

# Revisão: evidências limitadas sugerem que as estatinas são seguras em pacientes com doença hepática

## QUESTÃO

A terapia com estatinas é segura em pacientes com doença hepática pré-existente?

## ESCOPO DA REVISÃO

Os estudos incluídos avaliaram a segurança das estatinas disponíveis nos EUA em pacientes com doença hepática pré-existente. Os desfechos foram elevações das concentrações da alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) ou testes de função hepática ou sobrevivência.

## MÉTODOS DA REVISÃO

Procurou-se por ensaios clínicos, meta-análises e estudos de validação em inglês na Medline (2007), nos resumos para os principais encontros médicos e nas referências. 19 estudos (n = 1563 que receberam estatinas) preencheram os critérios de seleção. A duração do seguimento variou de 1 mês a 6 anos (mediana 9 meses).

## RESULTADOS PRINCIPAIS

Os resultados são resumidos na tabela.

## CONCLUSÕES

Poucas evidências de alta qualidade estão disponíveis sobre a segurança do uso de estatinas em pacientes com doença hepática. Não existem evidências de que as estatinas façam a doença hepática avançar e algumas evidências indicam que as estatinas podem melhorar a doença hepática ou aumentar a sobrevida.

O resumo e o comentário também apareceram no "ACP Journal Club: The Best Evidence for Patient Care" no *Annals of Internal Medicine*.

## RESUMIDO DE

**Onofrei MD, Butler KL, Fuke DC, et al.** Safety of statin therapy in patients with preexisting liver disease. *Pharmacotherapy* 2008;**28**:522–9.

**Correspondência para:** Dr. M D Onofrei, Providence Physician Division, Milwaukie, OR, USA; mihai.onofrei@providence.org

**Fontes de financiamento:** não declaradas

► Escores de impacto clínico: Atenção primária/CG/CF 6/7; CG/CF/Saúde mental 6/7; Gastroenterologia 6/7; MI/Atenção ambulatorial 6/7; Cardiologia 5/7; Endócrino 5/7

Segurança da terapia com estatinas em pacientes com doença hepática pré-existente\*

Doenças hepáticas	Número e desenho dos estudos (n)	Achados
Concentrações de enzimas hepáticas aumentadas (>1xLSN)	Uma análise agrupada de subgrupo de 3 EACs (579) 1 coorte retrospectiva (211) 1 coorte retrospectiva (342)	Sem diferenças entre estatinas e placebo na ALT->3xLSN (5,0% v 7,3%). Risco de TFH > 3xLSN foi de 3,6%, os TFH elevados resolveram-se em @ 43% dos pacientes. Risco de TFH elevado @ 10xLSN foi de 4,7%; Risco de TFH elevado > 10xLSN foi de 0,6%.
Esteatose hepática não alcoólica	3 coortes comparativas prospectivas (302) 4 coortes prospectivas (57)	Concentrações de AST e ALT normalizadas em 59-78% dos usuários de estatina; as estatinas foram mais eficazes do que ursodiol ou fenofibrato. As estatinas melhoraram as concentrações de AST e ALT e marcadores histológicos da doença.
Hepatite C	3 coortes retrospectivas (329) 1 caso controle (14 021)	Elevações moderadas ou transitórias dos TFHs em alguns pacientes tomando estatinas. As estatinas reduziram o risco de carcinoma hepatocelular (odds ratio 0,5, IC 95% 0,4 a 0,70).
Cirrose	2 coortes prospectivas (12)	Sem mudanças na concentração de AST ou ALT; melhora nas concentrações de FA e GGT
Transplante hepático	1 estudo crossover (16)	Sem mudanças na concentração de creatinina quinase ou nos TFHs (2 estatinas comparadas)
Carcinoma hepatocelular	1 coorte prospectiva (18) 1 EAC (83) 1 coorte prospectiva (57)	2 pacientes tiveram miosite leve; sem rabdomiólise ou hepatotoxicidade. Sobrevida maior com estatina do que com o tratamento usual (18 v 9 meses). Sobrevida maior com estatina (7,2 meses) do que com gencitabina (3,5 meses), mas não do que com ocreotida (5,0 meses)

\*ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; EAC = ensaio aleatorizado controlado; FA = fosfatase alcalina; GGT =  $\gamma$ -glutamil transferase; LSN = limite superior normal; TFH = teste de função hepática;

Todas as estatinas causam elevações assintomáticas das transaminases séricas. Estas elevações se resolvem espontaneamente em 70% dos casos com manutenção da terapia ou quando a terapia é interrompida, sem seqüelas adversas. Não está estabelecido que as estatinas causem falência hepática, mas se elas o fazem, o risco seria de aproximadamente 1 em 1 milhão de prescrições de estatinas.<sup>1</sup> Contudo, a rotulagem do US Food and Drug Administration (FDA) lista a doença hepática ativa ou a elevação persistente não explicada das concentrações de transaminases séricas como contra-indicações para o uso de estatinas. Ela recomenda testes de função hepática antes e após 12 semanas do início da terapia e após qualquer elevação da dose e a cada seis meses daí em diante.

Onofrei et al revisaram a literatura publicada sobre a terapia com estatinas em pacientes com doença hepática

pré-existente. Os estudos eram principalmente pequenos, não cegos e não controlados e não forneciam seguimento de longo prazo. A revisão não mostrou evidências de risco aumentado de eventos adversos, que geralmente ocorrem logo após o início da medicação. Embora a necessidade de prevenção para complicações ateroscleróticas possa ser questionada em pacientes com carcinoma hepatocelular, os outros diagnósticos englobam um grande número de pacientes que poderiam se beneficiar de uma terapia de redução de lipídeos, mas que podem não estar recebendo tratamento devido a questões regulatórias ou médico-legais. As conclusões desta revisão sugerem que a rotulagem do FDA pode ser seguramente revista.

Pode ser argumentado que o monitoramento das concentrações de transaminases séricas na população geral que toma estatinas não é útil ou custo-efetivo e que ele

pode privar muitos pacientes dos benefícios da terapia com estatinas. Entretanto, se o tratamento com estatinas for iniciado em pacientes com doença hepática pré-existente, o monitoramento de testes de função hepática parece prudente até que estudos aleatorizados confirmem a segurança.

**Eric R Bates, MD**  
University of Michigan  
Ann Arbor, Michigan, USA

1. **McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al.** Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;**97**:89–94C.