



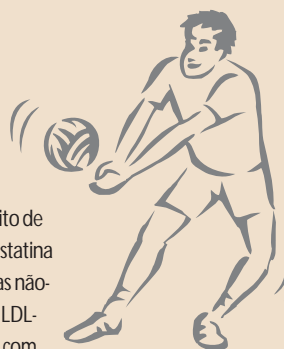
Estatinas: uso racional na cardiopatia isquêmica

Lenita Wannmacher*
e Andry Fiterman Costa†

ISSN 1810-0791 Vol. 1, Nº10
Brasília, Setembro de 2004

Resumo

Dislipidemias (alterações nos lipídeos séricos) constituem fator de risco para aterosclerose e, conseqüentemente, doença coronariana. Dentre as medidas de prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica encontra-se o uso do grupo das estatinas, agentes hipolipemiantes. Na seleção de um representante deve-se levar em conta seu benefício em desfechos clínicos (infarto de miocárdio, angina instável, morte súbita e necessidade de revascularização miocárdica), avaliado em grandes ensaios clínicos randomizados, com validade interna e sem conflito de interesses. Assim sendo, no momento atual, deve-se priorizar o uso de pravastatina, sinvastatina, lovastatina e atorvastatina em pacientes com riscos alto e moderado. Aos de baixo risco, devem ser inicialmente preconizadas apenas medidas não-medicamentosas. A escolha dos esquemas empregados rege-se pela estratificação de risco, além dos níveis de LDL-colesterol. Estatinas também demonstraram benefício na prevenção primária de hipertensos sem dislipidemias, mas com fatores de risco cardiovascular, e na prevenção de eventos maiores vasculares em pacientes com diabetes melito tipo 2, mesmo com níveis mais baixos de LDL-colesterol. Espera-se que controle mais agressivo dos níveis lipídicos associe-se à acentuação da prevenção de eventos clínicos cardiovasculares. O seguimento domiciliar dos pacientes por farmacêutico mostrou auxiliar na prevenção de tais eventos.



Hiperlipidemia é um dos fatores de risco para cardiopatia isquêmica. Compreende hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que se acompanham de anormalidades em lipoproteínas plasmáticas especializadas no transporte dos lipídios. Assim, pacientes com alta dosagem de colesterol têm elevação em lipoproteína de baixa densidade (LDL). Os com altos níveis de triglicérides têm aumento de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Elevação de lipoproteína de alta densidade (HDL), também transportadora de colesterol, confere efeito protetor para cardiopatia isquêmica. Elevações primárias e secundárias de LDL e VLDL são denominadas hiperlipoproteinemias, classificadas em cinco tipos e vários subtipos. As mais freqüentes causas de hiperlipoproteinemias secundárias são diabetes melito, hipotireoidismo, alcoolismo e ingestão excessiva de gorduras saturadas.

Existe forte associação entre alterações de lipídios e gênese da doença arterial coronariana. As dislipidemias constituem fator de risco modificável para aterosclerose. Em adultos sem doença cardiovascular, a avaliação do perfil lipídico deve ser feita a cada cinco anos, mediante dosagem sérica de colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides. A determinação do LDL-colesterol é feita pela fórmula: $\text{Colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - \text{triglicérides}/5$.

Na dependência dos fatores de risco apresentados (ver quadro), usam-se intervenções não-farmacológicas e medicamentosas na prevenção de morbimortalidade relacionada à aterosclerose coronariana¹.

Fatores de risco para doença coronariana^{2,3}

Positivos

Idade: Homens ≥ 45 anos; Mulheres ≥ 55 anos
 História familiar precoce de aterosclerose: familiar de primeiro grau com menos de 55 anos (sexo masculino) e 65 anos (sexo feminino)
 Tabagismo atual
 Diabetes melito (diabéticos são considerados portadores de aterosclerose)
 Hipertensão arterial sistêmica: PA $\geq 140/90$ mmHg; Paciente em uso de medicação anti-hipertensiva
 HDL-colesterol baixo (< 40 mg/dl)

Negativo

HDL-colesterol alto (≥ 60 mg/dl)

* Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2000-2004. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

† Andry Fiterman Costa é Médico Internista. Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutorando do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Obesidade e sedentarismo são manejados com medidas não-medicamentosas. Outros fatores de risco — hipertensão, hipercolesterolemia, hábito de fumar e intolerância aos carboidratos — são tratados com medidas medicamentosas e não-medicamentosas. Estas são enfatizadas na atualização de 2004 das diretrizes do *National Cholesterol Education Program*⁴ para tratamento de qualquer pessoa com alto e moderado riscos dos quais participem fatores como obesidade, inatividade física, triglicerídeos elevados, baixo HDL-colesterol e síndrome metabólica, independentemente dos níveis de LDL-colesterol.

Nesta revisão, serão analisadas as diferentes etapas da correta prescrição médica no que se refere a estatinas, um dos grupos farmacológicos constituintes do armamentário terapêutico hipolipemiante.

Objetivo terapêutico

O que aqui se discute é a prevenção primária e secundária de eventos coronarianos e de mortalidade cardiovascular e total. Para tanto, foram valorizados os estudos que avaliam os benefícios das estatinas sobre desfechos primordiais (infarto do miocárdio, angina instável, morte súbita e necessidade de revascularização), e não sobre desfechos substitutos ou secundários, tais como correção de perfil lipídico.

Indicação

Os níveis de LDL-colesterol que indicam abordagem terapêutica dependem do perfil de risco dos indivíduos. Para aqueles com até um fator de risco, LDL-colesterol de 160 mg/dl justifica a recomendação de mudar o estilo de vida por seis meses, antes de usar medicamento. Quando há dois fatores de risco, o valor cai para 130 mg/dl, e medicamentos se iniciam três meses após a instalação de medidas não-farmacológicas infrutíferas. Se existir mais de dois fatores de risco ou diabetes, o ponto de corte é de 100 mg/dl, sendo medidas medicamentosas preconizadas desde o diagnóstico.^{3,5} Atualmente, após os resultados dos ensaios que avaliaram o chamado controle estrito (ver abaixo), aqueles valores passaram a ser 100 mg/dl e 70 mg/dl para pacientes de moderado e muito alto riscos, respectivamente⁴.

Seleção

O grupo farmacológico das estatinas – inibidoras da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), enzima que regula a velocidade de síntese do colesterol, reduzindo seus níveis séricos – tem sido usado em prevenção primária ou secundária de cardiopatia isquêmica. Possivelmente aquela classe de fármacos tenha outros mecanismos além do hipocolesterolemizante, tais como diminuição da inflamação vascular, melhora da função endotelial, redução da adesividade plaquetária e da formação de trombos^{6,7}.

Os representantes são pravastatina, sinvastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina e rosuvastatina, entre outros. Na prática se observa a freqüente prescrição de novos representantes, em detrimento dos mais antigos e mais testados. A busca de evidência externa, essencial para uma mais correta escolha, deve priorizar grandes ensaios clínicos randomizados em que se demonstre definido benefício em relação a desfechos primordiais.

Evidências em prevenção primária de doença arterial coronariana

Os resultados dos ensaios clínicos com estatinas mudaram radicalmente a prevenção primária de doença cardiovascular.

O estudo WOSCOPS⁸, com duração média de 4,9 anos, avaliou o efeito de pravastatina em 6.595 homens de 45 a 64 anos, com valores médios de colesterol total e LDL-colesterol de 272 ± 22 mg/dl e 192 ± 18 mg/dl, respectivamente. No grupo intervenção, houve diminuição de 26% no LDL-colesterol e aumento de 5% no HDL-colesterol, resultando em 33% de redução na mortalidade por doença coronariana (61 versus 41 casos, $P = 0,042$) e 22% de redução na mortalidade total (135 versus 106 casos, $P = 0,051$).

O estudo AFCAPS/TEXCAPS⁹ avaliou lovastatina em 1416 indivíduos entre 65 e 73 anos, dos quais 997 eram mulheres em pós-menopausa. No seguimento de cinco anos, os participantes tratados tiveram redução de 37% do primeiro evento agudo coronariano maior (infarto do miocárdio fatal ou não, angina instável ou morte súbita), 40% de infarto fatal e não-fatal e 33% de procedimentos de revascularização. O benefício absoluto total foi de aproximadamente 2%, significando que 50 pacientes precisariam ser tratados para prevenir um evento em 5 anos.

Metanálise¹⁰ de cinco estudos, envolvendo 30.817 participantes, demonstrou que estatinas reduziram risco de eventos coronarianos maiores e mortalidade total em 31% e 21%, respectivamente, atuando de forma similar entre gêneros e diferentes faixas etárias.

Em relação à prevenção primária de doença coronariana, novo tópico entra em discussão: o uso de estatinas em diabéticos de tipo 2 sem elevação dos níveis de colesterol¹¹. O *American College of Physicians*¹² recomenda o uso de moderadas doses de estatinas em diabéticos acima de 55 anos ou nos mais jovens com outro fator de risco para cardiopatia isquêmica. Baseou-se em metanálise¹³ de seis ensaios clínicos de prevenção primária em que medicamentos hipolipemiantes reduziram os riscos de eventos cardiovasculares em diabéticos de tipo 2 (RR= 0,78; IC95%: 0,67-0,89; redução de risco absoluto:0,03; IC: 0,01-0,04 em 4,3 anos de tratamento; NNT = 34-35 pacientes).

Ensaio multicêntrico randomizado e controlado por placebo¹⁴ avaliou o benefício da atorvastatina (10 mg) sobre a redução das concentrações de colesterol na prevenção primária de eventos cardiovasculares (morte e infarto não fatal) em 19.342 hipertensos sem dislipidemia, mas com pelo menos três fatores de risco para doença coronariana. Após 3,3 anos de seguimento, 100 eventos

ocorreram no grupo intervenção *versus* 154 eventos no grupo placebo (RR= 0,64; IC95%: 0,50-0,83; $P=0,0005$). Houve 185 e 212 mortes nos grupos de atorvastatina e placebo, respectivamente (RR= 0,87; IC95%: 0,71-1,06; $P= 0,16$).

Na presente revisão, não se encontraram ensaios que enfocassem desfechos primordiais com fluvastatina e rosuvastatina no contexto da prevenção primária. O ensaio em andamento JUPITER¹⁵ pretende analisar os efeitos de rosuvastatina (20 mg/dia) sobre desfecho combinado (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, hospitalização por angina instável, revascularização arterial) em 15.000 indivíduos com níveis de LDL-colesterol acima de 130 mg/dl e resposta inflamatória aumentada como indicado por níveis de proteína C de 2 mg/l. Outro ensaio – STELLAR¹⁶ – compara rosuvastatina com atorvastatina, sinvastatina e pravastatina apenas no que se refere aos efeitos sobre perfil lipídico.

Evidências em prevenção secundária de doença arterial coronariana

Três intervenções são consideradas extremamente importantes na prevenção secundária da cardiopatia isquêmica: abandono do tabagismo, controle da hipertensão arterial e redução do colesterol LDL.

As primeiras evidências da redução de eventos clínicos mediante tratamento com hipolipemiantes foram descritas em coortes de pacientes com níveis de colesterol basal muito elevado e com inúmeros fatores de risco. Os benefícios sugeridos foram confirmados em clássicos ensaios clínicos de porte.

No 4S¹⁷ testou-se sinvastatina *versus* placebo em 4.444 pacientes com infarto do miocárdio ou angina prévios e níveis médios de colesterol total de 260 mg/dl. A mortalidade nos grupos de intervenção e placebo após seis anos atingiu 8% e 12%, respectivamente (RR= 0,7; $P= 0,0003$). Também houve diminuição de 42% no risco de mortalidade cardiovascular. O benefício absoluto de sinvastatina, após seis anos de utilização, correspondeu a quatro vidas salvas, sete infartos prevenidos e seis cirurgias de revascularização evitadas em cada 100 pacientes tratados.

O conceito de que os benefícios das estatinas pudessem ser estendidos a todos os pacientes de risco, mesmo com LDL-colesterol mais baixo, foi reforçado por estudo posterior¹⁸ que avaliou o benefício de sinvastatina, comparativamente a placebo, em 20.536 pacientes com risco aumentado para a ocorrência de eventos cardiovasculares (prévia doença vascular ou diabetes melito, com colesterol total superior a 135 mg/dl). Houve redução de 18% na mortalidade por eventos coronarianos e de 12,9% na mortalidade por qualquer causa. Outros eventos primordiais foram reduzidos em aproximadamente 24%. O efeito foi independente dos níveis basais de colesterol. O NNT foi de 10 a 14 pacientes, tratados por cinco anos para prevenir a ocorrência de um evento vascular maior. Vale comentar a inclusão de 5963 diabéticos neste estudo, dos quais 2912 não tinham história de doença vascular. Houve significativa redução nos eventos

vasculares maiores em pacientes com diferentes tipos de diabetes e até mesmo baixos níveis de lipídios.

Outro ensaio clínico randomizado e controlado por placebo¹⁹ (n = 9014 homens e mulheres) avaliou pravastatina em prevenção secundária de cardiopatia isquêmica. Depois de seguimento médio de 60 meses, o estudo foi terminado precocemente porque pravastatina associou-se com significativa redução de morte por doença arterial coronariana, mortalidade total, infarto fatal e não-fatal, acidente vascular cerebral e necessidade de revascularização miocárdica. O benefício da pravastatina foi visto em todos os subgrupos pré-definidos, incluindo diferentes faixas etárias e qualquer nível de colesterol total.

No ensaio clínico *Cholesterol and Recurrent Events (CARE)*²⁰, pravastatina, comparativamente a placebo, reduziu significativamente o desfecho combinado (morte coronariana e infarto não-fatal, necessidade de revascularização cirúrgica ou percutânea e acidente vascular cerebral) em pacientes infartados, porém sem níveis lipídicos marcadamente elevados. Os benefícios foram mais aparentes em mulheres, idosos (>60 anos) e naqueles com maiores níveis pré-tratamento de LDL²¹.

Para avaliar eficácia e segurança de pravastatina em idosos (70-82 anos), de ambos os sexos e com história de isquemia ou fatores de risco para doença coronariana, 5.804 participantes foram randomizados para o fármaco e placebo. Em 3,2 anos de seguimento, pravastatina diminuiu LDL-colesterol e reduziu significativamente a incidência de morte cardiovascular (24%; $P= 0,043$) e o risco de morte coronariana e infarto não-fatal (-19%; $P= 0,006$), mas não afetou o risco de acidente vascular encefálico ($P= 0,8$), embora com tendência a reduzir a incidência de episódio de isquemia transitória ($P=0,051$)²².

Para avaliar se a administração precoce de uma estatina poderia prevenir a recorrência de eventos coronarianos não-fatais (infarto do miocárdio, parada cardíaca com ressuscitação, isquemia miocárdica com re-hospitalização de emergência) e morte, atorvastatina foi iniciada 24 a 96 horas após a ocorrência de angina instável e infarto agudo do miocárdio em 3.086 pacientes. Um dos desfechos primários ocorreu em 228 pacientes (14,8%) no grupo da atorvastatina *versus* 269 pacientes (17,4%) no grupo placebo (RR= 0,84; IC95%: 0,70-1,00; $P= 0,048$). Não houve diferenças significativas em risco de morte, infarto não fatal, parada cardíaca, mas ocorreram menos eventos isquêmicos sintomáticos que requereram re-hospitalização no grupo intervenção (RR= 0,74; IC95%: 0,57-0,95; $P= 0,02$)²³.

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo²⁴ (n=100), conduzido no Brasil, avaliou o efeito de atorvastatina (20 mg, uma vez ao dia, por 45 dias) em desfecho composto (morte cardiovascular, infarto não-fatal, angina instável e acidente vascular encefálico), após cirurgia vascular. Nos seis meses de seguimento, aqueles eventos ocorreram em 8% dos pacientes que receberam o fármaco em comparação a 26% dos participantes do grupo controle ($P= 0,031$).

Em outro estudo²⁵, avaliou-se o benefício de fluvastatina (n = 417) *versus* placebo (n = 430) na redução de eventos clínicos (morte cardiovascular, infarto do miocárdio e revascularização) em pacientes

submetidos à colocação de *stent* coronariano. Durante seguimento de quatro anos, fluvastatina reduziu em 30% o risco daqueles eventos, comparativamente ao placebo (IC95%: -49 a -3,4; $P = 0,03$).

Na prevenção secundária de eventos coronarianos em diabéticos de tipo 2, metanálise¹³ de 8 estudos mostrou redução de risco cardiovascular (RR=0,76; IC: 0,59-0,93; redução de risco absoluto = 0,07; IC = 0,03-0,12 em 4,9 anos de tratamento; NNT =13-14). Doses moderadas de estatinas foram suficientes para obter benefício em pacientes com diabetes.

Não se encontraram estudos com definição de benefício clínico em relação a rosuvastatina. Por ser fármaco de introdução mais recente, os ensaios clínicos até agora publicados (MERCURY I, por exemplo)²⁶ visam apenas modificação do perfil lipídico e determinação de equivalência de doses. Está em andamento o programa global GALAXY²⁷ que pretende medir o impacto de rosuvastatina na redução de risco cardiovascular, mediante os resultados futuros de estudos que avaliem efeito em aterosclerose e desfechos clínicos cardiovasculares.

Custo

Uso crônico de estatinas, pelo custo que acarreta aos governos, tem gerado preocupação quanto à avaliação econômica. No Brasil, há disponibilização de estatinas pelo sistema público de saúde para pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares, mediante obediência a protocolo²⁸. O *National Service Framework* (NSF) da Inglaterra gasta em torno de 500 milhões de libras esterlinas com estatinas, com estimativa de aumento de 30% ao ano. Embora considerado um tratamento custo-efetivo em relação à correção de hiperlipidemia e prevenção de doença cardiovascular, há interesse em determinar qual o representante mais custo-efetivo. Estimativa por modelo de decisão avaliou custo-efetividade de rosuvastatina, atorvastatina, sinvastatina, pravastatina e fluvastatina no tratamento de pacientes hipercolesterolêmicos por um ano, a fim de que atingissem alvos pré-determinados (colesterol total e LDL-colesterol). Rosuvastatina demonstrou ser mais custo-efetiva que as demais estatinas no alcance do perfil lipídico desejado²⁹.

Prescrição

Controle estrito, ou seja, aquele que visa trazer LDL-colesterol a níveis ótimos, tem sido preconizado nos pacientes de maior risco, com a expectativa de que se correlacione com mais benefício na redução de risco cardiovascular.

Ensaio clínico randomizado³⁰ comparou os resultados da administração de 40 mg/dia de pravastatina (terapia padrão) com 80 mg/dia de atorvastatina (terapia intensiva), em 4.162 pacientes hospitalizados com síndrome coronária aguda. Após seguimento médio de 24 meses, as taxas do desfecho primário composto (morte, infarto do miocárdio, angina instável que requereu re-hospitalização, revascularização dentro de 30 dias da randomização e acidente vascular encefálico) foram de 26,3% e 22,4% com pravastatina e atorvas-

tatina, respectivamente, refletindo uma redução de risco de 16% em favor de atorvastatina ($P=0,005$; IC95%: 5-26%). Os níveis médios de LDL-colesterol foram de 95 mg/dl com pravastatina e de 62 mg/dl com atorvastatina. A crítica a esse estudo foi o emprego de dois fármacos cujas doses equivalentes não foram determinadas *a priori*.

Outro ensaio clínico randomizado e duplo-cego³¹ estudou pacientes após síndrome coronariana aguda (SCA), neles comparando duas estratégias: altas e precoces doses de sinvastatina (40 mg ao dia no primeiro mês após a SCA e 80 mg ao dia a partir de então) e doses convencionais e tardias (placebo por 4 meses; após, 20 mg de sinvastatina ao dia). O grupo de tratamento intensivo atingiu níveis de colesterol mais baixos do que o grupo de tratamento convencional (colesterol total = 138 mg/dl e LDL-colesterol = 66 mg/dl *versus* colesterol total = 157 mg/dl e LDL-colesterol = 81 mg/dl, respectivamente; $P<0,001$). O desfecho primário do estudo – composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, reinternação por SCA e acidente cerebrovascular – ocorreu em 16,7% do grupo de tratamento convencional e 14,4% do grupo de tratamento intensivo, uma diferença não-estatisticamente significativa ($P = 0,14$). Miopatia ocorreu em 0,4% dos pacientes do grupo de tratamento intensivo e em nenhum paciente do grupo convencional ($P = 0,02$).

Está em andamento outro ensaio clínico duplo-cego e multicêntrico³² que randomizou 10.003 pacientes para, ao fim de cinco anos, aferir o benefício de duas doses de atorvastatina (10 ou 80 mg) na diminuição da ocorrência de morte cardiovascular, infarto não-fatal, parada cardíaca com ressuscitação e acidente vascular encefálico. As metas de redução de LDL-colesterol correspondem aos valores de 100 mg/dl e 75 mg/dl, com as doses de 10 e 80 mg de atorvastatina.

Os resultados dos estudos atuais sugerem que controle lipídico mais agressivo diminua o risco de doença cardiovascular em pacientes com alto risco para o desenvolvimento da doença. Entretanto, até que esse benefício fique bem definido, e os riscos dessa terapia sejam adequadamente mensurados, a melhor estratégia não é, provavelmente, a do “LDL-alvo”, mas a do estudo HPS¹⁸, pois, além da diminuição de custo com desnecessárias dosagens de colesterol, estar-se-ia utilizando dose segura de estatinas.

Seguimento

Em todo tratamento crônico é importante fazer o seguimento do paciente, visando aumento de adesão e monitorização de efeitos adversos. Ensaio clínico controlado³³ avaliou o papel do farmacêutico em um programa de educação e monitoramento de dieta, mudança de estilo de vida e adesão a tratamento com hipolipemiantes em 81 pacientes com dislipidemia. Os pacientes alocados para a intervenção recebiam visitas domiciliares mensais do farmacêutico que ouvia os problemas associados ao tratamento, avaliava a adesão, estimulava o paciente em relação aos objetivos terapêuticos e media os níveis de colesterol total. Os pacientes do grupo controle recebiam atendimento médico usual. Os níveis de colesterol em relação aos valores basais se reduziram mais eficazmente no grupo intervenção ($P < 0,05$) do que no controle ($P = 0,26$) em seis meses. O programa foi bem recebido por pacientes e médicos clínicos.

Evidências contemporâneas com estatinas na prevenção de doença coronariana

- Tratamento com medidas não-farmacológicas (dieta e exercícios) precede qualquer tratamento medicamentoso.
- Para definir a necessidade de tratamento medicamentoso de pacientes com dislipidemia, é necessário avaliar o risco cardiovascular global e não apenas os níveis séricos de colesterol.
- Em prevenção primária de cardiopatia isquêmica, pravastatina e lovastatina reduzem riscos de eventos coronarianos maiores e de morte cardiovascular.
- Em prevenção secundária de cardiopatia isquêmica, pravastatina e simvastatina reduzem a taxa de reinfarto e a mortalidade em pacientes de alto risco.
- Não há ainda estudos de grande porte que avaliem desfechos de real interesse com novas estatinas. Por isso essas não devem ser preferidas em detrimento daquelas que já evidenciaram nitidos benefícios.
- Doses moderadas são suficientes para reduzir risco cardiovascular em pacientes com diabetes de tipo 2.
- Tratamento intensivo e tratamento convencional não diferem em desfechos clínicos e o primeiro se associa a mais efeitos adversos.
- O seguimento domiciliar dos pacientes realizado por farmacêutico associa-se a níveis de colesterol mais reduzidos e gera satisfação nos usuários.

Referências Bibliográficas

1. GIANNINI, S. D. et. al. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção de Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, v. 77, supl. 3, 2001.
2. POLANCZYK, C. A.; GUS, M.; FUCHS, F. D. Fármacos usados em Cardiopatia Isquêmica. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (eds). **Farmacologia Clínica. Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 644-667.
3. SANTOS, R. D. et. al. Prevenção da Aterosclerose - Dislipidemia. **Rev AMRIGS**, Porto Alegre, v. 48, p. 43-65, 2004.
4. GRUNDY, S. M. et. al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. **J Am Coll Cardiol**, v. 44, p. 720-732, 2004.
5. THIRD Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v. 106, p. 3143-3421, 2002.
6. VAUGHAN, C. J.; MURPHY, M. B.; BUCKLEY, B. M. Statins do more than just lower cholesterol. **Lancet**, London, v. 348, p. 1079-1082, 1996. [\[Full text\]](#)
7. REINHARDT, S. C.; VAUGHAN, C. J. Statins in acute coronary syndromes. **Drugs Today (Barc)**, v. 38, p. 339-350, 2002.
8. SHEPHERD, J. et. al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study. **N Engl J Med**, v. 333, p. 1301-1307, 1995.
9. DOWNS, J. R. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of the AFCAPS/TEXCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. **JAMA**, v. 279, p. 1615-1622, 1998.
10. LAROSA, J. C.; HE, J.; VUPPUTURI, S. Effect of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. **JAMA**, v. 282, p. 2340-2346, 1999.
11. GOTTLIEB, S. Patients with type 2 diabetes should take statins. **BMJ**, London, v. 328, p. 1095, 2004. [\[Full Text\]](#)
12. SNOW, V. et. al. Lipid Control in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. **Ann Intern Med**, v. 140, p. 644-649, 2004.
13. VIJAN, S.; HAYWARD, R. A. Pharmacologic Lipid-Lowering Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: Background Paper for the American College of Physicians. **Ann Intern Med**, v. 140, p. 650-658, 2004.
14. SEVER, P. S. 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**, London, v. 361, p. 1149-1158, 2003.
15. RIDKER, P. M. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. **Circulation**, v. 108, p. 2292-2297, 2003.
16. MCKENNEY, J. M. et. al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. **Curr Med Res Opin**, v. 19, p. 689-698, 2003.
17. THE SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. Randomized trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **Lancet**, London, v. 344, p. 1383-1389, 1994.
18. HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. **Lancet**, London, v. 360, p. 7-22, 2002.
19. THE LONG-TERM INTERVENTION WITH PRAVASTATIN IN ISCHAEMIC DISEASE (LIPID) STUDY GROUP. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. **N Engl J Med**, v. 339, p. 1349-1357, 1998.
20. SACKS, F. M. et. al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. **N Engl J Med**, v. 335, p. 1001-1009, 1996.

21. SACKS, F. M. et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Event Trial. **Circulation**, v. 97, p. 1446-1452, 1998.
22. KULBERTUS, H.; SCHEEN, A. J. The PROSPER Study (Prospective study of pravastatin in the elderly at risk). **Rev Med Liege**, v. 57, p. 809-813, 2002.
23. SCHWARTZ, G. G. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 285, p. 1711-1718, 2001.
24. DURAZZO, A. E. et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. **J Vasc Surg**, v. 39, p. 967-975, 2004.
25. SAIA, F. et al. Effect of fluvastatin on long-term outcome after coronary revascularization with stent implantation. **Am J Cardiol**, v. 93, p. 92-95, 2004.
26. SCHUSTER, H. et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. **Am Heart J**, v. 147, p. E18, 2004.
27. SCHUSTER, Herbert; FOX, Jonathan C. Investigating cardiovascular risk reduction - the Rosuvastatin GALAXY Programme. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 5, p. 1187-1200, 2004.
28. PICON, P. D.; POLANCZIK, C. A.; AMARAL, K. M. Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. In: PICON, P. D.; BELTRAME, A. (eds). **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Medicamentos Excepcionais**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais; 2002. p. 125-146. [\[Full Text\]](#)
29. PALMER, S. J.; BRADY, A. J.; RATCLIFFE, A. E. The cost-effectiveness of a new statin (rosuvastatin) in the UK NHS. **Int J Clin Pract**, v. 57, p. 792-800, 2003.
30. CANNON, C. P. et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. **N Engl J Med**, v. 350, p. 1495-504, 2004.
31. LEMOS, J. A. et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z Trial. **JAMA**, v. 292, p. 1307-1316, 2004.
32. WATERS, D. D. et al. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? **Am J Cardiol**, v. 93, p. 154-158, 2004.
33. PETERSON, G. M. et al. Impact of pharmacist-conducted home visits on the outcomes of lipid-lowering drug therapy. **J Clin Pharm Ther**, v. 29, p. 23-30, 2004.

Nº 11 - Manejo da hipertensão na gestação

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2004. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: SEN lote 19, Brasília - DF, CEP 70800-400

Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>

E-mail: webmaster.hse@bra.ops-oms.org

Responsável pelo projeto de Medicamentos e Tecnologias:

Nelly Marin Jaramillo - OPAS/OMS

Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos:

Luiz Carlos Bueno de Lima - Ministério da Saúde

Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama - OPAS/OMS

Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher e e Andry Fiterman Costa

Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha

Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho - OPAS/OMS

Normalização: Fábio Lima Cordeiro - Centro de Documentação(CEDOC)-OPAS/OMS

Layout e Diagramação: Formatos Design

Conselho Editorial:

Antonio de Pádua Pithon Cyrino (UNESP), Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados

é uma publicação do Projeto de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.



**Organização
Pan-Americana
da Saúde**

Escritório Regional para as Américas da
Organização Mundial da Saúde

Ministério
da Saúde



ISSN 1810-0791

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.