

Posicionamento Oficial SBD

nº 01/2015

**RECOMENDAÇÕES SOBRE O USO
DE ESTATINAS EM PESSOAS
COM DIABETES**

SBD
SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
DIABETES

Índice

- 3 -

PREFÁCIO

- 5 -

INTRODUÇÃO

- 8 -

CONCEITO DE RISCO CARDIOVASCULAR GLOBAL

- 10 -

TRATAMENTO INTENSIVO E TRATAMENTO MODERADO

- 12 -

RECOMENDAÇÕES PRÁTICAS SOBRE INDICAÇÃO DE ESTATINAS

- 13 -

PACIENTES COM DOENÇA ATEROSCLERÓTICA ESTABELECIDADA (DAE)

- 13 -

**PACIENTES COM IDADE ENTRE 40 E 75 ANOS, SEM DAE,
MAS COM FATORES DE RISCO**

- 15 -

PACIENTES ENTRE 40 E 75 ANOS E SEM FATORES DE RISCO

- 16 -

PACIENTES SEM DAE, COM MENOS DE 40 ANOS E COM FATORES DE RISCO

- 16 -

RECLASSIFICAÇÃO DE RISCO

- 17 -

SITUAÇÕES ESPECIAIS

- 17 -

PACIENTES ACIMA DE 75 ANOS

- 17 -

PACIENTES EM DIÁLISE

- 18 -

PACIENTES COM HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

- 18 -

**ESTATINAS PARA IMPLEMENTAÇÃO DE ABORDAGENS MODERADAS E
INTENSIVAS**

- 21 -

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

PREFÁCIO

A Sociedade Brasileira de Diabetes vem sendo solicitada por instituições públicas e privadas a se posicionar oficialmente quanto a vários conceitos e recomendações relativos a importantes aspectos da assistência à pessoa com diabetes na prática clínica diária. Além disso, médicos especialistas e clínicos não especialistas têm uma urgente necessidade de atualizar seus conhecimentos e suas condutas clínicas, recorrendo a orientações da SBD sob a forma de atividades presenciais de atualização, consensos e, mais recentemente, através de Posicionamentos Oficiais sobre os aspectos mais importantes relacionados à boa prática clínica na assistência ao portador de diabetes.

Os Posicionamentos Oficiais SBD-2015 terão por objetivo divulgar os pareceres oficiais da SBD em relação a aspectos preventivos, diagnósticos e terapêuticos do diabetes e das doenças comumente associadas. Outro objetivo igualmente importante é o de propiciar aos associados o recebimento, via correio, dos Posicionamentos Oficiais da SBD, como mais uma prestação de serviços que visa atualizar continuamente os médicos e os gestores de serviços de atenção ao portador de diabetes.

São Paulo, março de 2015.

DR. WALTER J. MINICUCCI

Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes

RECOMENDAÇÕES SOBRE O USO DE ESTATINAS
EM PESSOAS COM DIABETES

Editor Chefe

Dr. Marcello Casaccia Bertoluci

CREMERS 13266

Professor-associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Departamento de Medicina Interna.

Professor Permanente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS.
Coordenador do Departamento de Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Diabetes.

Coordenação Editorial

Dr. Augusto Pimazoni Netto

CREMESP 11970

Coordenador do Grupo de Educação e Controle do Diabetes do Hospital do Rim, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Editores Médicos:

Dr. Antonio Carlos Pires

CREMESP 27611

Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto, SP.

Dra. Maria Teresa Zanella

CREMESP 21098

Professora Titular de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

• Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de mortalidade no mundo ocidental, responsável por uma entre cinco mortes nos Estados Unidos. Nos últimos 30 anos, o tratamento dos fatores de risco cardiovascular resultou na redução de 50% das mortes por DAC, em grande parte devido ao advento das estatinas.

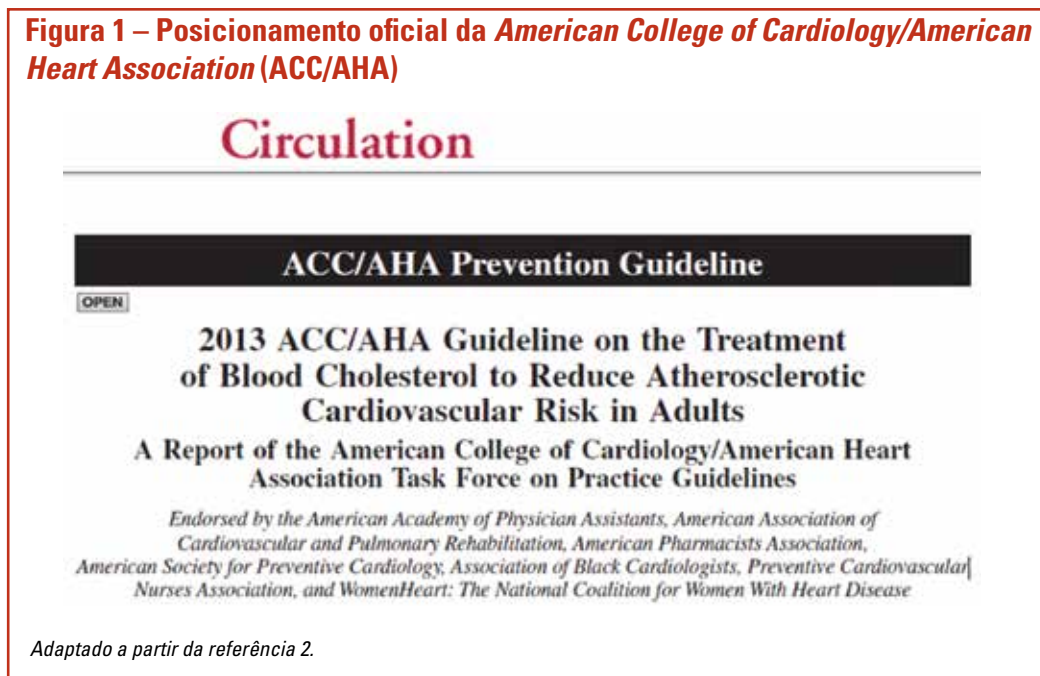
As estatinas são hoje a segunda droga mais prescrita no mundo, atrás apenas dos anti-hipertensivos. Somente no Reino Unido, o número de prescrições de estatinas subiu de 295.000 em 1981 para 28 milhões em 2008. A eficácia comprovada e o bom perfil de segurança, aliados ao baixo custo, têm sido os principais determinantes do aumento do uso.

O grande debate atual sobre a prevenção de doenças cardiovasculares refere-se cada vez mais à questão de como e quando usar estatinas no controle efetivo do risco cardiovascular sem incorrer em banalização e supertratamento com potencial aumento de efeitos adversos.

Tradicionalmente, a decisão de iniciar ou não uma estatina tem sido baseada no controle dos níveis de colesterol LDL-c, buscando-se atingir metas preestabelecidas definidas nas diretrizes americanas do *National Cholesterol Education Program III (NCEP/ATP-III)*.¹ De acordo com aquelas diretrizes, os pacientes com diabetes deveriam atingir uma meta de LDL-c abaixo de 100 mg/dL ou abaixo de 70 mg/dL na presença de doença coronariana.

Em novembro de 2013 ocorreu uma mudança de paradigma nesse panorama quando foi publicada a nova diretriz americana para controle do colesterol na população. A *American College of Cardiology (ACC)* e a *American Heart Association (AHA)* sugeriram uma nova abordagem do processo decisório baseada na estratificação do risco cardiovascular,² e não mais apenas nos níveis de colesterol. **(Figura 1)** O documento recomenda o uso de uma calculadora de risco aplicável à população acima de 40 anos e capaz de determinar o risco global de surgimento de complicações cardiovasculares. Pelos critérios ACC/AHA, as pessoas com risco de eventos cardiovasculares acima de 5% em dez anos deveriam iniciar o uso de estatina.

Figura 1 – Posicionamento oficial da *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*



Em relação aos pacientes com diabetes, a diretriz da ACC/AHA recomenda o uso de estatina a todos os pacientes acima de 40 anos de idade por serem estes considerados de maior risco. A diretriz da ACC/AHA, no entanto, não se posiciona em relação a pacientes diabéticos com menos de 40 anos, uma vez que a calculadora não se aplica a essa faixa etária. Assim, há uma recomendação baseada na opinião de especialistas de que o cálculo de risco, nesse grupo, deve utilizar marcadores de risco adicionais.

A ACC e a AHA passaram a considerar todos os pacientes com diabetes acima de 40 anos como “alto risco” e a recomendar estatinas para todas as pessoas com diabetes, cabendo o uso da ferramenta para definir a intensidade do tratamento.

A proposta da ACC/AHA gerou grande polêmica mundial entre as diversas entidades, inclusive a SBD, as quais apresentaram restrições às diretrizes. A principal crítica diz respeito ao potencial de grande crescimento de prescrições de estatinas sem que haja definição clara da relação custo-benefício dessa recomendação aos pacientes de baixo risco. Estima-se que, por esses critérios, somente nos EUA o número de pacientes com diabetes que receberiam estatinas aumentaria de 4,5 milhões para 6,7 milhões, sem uma análise de custo-efetividade definida e com potencial aumento de efeitos adversos graves, até então raros.

Em junho de 2014 a Sociedade Brasileira de Diabetes publicou seu posicionamento oficial com o título “*Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice – position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society*”,³ em que, entre diversos aspectos, é apresentada uma proposta de tomada de decisão sobre o uso de estatinas em pacientes com diabetes. (Figura 2)

Figura 2 – Posicionamento oficial da SBD sobre diabetes e doença cardiovascular



Esse projeto editorial contou com a participação de 23 especialistas da área de endocrinologia e de cardiologia e procurou definir recomendações que refinassem a indicação de estatinas, evitando a generalização e o uso indiscriminado, e estivessem em concordância com os atuais conceitos sobre diabetes e risco de doença cardiovascular. O presente posicionamento apresenta à sociedade médica brasileira uma alternativa de proposta às recomendações da ACC/AHA sobre o uso de estatinas em pacientes com diabetes, utilizando as melhores evidências disponíveis até o momento.

A SBD adotou um algoritmo decisório que procura contemplar as situações mais comuns na prática clínica. Esse algoritmo simplifica a decisão terapêutica até onde as evidências permitem e intensifica a acurácia nas situações em que as evidências são menos definidas através do uso da calculadora de risco UKPDS-RE; em algumas situações, recomenda o uso do escore de cálcio coronariano.

Mais recentemente, a *American Diabetes Association* (ADA) apresentou a edição anual de *Standards of Medical Care in Diabetes – 2015*, com especial destaque para a doença cardiovascular no diabetes. Nesse documento, a ADA também passa a adotar o conceito de tratamento intensivo e moderado e reconhece a importância de es-

tratar o risco cardiovascular no diabetes, embora sem utilizar o cálculo do risco global. A ADA opta por utilizar uma estratificação simplificada, apenas considerando a presença ou não de fatores de risco e de doença arterial coronariana estabelecida.⁴ (Figura 3)

Figura 3 – Posicionamento oficial da *American Diabetes Association* sobre doença cardiovascular e gerenciamento de risco



Independentemente do critério de estratificação utilizado pelas diferentes sociedades, há clara tendência mundial de abandono das metas clássicas de LDL-c, migrando-se para um conceito baseado na estratificação do risco cardiovascular no qual se busca o uso racional das estatinas naquilo que realmente interessa, ou seja, a prevenção de eventos cardiovasculares e a redução da mortalidade.

• **Conceito de risco cardiovascular global**

Uma das premissas mais importantes do posicionamento da SBD é de que a decisão sobre o uso de estatinas em pacientes com diabetes deve basear-se na estratificação do risco cardiovascular. Estudos recentes mostram que nem todos os pacientes com diabetes são de alto risco, e quase 30% deles apresentam risco semelhante ao de pessoas sem diabetes. Portanto, o conceito de diabetes como equivalência de risco é questionável e tende a levar ao supertratamento.

Quando se pretende estratificar o risco cardiovascular, pode-se fazê-lo de forma categórica, contando-se o número de fatores de risco presentes, ou pela avaliação do risco cardiovascular global, definindo-se numericamente o risco com base na intensidade de cada um dos fatores de risco pela utilização de uma ferramenta calculadora. Dessa forma, o risco cardiovascular global é uma medida do risco absoluto de ocorrência de determinado evento em um período específico, geralmente dez anos, expresso através de um percentual.

Em dois estudos, o cálculo do risco cardiovascular global por meio de calculadora mostrou-se superior à simples contagem de fatores de risco; trata-se, portanto, de um preditor de eventos melhor, que identifica com maior acurácia os pacientes que poderão beneficiar-se do tratamento.

Sabe-se que a redução do risco cardiovascular é proporcional à redução do LDL-c, o que, sem dúvida, é importante. Entretanto, quando se avalia a redução média de risco obtida apenas com a redução do LDL-c nos diversos estudos disponíveis, observa-se que, ao controlar isoladamente o LDL-c, promove-se redução média de apenas 22% de risco coronariano, permanecendo um risco residual de 78%. **(Quadro 1)** Isso deixa claro que os outros fatores de risco, além do LDL-c, também têm grande importância na redução do risco cardiovascular global e, por isso, devem ser considerados de forma integrada, evitando-se basear o foco apenas na redução do colesterol.⁵⁻¹⁴ **(Quadro 1)**

Quadro 1 – RISCO CARDIOVASCULAR RESIDUAL MESMO APÓS TRATAMENTO COM ESTATINAS							
Estudo	Tipo de prevenção	Tratamento	População com DM2	Redução de risco coronariano			Risco residual (%)
				População total	População com DM2		
HPS ⁵	I/II	sinvastatina	5.963	-24%	-22%	$p < 0,0001$	78
4S ⁶	II	sinvastatina	202	-32%	-55%	$p = 0,002$	45
ASCOT-LLA ⁷	I	atorvastatina	2.532	-36%	-16%	$p = \text{NS}$	84
CARDS ⁸	I	atorvastatina	2.838	-37%	-37%	$p = 0,001$	63
TNT ^{9,10}	II	atorvastatina	1.501	-22%	-25%	$p = 0,026$	75
4D ¹¹	I/II	atorvastatina	1.255	-18%	-18%	$p = 0,03$	82
ASPEN ¹²	I/II	atorvastatina	2.410	-14%	-14%	$p = \text{NS}$	86
ALLHAT-LLT ¹³	I/II	pravastatina	3.638	-12%	-12%	$p = \text{NS}$	89
Metanálise¹⁴	I/II	Todas	18.686	-23%	-22%	$p < 0,0001$	78%

Adaptado a partir das referências 5-14.

A redução isolada do LDL-c ao máximo possível com estatinas, em pacientes com diabetes, deixa risco residual médio de 78%, e fica claro que os outros fatores de risco têm grande importância na redução do risco cardiovascular.

• **Tratamento intensivo e tratamento moderado**

O conceito de tratamento intensivo ou moderado foi criado para tornar mais prática a decisão sobre a estratégia terapêutica. É importante entender, primeiramente, que a relação entre reduzir o colesterol e reduzir o risco cardiovascular é sempre proporcional, ou seja, a cada 39 mg/dL de LDL-c reduzido, o risco de eventos cardiovasculares cai aproximadamente 21%.^{14,15} (**Quadro 2**) Quanto maior a redução do colesterol, maior a redução do risco. Essa proporção se mantém independentemente do nível de colesterol basal.

Quadro 2 – TRATAMENTO MODERADO E TRATAMENTO INTENSIVO COM ESTATINAS EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (DAC)		
Desfechos	Tratamento moderado 14 estudos (n=90.056)	Tratamento intensivo 5 estudos (n=39.612)
	Estatina vs. placebo Diabetes com DAC RRR/39 mg/dL de LDL-c	Intensivo vs. moderado Somente DAC RRR/39 mg/dL de LDL-c
Mortalidade	-9%*	-7% ^{ns}
Eventos CV maiores	-21%***	-15%***
IAM e morte coronariana	-22%***	-13%***
Revascularização miocárdica	-25%***	-19%***
AVC	-21%**	-16%**
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$	<i>Lancet.</i> 2008,371:117-25 (metanálise)	<i>Lancet.</i> 2010,376:1670-81 (metanálise)
<i>Adaptado a partir das referências 14 e 15.</i>		

Assim, convencionou-se chamar de “moderado” o tratamento capaz de reduzir o LDL-c de 30% a 50% e de “intensivo” o tratamento em que se pretende redução de LDL-c acima de 50%. *A priori*, não há um tipo específico de estatina que configure tratamento moderado ou intensivo. Desde que sejam atingidos os critérios de redução acima descritos, qualquer estatina poderia ser usada. Na prática, entretanto, pelo observado nos estudos disponíveis, a média de redução de LDL-c dependerá muito do tipo e da dose de estatina utilizados. Em geral, as estatinas mais potentes, como a atorvastatina e a rosuvastatina, em doses altas, têm maior probabilidade de obter sucesso no tratamento intensivo.

É importante fazer a ressalva de que a resposta biológica varia muito de indivíduo para indivíduo, e não se pode esquecer que as medidas de estilo de vida exercem papel muito importante na otimização do tratamento. É importante também mencionar que não há limite máximo de redução percentual de LDL-c. Quando o tratamento intensivo for

indicado, quanto maior a redução, melhor. O que define o tratamento, nesse caso, são a tolerância à medicação, a aceitação do paciente e o custo. O **quadro 3** mostra uma lista de estatinas disponíveis, com as respectivas doses.

Quadro 3 – DOSES DAS DIFERENTES ESTATINAS PARA TRATAMENTO MODERADO OU INTENSIVO DA HIPERCOLESTEROLEMIA

Nome genérico	Nome comercial	Moderado (mg)	Intensivo (mg)
atorvastatina	Lípitor [®] , Cítalor [®] , Corastorva [®] , Atorless [®] , Volunta [®] , Lipistat [®] , Vast [®]	10-20	40-80
fluvastatina	Lescol [®] XL, Fluvastat [®]	40-80	–
pitavastatina	Livalo [®]	2-4	–
pravastatina	Pravacol [®] , Mevalutin [®] , Colevacol [®]	40-80	–
rosuvastatina	Crestor [®] , Rosulib [®] , Rosucor [®] , Rusovas [®] , Vivacor [®] , Trezor [®] , Zinpass [®] , Rostatin [®] , Plenance [®] , Rosustatin [®]	5-10	20
sinvastatina	Zocor [®] , Clinfar [®] , Sinvastacor [®] , Sinvalip [®] , Sinvascor [®] , Vaslip [®] e sinvastatinas genéricas	20-40	–

Esta é uma relação apenas parcial das opções farmacológicas disponíveis no Brasil.
A simples menção desses agentes farmacológicos não implica recomendação dos editores.

Elaborado pelos autores.

Tratamento Intensivo e Tratamento Moderado

Tratamento intensivo é definido como redução maior que 50% em relação ao valor basal de LDL-c.

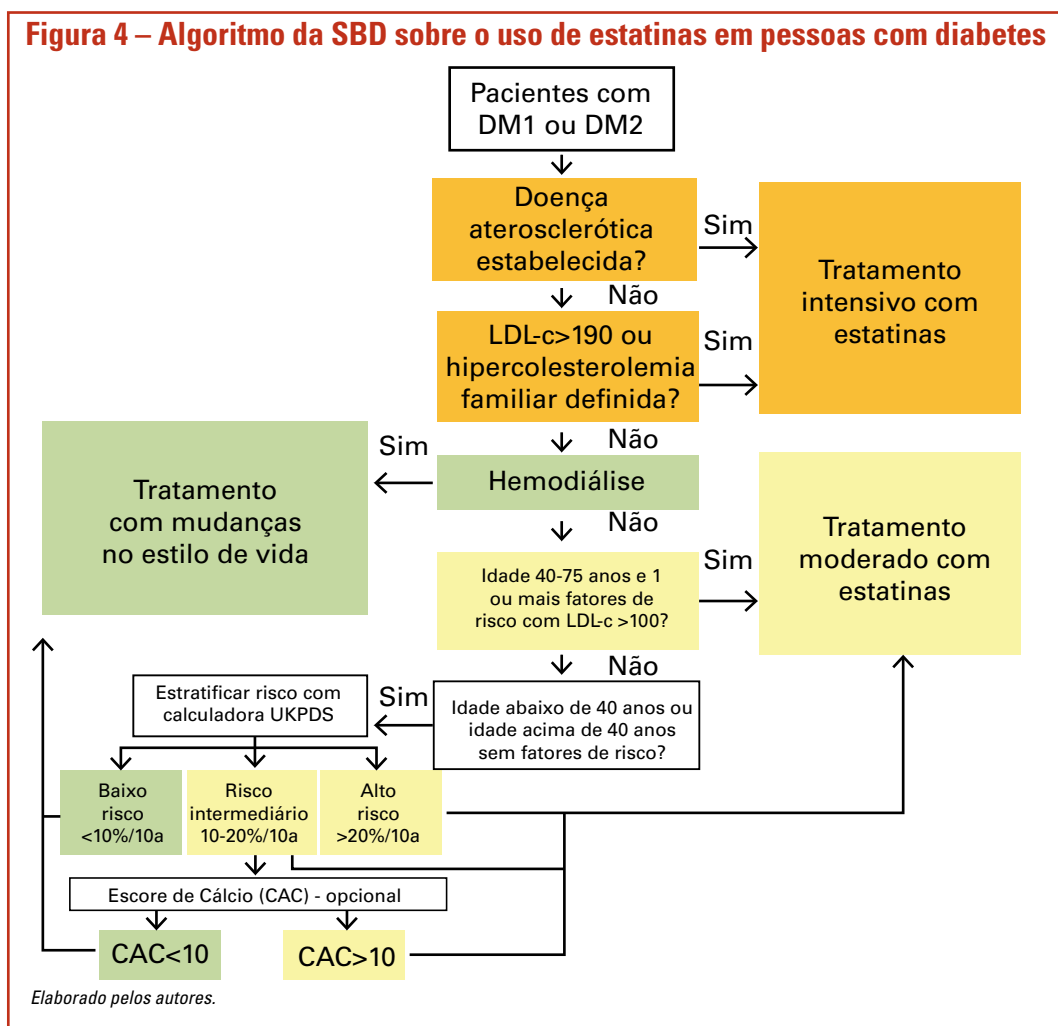
Tratamento moderado equivale a redução de 30% a 50%.

A SBD considera que, aceitando-se a premissa de que quanto mais baixo o LDL-c maior a redução do risco cardiovascular, não há razão para buscar determinado valor fixo de LDL-c como meta. Primeiramente porque não há, até o momento, evidências da existência de um nível ideal de colesterol LDL-c a ser atingido. Além disso, algumas situações duvidosas poderão ocorrer. Em um suposto paciente diabético com doença coronariana e LDL-c inicial de 200 mg/dL, por exemplo, se fôssemos seguir a diretriz ATP-III teríamos de atingir a meta absoluta de LDL-c 70 mg/dL para que o tratamento fosse bem-sucedido. Precisaríamos então obter redução de pelo menos 65% do LDL-c para chegar a 70 mg/dL. Mesmo com o uso em doses altas das estatinas mais

potentes atualmente disponíveis, haveria muita dificuldade de atingir essa meta e de mantê-la, com alta taxa de falha de tratamento e frustração do médico e do paciente. Quando se utiliza como meta a redução de 50%, o objetivo se torna mais realista, pois 50% é, de fato, uma meta que as estatinas conseguem atingir de forma geral. Na situação oposta, supondo-se um paciente com doença cardiovascular estabelecida e nível de LDL-c de 120 mg/dL, pelos critérios antigos seria preciso diminuir o LDL-c até 70 mg/dL, perfazendo-se uma redução relativa de 42%. Nesse caso, parar no nível de redução de 42% seria abrir mão de um benefício adicional potencial, pois a redução do risco cardiovascular seria de apenas 27%, enquanto, com a tentativa de redução de 50% (60 mg/dL de LDL-c), se promoveria uma redução de risco de 32%, bem maior, portanto.

• **Recomendações práticas sobre indicação de estatinas**

As recomendações da SBD são válidas para pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e tipo 1 (DM1). A **figura 4** mostra o algoritmo da SBD sobre o processo decisório do uso de estatinas em pessoas com diabetes.



Acesso à calculadora de risco UKPDS¹⁶

Para o cálculo do risco cardiovascular, a calculadora UKPDS pode ser acessada através do link: www.dtu.ox.ac.uk/riskengine.

• Pacientes com doença aterosclerótica estabelecida (DAE)

Em pacientes de qualquer idade com diabetes e presença de pelo menos uma das características do **quadro 4**, considera-se o diagnóstico de doença aterosclerótica estabelecida (DAE). Esses pacientes são de alto risco cardiovascular e a indicação é tratamento intensivo com estatinas, independentemente da idade, sem necessidade de estratificação de risco.

Quadro 4 – CONDIÇÕES CLÍNICAS QUE DEFINEM A DOENÇA ATEROSCLERÓTICA ESTABELECIDA (DAE)

- Infarto agudo do miocárdio
- Síndrome isquêmica aguda
- Revascularização miocárdica
- Acidente vascular cerebral
- Placa em artéria carótida
- Estenose aterosclerótica de artérias renais
- Doença arterial periférica
- Aneurisma de aorta (aterosclerótico)

Elaborado pelos autores.

Pacientes com DAE devem iniciar tratamento intensivo permanente, com o uso de estatinas nas maiores doses toleradas, associadas a medidas de estilo de vida, buscando-se reduzir o LDL-c inicial em pelo menos 50% e mantê-lo indefinidamente, de acordo com a tolerância.

• Pacientes com idade entre 40 e 75 anos, sem DAE, mas com fatores de risco

Os pacientes com diabetes e idade entre 40 e 75 anos que não apresentem DAE, mas tenham pelo menos um fator de risco cardiovascular (**Quadro 5**) têm benefício comprovado na indicação de tratamento moderado com estatinas.

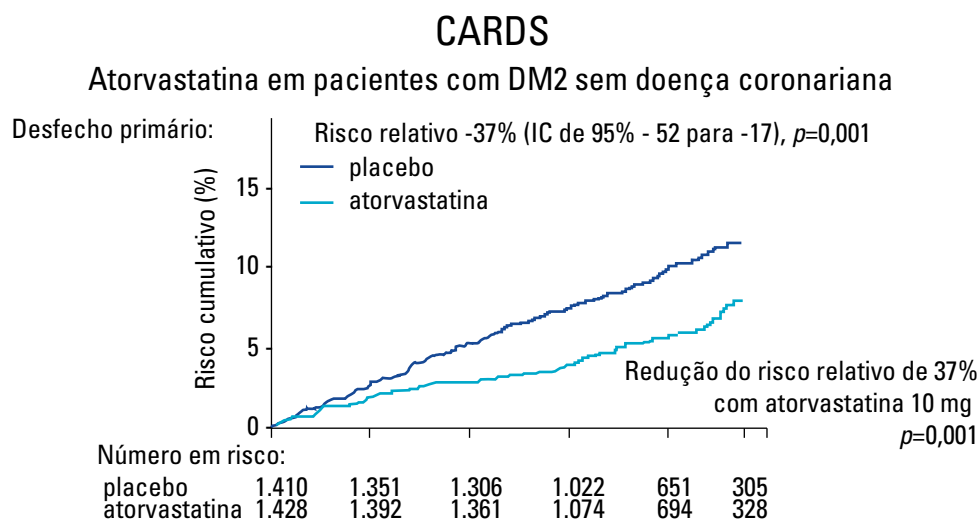
No estudo CARDS, usou-se a atorvastatina 10 mg, que reduziu o LDL-c em 33% e a taxa de eventos cardiovasculares para 37% ($p<0,001$).⁸ (Figura 5) No estudo HPS usou-se a sinvastatina 40 mg, obtendo-se redução de LDL-c de 31% e de eventos de 22% em 4,7 anos ($p<0,001$). Esses dois estudos comprovam que a redução do LDL-c entre 30% e 50% em pacientes com diabetes pode diminuir de forma segura a ocorrência de eventos cardiovasculares em torno de 20% a 40%. A SBD recomenda, portanto, que todos os pacientes que pertencem a essa categoria recebam tratamento moderado com estatinas por tempo indeterminado, sem a necessidade de estratificar risco, desde que haja tolerância.

Quadro 5 – FATORES DE RISCO (SBD)

- Micro ou macroalbuminúria.
- Retinopatia diabética ou foto coagulação prévia para retinopatia diabética.
- Tabagismo.
- Hipertensão arterial (PA>140/90 mmHg).
- Tratamento atual para hipertensão arterial.
- HDL-c <40 mg/dL (homens) ou <50 mg/dL (mulheres).
- História familiar de doença arterial coronariana precoce:
 - pai/irmão <55 anos ou mãe/irmã <65 anos.

Elaborado pelos autores.

Figura 5 – Redução de risco relativo com atorvastatina 10 mg ($p=0,001$)



Adaptado a partir da referência 8.

- **Pacientes entre 40 e 75 anos e sem fatores de risco**

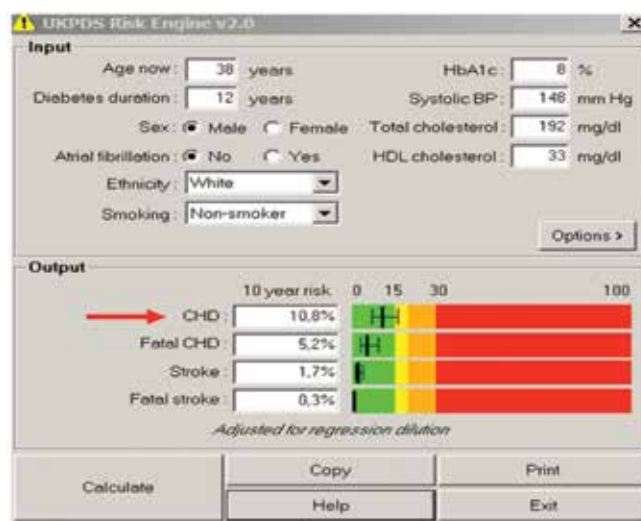
Em pacientes com idade entre 40 e 75 anos sem nenhum dos fatores de risco mostrados no **quadro 5**, as evidências disponíveis que podem ajudar na decisão sobre o uso de estatinas são escassas ou indiretas. A SBD sugere que nesses pacientes seja realizada a estratificação do risco global pelo escore de risco da calculadora UKPDS-RE.

A calculadora UKPDS-RE é mostrada na **figura 6**. Pode ser baixada gratuitamente no site <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine>.¹⁶ Deve-se considerar o desfecho CHD (indicado pela seta na **figura 6**). O risco calculado de desfechos em 10 anos poderá ser de três tipos: a) menor que 10%; b) entre 10% e 20%; ou c) maior que 20%. Os pacientes são estratificados, respectivamente, como de baixo risco, de risco intermediário ou de alto risco.

A SBD recomenda tratamento moderado com estatinas para os pacientes de risco intermediário ou alto (sem DAE), enquanto que nos de baixo risco é razoável manter medidas de estilo de vida apenas. É muito importante que essa estratificação seja revista anualmente, pois o risco cardiovascular aumenta com a idade e pode haver mudança de categorias (ver o algoritmo SBD, **figura 4**).

Figura 6 – Calculadora UKPDS-RE: após preencher os campos de “Input” do quadro, basta clicar no botão “Calculate” para que a calculadora mostre os riscos, em 10 anos, de ocorrência de doença coronariana, doença coronariana fatal, acidente vascular cerebral e acidente vascular cerebral fatal. A seta indica o resultado do cálculo do risco de doença coronariana em 10 anos, a ser usado na decisão.

Baixar gratuitamente em <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine>.



Adaptado a partir da referência 16.

- **Pacientes sem DAE, com menos de 40 anos e com fatores de risco**

Há poucas evidências que sustentem o uso de estatinas em pacientes com diabetes, idade abaixo de 40 anos e sem DAE. No estudo HPS, um subgrupo de 600 pacientes com DM1 teve uma redução proporcional de risco similar à observada nos pacientes com DM2, porém esse efeito não foi estatisticamente significativo, devido ao pequeno número de pacientes.

Os pacientes com menos de 40 anos que apresentam fatores de risco precisam ter o risco global calculado pela UKPDS-RE. Aqueles com risco global acima de 10% devem receber estatinas em tratamento moderado, por tempo indeterminado.

Mesmo nos pacientes sem DAE com menos de 40 anos que não tenham fatores de risco deve-se calcular o risco global. A grande maioria estará na faixa de baixo risco, porém exceções podem ocorrer entre pacientes com DM1 por tempo muito prolongado associado a mau controle glicêmico crônico. Esses casos são detectados pela calculadora UKPDS-RE, pois ela leva em conta o tempo de diabetes e o nível médio da A1C.

- **Reclassificação de risco**

Quando o risco global calculado está na divisa entre as categorias de baixo risco e de risco intermediário, ou seja, entre 6% e 12%, há certa imprecisão das calculadoras de risco global, que tende a subestimá-lo, especialmente nas mulheres. Nesses casos, a reclassificação de risco por meio de marcadores de risco adicionais pode ser necessária.

A menor acurácia pode levar ao subtratamento de mulheres cujo risco real tende a ser maior, enquanto outros pacientes também podem ser erroneamente considerados como de risco intermediário pela calculadora e mudar de classificação para baixo risco, abrindo-se mão temporariamente do início do tratamento com estatinas.

O mais importante entre os marcadores de risco adicionais é o escore de cálcio arterial coronariano (CAC) – que tem mostrado ser o melhor preditor de eventos cardiovasculares em relação a outros marcadores, entre eles a proteína C reativa ultrasensível, o índice perna-braço, a dilatação arterial mediada por fluxo, a espessura médio-intimal da carótida e até mesmo o escore de Framingham.¹⁷

A acurácia da avaliação com o escore CAC aumenta muito; ele é capaz de reclassificar cerca de 25% dos pacientes. Além disso, também o CAC tem alto valor preditivo negativo, sendo útil para reclassificar

pacientes de risco intermediário para baixo risco. Estudos que avaliaram o CAC em grandes populações com diabetes mostram que 28,5% dos pacientes têm escores baixos, ou mesmo zero, o que representa a existência de subgrupos de baixo risco, semelhante ao da população não diabética. Em torno de 99% dos pacientes com escore CAC zero estão vivos após cinco anos, segundo estudo de coorte com 10.377 pacientes assintomáticos.¹⁸ Se o CAC for inferior a 10, por exemplo, a mortalidade por todas as causas em pacientes com diabetes também é semelhante à daqueles sem diabetes, e o paciente pode ser acompanhado sem estatinas.

• Situações especiais

Pacientes acima de 75 anos

Em geral, a maioria dos ensaios clínicos exclui a participação dos idosos acima de 75 anos, portanto as evidências são limitadas nesse grupo. Contudo, a idade é sabidamente o principal fator de risco cardiovascular entre todos os fatores de risco conhecidos, e pacientes idosos com diabetes são quase sempre de alto risco. Não há motivos teóricos para questionar o benefício das estatinas nessa faixa etária, e a discussão é muito mais focada na tolerância, no risco de efeitos adversos associado a doses altas, especialmente na presença de polifarmácia.

Devido à menor tolerância do idoso às estatinas, a SBD recomenda o uso de doses moderadas, embora não condene o tratamento intensivo em casos especiais, desde que usado com cautela, se houver boa tolerância. Especial cautela deve ser tomada em pacientes com insuficiência renal crônica e hipotireoidismo, devido ao maior risco de miosite.

Pacientes em diálise

Pacientes diabéticos em hemodiálise parecem ser uma exceção à regra geral em relação ao benefício das estatinas. A SBD não recomenda iniciar tratamento novo com estatinas, uma vez que dois ensaios clínicos mostraram não haver benefício claro de redução de eventos cardiovasculares e existir inclusive a possibilidade de aumentar o risco de AVC. Contudo, a SBD aponta ainda que não se deve retirar o tratamento com estatinas se ele já houver sido prescrito antes do início da diálise.

Pacientes com insuficiência renal crônica que não estão em diálise devem usar estatinas, especialmente porque tendem a apresentar maior risco. A decisão, contudo, entre tratamento intensivo e moderado não está bem estabelecida, recomendando-se que os casos sejam individualizados, considerando-se a tolerância e o maior risco de miosite.

Pacientes com hipercolesterolemia familiar

Níveis de LDL-c superiores a 190 mg/dL são relacionados a suspeita de hipercolesterolemia familiar (HF). Pacientes com HF são um grupo especial de alto risco e devem ser tratados com estatinas nas doses máximas toleradas, independentemente da idade, conforme as diretrizes brasileiras para hipercolesterolemia familiar.

• Estatinas para implementação de abordagens moderadas e intensivas

De acordo com as novas recomendações da SBD, *a priori* não há uma estatina preferencial ao se implementar um tratamento moderado ou intensivo. Se forem atingidos 30% a 50% de redução de LDL-c, o tratamento será considerado moderado; quando a redução estiver acima de 50%, o tratamento será considerado intensivo. A intensidade das medidas de estilo de vida associadas são, portanto, decisivas para o sucesso terapêutico, especialmente quando se utilizam estatinas de menor potência.

Na prática, entretanto, as estatinas têm diferenças importantes de potência e sempre há a possibilidade de troca para esquemas mais potentes quando os objetivos não são atingidos. Para orientar a escolha da estatina, bem como da dose a ser utilizada, é importante o conhecimento das estatinas disponíveis, o perfil do efeito modificador de lípidos e as doses máximas recomendadas. O **quadro 6** apresenta uma relação das denominações genéricas e comerciais, das doses e dos principais efeitos das diversas estatinas disponíveis no Brasil.^{19,20}

Quadro 6 – PERFIL FARMACOLÓGICO DAS DIFERENTES ESTATINAS					
Fármaco	Efeito modificador de lípidos (%)		Triglicérides	Dose diária inicial	Dose diária máxima
	LDL-c	HDL-c			
Atorvastatina – Lípitor® – Citalor® – Atorless® – Corastorva® – Volunta® – Vast® – Lipistat®	-25 a -40%	+ 5 a 10%	↓↓	10 mg	80 mg
Fluvastatina – Lescol XL® – Fluvastat®	-20 a -30%	+ 5 a 10%	↓	20 mg	40 mg

Tabela continua na página seguinte.

Pitavastatina – Livalo®	-30 a -40%	+ 10 a 25%	↓↓	2 mg	4 mg
Pravastatina – Pravacol® – Mevalutin® – Colevacol®	-25 a -40%	+ 5 a 10%	↓	20 mg	40 mg
Rosuvastatina – Crestor® – Vivacor® – Rusovas® – Rosulib® – Rosucor® – Trezor® – Rostatin® – Plenance® – Zinpass® – Rosustatin®	-40 a -50%	+ 10 a 15%	↓↓	10 mg	20 mg
Sinvastatina – Zocor® – Clinfar® – Sinvastacor® – Sinvalip® – Sinvascor® – Vaslip®	-25 a -40%	+ 5 a 10%	↓↓	5 mg	40 mg

Adaptado a partir das referências 19 e 20.

Esta é uma relação apenas parcial das opções farmacológicas disponíveis no Brasil.
A simples menção desses agentes farmacológicos não implica em recomendação dos editores.

O **quadro 7** apresenta uma lista de estatinas e suas respectivas dosagens para a finalidade de um tratamento moderado ou intensivo.²⁰

A **figura 7** mostra o potencial de redução com as diferentes estatinas.

É importante acrescentar que o tratamento com estatinas deve ser por tempo indeterminado; modificações, só com base na tolerância ou no caso de surgimento de eventos cardiovasculares.

A determinação periódica dos níveis de LDL-c e demais lípidos tem importância na constatação do resultado atingido e na manutenção da adesão ao tratamento. O médico deve orientar o paciente a manter o uso da esta-

tina e as medidas de estilo de vida de forma regular e definir com o paciente qual a meta desejada (moderada ou intensiva), de acordo com os níveis basais de LDL-c observados.

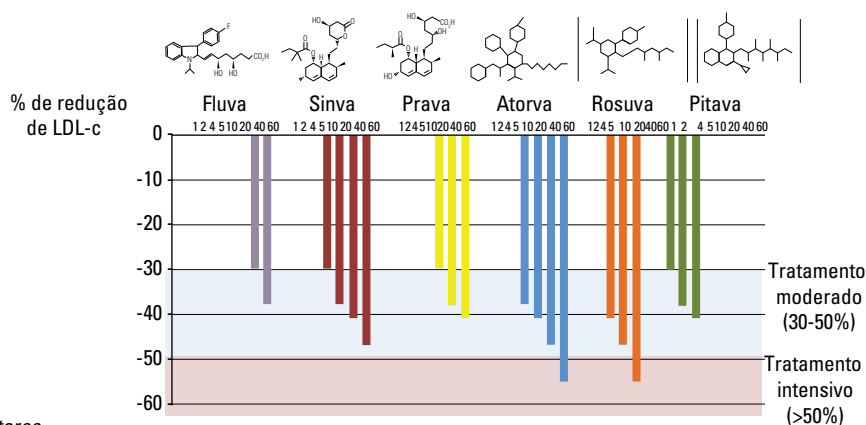
Quadro 7 – INTENSIDADE DO TRATAMENTO COM ESTATINAS

Princípio ativo	Moderada	Intensiva
– atorvastatina	10 mg a 20 mg	40 a 80 mg
– fluvastatina	40 mg a 80 mg	–
– pitavastatina	2 mg a 4 mg	–
– pravastatina	40 mg a 80 mg	–
– rosuvastatina	5 mg a 10 mg	20 mg
– sinvastatina	20 mg a 40 mg	–

Adaptado a partir da referência 20.

Figura 7 – As diferentes estatinas proporcionam reduções distintas de LDL-c. Somente a rosuvastatina e a atorvastatina são eficazes no tratamento intensivo

Potencial de redução do LDL-c de acordo com o tipo e a dose de estatina



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Cholesterol Education Program Coordinating Committee. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002;106:3143-3422.
2. American College of Cardiology / American Heart Association. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation*. 2014;129:S1-S45. Published online before print November 12, 2013. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
3. Bertoluci MC, Pimazoni-Netto A, Pires AC et al. Diabetes and Cardiovascular Disease: from Evidence to Clinical Practice – Position Statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2014;6:58: disponível em: <http://www.dmsjournal.com/content/6/1/58>. Acesso em 02 de janeiro de 2015. DOI: 10.1186/1758-5996-6-58.
4. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S49-S57. DOI: 10.2337/dc15-S011.
5. 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 6;360(9326):7-22.
6. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.
7. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, 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 5;361(9364):1149-58.
8. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-1435.
10. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1220-6.

11. Wanner C, Krane V, März W, *et al.* Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005; 353:238-248.
12. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, *et al.* Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care.* 2006;29:1478-85.
13. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA.* 2002 Dec 18;288(23):2998-3007.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008 Jan 12;371(9607):117-25.
15. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
16. Diabetes Trials Unit. The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. UKPDS Risk Engine. Disponível para download em: <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine>. Acesso em 30 de dezembro de 2014.
17. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS *et al.* Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate-Risk Individuals. *JAMA.* 2012;308(8):788-795.
18. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS and Callister TQ. Prognostic Value of Coronary Artery Calcium Screening in Subjects With and Without Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(9):1663-9.
19. Baron RB. Lipid Disorders. In: CURRENT Medical Diagnosis & Treatment. Editores: McPhee SJ e Papadakis MA. 51st edition, 2012. Editora: Mc Graw Hill, New York, USA.
20. Consumers Union of United States, Inc. Evaluating statin drugs to treat: High Cholesterol and Heart Disease – Comparing Effectiveness, Safety, and Price. Consumer Reports Best Buy Drugs, 2014. Disponível em: <http://www.consumerreports.org/health/resources/pdf/best-buy-drugs/StatinsUpdate-FINAL.pdf>. Acesso em 21 de janeiro de 2015.



SBD
SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
DIABETES

© Copyright. 2015 - Direitos exclusivos da Sociedade Brasileira de Diabetes.

www.diabetes.org.br