

## ANTIDISLIPIDÉMICOS

### Pontos chave

- Nunca descurando as medidas higiene-dietéticas, as estatinas continuam a ocupar o lugar no pódio como os fármacos antidiislipidémicos de primeira linha no tratamento das dislipidémias.
- A terapia combinada deve ser considerada depois da terapêutica intensificada com estatinas.
- A combinação de estatinas com ezetimibe é recomendada caso os objetivos terapêuticos não sejam atingidos.
- A recomendação da combinação com um inibidor da PCSK9 assume maior robustez na evidência científica em doentes de risco muito elevado que não atinjam as metas terapêuticas em termos de níveis séricos de c-LDL, apesar das doses máximas toleradas de estatina e ezetimibe.

### Resumo

As dislipidémias são um dos fatores de risco mais associados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, uma das principais causas de morbilidade e mortalidade no Mundo.

A prescrição e consequente utilização de antidiislipidémicos, a par das medidas higiene-dietéticas, continua a assumir ênfase importante na prática clínica.

Tendo em conta a última atualização das recomendações europeias (ESC 2019), este Boletim pretende ser um apoio/aporte válido para facilitar a revisão terapêutica e prescrição clínica.



### Introdução



Os níveis de c-LDL constituem o objetivo terapêutico primário a atingir no controlo e tratamento das dislipidémias, variando de acordo com a categoria de risco a que pertence o doente. O risco cardiovascular (RCV) define-se como a probabilidade de ocorrência de um evento cardiovascular fatal a 10 anos, que se estratifica em risco muito elevado, risco elevado, risco moderado e risco baixo, tendo em conta o método *SCORE*, adotado na Europa e validado para a população portuguesa, e a respetiva caracterização clínica de cada indivíduo.

Para se atingirem estas metas terapêuticas, é enfatizada a importância do tratamento farmacológico, a par de um reforço de medidas higiene-dietéticas, principalmente nos doentes de risco baixo a moderado para os quais a terapêutica farmacológica é sugestionada para os doentes que apresentem fatores modificadores associados a um aumento do risco CV total.

As estatinas (lovastatina, pravastatina, fluvastatina, sinvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina) ocupam o primeiro lugar no tratamento das dislipidémias, tendo demonstrado eficácia tanto em prevenção primária como em prevenção secundária, com redução significativa da ocorrência dos principais eventos coronários e vasculares, bem como da mortalidade total. A seleção da melhor estatina e respetiva dose deve ter em atenção a redução dos níveis de c-LDL e a avaliação do RCV, de acordo com as mais recentes recomendações europeias, tal como demonstrado no Gráfico 1.

A mais recente evidência de utilização de estatinas em pessoas com mais de 70 anos conclui que: as estatinas não provam aumentar a sobrevivência; em prevenção primária, as estatinas não reduzem a ocorrência de eventos cardiovasculares; em prevenção secundária, as estatinas reduzem a ocorrência de eventos cardiovasculares graves, mas o benefício relativo e absoluto é menor do que em pessoas com idade inferior a 70 anos.

RCV	Caraterísticas clínicas / modelo SCORE associados à categoria do RCV	Terapêutica
<b>RCV muito elevado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomiopatia isquêmica, doença vascular periférica, placas ateroscleróticas nas artérias carótidas e femorais, score elevado de cálcio nas artérias coronárias</li> <li>• Diabetes <i>Mellitus</i> (DM) com lesão de órgão alvo (retinopatia, microalbuminúria, nefropatia), ou DM associado a três fatores de risco CV principais, ou DM com mais de 20 anos de evolução</li> <li>• Taxa de filtração glomerular (TFG) &lt; 30mL/min</li> <li>• SCORE ≥ 10%</li> <li>• Hipercolesterolemia familiar com outro fator de risco CV</li> </ul>	<p><u>Objetivos terapêuticos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• c-LDL &lt; 55mg/dL ou redução de, pelo menos, 50%</li> <li>• c-não-HDL &lt; 85mg/dL</li> <li>• apoB &lt; 65mg/dL</li> </ul> <p>A recorrência de eventos CV com c-LDL &lt; 55mg/dL obriga a tratamento intensificado até c-LDL &lt; 40mg/dL</p> <p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;"><b>Alterações no estilo de vida</b> (dieta, exercício físico, não exposição a tabaco; determinação regular: peso corporal, pressão arterial, c-LDL, TG, HbA1C)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;"><b>Terapêutica farmacológica</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Estatinas</b> → aumento da intensidade e/ou dosagem, mediante cumprimento terapêutico, tolerância, avaliação clínica do doente) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estatinas de intensidade baixa (&lt;30% redução dos níveis de c-LDL) → sinvastatina 10mg, pravastatina 10-20mg, lovastatina 20mg, fluvastatina 20-40mg, pitavastatina 1mg</li> <li>• Estatinas de intensidade moderada (30 - &lt;50% redução dos níveis de c-LDL) → atorvastatina 10-20mg, rosuvastatina 5-10mg, sinvastatina 20-40mg, pravastatina 20-80mg, lovastatina 40mg, fluvastatina 40mg 2id, pitavastatina 2-4mg</li> <li>• Estatinas de intensidade elevada (&gt;50% redução dos níveis de c-LDL) → atorvastatina 40-80mg, rosuvastatina 20-40mg</li> </ul> </li> <li>2. <b>Estatina de intensidade elevada + ezetimibe</b> → caso não sejam alcançados os objetivos estabelecidos após 4-6 semanas)</li> <li>3. <b>Estatina de intensidade elevada + ezetimibe + inibidor PCSK9</b> (evolocumab, alirocumab) → caso não sejam alcançados os objetivos estabelecidos, em prevenção secundária e prevenção primária em doentes com hipercolesterolemia familiar ou outro fator de risco principal)</li> </ol> <p><i>Nota:</i> Estatina + fibrato (fenofibrato, bezafibrato) → objetivos c-LDL atingidos, mas TG &gt; 200mg/dL e c-HDL baixos</p>
<b>RCV elevado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipercolesterolemia familiar sem fatores de risco CV associados</li> <li>• Colesterol total &gt; 310mg/dL ou c-LDL &lt; 190mg/dL</li> <li>• Tensão arterial &gt; 180/110 mmHg</li> <li>• DM sem lesão de órgão alvo, ou DM associado a</li> </ul>	<p><u>Objetivos terapêuticos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• c-LDL &lt; 70mg/dL ou redução de, pelo menos, 50%</li> <li>• c-não-HDL &lt; 100mg/dL</li> <li>• apoB &lt; 80mg/dL</li> </ul> <p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;"><b>Alterações no estilo de vida</b> (dieta, exercício físico, não exposição a tabaco; determinação regular: peso corporal, pressão arterial, c-LDL, TG, HbA1C)</p>

	<p>um fator de risco CV principal, ou DM com duração de 10 ou mais anos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 &lt; TFG &lt; 59 mL/min</li> <li>• 5 ≤ SCORE ≤ 10%</li> </ul>	<p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;"><b>Terapêutica farmacológica</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Estatinas</b> (aumento da intensidade e/ou dosagem, mediante cumprimento terapêutico, tolerância, avaliação clínica do doente)</li> <li>2. <b>Estatina de intensidade elevada + ezetimibe</b> (caso não sejam alcançados os objetivos estabelecidos após 4-6 semanas)</li> </ol> <p><i>Nota:</i> Estatina + fibrato (fenofibrato, bezafibrato) → TG &gt; 200mg/dL e c-HDL baixos</p>
<p><b>RCV moderado</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 ≤ SCORE ≤ 5%</li> <li>• Diabéticos tipo 1 com menos de 35 anos, ou diabéticos tipo 2 com menos de 50 anos com menos de 10 anos de evolução e sem outros fatores de risco CV associados</li> </ul>	<p><u>Objetivos terapêuticos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• c-LDL &lt; 100mg/dL</li> <li>• c-não-HDL &lt; 130mg/dL</li> <li>• apoB &lt; 100mg/dL</li> </ul> <p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;"><b>Alterações no estilo de vida</b> (dieta, exercício físico, não exposição a tabaco; determinação regular: peso corporal, pressão arterial, c-LDL, TG, HbA1C)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;"><b>Terapêutica farmacológica?</b> (considerar fatores modificadores do RCV na decisão clínica final)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Estatinas</b> (aumento da intensidade e/ou dosagem, mediante cumprimento terapêutico, tolerância, avaliação clínica do doente)</li> </ol>
<p><b>RCV baixo</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE &lt; 1%</li> </ul>	<p><u>Objetivos terapêuticos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• c-LDL &lt; 115mg/dL</li> <li>• c-não-HDL &lt; 146mg/dL</li> </ul> <p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;"><b>Alterações no estilo de vida</b> (dieta, exercício físico, não exposição a tabaco; determinação regular: peso corporal, pressão arterial, c-LDL, TG, HbA1C)</p>
<p>Ter em atenção cenários clínicos especiais como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dislipidémias familiares</li> <li>• Idosos com mais de 70 anos</li> <li>• Diabetes <i>Mellitus</i> e síndrome metabólico</li> <li>• Doentes em prevenção secundária ou com eventos CV prévios</li> <li>• Outras populações especiais em risco de desenvolvimento de doença CV aterosclerótica (ex: doenças crónicas inflamatórias)</li> </ul>		

Quadro 1. Resumo das características clínicas, objetivos terapêuticos e recomendações terapêuticas para cada categoria de risco cardiovascular (RCV), segundo o método SCORE e as *guidelines* europeias mais recentes relativas ao controlo das dislipidémias.

Os gráficos 2 e 3 que expressam o número de embalagens dispensadas de fármacos antidiispidémicos na região Centro de Portugal em 2019 e 2020, bem como os encargos inerentes, quer à faturação por parte do Sistema Nacional de Saúde quer ao próprio utente, são uma amostra significativa do reflexo tendencial do aumento verificado a nível global ao longo dos últimos anos. Estes dados traduzem o aumento da sua prescrição, consumo e custos associados, embora não reflitam a subsequente eficácia em termos de controlo das dislipidémias e subsequente diagnóstico de doenças e/ou ocorrência de eventos cardiovasculares.

As estatinas continuam a ser os fármacos antidiispidémicos mais consumidos e com mais custos associados, sendo mais visível no ACeS Baixo Mondego e ACeS Baixo Vouga. Dentro do grupo das estatinas, a atorvastatina ocupa o primeiro lugar, seguida da rosuvastatina, as duas estatinas com intensidade de ação mais elevada em termos de potência antidiispidémica, embora, segundo a evidência científica, as diferenças entre estatinas não sejam significativas, quando comparadas em doses equipotentes.

Os efeitos adversos mais frequentes associados às estatinas ocorrem a nível muscular, nomeadamente miopatias, sendo a situação de maior gravidade a rabdomiólise que ocorre com menor frequência. Também pode ocorrer uma elevação ligeira da enzima hepática alaninotransferase (ALA). Um maior risco de hipoglicémia e desenvolvimento de Diabetes tipo 2 são efeitos consistentes e relacionados com a dose e potência da estatina administrada, sendo o risco maior nos idosos e na presença de outros fatores de risco relacionados com a Diabetes *Mellitus*, como obesidade e resistência à insulina.

As estatinas podem interagir com vários fármacos, indutores ou inibidores do citocromo P450, devendo optar-se pela pravastatina, por não ser metabolizada pelo citocromo P450.

As estatinas, tal como os restantes fármacos antidiispidémicos, estão contraindicados na gravidez e amamentação.

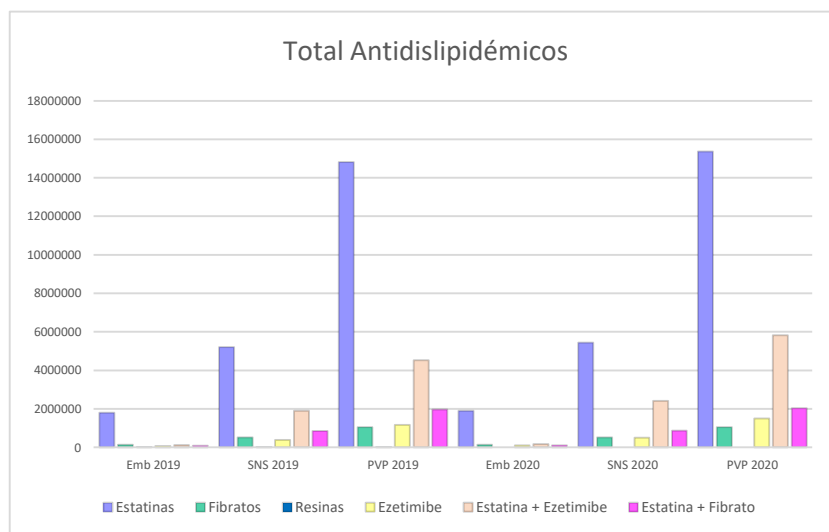


Gráfico 2. Encargos com a faturação dos fármacos antidiispidémicos (por grupo), com inclusão do número de embalagens dispensadas (Emb), encargos inerentes ao Sistema Nacional de Saúde (SNS) e ao utente (PVP), entre Janeiro e Dezembro de 2019 e de 2020, na ARS Centro.

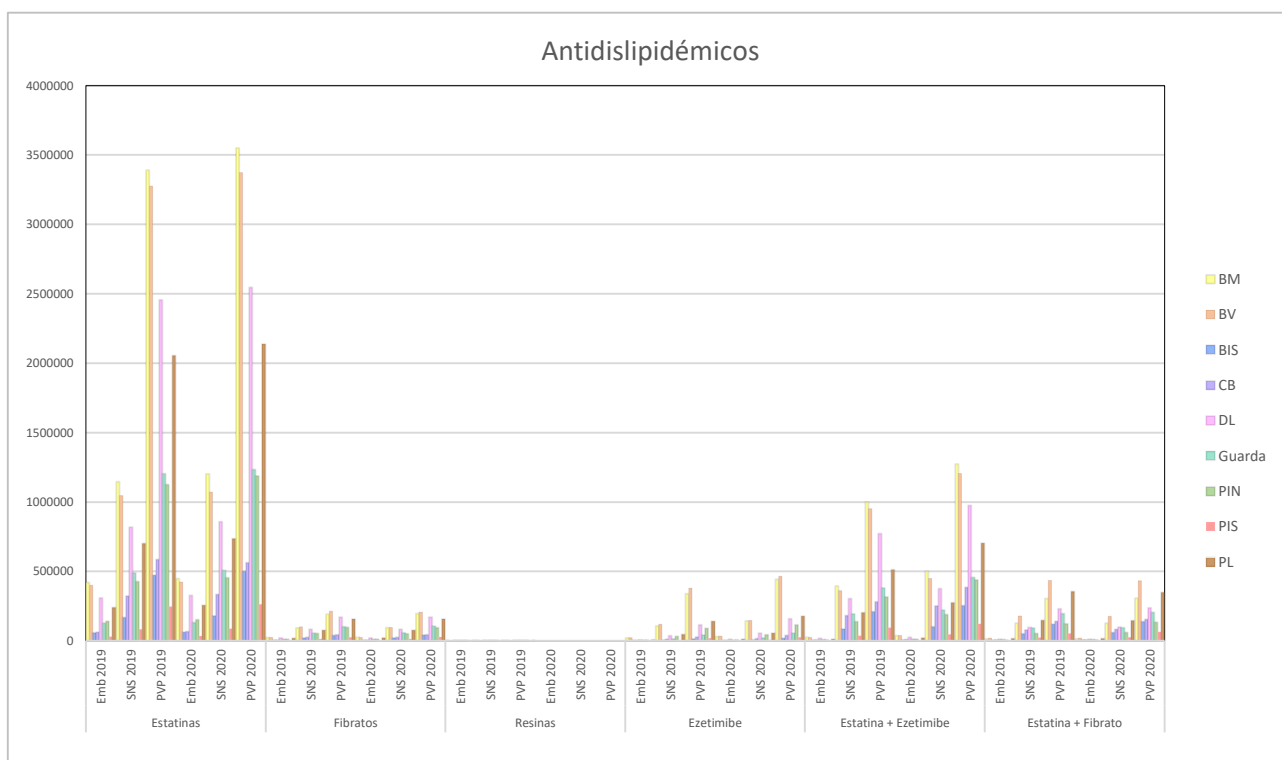


Gráfico 3. Encargos com a faturação dos fármacos antidislipídemicos (por grupo e por ACEs), com inclusão do número de embalagens dispensadas (Emb), encargos inerentes ao Sistema Nacional de Saúde (SNS) e ao utente (PVP), entre Janeiro e Dezembro de 2019 e de 2020, na ARS Centro.

Os outros fármacos antidislipídemicos – ezetimibe, resinas trocadoras de iões, fibratos, ácido nicotínico, ácidos gordos ómega-3 – não têm demonstrado benefícios cardiovasculares idênticos às estatinas.

A eficácia do ezetimibe na prevenção CV não foi demonstrada em monoterapia, mas em associação com estatinas, em doentes com insuficiência renal e síndrome coronário agudo.

Os inibidores da PCSK9 reduzem significativamente os níveis de c-LDL em cerca de 60%. Em combinação com estatinas de intensidade elevada, a diminuição dos níveis de c-LDL reduz ainda mais em 46 a 73%, em comparação com a administração de placebo, e 30% a mais, em comparação com a administração de ezetimibe. Para além disso, também reduzem os níveis de TG e aumentam os níveis de c-HDL e apoA1. Em contraste com as estatinas, este grupo farmacológico reduz os níveis plasmáticos de Lp(a) aproximadamente em 30 a 40%.

Analisando os Gráficos 2 e 3, o fenofibrato foi o fibrato mais consumido, em particular quando associado a uma estatina.

A colestiramina deixou de ter expressão nesta análise no período considerado.

O consumo e custos associados ao ezetimibe aumentaram consideravelmente, nomeadamente quando combinado com uma estatina. A associação rosuvastatina + ezetimibe quase que duplicou quer em consumo quer em custos associados, havendo uma redução significativa dos mesmos parâmetros na associação sinvastatina + ezetimibe.

Fontes consultadas:

1. Norma DGS 019/2011 (atualização a 11/05/2017)
2. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias. *Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular*. Rev Esp Cardiol. 2020;73(5):403.e1–403.e70
3. Deibe FL, Pardo DE, Martínez IP. *Guía de Dislipemias. SEC\_SEA*. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2020.
4. Hadjiphilippou S, Ray KK. *Cholesterol-Lowering Agents Statins—For Everyone?* Circulation Research, 2019
5. Olivier S, Descamps a, Ann Verhaegenb, Fabien Demeurec, Michel Langloisd, Ernst Rietzschele, Ann Mertensf, Johan De Sutter g, Caroline Wallemacqh, Patrizio Lancellottii and Guy De BackerOn behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis, the Belgian Society of Cardiology, Young Cardiologists Club, the Royal Belgian Society of Laboratory Medicine, and the Belgian Working on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (2019). *Evolving concepts on the management of dyslipidaemia*. Acta Clinica Belgica.
6. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. *Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. OSTEBA; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
7. Fontes-Carvalho R, Silva PM, Rodrigues E, Araújo F, Gavina C, Ferreira J, Morais J. *Guia práctico para a utilização dos inibidores da PCSK9 em Portugal*. Rev Port Cardiol. 2019;38(6):391-405
8. Silva AM, Aguiar C, Duarte JS, Couto L, Veríssimo MT, Silva PM. *CODAP: um consenso multidisciplinar sobre a definição, diagnóstico e tratamento da dislipidemia aterogénica em Portugal*. Rev Port Cardiol. 2019;38(8):531---542
9. Haute Autorité de Santé (HAS). *Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge*.
10. D.S. Kazi and S.S. Virani. *Implications of cost-effectiveness analyses of lipid-lowering therapies: From the policy-maker's desk to the patient's bedside*. Progress in Cardiovascular Diseases, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.10.006>
11. Weng T C et al. *A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2010) 35, 139–151
12. Therapeutics Initiative. *Evidence for statins in people over 70*. Therapeutics Letter. March-April 2021. <https://ti.ubc.ca/letter130>