

Associações de dose fixa para tratamento e prevenção das doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV), incluindo o Acidente Vascular Cerebral (AVC) e a Doença Cardíaca Isquémica (DCI) são a principal causa de morte prematura a nível mundial. O controlo dos fatores de risco cardiovasculares modificáveis, como a hipertensão e a dislipidemia, é fundamental para a redução da incidência e complicações destas doenças. Atualmente encontram-se disponíveis de forma muito acessível várias classes de fármacos capazes de reduzir a sua mobilidade e mortalidade, em contexto de prevenção primária e sobretudo na prevenção secundária. Apesar disso, estima-se que a nível mundial, menos de metade dos doentes com doença cardiovascular estabelecida esteja medicada com esses fármacos [1].

Nos países desenvolvidos, a adesão ao tratamento, por se tratar de terapêutica de administração crónica é considerada a principal barreira à eficiência da medicação para a prevenção cardiovascular. Uma meta-análise de 2012 indica que a adesão à medicação destinada à prevenção cardiovascular se situa apenas nos 57%, após 24 meses [2]. É também sabido que a adesão se reduz ao longo do tempo [3]. Dentro das causas identificadas como determinantes, a complexidade do regime terapêutico quer no número de tomas diárias do mesmo medicamento, quer no número de classes de fármacos prescritos, foram identificadas como fatores preditores de menor adesão [4, 5]. A menor adesão está associada a aumento da mortalidade a curto / médio prazo na prevenção secundária do enfarte agudo do miocárdio [6, 7].

A questão que se coloca é se as associações de dose fixa (ADF) apresentam vantagens significativas, quando comparadas com as formulações com os princípios ativos individuais. Não existe até ao momento nenhum estudo que comprove que estas associações reduzem de forma mais significativa os eventos cardiovasculares. Há evidência direta que em diferentes doenças crónicas, as ADF aumentam a adesão terapêutica [8]. Vários autores indicam que esse aumento da adesão poderá reduzir as complicações das doenças DCV [9] mas tal não está diretamente demonstrado.

Em contrapartida, têm sido apontadas algumas desvantagens potenciais às ADF. Desde logo, a maior dimensão da formulação, que ocorre com frequência nesta tecnologia, pode contribuir para reduzir a sua tolerância por dificultar a deglutição. Igualmente, torna-se mais difícil identificar e determinar a relação causal entre a reação adversa que possa surgir e o princípio ativo administrado. Além disso, é frequente haver redução na diversidade das dosagens disponibilizadas, o que pode dificultar os ajustes de posologia e a gestão do tratamento em caso de ocorrência de efeitos adversos. A própria natureza das ADF pode

dificultar uma melhor adequação da resposta a esses efeitos adversos ou a eventos clínicos que necessitem de ajustes na terapêutica. Por outro lado, se houver esquecimento de uma toma, o doente pode correr maior risco e/ou labilidade no controlo da patologia. Finalmente, há o receio das ADF serem indutoras de escalada terapêutica sem que esteja testada a resposta aos componentes individuais do plano terapêutico.

Existem vários tipos de ADF aprovadas para o tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares, sendo que as recomendações internacionais e evidência para cada um dos tipos difere, pelo que se analisarão em conjunto.

1. Combinação de anti-hipertensores de diferentes classes

As mais recentes recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) propõem, para a maioria dos doentes, a terapêutica inicial com dois fármacos, de preferência numa ADF [10], como forma de melhorar a adesão e obter melhor controlo da pressão arterial (PA) (com exceção de doentes com hipertensão de grau 1 de baixo risco, e doentes mais fragilizados incluindo os doentes ≥ 80 anos, que iniciariam terapêutica em monoterapia). A par da ESC, várias outras sociedades científicas recomendam as ADF como parte inicial do tratamento da HTA. Na última reunião do "Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines" foram incluídas combinações dos fármacos de primeira linha na abordagem da HTA (iECA+Diurético; ARA+Diurético; iECA+Bloq. Cálcio; ARA+Bloq. Cálcio) [11], embora a opinião dos vários peritos consultados não tenha sido unânime. Por outro lado, o NICE diverge desta posição e recomenda o início da terapêutica anti-hipertensiva com monoterapia [12][13].

2. Combinação de vários grupos terapêuticos dirigidos a vários Fatores de Risco Cardiovasculares (FRCV) (anti-HTA + Antidislipidémicos + Antiagregantes) – Polypill

A associação de vários grupos terapêuticos numa única formulação para a prevenção primária e secundária da doença cardiovascular tem sido alvo de investigação e discussão na comunidade científica internacional nos últimos anos. Uma revisão sistemática de 2017 concluiu que os efeitos das Polypill na mortalidade ou nos eventos cardiovasculares são inconclusivos. Embora a WHO reconheça o potencial desta abordagem, a ser investigada por mais e maiores estudos, e a inclusão das Polypill na Essential Medicines Lista da WHO tenha sido já proposta, a mesma foi até ao momento recusada.

3. Combinação de vários anti-dislipidémicos: Estatina + Ezetimiba; Estatina + Fibrato

O papel das Estatinas na prevenção primária e, sobretudo, secundária da doença cardiovascular está bem documentado, com reduções significativas de mortalidade, sendo uma componente chave de qualquer regime terapêutico após AVC ou EAM. O estudo IMPROVE-IT demonstrou que a adição do Ezetimiba à

Sinvastatina confere redução de eventos cardiovasculares, mas não da mortalidade. A evidência do impacto dos fibratos na redução do risco cardiovascular não está estabelecida.

Recentemente têm vindo a ficar disponíveis ADF de várias Estatinas com Ezetimiba e de Sinvastatina ou Pravastatina com Fenofibrato. Todas têm como indicação "para substituição dos monocomponentes em doentes já estabilizados com as mesmas dosagens.". As recomendações internacionais vão no sentido de adicionar o Ezetimiba às Estatinas de alta intensidade em doentes de mais alto risco, ou quando não se consegue atingir o valor alvo de LDL com estatina em monoterapia. No entanto, as principais sociedades internacionais não recomendam as ADF de antilipidémicos para a prevenção cardiovascular. Um risco do uso mais alargado destas ADF é a substituição de Estatinas de alta intensidade, com estudos comprovativos da sua eficácia superior, por combinação de Estatinas menos potentes, ou em doses mais baixas, com Ezetimiba, como "agente poupador da dose de estatina", o que configura uma prática não validada e potencialmente deletéria. Acresce que, com a disponibilidade dos componentes individuais como medicamentos genéricos, o custo destas associações é, muitas vezes, consideravelmente superior ao somatório dos medicamentos genéricos mais baratos de cada um dos componentes.

CONCLUSÕES

- Teoricamente as ADF, ao simplificar o regime terapêutico, podem permitir uma maior adesão terapêutica, todavia não está demonstrada uma maior redução das complicações da DCV a longo prazo. Pode haver uma maior incidência de efeitos adversos, sobretudo se não existirem várias dosagens que permitam uma titulação individualizada. Do ponto de vista da tolerabilidade é mais seguro titular os componentes individuais e apenas depois realizar a sua substituição para ADF. O custo é também um fator determinante, pois se o custo da ADF for superior ao dos componentes individuais, concorrerá para a redução paradoxal da adesão.

- O uso de ADF de anti-hipertensores (em particular de iECA+Diurético; ARA+Diurético; iECA+Bloq. Cálcio; ARA+Bloq. Cálcio) está recomendada pela ESC, parecendo haver um benefício na sua utilização inicial numa parte significativa dos doentes. No entanto, as potenciais vantagens apenas se farão sentir se o custo não for superior ao dos medicamentos genéricos mais baratos dos componentes individuais e se existirem formulações com níveis de dosagem alargados, que permitam uma titulação individualizada.

- O uso de ADF de vários grupos terapêuticos dirigidos a vários FRCV (AAS + Estatina + iECA) não é recomendado dada a inexistência de evidência da sua vantagem em resultados clínicos.

- O uso de ADF de vários antilipidémicos deve ser, por norma, restrito à combinação de Estatinas de alta intensidade ao Ezetimiba, em doentes de alto risco cardiovascular, em prevenção secundária, cujo c-LDL não foi adequadamente controlado com a máxima titulação de dose possível da Estatina, assim que

estejam estabilizados com os componentes individuais, e apenas se o custo não for superior ao dos medicamentos genéricos mais baratos dos componentes individuais.

REFERÊNCIAS

1. Huffman, M.D., et al., *An Application to Recommend that fixed dose combination therapy be added to the who model list of essential medicines for secondary prevention of cardiovascular disease* 2013.
2. Naderi, S.H., J.P. Bestwick, and D.S. Wald, *Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients*. The American journal of medicine, 2012. **125**(9): p. 882-887. e1.
3. Sanfélix-Gimeno, G., et al., *Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information systems in Valencia, Spain*. Journal of Managed Care Pharmacy, 2013. **19**(3): p. 247-257.
4. Kassab, Y., et al., *Patients' adherence to secondary prevention pharmacotherapy after acute coronary syndromes*. International journal of clinical pharmacy, 2013. **35**(2): p. 275-280.
5. Perreault, S., et al., *Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients for primary and secondary prevention*. British journal of clinical pharmacology, 2005. **59**(5): p. 564-573.
6. Jackevicius, C.A., P. Li, and J.V. Tu, *Prevalence, Predictors, and Outcomes of Primary Nonadherence After Acute Myocardial Infarction*. Circulation, 2008. **117**(8): p. 1028-1036.
7. Rasmussen, J.N., A. Chong, and D.A. Alter, *Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction*. Jama, 2007. **297**(2): p. 177-186.
8. Bangalore, S., et al., *Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis*. The American journal of medicine, 2007. **120**(8): p. 713-719.
9. Fuster, V., et al., *The polypill approach—an innovative strategy to improve cardiovascular health in Europe*. BMC Pharmacology and Toxicology, 2017. **18**(1): p. 10.
10. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)*. European heart journal, 2018. **39**(33): p. 3021-3104.
11. WHO. *Fixed-dose combination antihypertensives - 22nd Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines*. Available from: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/22/fixed-dose_combination_antihypertensives/en/.
12. Nice Guideline. Hypertension in adults: diagnosis and management (guidance/ng136). 28 August 2109.
13. McCormack T, et al. The 2018 ESC/ESH hypertension guideline and the 2019 NICE hypertension guideline, how and why they differ. European Heart Journal (2019) 40, 3456-3458

Aprovado pela CNFT a 16 de outubro de 2020