



ESTATINAS: DE HERÓI A VILÃO NA DIABETES?

STATINS: FROM HERO TO VILLAIN IN DIABETES?

Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2013 Apr 15; 111 (8): 1123-30.

Introdução

Múltiplos ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC) mostraram resultados consistentes na redução da mortalidade cardiovascular com o uso de estatinas, especialmente na população diabética. Contudo, apesar de relativamente bem toleradas, 13 ECAC revelaram que, quando comparadas com o placebo, parecem estar associadas a um maior risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* (DM), sendo esse efeito, segundo outra meta-análise, dose-dependente. Têm surgido algumas hipóteses sobre possíveis mecanismos para esta associação, tais como: a indução de um aumento da resistência periférica à insulina; a interação com as células pancreáticas prejudicando a produção de insulina; e alterações na sinalização da insulina no tecido periférico.

Por conseguinte, os autores deste artigo elaboraram uma meta-análise, na qual foram rever os estudos publicados que avaliavam o impacto de diferentes tipos e doses de estatinas no aparecimento de DM.

Métodos

Dois investigadores fizeram, de forma independente, uma pesquisa de ECAC que relacionavam o uso de estatinas com o desenvolvimento de DM, publicados entre novembro de 1994 e outubro de 2012. Os critérios de inclusão utilizados foram: estudos realizados em humanos; ECAC comparando pacientes tratados com alta dose de estatina *versus* (vs) placebo, ou alta dose vs dose moderada vs placebo. Os fatores de exclusão foram: estudos com seguimento inferior a 1 ano ou com menos de 1000 pacientes.

Resultados

Dos estudos encontrados, 17 ECAC cumpriam os critérios de inclusão, com um total de 113 394 pacientes. Destes, 14 ECAC comparavam o uso de estatina com placebo e 3 estudos comparavam estatina em alta dose, com dose moderada. Foram consideradas altas doses

80 mg de atorvastatina, 40 mg de pravastatina, 20 mg de rosuvastatina e 40 mg de sinvastatina e doses moderadas 10 mg de atorvastatina, 10 a 20 mg de pravastatina e 10 mg de rosuvastatina.

A pravastatina 40 mg/dia foi associada ao menor risco de aparecimento de DM (*Odds Ratio* (OR) 1,07 Intervalo de confiança (IC) 95% 0,86 – 1,30). Por outro lado, a rosuvastatina 20 mg/dia foi associada a um aumento de 25% no risco de desenvolvimento de DM em relação ao placebo (OR 1,25 IC 95% 0,82 – 1,90). Relativamente ao uso de atorvastatina 80 mg/dia o impacto no risco relativo foi intermédio (OR 1,15 IC 95% 0,90 – 1,50).

Nos resultados obtidos com o uso de dose moderada, manteve-se a rosuvastatina com maior risco de desenvolvimento de DM (OR 1,10 IC 95% 0,78 – 1,58), atorvastatina com risco intermédio (OR 1,04 IC 95% 0,74 – 1,48) e a pravastatina com menor risco (OR 0,99 IC 95% 0,68 – 1,41).

Comparando altas doses dos fármacos com dose moderada do mesmo fármaco verificou-se que o risco de desenvolver DM é maior com doses mais altas.

Os valores do índice de massa corporal e a percentagem de redução do colesterol-LDL foram utilizados como co-variáveis, não se verificando associação destes relativamente ao risco de desenvolvimento de diabetes.

Discussão

Trata-se de um estudo de grandes dimensões que indica um aumento do risco de desenvolvimento de DM com diferentes tipos e doses de estatinas. A pravastatina parece ser a estatina associada a um menor risco. Por outro lado, a rosuvastatina foi associada a um maior risco de desenvolvimento de DM, utilizando quer doses altas, quer moderadas.

Como fator limitante desta meta-análise destaca-se a utilização de intervalos de confiança alargados, o que pode limitar as conclusões. No entanto, os autores argumentam que os resultados obtidos foram consistentes



tes em todos os estudos analisados, pelo que os resultados serão significativos, apesar de serem necessários ainda mais estudos.

Contudo, os autores concluem o estudo conside-

rando que, à luz do conhecimento atual, os benefícios desta terapêutica na redução do risco de eventos cardiovasculares é significativo, excedendo qualquer risco eventual de desenvolvimento de DM.

Comentário

As estatinas são dos medicamentos mais prescritos em todo o mundo. Torna-se portanto de extrema importância conhecer melhor a sua ação e potenciais complicações do tratamento, pelo que as conclusões deste estudo não podem ser menosprezadas.

Em 2012, na sequência de artigos que agitaram a comunidade científica ao relacionar o tratamento com estatinas a um aumento de incidência de diabetes, a *Food and Drug Administration* lançou um alerta em que refere a potencial influência destas no perfil metabólico dos utilizadores.¹

Nesta meta-análise há contudo algumas limitações importantes a salientar, que levam a que os resultados tenham que ser analisados com precaução. Analisando os valores de OR dos vários estudos, apesar de serem diferentes entre si, representam um risco pequeno, requerendo intervalos de confiança amplos. Contra este facto os autores argumentam que, apesar destas limitações, os resultados são consistentes nos diferentes estudos analisados. Calculando o número necessário para causar dano (*number needed to harm* – NNH) em pacientes tratados com altas doses de estatinas, obteve-se o valor de 536, o que significa que será necessário tratar 536 pacientes para que um deles desenvolva DM. Os ECAC incluídos nesta meta-análise apresentam algumas diferenças, no que diz respeito aos critérios utilizados para estabelecer o diagnóstico de DM, sendo que em alguns estudos foi considerada apenas uma avaliação laboratorial de glicemia alterada para estabelecer o diagnóstico. Há ainda a considerar o facto de existirem múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes que não foram avaliados, visto que os diferentes estudos analisados não tinham sido desenhados à partida com o objetivo de provar esta associação.²⁻¹⁹

A definição de alta dose vs dose moderada mere-

ce também algumas considerações, visto que não são explícitos os critérios utilizados e o momento do estudo em que foram definidos.

Uma explicação que não foi tida em conta pelos autores para explicar o aumento de risco de desenvolvimento de DM associada à terapêutica com estatinas prende-se com o facto de estas, pela redução de eventos cardiovasculares, conduzirem a um aumento da esperança média de vida, que isoladamente é um factor de risco para o aumento de incidência de DM.

Em conclusão, torna-se imperioso desenvolver mais estudos, no sentido de avaliar com maior segurança o risco real de desenvolvimento de DM com estes fármacos, nomeadamente, estudos que comparem as diferentes estatinas entre si, em detrimento da sua comparação com placebo. Ainda assim parece-nos que o risco potencial de desenvolvimento de DM com o uso de estatinas tem que ser balanceado com o benefício na redução de risco cardiovascular.

Camila Mota Neves, Maria Cortês Ferreira
Internas Complementares de MGF
UCSP São Mamede

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol lowering statin drugs. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2012.
2. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al.; ASCOT investigators. 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: 1149-58.
3. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF of Heart Protection Study cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 Jun 14; 361 (9374): 2005-16.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kaste-



- lein JJ, et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008 Nov 20; 359 (21): 2195-207.
5. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001 Jan 23; 103 (3): 357-62.
 6. Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, et al.; LIPID Study Group. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003 Oct; 26 (10): 2713-21.
 7. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al.; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007 Nov 29; 357 (22): 2248-61.
 8. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al.; PROSPER Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002 Nov 23; 360 (9346): 1623-30.
 9. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al.; MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 2006 Sep 30; 368 (9542): 1155-63.
 10. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA* 1998 May 27; 279 (20): 1615-22.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al.; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008 Oct 4; 372 (9645): 1231-9.
 14. GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza Nell'Infarto Miocardico). Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? *Ital Heart J* 2000 Dec; 1 (12): 810-20.
 15. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 Apr 8; 350 (15): 1495-504.
 16. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005 Apr 7; 352 (14): 1425-35.
 17. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al.; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Nov 16; 294 (19): 2437-45.
 18. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006 Aug 10; 355 (6): 549-59.
 19. Thongtang N, Ai M, Otokozawa S, Himbergen TV, Asztalos BF, Nakajima K, et al. Effects of maximal atorvastatin and rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation. *Am J Cardiol* 2011 Feb; 107 (3): 387-92.

CONFLITOS DE INTERESSE

As autoras declaram não apresentar nenhum conflito de interesses.

Artigo escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico.