de DCV. Por fim, as estatinas têm se mostrado eficazes em seu alvo primordial que é o controle dos níveis lipídicos, conseguindo levá-los até os níveis basais.

É importante registrar que a Rename^{7,8} estabelece que as estatinas são indicadas para o tratamento de dislipidemias, pelo controle ou diminuição do colesterol e suas frações. A utilização de fibratos ocorre de forma adjuvante ao tratamento de dislipidemia com estatinas e para a prevenção primária e secundária de doença arterial coronariana em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

ESTATINAS E O IDOSO

Um ponto delicado na análise de DCV é o tratamento para o idoso, pois possui diretrizes que apresentam diversas variáveis, tanto que o cuidado farmacêutico e a farmácia clínica são aspectos importantes no seguimento terapêutico.

O delineamento da terapia para idosos sofre interferências inerentes a sua idade, sendo esse um fator de risco para o desenvolvimento de DCV, apresentando um escore de risco de Framingham de seis pontos para homem e oito para mulher; traduzindo, respectivamente, 10% e 7% de risco isolado em 10 anos (se fosse verificada apenas a idade)^{48,49}. Adicionando outros riscos, o escore sofre aumento, no entanto, a porcentagem de risco não é proporcional ao escore, possuindo um aumento maior. Por exemplo, se o escore do homem passasse para 12 pontos, o risco de DCV aumentaria para 37%, mostrando a não proporcionalidade¹³.

Outros problemas relacionados aos idosos quanto à utilização da terapia medicamentosa, é a biodisponibilidade de fármacos, pois eles não possuem mais um metabolismo apurado, podendo levar a uma maior concentração plasmática, chegando a uma dosagem na corrente sanguínea maior que a esperada, isto é, a dosagem tóxica, potencializando, assim, os efeitos adversos que o medicamento apresenta. A polifarmácia é outro problema inerente ao idoso. Em geral, possuem outras doenças em seu histórico de vida e, assim, há a necessidade da utilização de outros medicamentos, advindo daí problemas de interação medicamentosa, potencializando efeitos adversos dos medicamentos e o surgimento de outros eventos adversos não esperados⁵⁰.

Afilalo et al³⁵, após metanálise de estudos de mortalidade de causas gerais em idosos, observaram que houve uma diminuição de 22% para o grupo das estatinas em cinco anos de seguimento. Para mortalidade por doenças coronarianas, as estatinas reduziram 30% do risco, ao passo que, para acidente vascular cerebral, houve diminuição de 25%.

ESTATINAS E O DIABÉTICO

No paciente que possui alguma doença ou risco em desfechos cardiovasculares, a diabetes apresenta-se como mais um fator de risco para DCV, equivalendo a dois pontos para homens e quatro pontos para mulheres de acordo com o escore de risco de Framingham^{48,49}. O aumento do risco global em DCV, pela presença de diabetes, coloca esse grupo de pacientes em posição de análises específicas em desfechos cardiovasculares¹².

Vijan e Hayward³¹, após metanálise de estudos que avaliaram a prevenção secundária, constataram uma redução de riscos semelhante à prevenção primária em pacientes diabéticos. Observou-se que, tanto em pacientes diabéticos quanto não diabéticos, a prevenção primária e a secundária de DCV, com a utilização de estatinas, apresenta pouca heterogeneidade, tornando-se, assim, não satisfatória. Os resultados para prevenção secundária demonstraram que ocorreu uma significativa redução dos riscos para eventos cardiovasculares, sendo que a redução dos riscos apresentou-se semelhante à prevenção primária, ou seja, há uma significância estatística para a prevenção secundária, mesmo com valores semelhantes para risco relativo. A partir desses resultados, recomenda-se a utilização moderada de estatinas para pacientes com diabetes tipo 2 acima de 55 anos de idade ou em jovens com fator de risco para cardiopatia isquêmica¹³.

Costa et al³², em metanálise de estudos de eficácia das estatinas na avaliação de redução dos riscos cardiovasculares de um grupo diabético e outro não diabético, observaram que, nas análises de prevenção secundária, essa apresentou resultados similares, em termos de redução de riscos cardiovasculares, aos estudos de Vijan e Hayward³¹. No entanto, a significância estatística foi superior, apresentando

resultados mais confiáveis, visto que, nos resultados para prevenção primária, ocorreu uma diferença. Costa et al³² ainda demonstraram que há uma significativa redução nos riscos cardiovasculares com uma maior significância estatística nos resultados de prevenção primária em diabéticos tipo 2, isto é, há efetividade do tratamento em prevenção secundária de DCV em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Entretanto, os resultados para prevenção primária ainda se mostram divergentes nesse grupo de pacientes.

SEGURANÇA NA UTILIZAÇÃO DE ESTATINAS

A segurança de um medicamento é primordial em cuidados farmacêuticos, pois, por meio dela, poderá ser feita toda uma análise para que se verifique se dado medicamento será indispensável à utilização em diretrizes clínicas, de acordo com sua segurança e eficácia. Na classe de estatinas, alguns efeitos adversos são esperados, dentre eles os mais preocupantes são miopatia, mialgia e rabdomiólise, exigindo maior atenção e cuidado no seguimento terapêutico, podendo colocar a segurança do paciente em risco.

Silva et al³³, a partir de metanálise de estudos clínicos prospectivos, randomizados, controlados por placebo, avaliaram a segurança dos medicamentos da classe das estatinas, analisando os dados dos diferentes eventos adversos e promovendo uma comparação entre cada representante das estatinas, observando que, em números de eventos adversos totais, as estatinas aumentaram o risco em 39% na ocorrência de algum desfecho, entre eles a rabdomiólise com pouca frequência.

Quanto às análises de risco de evento cardiovascular, observou-se que as estatinas proporcionaram uma diminuição de 26%, ou seja, quando do tratamento de 1.000 pacientes com estatinas, essas evitariam 37 eventos cardiovasculares e a ocorrência de cinco eventos adversos⁴⁷. Ao se comparar as estatinas, a atorvastatina apresentou o maior risco de eventos adversos; a pravastatina, a sinvastatina e a lovastatina apresentaram riscos iguais, enquanto que a fluvastatina apresentou os menores riscos para a ocorrência de algum evento adverso. Na comparação isolada de eventos adversos entre sinvastatina e atorvastatina, os desfechos totais de eventos adversos aleatórios aparecem em menor quantidade no tratamento com a sinvastatina⁴⁷.

Josan et al³⁶, a partir de metanálise de estudos com estatinas, observaram eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento, do tipo: elevação do nível de aminotransferases, mialgia, miopatia e rabdomiólise.

Ribeiro et al⁴³ apresentaram as comparações do regime de estatinas nos desfechos de mialgia, elevação das enzimas pancreáticas e elevação da enzima reatina quinase (CK). O regime da terapia com estatinas apresenta diferentes desfechos quanto aos eventos adversos. Em estudos de eventos adversos mais graves com estatinas, mialgia, miopatia e rabdomiólise são

considerados de raras ocorrências; mas, ainda assim, como diretrizes clínicas, são recomendadas as dosagens das transaminases e do CK. Tanto no âmbito hospitalar como ambulatorial, os eventos adversos ligados a um medicamento poderão ditar consequências importantes em diretrizes de tratamento, visto que esses eventos estão ligados ao desenvolvimento de situações como diminuição da qualidade de vida do paciente, aumento do tempo de hospitalização e até óbito. Esse tipo de situação deve-se considerar quando de estudos da economia da saúde.

No caso da aquisição e distribuição desses medicamentos pelo SUS, a atorvastatina, presente na relação de medicamentos especializados, é a mais utilizada, mesmo sendo a maior causadora de eventos adversos e a de maior custo¹³. Apesar da atorvastatina ser eficaz na normalização do lipidograma com menor dose e com impacto na redução da morbimortalidade por DCV, tendo sido liberada para a utilização em pacientes pediátricos com alteração de função renal, há que se refletir não somente sobre a eficácia do fármaco e a efetividade do medicamento, mas também sobre as relações de segurança e de custo do produto, ou seja, a eficiência do tratamento. Outrossim, pode contribuir para gastos desnecessários e provocar um fluxo unidirecional de capital em estatinas de alto custo, limitando o número de pessoas com acesso aos demais medicamentos, mostrando-se incoerente com a atual política de medicamentos e assistência farmacêutica fundamentadas nos preceitos da economia de saúde.

Tal limitação é demonstrada no Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS)⁴⁷, onde foi estimado o acesso dos brasileiros às estatinas em 206.304 pacientes, mas com 96% do financiamento direcionado à atorvastatina. Se esse fosse direcionado a outras estatinas de menor custo unitário, o acesso poderia ser ampliado e aproximadamente 3 milhões de pacientes a mais seriam tratados.

ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE DE ESTATINAS

O gasto com medicamento na rede pública é uma preocupação na avaliação econômica do SUS. Somente em 2009, o gasto com estatinas no setor público foi de R\$ 92 milhões, onde 96% desse valor foi na aquisição de atorvastatina.

Araujo et al⁴⁴ fizeram uma revisão sistemática de análises de custo-efetividade utilizando a sinvastatina de 40 mg/dia e atorvastatina de 10 mg/dia, que são equivalentes em dose, *versus* placebo, tendo a avaliação econômica, na perspectiva do SUS, fixado os valores no ano de 2009, que foram:

- O custo por cada comprimido de sinvastatina 40 mg era de R\$ 0,10 e atorvastatina 10 mg de R\$ 2,32.
- Na análise da sinvastatina, apontaram-se efetividade superior e custo do tratamento inferior em comparação ao placebo em todos os desfechos.

- Na análise da atorvastatina, apontaram-se um custo superior e efetividade superior em comparação ao placebo, exceto para infarto agudo do miocárdio fatal, pois, nos estudos analisados, não apresentavam o desfecho isolado.

No BRATS⁴⁷, em 2009, foram disponibilizadas informações sobre os estudos no âmbito econômico da utilização das estatinas na prevenção primária de eventos cardiovasculares, oferecendo dados sobre o custo mensal dos tratamentos com diferentes estatinas em suas variadas apresentações comerciais. Foram também indicados gastos com as diferentes apresentações de estatinas no SUS no período de julho/2008 a julho/2009, onde 96% dos gastos foram representados pela atorvastatina, com uma participação em quantidade de cerca de 52%, tendo uma distribuição desequilibrada em comparação com a sinvastatina, que possuiu uma participação de 46% e representou 3% da parcela total de gastos.

Pletcher et al³⁸, a partir de estudo de custo-efetividade feito nos EUA, calcularam os custos para o tratamento com estatinas em uma parcela da população entre 35 e 85 anos de idade para a prevenção primária de eventos cardiovasculares, de acordo com as diretrizes do respectivo País. Para realizar o atendimento pleno dessas diretrizes, 9,7 milhões de pessoas passariam pela terapia com estatinas, podendo ser intensificado até 11,1 milhões de pessoas por ano, estimando-se evitar 20.000 infartos do miocárdio e 10.000 mortes cardiovasculares por ano, realizando esses atendimentos nos anos de 2010 a 2040. O resultado foi um custo de 3,6 milhões de dólares por ano (US\$ 42,000/QALY – medida de valor da saúde) com o tratamento, estando as estatinas com o valor de US\$ 2.11 por unidade (na pesquisa seu valor variou de US\$ 0.17 a US\$ 5 por unidade). Para estatinas de alto custo, não seria custo-efetivo a implantação do referido protocolo clínico; mas adquirindo estatinas a US\$ 0.10, a implantação das diretrizes conseguiria atender a todas as pessoas com nível de LDL-colesterol > 130 mg/dL. Alternativas também foram propostas, tais como: o custo de US\$ 50,000/QALY, de acordo com a capacidade de financiamento da sociedade, com estatinas custando entre US\$ 1.54 e US\$ 2.21 por unidade³⁸.

O Heart Protection Study Collaborative Group³⁹, em estudo de custo-efetividade de estatina nos EUA, avaliou a sinvastatina genérica em um tratamento de 40 mg/dia. Explorando uma maior utilização dessas estatinas em distintas diretrizes clínicas, foi observado que a utilização da sinvastatina reduziu em 20% os custos com hospitalização por eventos cardiovasculares, a um custo médio de US\$ 1 por comprimido de 40 mg de sinvastatina genérica. Para cada morte por acidente cardiovascular prevenida em cinco anos, houve menor custo líquido de tratamento em pacientes com maior risco; sendo o grupo com

42% de risco (risco de Framingham modificado) o que apresentou o mais baixo custo líquido, obtendo uma redução de US\$ 1,300 de custo por morte cardiovascular evitada⁵¹. De um modo geral, o custo líquido para cada morte evitada em cinco anos foi de US\$ 29,000.

Ganz et al²⁴, a partir de um estudo de custo-efetividade, inferiram que o tratamento de idosos para DCV com estatinas apresentou custo-efetivo quando comparado ao tratamento da hipertensão.

Dessa forma, é possível observar uma diminuição do custo-efetividade relacionado ao tratamento e à prevenção primária entre pacientes de baixo e alto risco de DCV, enquanto que o custo relacionado à prevenção secundária apresenta-se inferior à prevenção primária. Isso ocorre devido ao fato do paciente que faz a utilização das estatinas em prevenção secundária ser um indivíduo com alto risco intrínseco para desfechos de DCV. Logo, o custo-efetividade para o tratamento será baixo, pois, sendo alto o risco para DCV, há uma facilidade de apresentação de efetividade para o tratamento com um baixo custo com o que já demonstra efetividade.

No Brasil, as duas estatinas mais prescritas da lista de medicamentos do componente especial da assistência farmacêutica são a sinvastatina e a atorvastatina⁵⁰. Percebe-se que a política de saúde brasileira procura, em primeiro lugar, proporcionar ao paciente uma terapia medicamentosa eficaz e segura, caso esse paciente tenha a necessidade de uma terapia farmacológica. Em segundo lugar, após a análise da eficácia e segurança das terapias em questão, é realizada a escolha da terapia pelo seu custo, na tentativa de minimização ao máximo dos gastos, para conseguir uma melhor distribuição dos recursos financeiros e uma maior oferta de serviço de saúde à população, favorecendo assim o desenvolvimento econômico e melhorias das condições de saúde¹⁵. Por isso, reconhece-se o esforço do governo em buscar a melhoria do acesso e do uso racional para esses medicamentos.

CONCLUSÃO

O tratamento com estatinas tem demonstrado ser efetivo na prevenção de DCV para pacientes com alto risco, ou seja, prevenção secundária. Reconhece-se como custo-efetivo quando da redução de desfechos a um baixo custo, especialmente em prevenção secundária de DCV.

Por fim, infere-se a necessidade de se reflexionar quanto à aplicação dos conceitos da economia inerentes à eficácia do fármaco, efetividade do medicamento e eficiência do tratamento, pressupostos inerentes à sustentabilidade da Política de Medicamentos e da Política de Assistência Farmacêutica, primando pelos princípios e diretrizes do SUS.



Analysis of meta-analyses and clinical trials concerning the use of statins in cardiovascular diseases

ABSTRACT

Objective: To seek evidences for the use of statins in cardiovascular diseases and their economic costs in the context Unified Health System (Sistema Único de Saúde). **Methods:** This is an exploratory, a bibliographic and qualitative research performed by data collection method from the systematic review. **Results:** It was observed that the treatment with statins have been considered cost-effective in preventing cardiovascular diseases for high-risk users, when there is reduction of outcomes at low cost, especially in secondary prevention. **Conclusion:** It is necessary to review the clinical guidelines about the application of the cost-effectiveness concept and the funding of basic and specialized component of statins (high cost) for the use of simvastatin and atorvastatin and their relationship with the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases.

Keywords: HMG-CoA Reductase Inhibitors; Cardiovascular Diseases; Pharmaceutical.

Análisis de meta-análisis y ensayos clínicos relativos a la utilización de estatinas en enfermedades cardiovasculares

RESUMEN

Objetivo: Buscar evidencias para la utilización de las estatinas en enfermedades cardiovasculares y sus costos económicos dentro del contexto del Sistema Único de Saúde. **Métodos:** Se trata de una investigación exploratoria, bibliográfica, de naturaleza cualitativa realizada por medio de colecta de datos a partir de la revisión sistemática. **Resultados:** Queda evidente que el tratamiento con estatinas ha demostrado ser costo-efectivo en la prevención de enfermedades cardiovasculares para pacientes con alto riesgo, por la reducción de desenlaces a bajo costo, especialmente en prevención secundaria. **Conclusión:** Se concluye la necesidad de rever las directrices clínicas con relación a la aplicación del concepto de costo-efectividad y la financiación de las estatinas del componente básico y especializado (alto costo) para la utilización de la simvastatina y la atorvastatina y sus relaciones con la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: Inhibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Reductasas; Enfermedades Cardiovasculares; Farmacoeconomía.



REFERÊNCIAS

- 1 Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot*. 1976 Dec;29(12):1346-8.
- 2 Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980 Jul;77(7):3957-61.
- 3 Campo VL, Carvalho I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. *Quim Nova*. 2007 mar-abr;30(2):425-30.
- 4 World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva: WHO; 2011. (Fact sheets; no. 317).
- 5 Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013 out;101(4 supl 1):1-22.
- 6 Grasiela P, Wilton RM, Andressa VC, Felipe FE, Renata CS, Danilo SS. Mortalidade em idosos por doenças cardiovasculares: análise comparativa de dois quinquênios. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(4):371-80.
- 7 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename, 2010. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 250 p. (Série B. Textos básicos de saúde).
- 8 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename, 2014. 9. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 228 p.
- 9 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 533, de 28 de março de 2012. Estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 2012 mar 29; Seção 1:96.
- 10 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.015, 20 de dezembro de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Dislipidemias. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 2002 dez 24; Seção 1:243-4.

- 11 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.439, de 11 de novembro de 2010. Altera os artigos. 3º, 15, 16 e 63 e os Anexos I, II, III, IV e V à Portaria nº 2.981/GM/MS, de 26 de novembro de 2009, republicada em 1º de dezembro de 2009. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2010 nov 17; Seção 1:31.
- 12 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 200, de 25 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2013 fev 27; Seção 1:116.
- 13 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Prevenção clínica de doença cardiovascular, cerebrovascular e renal crônica. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. (Cadernos de atenção básica; n. 14).
- 14 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- 15 Moraz G, Garcez AS, Assis EM, Santos JP, Barcellos NT, Kroeff LR. Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. Cienc Saude Coletiva. 2015 out;20(10):3211-29.
- 16 Bueno CS, Moreira AC, Oliveira KR. Preço dos medicamentos utilizados nas doenças cardiovasculares no Brasil. Rev Panam Salud Publica. 2012 jan;31(1):62-7.
- 17 Pai M, McCulloch M, Gorman JD, Pai N, Enanoria W, Kennedy G. Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. Natl Med J India. 2004 Mar-Apr;17(2):86-95.
- 18 Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [Internet]. Version 5.1.0. London (UK): Cochrane Collaboration; 2009 [updated Mar 2011; cited 2016 May 6]. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>.
- 19 Universidade Federal de São Paulo. Curso de revisão sistemática e metanálise. São Paulo: UNIFESP; 2012.
- 20 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med. 1995 Nov;333(20):1301-8.
- 21 Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Am J Cardiol. 1998 Feb;81(3):333-5.
- 22 LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 1999 Dec;282(24):2340-6.
- 23 Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L, et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering. Am J Cardiol. 2000 Aug;86(3):257-62.
- 24 Ganz DA, Kuntz KM, Jacobson GA, Avorn J. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction. Ann Intern Med. 2000 May;132(10):780-7.
- 25 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002 Jul;360(9326):7-22.
- 26 LIPID Study Group. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. Lancet. 2002 Apr;359(9315):1379-87.
- 27 Kulbertus H, Scheen AJ. The PROSPER Study (PROspective study of pravastatin in the elderly at risk). Rev Med Liege. 2002 Dec;57(12):809-13.
- 28 Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003 Apr;361(9364):1149-58.
- 29 Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke: meta-analysis of randomized trials. Int J Clin Pharmacol Ther. 2003 Dec;41(12):567-77.
- 30 Hooper L, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Ness A, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD003177.
- 31 Vijan S, Hayward AR. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2004 Apr;140(8):650-8.
- 32 Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2006 May;332(7550):1115-24.

- 33 Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2006 Jan;28(1):26-35.
- 34 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;52(22):1769-81.
- 35 Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan;51(1):37-45.
- 36 Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2008 Feb;178(5):576-84.
- 37 Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ, 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;338:b2376.
- 38 Pletcher MJ, Lazar L, Bibbins-Domingo K, Moran A, Rodondi N, Coxson P, et al. Comparing impact and cost-effectiveness of primary prevention strategies for lipid-lowering. *Ann Intern Med*. 2009 Feb;150(4):243-54.
- 39 Heart Protection Study Collaborative Group. Statin cost-effectiveness in the United States for people at different vascular risk levels. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009 Mar;2(2):65-72.
- 40 Young F, Capewell S, Ford ES, Critchley JA. Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000: quantifying the contributions from primary and secondary prevention. *Am J Prev Med*. 2010 Sep;39(3):228-34.
- 41 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 65.229 participants. *Arch Intern Med*. 2010 Jun;170(12):1024-31.
- 42 De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tatasciore A, et al. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan;55(3):198-211.
- 43 Ribeiro RA, Ziegelmann PK, Duncan BB, Stella SF, Costa Vieira JL, Restelatto LM, et al. Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients. *Int J Cardiol*. 2013 Jun;166(2):431-9.
- 44 Araujo DV, Ribeiro de Souza CP, Bahia LR, Rey HC, Santos Junior B, Tura BR, et al. Analysis of cost-effectiveness of simvastatin versus atorvastatin in the secondary prevention of cardiovascular events within the Brazilian public healthcare system. *Value Health*. 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S29-32.
- 45 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de alimentação e nutrição. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2003. (Série B. Textos básicos de saúde).
- 46 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. 236 p. (Série A. Normas e manuais técnicos).
- 47 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Estatinas na prevenção primária de eventos cardiovasculares. BRATS. 2009 set;4(9):1-13.
- 48 Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham study. *N Engl J Med*. 1984 Nov;311(18):1144-7.
- 49 Lotufo PA. O escore de risco de Framingham para doenças cardiovasculares. *Rev Med*. 2008 out-dez;87(4):232-7.
- 50 Wannmacher L, Costa AF. Uso racional de estatinas na prevenção de cardiopatia isquêmica. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 13 p. (Uso Racional de medicamentos: temas selecionados; 7).
- 51 Dawber TR, Meadors GF, Moore JRF. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951 Mar;41(3):279-86.

Recebido em / Received / Recibido en: 29/9/2015
Aceito em / Accepted / Aceptado en: 1/9/2016