

Nota do Editor

Comentário:

Com o objectivo de otimizar a legibilidade do seu artigo e assim incrementar potencialmente as citações do mesmo, recomendamos que os conteúdos redigidos em inglês sejam revistos por um "native speaker", tradutor qualificado ou empresa especializada em serviços de "language polishing".

Resposta: Os autores declaram que os conteúdos redigidos em inglês foram revistos por tradutor qualificado e proposta a seguinte alteração:

“O texto em inglês reitera a versão portuguesa com exatidão e naturalidade de expressão. Apenas um pequeno apontamento de pontuação na última linha do texto, antes e depois de *however*.”

“Conclusion: This review highlights some alternatives to address patients’ intolerance to statins; however, these are mostly based on recommendations with low to moderate evidence.”

Revisor C

Comentário 1:

Sendo a publicação em português, é mais correto substituir o termo "randomizado" por "aleatorizado".

Resposta:

Substituição realizada: página 2, conclusão; página 3, introdução; página 5, resultados, 1. Abordagem da intolerância mantendo a terapêutica com estatina; página 7 e 8, discussão.

Comentário 2:

Página 4 - Resultados: no texto não é referido que, dos 267 artigos iniciais, após eliminação dos duplicados, ficaram 240 artigos para análise. Lendo o texto, não se percebe como se chegou a 15 artigos.

Resposta:

Na pesquisa inicial identificámos um total de 267 artigos, dos quais obtivemos 240, após remoção dos duplicados. Destes excluámos 150 por não se enquadrarem no objetivo desta revisão. Do total de 90 artigos analisados, 75 foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão. Assim, após a avaliação dos três revisores, incluímos 15 artigos, dos quais oito normas de orientação clínica, seis revisões sistemáticas e um artigo original, conforme se apresenta na Fig. 1.

Comentário 3:

As tabelas têm demasiado texto, não sendo suficientemente claras para facilitar a leitura. Devem conter a informação essencial. Exemplo: Na página 16, nos resultados, sera mais simples

algo assim: "sem evidência para a recomendação com vitamina D se não houver déficit. Redução de mialgias pode ser efeito placebo"

Resposta:

Tabela 1 - Normas de Orientação Clínica e Revisões Sistemáticas que recomendam abordagem com manutenção da estatina

Referência/ Tipo de Estudo	Recomendações ou Resultados	FR ou NE
Scottish Intercollegiate Guidelines Network NHS, 2007 ¹² NOC	Nos doentes com sintomas ligeiros, pode utilizar-se uma estatina diferente e/ou reduzir a dose. Com sintomas graves, a estatina deve ser descontinuada. Quando assintomáticos, pode reintroduzir-se a mesma estatina ou uma diferente em dose igual ou inferior, testando a reprodutibilidade dos sintomas. Se a elevação da CK for inferior a 10 vezes o limite superior do normal, a estatina pode ser continuada em dose igual ou inferior e os sintomas podem ser marcadores clínicos para a continuação ou suspensão da estatina.	B
National Guideline Clearinghouse, 2013 ¹⁵ NOC	Se surgirem sintomas musculares ligeiros a moderados: - A estatina deve ser suspensa até os sintomas serem avaliados - Se os sintomas resolverem e não existir contraindicação, deve ser reintroduzida a mesma estatina em dose igual ou inferior, de forma a estabelecer relação causal. - Se existir relação causal, a estatina original deve ser descontinuada. Quando os sintomas resolverem, deve introduzir-se uma estatina diferente em dose baixa. - Assim que uma dose for tolerada, deve-se aumentar até à dose máxima tolerada. - Se após dois meses sem estatina os sintomas ou os valores de CK não tiverem normalizado completamente, devem ser consideradas outras causas. - Se os sintomas se deverem a outra patologia, retomar a estatina na dose prévia.	B
Canadian Working Group Consensus Update, 2013 ¹⁶ NOC	Se a reintrodução da mesma estatina não for tolerada, deve ser usada uma dose inferior, uma estatina diferente ou toma em dias alternados.	B
NICE, 2014 ^{13,14} NOC	Se surgirem efeitos adversos com estatina em dose elevada, esta pode ser suspensa e retomada quando o doente ficar assintomático, ou reduzida a dose até à dose máxima tolerada ou ser substituída por outra de potência semelhante ou inferior.	B
European Heart Journal, Joint ESC Guidelines, 2016 ²⁰ NOC	Os riscos de miopatia podem ser minimizados identificando os doentes com maior probabilidade de intolerância. Pode ser tentada estatina diferente ou em dose baixa várias vezes por semana com aumentos graduais da dose.	B
Jacobson (2008) ¹⁷ RS	Variável avaliada: Aparecimento de sinais e sintomas musculares com a toma de diferentes estatinas (pravastatina, atorvastatina, sinvastatina, lovastatina, fluvastatina). População estudada: Doentes sob terapêutica com estatina Resultados: Se sintomas toleráveis ou níveis de CK inferiores a 10 vezes o limite superior do normal, pode ser mantida a estatina em dose igual ou inferior, sendo os sintomas um guia para a sua manutenção, redução ou suspensão. Se sintomas graves, a estatina deve ser suspensa temporariamente, e se houver resolução dos sintomas, pode ser reiniciada para verificar relação de causalidade. Uma alternativa é a fluvastatina 80mg/dia de libertação prolongada. Se não for tolerada, pode ser considerada uma dose reduzida de rosuvastatina (5-10mg/dia) diária, em dias alternados ou semanal, conforme tolerância e efeitos adversos.	2
Keating (2013) ¹⁹ RS	Variável avaliada: Tolerância à reintrodução de estatina em tomas não diárias População estudada: Doentes intolerantes à estatina. 10 estudos (n=575) Resultados: Cerca de 70% dos doentes toleraram estatina em toma intermitente, sem recorrência dos efeitos adversos. Parece razoável a diminuição dos níveis de LDL com toma não diária, com benefício clínico global. Recomenda-se atorvastatina ou rosuvastatina semanal ou bissemanal, seguindo-se titulação para dias alternados ou três vezes por semana conforme tolerância.	2

NOC – Norma de Orientação Clínica; RS – revisão sistemática; FR – força de recomendação; NE – nível de evidência.

Tabela 2 - Normas de Orientação Clínica e Revisões Sistemáticas que recomendam utilização de fármacos hipolipemiantes em alternativa ou em associação à estatina

Referência/ Tipo de Estudo	Recomendações ou Resultados	FR ou NE
Scottish Intercollegiate Guidelines Network NHS, 2007 ¹² NOC	A recorrência dos sintomas com múltiplas estatinas e doses diferentes requer a introdução de outros agentes hipolipemiantes.	B
Canadian Working Group Consensus Update, 2013 ¹⁶ NOC	Parece haver segurança e eficácia das bebidas nutracêuticas que contêm niacina, fitosteróis, L-carnitina, vitamina C, coenzima Q-10 e levedura vermelha do arroz.	B
NICE, 2014 ¹⁴ NOC	Não há benefício claro em recomendar outro agente hipolipemiante como alternativa à estatina. Doentes com elevado risco cardiovascular que já tiveram um evento cardiovascular devem ser referenciados à Endocrinologia.	B
Dyslipidemia Guideline Work Group, 2014 ²³ NOC	Para prevenção primária ou secundária, sugere-se reforço nas alterações do estilo de vida. O tratamento com gemfibrozil ou resinas sequestrantes de ácidos biliares associa-se a ligeira redução do risco cardiovascular em populações limitadas.	B
National Guideline Clearinghouse, 2016 ²⁴ NOC	A associação de estatina e ezetimiba é recomendada quando não se atingiram os valores-alvo de colesterol total ou LDL.	A
European Heart Journal, Joint ESC Guidelines, 2016 ²⁰ NOC	Os inibidores seletivos da absorção de colesterol (ex.: ezetimiba) não são usados em monoterapia a menos que haja intolerância à estatina. Os inibidores da PCSK9 diminuem o LDL, quer em monoterapia quer em associação com a dose máxima de estatina.	B
Keating (2013) ¹⁹ RS	Variável avaliada: Tolerância à reintrodução de estatina em tomas não diárias População estudada: Doentes intolerantes à estatina. 10 estudos (n=575) Resultados: A combinação de estatina com ezetimiba ou resinas sequestrantes de ácidos biliares parece ter benefícios clínicos e aumentar tolerabilidade à estatina.	2
Jacobson (2008) ¹⁷ RS	Variável avaliada: Aparecimento de sinais e sintomas musculares (elevação da CK, mialgia, miosite e rabdomiólise) com a toma de diferentes estatinas População estudada: Doentes sob estatina Resultados: Se o doente tolerar uma dose inferior de estatina, mas não suficiente para atingir valor-alvo de LDL, pode ser associada ezetimiba para reduzir risco de recorrência de sintomas.	2
Gudzune (2014) ²⁵ RS	Variável avaliada: Efeitos adversos da estatina em monoterapia vs. associação de estatina com outro agente hipolipemiante População estudada: Doentes com dislipidemia. 36 ECA (n> 10.000) Resultados: A associação de estatina de baixa potência com sequestrante de ácido biliar e ezetimiba pode ser alternativa a monoterapia com estatina potente. Apesar de atingidos os níveis-alvo de LDL, não há benefício clínico comprovado na redução do risco cardiovascular.	2
Ito (2012) ²⁶ RS	Variável avaliada: Farmacoterapia para redução do risco CV em doentes com dislipidemia População estudada: Doentes com dislipidemia. Resultados: Para doentes que não toleram tratamento intensivo com estatina, podem ser considerados outros agentes hipolipemiantes (incluindo ezetimiba e sequestrantes de ácidos biliares) em combinação com estatina.	2

NOC – Norma de Orientação Clínica; RS – revisão sistemática; ECA – Ensaio Clínico Aleatorizado; FR – força de recomendação; NE – nível de evidência.

Tabela 3 - Normas de Orientação Clínica, Revisões Sistemáticas e Ensaio Clínico que recomendam suplementos para melhorar a adesão ao tratamento com Estatinas

Referência/ Tipo de Estudo	Recomendações ou Resultados	FR ou NE
NICE, 2014 ¹³ NOC	Não devem ser prescritas coenzima Q10 ou vitamina D para melhorar a adesão ao tratamento com estatina.	B
Canadian Working Group Consensus Update, 2013 ¹⁶ NOC	Não estão recomendados suplementos para alívio da mialgia induzida por estatinas. Não existe associação entre mialgia induzida por estatinas e níveis de vitamina D. A suplementação com vitamina D é controversa.	B
Marcoff (2007) ²⁷ RS	Variável avaliada: Níveis de coenzima Q10 em doentes tratados com estatina População estudada: Doentes com dislipidemia. 22 estudos (n=1754): 10 ECA, 12 estudos observacionais Resultados: Sem evidência de que o défice de coenzima Q10 cause miopatia. A suplementação pode aumentar os níveis de coenzima Q10, mas melhoria dos sintomas pode ser efeito placebo.	2
Gupta (2011) ²⁸ RS	Variável avaliada: Relação entre deficiência de vitamina D e toma de estatinas População estudada: Doentes com miopatia induzida por estatina Resultados: Sem evidência para a recomendação com vitamina D se não houver défice. Redução de mialgias pode ser efeito placebo.	2
Skarlovnik (2014) ²⁹ ECA	Variável avaliada: Sintomas musculares com a toma de coenzima Q10 50mg duas vezes por dia vs. placebo População estudada: Doentes intolerantes à estatina (n=50) Resultados: Redução dos sintomas musculares e diminuição da interferência da dor muscular com as atividades do dia-a-dia com a toma de coenzima Q10.	2

NOC – Norma de Orientação Clínica; RS – revisão sistemática; ECA – Ensaio Clínico Aleatorizado; FR – força de recomendação; NE – nível de evidência.

Comentário 4:

É importante, quando possível, incluir o tamanho da amostra (n) dos estudos.

Resposta:

Foi incluído o (n) nos seguintes estudos: Tabela 1, Keating (2013) “10 estudos (n=575)”;

Tabela 2, Keating (2013) “10 estudos (n=575)”, Gudzone (2014) “36 ECA (n> 10.000)”;

Tabela 3, Marcoff (2007) “22 estudos (n=1754): 10 ECA, 12 estudos observacionais”, Skarlovnik (2014) “(n=50)”.

Comentário 5:

Não encontro no texto as referências 43 a 47.

Resposta:

A referência 43 foi substituída e citada no texto. As referências 44 a 47 foram eliminadas, por não constarem no texto ou tabelas.

Revisor B

Estrutura do manuscrito

Comentário:

Identifica áreas que necessitam mais estudos? NÃO

Resposta:

Página 9-10, conclusão: “Subsiste a necessidade de mais estudos de boa qualidade, metodologia homogênea e consistente, amostras com dimensão relevante e com maior tempo de follow-up que suportem a evidência de melhoria de outcomes orientados para o doente, nomeadamente a redução do risco cardiovascular, dos fármacos alternativos às estatinas como a ezetimiba, principalmente em monoterapia. Assim, estudos futuros devem avaliar outcomes clínicos a longo prazo e efeitos adversos em doentes intolerantes às estatinas, podendo fornecer informação importante que auxilie a formulação de recomendações para a prática clínica.”

Comentário:

Identifica a fonte de financiamento? NÃO

Resposta:

Página 10, agradecimentos, “Não foi solicitada qualquer fonte de financiamento.”

Comentário:

Identifica conflitos de interesse? NÃO

Resposta:

Página 10, agradecimentos, “Os autores declaram não ter conflitos de interesse.”

Comentários ao manuscrito

Comentário 1:

Resumo

“nas principais bases de dados internacionais, tendo sido considerados os artigos publicados nos últimos 10 anos, e ainda de ensaios originais na base de dados Pubmed publicados nos últimos 3 anos.”

Comentário do revisor: 3 deve ser escrito por extenso, pois números inferiores a dez deverão aparecer por extenso, desde que não sejam resultados.

Resposta:

“nas principais bases de dados internacionais, tendo sido considerados os artigos publicados nos últimos 10 anos, e ainda de ensaios originais na base de dados Pubmed publicados nos últimos três anos.”

Comentário 2:

Resumo

“Incluimos 8 normas de orientação clínica, 6 revisões sistemáticas e 1 artigo original.

Comentário do revisor: “Incluimos oito normas de orientação clínica, seis revisões sistemáticas e um artigo original.”

Resposta:

“Incluimos oito normas de orientação clínica, seis revisões sistemáticas e um artigo original.”

Comentário 3:

Resumo

“As estratégias variam conforme a gravidade dos sintomas de intolerância e incluem a abordagem da intolerância mantendo a terapêutica com estatina (redução da dose, introdução de uma estatina de igual ou menor intensidade ou toma em dias alternados), a terapêutica com outros fármacos hipolipemiantes”

Comentário do revisor: Penso que ficaria mais claro: “A abordagem ao doente intolerante às estatinas varia conforme a gravidade dos sintomas e inclui a manutenção da terapêutica com estatina...”

Resposta:

“A abordagem ao doente intolerante às estatinas varia conforme a gravidade dos sintomas e inclui a manutenção da terapêutica com estatina (redução da dose, introdução de uma estatina de igual ou menor intensidade ou toma em dias alternados), a terapêutica com outros fármacos hipolipemiantes...”

Comentário 4:

Resumo

“com vitamina D, para melhorar a adesão ao tratamento com Estatinas, está desaconselhada.”

Comentário do revisor: Substituir Estatinas por estatinas

Resposta:

A suplementação com coenzima Q10 ou com vitamina D, para melhorar a adesão ao tratamento com estatinas, está desaconselhada.

Comentário 5:

Abstract

Comentário do revisor: Corrigir novamente os números que deverão aparecer por extenso já explanados no resumo.

1. “The strategies proposed by the different studies vary according to the severity of symptoms of intolerance including the intolerance approach preserving the statin therapy (dose reduction)”

Comentário do revisor: Assim fica mais claro:” The strategies proposed by the different studies vary according to the severity of symptoms of intolerance including maintenance of the statin therapy (dose reduction)”

Resposta:

“We included eight guidelines, six systematic reviews and one original article.”

“The strategies proposed by the different studies vary according to the severity of symptoms of intolerance including maintenance of the statin therapy (dose reduction,”

Comentário 6:

Materiais e Métodos

“Como termos de pesquisa utilizámos o termo “statin”, uma vez que o termo Mesh correspondente”

Comentário do revisor: Assim ficaria mais claro:” Utilizámos os termos de pesquisa “statin”, uma vez que...

Resposta:

“Utilizámos os termos de pesquisa “statin”, uma vez que o termo Mesh...”

Comentário 7:

Materiais e Métodos

A inclusão e a classificação dos artigos segundo a taxonomia SORT foi realizada pelos três autores revisores de forma independente e determinada através de acordo unânime entre os mesmos.

Comentário do revisor: Erro de concordância sujeito/verbo: “A inclusão e a classificação dos artigos segundo a taxonomia SORT foram realizadas pelos três autores”

Resposta:

“A inclusão e a classificação dos artigos segundo a taxonomia SORT foram realizadas pelos três autores revisores de forma independente e determinada através de acordo unânime entre os mesmos.”

Comentário 8:

Resultados

“São várias as abordagens à intolerância às estatinas recomendadas pelas normas de orientação clínica ou alvo de revisões sistemáticas que sugerem a manutenção da terapêutica com estatina numa dose e esquema de toma individualizados para cada doente. As principais...”

Comentário do revisor: Assim fica mais conciso: “estatina numa dose e esquema posológico individualizado. As principais...”

Resposta:

“que sugerem a manutenção da terapêutica com estatina numa dose e esquema posológico individualizado.”

Comentário 9:

Resultados

Por outro lado, o *Canadian Working Group* sugere que parece haver segurança e eficácia das bebidas nutracêuticas que contêm niacina, fitosteróis, L-carnitina, vitamina C, Co-enzima Q-10 e levedura vermelha do arroz.

Comentário do revisor: Considero que esta frase ficaria mais enquadrada no tópico: *Suplementação para melhorar a adesão ao tratamento com Estatinas*

Resposta:

Suplementação para melhorar a adesão ao tratamento com Estatinas

“Apesar de estas revisões apontarem para a não recomendação da suplementação com coenzima Q10, um ensaio clínico mais recente concluiu que esta suplementação reduz os sintomas musculares secundários a terapêutica com estatina e diminui a interferência da dor muscular com as atividades do dia-a-dia.²⁹ Por outro lado, o *Canadian Working Group* sugere que parece haver segurança e eficácia das bebidas nutracêuticas que contêm niacina, fitosteróis, L-carnitina, vitamina C, Co-enzima Q-10 e levedura vermelha do arroz.¹⁶

Nesta secção, as principais conclusões encontram-se resumidas na Tabela 3.”

Comentário 10:

Suplementação para melhorar a adesão ao tratamento com estatinas

Nesta secção, as principais conclusões encontram-se resumidas na Tabela 3. A suplementação

Comentário do revisor: Sugiro que esta referência à tabela passe para o final do texto: “.. secundários a terapêutica com estatina e diminui a interferência da dor muscular com as atividades do dia-a-dia. As principais conclusões sobre esta abordagem encontram-se resumidas na Tabela 3.”

Resposta:

“...um ensaio clínico mais recente concluiu que esta suplementação reduz os sintomas musculares secundários a terapêutica com estatina e diminui a interferência da dor muscular com as atividades do dia-a-dia.²⁹ Nesta secção, as principais conclusões encontram-se resumidas na Tabela 3.”

Comentário 11:

Discussão

“A maior parte das *guidelines* internacionais sugere que a terapêutica da dislipidemia deve, sempre que possível, ser realizada com estatina, em dose e esquemas de toma tolerados pelo doente, ainda que este tenha sido previamente intolerante à **terapêutica com este grupo de fármacos** e que não sejam atingidos os valores-alvo de LDL recomendados.”

Comentário do revisor: Assim fica mais claro: “A maior parte das *guidelines* internacionais sugere que a terapêutica da dislipidemia deve, sempre que possível, ser realizada com estatina, em dose e esquemas de toma tolerados pelo doente, ainda que este tenha sido previamente intolerante à **estatina** e que não sejam atingidos os valores-alvo de LDL recomendados”

Resposta:

“A maior parte das *guidelines* internacionais sugere que a terapêutica da dislipidemia deve, sempre que possível, ser realizada com estatina, em dose e esquemas de toma tolerados pelo doente, ainda que este tenha sido previamente intolerante à estatina e que não sejam atingidos os valores-alvo de LDL recomendados.”

Comentário 12:

Discussão

“Na prática clínica, até cerca de 10% dos doentes sob terapêutica com estatina referem sintomas musculares, embora efeitos secundários graves sejam raros.⁹”

Comentário do revisor: Assim fica mais claro e em concordância com os dados previamente apresentados: “Na prática clínica, cerca de 10 a 15% dos doentes sob terapêutica com estatina referem sintomas musculares, embora os efeitos secundários graves sejam raros”

Resposta:

“Na prática clínica, cerca de 10 a 15% dos doentes sob terapêutica com estatina referem sintomas musculares, embora efeitos secundários graves sejam raros.”

Comentário 13:

Discussão

Como estratégias iniciais de abordagem aos doentes intolerantes a estatina, apresentando sintomas musculares ligeiros e sem elevações da CK superiores a 10 vezes o limite superior do normal”

Comentário do revisor: Assim fica mais conciso: “Como estratégias iniciais de abordagem aos doentes intolerantes à estatina, apresentando sintomas musculares ligeiros e com elevação da CK inferior a 10 vezes o limite”

Resposta:

“Como estratégias iniciais de abordagem aos doentes intolerantes à estatina, apresentando sintomas musculares ligeiros e com elevação da CK inferior a 10 vezes o limite superior do normal,”

Comentário 14:

Discussão

“A escolha da atorvastatina e da rosuvastatina como estatinas preferenciais a utilizar nestes esquemas

Comentário do revisor: Assim fica mais conciso: “A escolha da atorvastatina e da rosuvastatina como estatinas preferenciais nestes esquemas de toma não diária”

Resposta:

“A escolha da atorvastatina e da rosuvastatina como estatinas preferenciais nestes esquemas de toma não diária prende-se com o facto de serem as estatinas com maior tempo de semivida”

Comentário 15:

Discussão

“Numa perspetiva futura, há novos fármacos a ser desenvolvidos e aprovados, os quais ainda não estão disponíveis em Portugal, nomeadamente os anticorpos monoclonais inibidores da pro-proteína convertase subtilisina/kexin (PCSK9) denominados evolocumab e alirocumab.

Comentário do revisor: Sugere-se a reformulação deste parágrafo, tendo em conta que estes fármacos já estão disponíveis em Portugal (pelo menos o evolocumab - Repatha® da Amgen) mediante pedido de autorização especial). Atendendo a que os inibidores PCSK9 já são recomendados nas *guidelines* europeias (ESC) como alternativa à estatina nos doentes intolerantes, este tópico deverá ser aprofundado.

Resposta:

“Existem atualmente novos fármacos a serem considerados como alternativa às estatinas, aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e a *Food and Drug Administration* (FDA), nomeadamente os anticorpos monoclonais inibidores da pro-proteína convertase subtilisina/kexin (PCSK9), denominados evolocumab e alirocumab. Possuem como alvo a proteína PCSK9, envolvida no controlo da concentração plasmática de LDL, promovendo a redução dos níveis de LDL circulante em cerca de 60%, independente da presença de tratamento hipolipemiante. Dados preliminares de estudos de fase 3 sugerem uma redução de eventos cardiovasculares proporcional à redução de LDL alcançada. São candidatos ao uso destes anticorpos monoclonais os doentes com risco cardiovascular muito elevado, doentes com hipercolesterolemia familiar e doentes intolerantes às estatinas, que mantêm níveis persistentemente elevados de LDL, apesar da dose máxima tolerável da terapêutica de primeira e segunda linha e/ou em aférese. Estes fármacos, administrados por via subcutânea, constituem assim uma alternativa à terapêutica com estatina nos doentes intolerantes.^{2,41-42} No entanto, dada a sua via de administração, encontram-se reservados preferencialmente para os cuidados de saúde hospitalares. Em Portugal, o evolocumab encontra-se disponível, mediante Autorização de Utilização Excecional (QUE) desde 2016.⁴³”

Comentário 16:

Discussão

No que diz respeito à prescrição de suplementos para melhorar a adesão à terapêutica com estatina, pela evidência dos estudos disponíveis, parece ainda ser prematuro recomendar a suplementação com Coenzima Q10 ou com vitamina

Comentário do revisor: “parece ainda ser prematuro”- induz o leitor a pensar que em breve poderá ser recomendado, é mesmo esta a mensagem que os autores pretendem transmitir?

Resposta:

“No que diz respeito à prescrição de suplementos para melhorar a adesão à terapêutica com estatina, a evidência dos estudos disponíveis não permite recomendar a suplementação com coenzima Q10 ou com vitamina D aos doentes com sintomas musculares induzidos pela estatina. Os estudos até agora realizados apontam para um efeito na redução desta sintomatologia semelhante ao placebo.”

Comentário 17:

Conclusão

Perante a recorrência dos sintomas adversos com diferentes estatinas em diferentes doses deve introduzida terapêutica hipolipemiante

Comentário do revisor: deve ser introduzida

Resposta:

“Perante a recorrência dos sintomas adversos com diferentes estatinas em diferentes doses deve ser introduzida terapêutica hipolipemiante alternativa,”

Comentário:

Realçou-se a vermelho, palavras que sugiro que sejam removidas.

Tabela 1.

Referência/ Tipo de Estudo	Recomendações ou Resultados	FR ou NE
Scottish Intercollegiate Guidelines Network NHS, 2007 ¹² NOC	Nos doentes com sintomas ligeiros de intolerância às estatinas pode ser tentada a utilização de (pode ser utilizada) uma estatina diferente e/ou reduzida a dose da estatina, após discussão acerca dos riscos associados, com o doente. Nos doentes com sintomas graves a terapêutica com estatina deve ser descontinuada. Uma vez que os doentes se encontrem Quando assintomáticos, a mesma estatina ou uma diferente na mesma dose ou em dose inferior pode ser reintroduzida de forma a testar a reprodutibilidade dos sintomas. Nos doentes que desenvolvem sintomas musculares ou estando assintomáticos, têm uma elevação da CK inferior a 10 vezes o limite superior do normal, a terapêutica com estatina pode ser continuada na mesma dose ou em dose inferior e os sintomas podem ser marcador clínicos para a continuação ou suspensão da terapêutica.	B
National Guideline Clearinghouse, 2013 ¹⁵	Se durante a toma de estatina surgirem sintomas musculares ligeiros a moderados: - Deve ser suspensa a estatina até os sintomas serem avaliados	B

NOC	- Se os sintomas musculares resolverem e se não existir qualquer contraindicação, deve ser reintroduzida a mesma estatina em dose igual ou inferior de forma a estabelecer a relação entre os sintomas e a toma da estatina. - Se existir uma relação causal a estatina original deve ser descontinuada. Uma vez que Quando os sintomas musculares resolverem deve ser introduzida uma estatina diferente em dose baixa. - Assim que uma dose de estatina for tolerada, esta deve ser aumentada até à dose máxima tolerada pelo doente. - Se após 2 dois meses sem tratamento com estatina os sintomas musculares ou os valores de CK não tiverem normalizado completamente devem ser consideradas outras causas para os sintomas. - Se os sintomas musculares tiverem origem numa outra patologia a estatina deve ser retomada na dose prévia.	
-----	---	--

Canadian Working Group Consensus Update, 2013 ¹⁶ NOC	Se a reintrodução da mesma estatina não for tolerada pelo doente, deve ser usada uma dose inferior, uma estatina diferente ou toma em dias alternados. A maior parte dos doentes com intolerância prévia a estatina consegue tolerar uma outra estatina. A miopatia pode ter outras causas ou pode ser específica de uma determinada estatina em vez de ser um efeito de classe. A evidência da eficácia hipolipemiante da toma não diária de estatinas de elevada potência continua a emergir. A toma intermitente pode ser uma estratégia terapêutica em alguns doentes e pode resultar na diminuição dos níveis de LDL e no atingimento dos seus valores-alvo.	B
Jacobson (2008) ¹⁷ RS	Variável avaliada: Aparecimento de sinais e sintomas musculares (elevação da CK, mialgia, miosite e rabdomiólise) com a toma de diferentes estatinas (pravastatina, atorvastatina, sinvastatina, lovastatina, fluvastatina). População estudada: Doentes sob terapêutica com estatina Resultados: Em caso de intolerância às estatinas, manifestada por sintomas musculares toleráveis, ou em doentes assintomáticos com níveis de CK inferior a 10 vezes o limite superior do normal, a terapêutica pode ser continuada com a mesma estatina na dose inicialmente utilizada ou em dose inferior, sendo a ocorrência de sintomas musculares utilizada como guia clínico para manutenção, redução ou suspensão do fármaco. Ainda que, na presença de sintomas musculares graves a terapêutica com a estatina tenha de ser suspensa por um período temporariamente , em caso de resolução dos sintomas esta pode ser reiniciada para verificar se há de facto uma relação de causalidade entre a toma de estatina e os sintomas prévios . Uma alternativa para os doentes que apresentam sintomas musculares induzidos pela toma de estatina é a terapêutica com fluvastatina 80mg/dia na formulação de libertação prolongada. Se o doente não tolerar esta opção, pode ser considerada a introdução de uma dose reduzida de rosuvastatina (5-10 mg/dia) diária, em dias alternados ou semanalmente, conforme tolerância do doente e efeitos adversos.	2
Keating (2013) ¹⁹ RS	Variável avaliada: Tolerância a reintrodução de estatina em tomas não diárias População estudada: Doentes previamente intolerantes a estatina Resultados: Cerca de 70% dos doentes foram capazes de tolerar a toma de estatina de forma intermitente, sem recorrência dos efeitos adversos sentido previamente . Parece razoável a diminuição dos níveis de LDL com esquemas de estatinas de toma não diária, com benefício clínico global. Baseado nesta hipótese, é recomendada Recomenda-se uma estratégia inicial com esquema semanal ou bissemanal com atorvastatina ou rosuvastatina em doentes com miopatia previamente induzida por estatina seguindo-se titulação para dias alternados ou três vezes por semana conforme tolerância do doente.	2

Tabela 4 - Normas de Orientação Clínica e Revisões Sistemáticas que recomendam utilização de fármacos hipolipemiantes em alternativa ou em associação à estatina

Referência/ Tipo de Estudo	Recomendações ou Resultados	FR ou NE
-------------------------------	--------------------------------	-------------

Scottish Intercollegiate Guidelines Network NHS, 2007 ¹² NOC	A recorrência dos sintomas com múltiplas estatinas e doses diferentes requer a introdução de outros agentes terapêuticos hipolipemiantes.	B
--	---	---

NICE, 2014 ¹⁴ NOC	Não foi encontrado benefício claro para recomendar qualquer outro agente hipolipemiante como alternativa à estatina. Nos doentes com elevado risco cardiovascular que já tiveram um evento cardiovascular que são intolerantes à estatina devem ser referenciados para consulta de Endocrinologia. Pode não haver nestes casos terapêutica farmacológica possível nestes casos.	B
---------------------------------	--	---

National Guideline Clearinghouse, 2016 ²⁴ NOC	Ezetimiba em associação de estatina e ezetimiba como tratamento inicial é recomendado em adultos com hipercolesterolemia que iniciaram estatina quando os valores de colesterol total ou colesterol LDL não se encontram nos valores-alvo recomendados quer após a otimização da terapêutica com estatina como na presença de intolerância à dose de estatina necessária para o controlo da dislipidemia.	A
European Heart Journal, Joint ESC Guidelines, 2016 ²⁰ NOC	Como alternativa ao tratamento com estatina, os inibidores seletivos da absorção de colesterol (ex.: ezetimiba) não são por norma usados em monoterapia para diminuir a concentração de LDL a menos que os doentes sejam intolerantes a estatina. <u>Comentário do revisor: Sugere-se introduzir uma referência aos anticorpos anti-PCSK9, tal como consta nestas guidelines.</u>	B
Gudzune (2014) ²⁵ RS	Variável avaliada: Efeitos adversos adesão da estatina em monoterapia vs. da associação estatina com outro agente hipolipemiante População estudada: Doentes com dislipidemia Resultados: A associação de estatina de baixa potência com sequestrante de ácido biliar e ezetimiba pode ser uma alternativa a monoterapia com estatina potente entre os doentes intolerantes à estatina ou que não atingem os níveis alvo de LDL. No entanto, apesar de serem atingidos os níveis-alvo de LDL, não há benefício clínico comprovado na redução do risco cardiovascular com a associação.	2

Marcoff (2007) ²⁷ RS	Variável avaliada: Níveis de Coenzima Q10 em doentes tratados com estatina População estudada: Doentes com dislipidemia Resultados: A suplementação pode aumentar os níveis de Coenzima Q10 mas se este facto alivia os sintomas miopáticos não é claro (sugiro reformular: mas não é claro se este aumento alivia os sintomas miopáticos). Não há evidência suficiente que relacione a deficiência de coenzima Q10 como causa de miopatia associada a estatina. A evidência existente até à data é que a depleção de coenzima Q10 não causa miopatia induzida por estatina e que a sua suplementação não resolve os sintomas de miopatia. Apesar deste facto não há riscos conhecidos associados à suplementação com coenzima Q10. (Sugiro eliminar este ponto) Apesar de não haver evidência definitiva da sua eficácia a suplementação de 1200mg de coenzima Q10 por dia pode ser sugerida nos doentes que necessitam de tratamento com estatina que desenvolvem mialgia e que não podem atingir os valores-alvo com outros agentes hipolipemiantes. Alguns doentes podem responder nem que seja apenas por efeito placebo.	2
------------------------------------	--	---

Gupta (2011) ²⁸ RS	Variável avaliada: Relação entre deficiência de vitamina D e toma de estatinas População estudada: Doentes com miopatia induzida por estatina	2
----------------------------------	--	---

	Resultados: É presentemente prematuro recomendar a suplementação com vitamina D como tratamento para os sintomas musculares associados a toma de à estatina na ausência de níveis baixos de vitamina D, apesar de tal suplementação poder ser tentado em doentes com deficiência ou níveis reduzidos de vitamina D. Comentário do revisor: E nos doentes sem défice de vitamina D pode usar-se? Não ficou claro Apesar de a suplementação com vitamina D reduzir os sintomas miálgicos em alguns doentes tratados com estatina não pode ser excluído efeito placebo.	
Skarlovnik (2014) ²⁹ ECR	Variável avaliada: Sintomas musculares com toma de coenzima Q10 50mg duas vezes por dia vs. placebo População estudada e número de doentes: Doentes intolerantes a estatina, 50 Resultados: A suplementação com coenzima Q10 (50 mg duas tomas por dia) reduz os sintomas musculares e diminuem (diminui) a interferência da dor muscular com as atividades do dia-a-dia.	2
Skarlovnik (2014) ²⁹ ECR	Variável avaliada: Sintomas musculares com toma de coenzima Q10 50mg duas vezes por dia vs. placebo População estudada e número de doentes: Doentes intolerantes a estatina 50 Resultados: A suplementação com coenzima Q10 (50 mg duas tomas por dia) reduz os sintomas musculares e diminuem (diminui) a interferência da dor muscular com as atividades do dia-a-dia.	2

Resposta:

Tabela 5 - Normas de Orientação Clínica e Revisões Sistemáticas que recomendam abordagem com manutenção da estatina

Referência/ Tipo de Estudo	Recomendações ou Resultados	FR ou NE
Scottish Intercollegiate Guidelines Network NHS, 2007 ¹² NOC	Nos doentes com sintomas ligeiros, pode utilizar-se uma estatina diferente e/ou reduzir a dose. Com sintomas graves, a estatina deve ser descontinuada. Quando assintomáticos, pode reintroduzir-se a mesma estatina ou uma diferente em dose igual ou inferior, testando a reprodutibilidade dos sintomas. Se a elevação da CK for inferior a 10 vezes o limite superior do normal, a estatina pode ser continuada em dose igual ou inferior e os sintomas podem ser marcadores clínicos para a continuação ou suspensão da estatina.	B
National Guideline Clearinghouse, 2013 ¹⁵ NOC	Se surgirem sintomas musculares ligeiros a moderados: - A estatina deve ser suspensa até os sintomas serem avaliados - Se os sintomas resolverem e não existir contra-indicação, deve ser reintroduzida a mesma estatina em dose igual ou inferior, de forma a estabelecer relação causal. - Se existir relação causal, a estatina original deve ser descontinuada. Quando os sintomas resolverem, deve introduzir-se uma estatina diferente em dose baixa. - Assim que uma dose for tolerada, deve-se aumentar até à dose máxima tolerada. - Se após dois meses sem estatina os sintomas ou os valores de CK não tiverem normalizado completamente, devem ser consideradas outras causas. - Se os sintomas se deverem a outra patologia, retomar a estatina na dose prévia.	B
Canadian Working Group Consensus Update, 2013 ¹⁶ NOC	Se a reintrodução da mesma estatina não for tolerada, deve ser usada uma dose inferior, uma estatina diferente ou toma em dias alternados.	B

Jacobson (2008) ¹⁷ RS	Variável avaliada: Aparecimento de sinais e sintomas musculares com a toma de diferentes estatinas (pravastatina, atorvastatina, sinvastatina, lovastatina, fluvastatina). População estudada: Doentes sob terapêutica com estatina Resultados: Se sintomas toleráveis ou níveis de CK inferiores a 10 vezes o limite superior do normal, pode ser mantida a estatina em dose igual ou inferior, sendo os sintomas um guia para a sua manutenção, redução ou suspensão. Se sintomas graves, a estatina deve ser suspensa temporariamente, e se houver resolução dos sintomas, pode ser reiniciada para verificar relação de causalidade. Uma alternativa é a fluvastatina 80mg/dia de libertação prolongada. Se não for tolerada, pode ser considerada uma dose reduzida de rosuvastatina (5-10mg/dia) diária, em dias alternados ou semanal, conforme tolerância e efeitos adversos.	2
Keating (2013) ¹⁹ RS	Variável avaliada: Tolerância à reintrodução de estatina em tomas não diárias População estudada: Doentes intolerantes à estatina. 10 estudos (n=575) Resultados: Cerca de 70% dos doentes toleraram estatina em toma intermitente, sem recorrência dos efeitos adversos. Parece razoável a diminuição dos níveis de LDL com toma não diária, com benefício clínico global. Recomenda-se atorvastatina ou rosuvastatina semanal ou bissemanal, seguindo-se titulação para dias alternados ou três vezes por semana conforme tolerância.	2

NOC – Norma de Orientação Clínica; RS – revisão sistemática; FR – força de recomendação; NE – nível de evidência.

Tabela 6 - Normas de Orientação Clínica e Revisões Sistemáticas que recomendam utilização de fármacos hipolipemiantes em alternativa ou em associação à estatina

Referência/ Tipo de Estudo	Recomendações ou Resultados	FR ou NE
Scottish Intercollegiate Guidelines Network NHS, 2007 ¹² NOC	A recorrência dos sintomas com múltiplas estatinas e doses diferentes requer a introdução de outros agentes hipolipemiantes.	B
NICE, 2014 ¹⁴ NOC	Não há benefício claro em recomendar outro agente hipolipemiante como alternativa à estatina. Doentes com elevado risco cardiovascular que já tiveram um evento cardiovascular devem ser referenciados à Endocrinologia.	B
National Guideline Clearinghouse, 2016 ²⁴ NOC	A associação de estatina e ezetimiba é recomendada quando não se atingiram os valores-alvo de colesterol total ou LDL.	A
European Heart Journal, Joint ESC Guidelines, 2016 ²⁰ NOC	Os inibidores seletivos da absorção de colesterol (ex.: ezetimiba) não são usados em monoterapia a menos que haja intolerância à estatina. Os inibidores da PCSK9 diminuem o LDL, quer em monoterapia quer em associação com a dose máxima de estatina.	B
Gudzune (2014) ²⁵ RS	Variável avaliada: Efeitos adversos da estatina em monoterapia vs. associação de estatina com outro agente hipolipemiante População estudada: Doentes com dislipidemia. 36 ECA (n> 10.000) Resultados: A associação de estatina de baixa potência com sequestrante de ácido biliar e ezetimiba pode ser alternativa a monoterapia com estatina potente. Apesar de atingidos os níveis-alvo de LDL, não há benefício clínico comprovado na redução do risco cardiovascular.	2

NOC – Norma de Orientação Clínica; RS – revisão sistemática; ECA – Ensaio Clínico Aleatorizado; FR – força de recomendação; NE – nível de evidência.

Tabela 7 - Normas de Orientação Clínica, Revisões Sistemáticas e Ensaio Clínico que recomendam suplementos para melhorar a adesão ao tratamento com Estatinas

Referência/ Tipo de Estudo	Recomendações ou Resultados	FR ou NE
Marcoff (2007) ²⁷ RS	Variável avaliada: Níveis de coenzima Q10 em doentes tratados com estatina População estudada: Doentes com dislipidemia. 22 estudos (n=1754): 10 ECA, 12 estudos observacionais Resultados: Sem evidência de que o déficit de coenzima Q10 cause miopatia. A suplementação pode aumentar os níveis de coenzima Q10, mas melhoria dos sintomas pode ser efeito placebo.	2
Gupta (2011) ²⁸ RS	Variável avaliada: Relação entre deficiência de vitamina D e toma de estatinas População estudada: Doentes com miopatia induzida por estatina Resultados: Sem evidência para a recomendação com vitamina D se não houver déficit. Redução de mialgias pode ser efeito placebo.	2
Skarlovnik (2014) ²⁹ ECA	Variável avaliada: Sintomas musculares com a toma de coenzima Q10 50mg duas vezes por dia vs. placebo População estudada: Doentes intolerantes à estatina (n=50) Resultados: Redução dos sintomas musculares e diminuição da interferência da dor muscular com as atividades do dia-a-dia com a toma de coenzima Q10.	2

NOC – Norma de Orientação Clínica; RS – revisão sistemática; ECA – Ensaio Clínico Aleatorizado; FR – força de recomendação; NE – nível de evidência.