



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MARINA PONTO SANTOS

***PAPEL DAS ESTATINAS NA PREVENÇÃO
PRIMÁRIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES
NO IDOSO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO**

FEVEREIRO 2015

Ao meu tutor, Prof. Doutor Manuel Teixeira Marques Veríssimo, pela sua amabilidade e prontidão em dar conselhos, o meu muito obrigada.

Aos meus pais e à minha irmã, pelo apoio, incentivo e carinho indispensável e por tudo o que representam para mim.

À minha família pela disponibilidade e por acreditarem sempre em mim.

Ao Axel, pela paciência, conselhos e pelo apoio insubstituível.

ÍNDICE

RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS	5
INTRODUÇÃO.....	6
MATERIAL E MÉTODOS.....	7
EPIDEMIOLOGIA.....	7
AVALIAÇÃO E ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR.....	10
DIRETRIZES ATUAIS SOBRE O USO DAS ESTATINAS	16
EVIDÊNCIA DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA DAS ESTATINAS	23
EFEITOS PLEIOTRÓPICOS BENÉFICOS DAS ESTATINAS	25
EFEITOS ADVERSOS DAS ESTATINAS.....	27
FARMACOCINÉTICA DAS ESTATINAS E SUAS INTERAÇÕES.....	31
CONCLUSÕES.....	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

Papel das estatinas na prevenção primária das doenças cardiovasculares no idoso

Uma revisão da Literatura

Resumo

O benefício de um tratamento farmacológico hipolipemiante nos indivíduos com doença cardiovascular conhecida está comprovado. Com base nas diretrizes atuais, as estatinas são consideradas como o tratamento de primeira linha em caso de doença cardiovascular conhecida. Vários estudos demonstraram a sua eficácia na redução da mortalidade associada a doença cardiovascular mas o seu uso como tratamento preventivo ainda suscita algumas dúvidas. As pessoas idosas apresentam uma prevalência elevada de doença cardiovascular subclínica e são por isso muitas vezes mal avaliadas e conseqüentemente subtratadas. Além disso, o primeiro evento cardiovascular é mais frequentemente mortal nas pessoas idosas devido à grande morbidade associada à idade. A prevenção primária nessa faixa etária é por isso primordial. Contudo, a eficácia das estatinas na redução dos eventos cardiovasculares nos indivíduos sem doença cardiovascular conhecida mesmo em indivíduos de alto risco não está bem estabelecida. É preciso ter em conta que os idosos também são mais sujeitos a efeitos adversos e interações medicamentosas e é por isso necessário avaliar o risco benefício dum tratamento preventivo. Existe um número considerável de estudos cujos dados indicam um benefício do uso de estatinas nos idosos mas são necessários mais estudos clínicos a longo prazo para avaliar o impacto na sobrevida e na qualidade de vida. A decisão de tratar ou não tratar é uma decisão individual e personalizada que deve ser baseada nas comorbidades do paciente, no seu tratamento atual e no seu modo de vida.

Palavras-chave: doenças cardiovasculares, estatinas, idoso, prevenção primária

Abstract

The benefit of a pharmacological lipid-lowering treatment in individuals with known cardiovascular disease is well established. Based on current guidelines, statins are considered the first-line treatment in cases of established cardiovascular disease. Several studies have shown its effectiveness in reducing mortality associated with cardiovascular disease, but its use as a preventive treatment still raises some doubts. The elderly have a high prevalence of subclinical cardiovascular disease and are therefore often unrecognized and undertreated. Also, the first cardiovascular event is more often fatal in the elderly due to the high morbidity associated with age. Therefore, primary prevention in this age group is primordial. However, the efficacy of the statins in the reduction of cardiovascular events in individuals without known cardiovascular disease, even in high-risk individuals, is not well established. We must keep in mind that the elderly are also more susceptible to the adverse effects and drug interactions and is therefore necessary to evaluate the risk/benefit of a preventive treatment. There is a considerable number of studies whose data indicate a benefit of statins in the elderly but we need more long-term clinical studies to assess the impact on survival and quality of life. The decision to treat or not to treat is an individual and personal decision that should be based on comorbidities of patients in your current treatment and their way of life.

Keywords: cardiovascular diseases, statins, elderly, primary prevention

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC-AHA – American College of Cardiology / American Heart Association

APVP – Anos Potenciais de Vida Perdidos

ASSIGN – Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network

CYP3A4 – Citocromo P450 3A4

DALYs – Disability Adjusted Life Years

ESC/EAS – European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society

FDA – Food and Drug Administration

GLUT-4 – Glucose Transporter type 4

HDL – Lipoproteína de alta densidade (do inglês High Density Lipoprotein)

HDL-C – Colesterol da fração HDL

HIV – Human Immunodeficiency Virus

HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

INR – International Normalized Ratio

LDL – Lipoproteína de baixa densidade (do inglês Low Density Lipoprotein)

LDL-C – Colesterol da fração LDL

MMSE – Mini Mental State

MRP2 – Multidrug resistance-associated protein 2

NYHA – New York Heart Association

OATP 1B1 – Polipeptídeo transportador de ânion orgânico 1B1

OMS – Organização Mundial de Saúde

PROCAM – Prospective Cardiovascular Munster Study

SCORE – Systemic Coronary Risk Estimation

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares afetam grande parte da população e a sua prevalência tende a aumentar com a idade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) diferencia o limite de idade que define uma pessoa como sendo idosa conforme o nível socioeconômico da população em causa. Desta forma, a OMS, considera idoso as pessoas com mais de sessenta anos nos países em desenvolvimento e as pessoas com mais de sessenta e cinco anos de idade nos países desenvolvidos. Deste modo, iremos aqui considerar como idosa as pessoas com mais de sessenta e cinco anos de idade. As doenças cardiovasculares afetam de modo significativo as pessoas dessa faixa etária e com o envelhecimento da população a sua prevenção tornou-se um problema de atualidade, sendo alvo de vários estudos clínicos. O benefício do uso das estatinas já está comprovado nas pessoas com doença cardiovascular estabelecida.[1-3] Contudo, o primeiro evento cardiovascular é frequentemente fatal ou comporta grande morbidade para os pacientes. Por isso, a prevenção primária é primordial e, sendo as estatinas um fármaco amplamente usado pela população em geral, e principalmente pelos idosos, tornou-se o alvo de estudos que tentam comprovar o seu benefício antes do aparecimento de doença cardiovascular. O objetivo desta revisão será então de reunir dados recentes com resultados significativos que demonstram o benefício das estatinas numa prevenção primária das doenças cardiovasculares.

MATERIAL E MÉTODOS

Tendo em conta o objetivo do estudo a colheita de informações foi realizada através do banco de dados da interface de pesquisa PubMed da Medline. Para uma primeira abordagem, a pesquisa foi realizada em inglês com as palavras-chave seguintes “statins”, “primary prevention”, “cardiovascular disease” e “elderly” tendo sido seleccionados os artigos em inglês mais relevantes e mais recentes (2013 e 2014). Depois duma primeira leitura desses vários artigos, uma segunda pesquisa foi realizada com o intuito de obter mais informações relativamente à epidemiologia da doença cardiovascular, os efeitos adversos das estatinas e suas interações farmacocinéticas mais frequentes no idoso. Deste modo, as palavras-chave usadas foram, num primeiro tempo, “cardiovascular disease”, “epidemiology” e “elderly” e num segundo tempo “statins”, “adverse effects”, “pharmacokinetics” e “interaction”. O objetivo era recolher artigos que permitissem primeiro uma abordagem de forma holística para depois realizar uma abordagem mais temática. Os artigos foram principalmente seleccionados pela sua relevância e sua atualidade.

EPIDEMIOLOGIA

Ao longo das últimas três décadas foi possível observar-se uma diminuição de cerca de 50% da taxa de mortalidade por doença cardiovascular. No entanto, as doenças cardiovasculares mantêm-se no topo da lista das causas de morte na população em geral sendo responsáveis por cerca de 42% da mortalidade nos homens e 52% da mortalidade nas mulheres.[4, 5] As principais formas de doença cardiovascular são a doença arterial coronária e o acidente vascular cerebral, sendo responsáveis, respetivamente, por 1,8 e 1,1 milhões de mortes na Europa a cada ano.[5] As taxas de mortalidade por doença coronária são geralmente mais elevadas na Europa central e na Europa de leste do que na Europa ocidental e na Europa do norte e sul. O mesmo acontece com as taxas de mortalidade por acidente vascular cerebral. Por outro lado, os países

da Europa ocidental geralmente têm taxas de mortalidade por doença coronária mais elevadas do que os países do sul da Europa. Por exemplo, a taxa de mortalidade de homens e mulheres com idade inferior a 65 anos que vivem na Irlanda é quase duas vezes maior do que na Itália.

Quase todos os países europeus registaram diminuições substanciais nas taxas de mortalidade por doença coronária e acidente vascular cerebral durante os últimos dez anos. As doenças cardiovasculares afetam predominantemente pessoas com mais de 65 anos de idade sendo que mais de 80% das mortes por doença coronária têm ocorrido em indivíduos pertencentes a esta faixa etária.[1] O indicador Anos Potenciais de Vida Perdidos (APVP) representa o número de anos teoricamente perdidos quando a morte se dá numa idade inferior à idade abaixo da qual se considera morte prematura, geralmente os setenta anos. O cálculo do APVP consiste então em subtrair da idade limite (setenta anos) a idade em que a morte ocorreu. As doenças cardiovasculares parecem contribuir de modo significativo no acréscimo de anos potenciais de vida perdidos na Europa. Entre os homens, a doença cardiovascular é responsável por cerca de 12% de todos os APVP em Portugal, França e Israel e por 25% ou mais de todos os APVP na Estónia, Hungria e Rússia.[5] Além de ser uma causa importante de morte na Europa, as doenças cardiovasculares também afetam de modo significativo a morbidade. O indicador de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs do inglês *Disability Adjusted Life Years*) tem sido usado para avaliar a morbidade. Este indicador permite medir simultaneamente o impacto da mortalidade e o impacto da morbidade na qualidade de vida das pessoas somando o número total de anos de vida perdidos por morte prematura e o número de anos de vida saudável perdidos devido a deficiência. Nos países desenvolvidos da Europa, as doenças cardiovasculares aparecem como sendo a segunda maior causa de DALYs perdidos a seguir aos transtornos neuropsiquiátricos, representando cerca de 17% de todos os DALYs perdidos. Nos países em desenvolvimento, as doenças cardiovasculares ultrapassam os transtornos neuropsiquiátricos tornando-se na principal causa de DALYs perdidos.[5]

Por outro lado, vários fatores de risco cardiovasculares modificáveis ainda são muito frequentes na população em geral. O tabagismo continua a ser o principal fator de risco modificável de doença cardiovascular. Ao longo dos últimos 30 anos, a prevalência do tabagismo entre os homens caiu em quase todos os países europeus para os quais existem dados disponíveis. A prevalência de tabagismo entre as mulheres também caiu na maioria mas essa diminuição foi menos acentuada do que para os homens. Apesar desse estreitamento da diferença entre taxas de fumadores segundo o gênero nos diferentes países da Europa, o tabagismo continua a ser mais prevalente no sexo masculino sendo que cerca de um terço dos homens são fumadores contra um quarto das mulheres.[5]

Uma pesquisa realizada pela OMS revelou que os níveis séricos elevados de colesterol são um fator de risco para doença cardiovascular muito prevalente na população em geral. Cerca de 8% de todas as doenças nos países desenvolvidos são causadas por níveis aumentados de colesterol no sangue. Nos países desenvolvidos, mais de 60% das doenças arteriais coronárias e cerca de 40% dos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos ocorrem com níveis de colesterol acima do normal.[5] O nível de colesterol sérico pode ser reduzido, por um lado, pela atividade física regular e por mudanças dietéticas, em particular pela diminuição do consumo de gorduras saturadas, e, por outro lado, pelo uso de fármacos hipolipemiantes como as estatinas. Vários estudos demonstraram que os tratamentos farmacológicos das doenças cardiovasculares, incluindo o uso de agentes antiplaquetários, anti-hipertensores, hipolipemiantes e anticoagulantes, têm aumentado em todo o mundo nos últimos vinte anos.[5] A taxa de prescrição das estatinas em particular, aumentou drasticamente sendo que, atualmente, cerca de 200 milhões de pessoas em todo o mundo são tratados com esses fármacos.[6] As doenças cardiovasculares apresentam um custo anual de cerca de 196 bilhões de euros para a Europa. Desse custo total, cerca de 54% são de cuidados de saúde primários, 24% de perdas de produtividade e 22% representam os cuidados informais das doenças cardiovasculares.[5]

AVALIAÇÃO E ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

Método para avaliação do risco

A prevenção primária dirige-se a pessoas que ainda não evidenciam sinais ou sintomas clínicos mas que apresentam um risco de desenvolver doença. O risco de doença cardiovascular aterosclerótica resulta frequentemente da associação e interação de múltiplos fatores de risco.[7] A estratificação desse risco é, portanto, primordial para a correta avaliação desses pacientes e ajudará o profissional de saúde na sua decisão quanto à introdução ou não de um tratamento farmacológico no quadro de uma prevenção primária. Várias escalas estão disponíveis para a estratificação do risco cardiovascular, incluindo Framingham, SCORE (*Systemic Coronary Risk Estimation*), ASSIGN (*Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), Q-Risk, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study), e a da OMS.[8]

As atuais diretrizes europeias sobre a prevenção de doença cardiovascular recomendam o uso do sistema SCORE na prática clínica, porque este se baseia em dados obtidos em grandes coortes da população europeia e tem-se mostrado eficaz na avaliação dos pacientes.[8, 9] O sistema SCORE permite obter uma estimativa do risco de sofrer um primeiro evento aterosclerótico fatal nos próximos 10 anos, incluindo enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, qualquer doença arterial oclusiva ou ainda, morte súbita cardíaca. Essas estimativas baseiam-se em tabelas que diferem segundo as regiões de alto ou baixo risco na Europa. Os países de alto risco são os seguintes: Arménia, Azerbaijão, Bielorrússia, Bulgária, Geórgia, Cazaquistão, Quirguistão, Letónia, Lituânia, Macedónia, Moldávia, Rússia, Ucrânia e Uzbequistão (Figura 1). As regiões de baixo risco são as seguintes: Andorra, Áustria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Islândia, Irlanda, Israel, Itália, Luxemburgo, Malta, Mônaco, Holanda, Noruega, Portugal, San Marino, Eslovênia, Espanha,

Suécia, Suíça e Reino Unido (Figura 2).[7] As razões para escolher preferencialmente um sistema que calcula o risco segundo eventos fatais em vez de incluir o risco de eventos cardiovasculares não fatais, é porque estes últimos dependem de definições e métodos de determinação que podem variar segundo os centros. O multiplicador para converter o risco de doença cardiovascular fatal para o risco total é de igual modo instável e o risco total obtido é muitas vezes inferior ao que seria esperado. Frequentemente, os estudos baseiam-se no primeiro evento cardiovascular porque os eventos fatais bem como os eventos não fatais posteriores não são relatados ou tidos em conta nas estatísticas.[7] Além disso, os dados que incluem todos os tipos de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, ao contrário daqueles que se baseiam apenas sobre a mortalidade, não podem ser facilmente ajustados para se adequar às diferentes populações. Contudo, ao estimar o risco pelo SCORE temos de ter em conta que o risco de doença cardiovascular total (eventos fatais e não-fatais) será maior. Estudos indicam que nos homens, esse risco de eventos cardiovasculares total é cerca de três vezes maior do que o risco de doença cardiovascular fatal estimado pelo SCORE, de forma que um risco de 4% no SCORE poderá traduzir-se num risco total de doença cardiovascular de 12%. Esse aumento é ligeiramente maior em mulheres e menor em pessoas idosas.[7, 8]

Risco de doença cardiovascular fatal estimado pelo SCORE nos países de alto risco

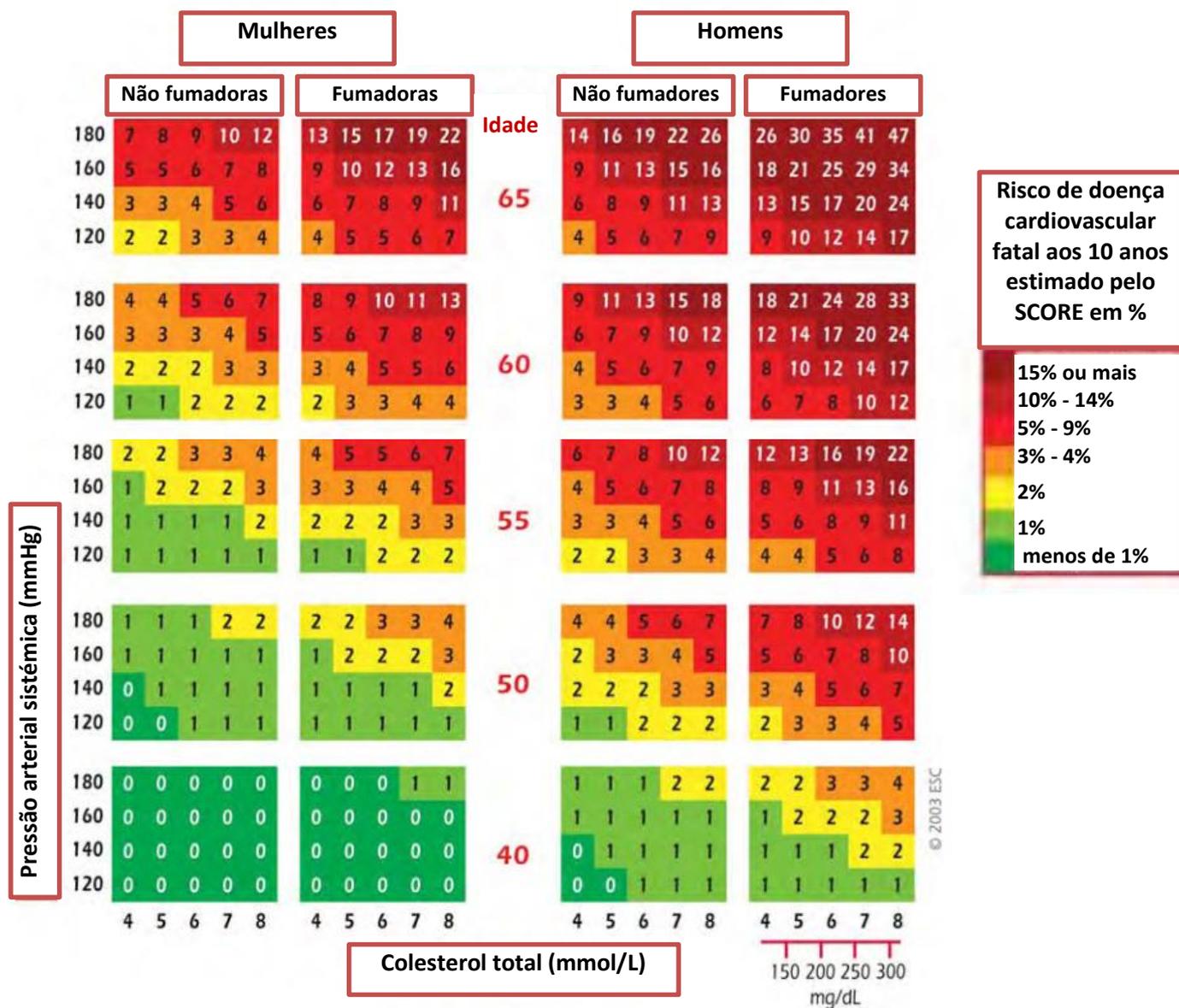


Figura 1: Risco de doença cardiovascular fatal aos 10 anos estimado pelo SCORE nos países de alto risco segundo a idade, sexo, tabagismo, pressão arterial sistêmica em mmHg e níveis séricos de colesterol total em mmol/L e mg/dL.
(Fonte: *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice version 2012*)

Risco de doença cardiovascular fatal estimado pelo SCORE nos países de baixo

risco

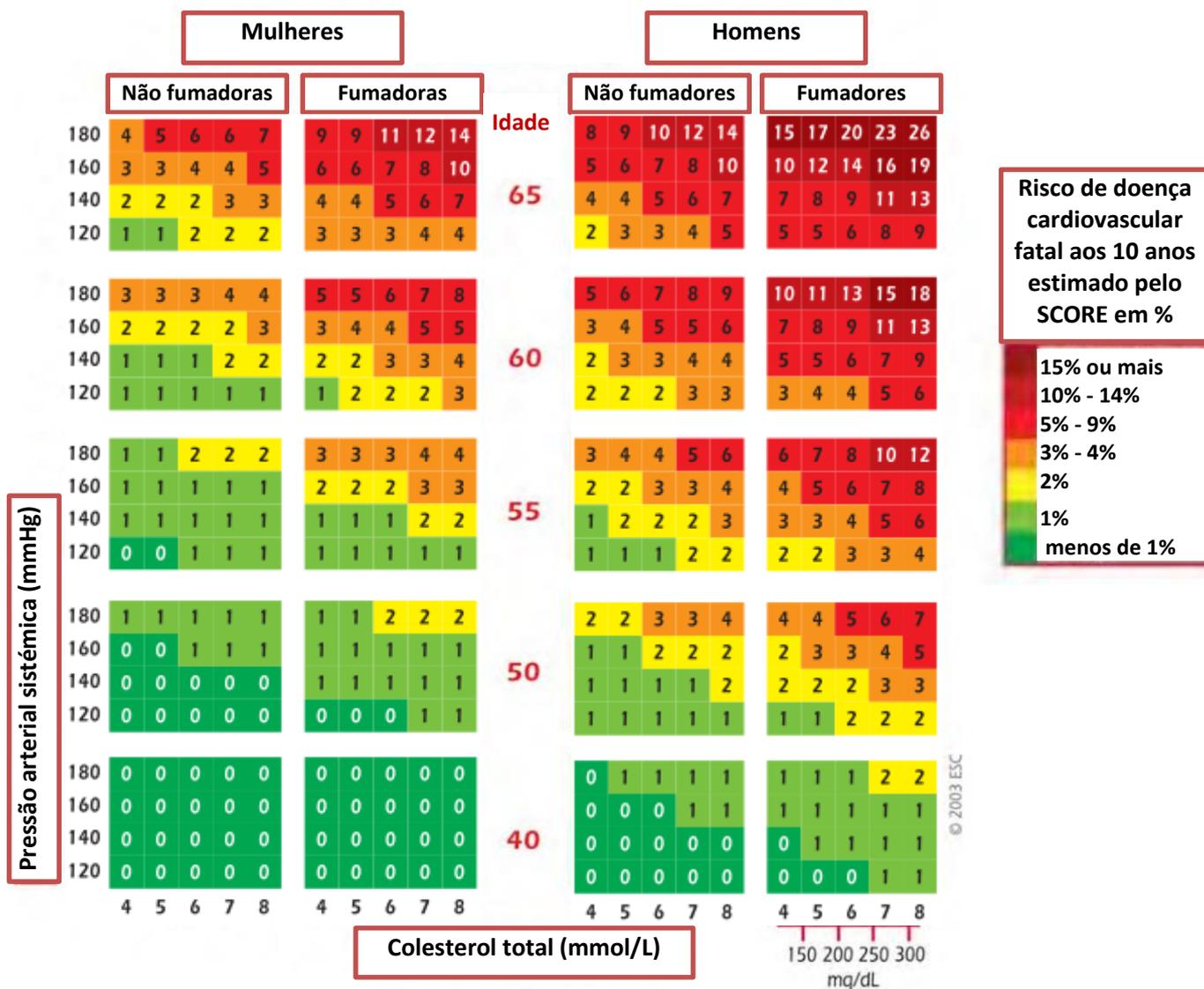


Figura 2: Risco de doença cardiovascular fatal aos 10 anos estimado pelo SCORE nos países de baixo risco segundo a idade, sexo, tabagismo, pressão arterial sistêmica em mmHg e níveis séricos de colesterol total em mmol/L e mg/dL.

(Fonte: *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice version 2012*)

Estratificação do risco

Existem classicamente quatro grandes grupos de pacientes que se diferenciam segundo o seu risco cardiovascular, distinguimos assim os pacientes de risco muito elevado, risco elevado, risco moderado e os de risco baixo. Muitas pessoas possuem vários fatores de risco que isolados podem não ter um impacto significativo sobre o risco cardiovascular, mas quando associados podem resultar num risco de doença cardiovascular muito alto. Os pacientes que já sofreram um evento cardiovascular, como por exemplo um acidente vascular cerebral ou uma síndrome coronária aguda, apresentam um risco elevado de sofrer novamente um evento cardiovascular. Esses pacientes são por isso, automaticamente classificados como pacientes de risco muito elevado e necessitam da implementação duma vigilância e dum tratamento adequado de todos os seus fatores de risco.[7-9] Pacientes com diabetes tipo 2 ou tipo 1 com microalbuminúria e pacientes com doença renal crónica também são automaticamente classificados como pacientes de risco muito alto.[7, 8] Para todos os outros pacientes recomenda-se o uso de um sistema de estratificação do risco como o SCORE para estimar o risco de desenvolver doença cardiovascular.

No que diz respeito à categoria de baixo risco, esta inclui todos os indivíduos com SCORE inferior a 1%. Quando o SCORE é superior ou igual a 1% e inferior a 5% ou quando o SCORE aos 10 anos é superior ou igual a 5 % e inferior a 10%, considera-se que o paciente apresenta um risco moderado de doença cardiovascular. Grande parte dos indivíduos de meia-idade pertencem a essa categoria de risco.[7, 8] Considera-se que o paciente apresenta um risco cardiovascular elevado nas seguintes situações: fatores de risco individuais significativamente elevados, tais como presença de dislipidémias familiares ou de hipertensão grave; risco de doença cardiovascular estimado pelo SCORE superior ou igual a 5%, e/ou um risco de doença cardiovascular fatal aos 10 anos superior ou igual a 10%. Por fim, considera-se então que um

paciente tem um risco muito elevado em todas as seguintes situações: doença cardiovascular documentada por testes invasivos ou não-invasivos (como a angiografia coronária, imagens de medicina nuclear, ecocardiografia sob stresse, deteção de placas ateromatosas na carótida por ultrassonografia); antecedentes pessoais de infarto do miocárdio, de síndrome coronária aguda, de procedimentos de revascularização arterial, de acidente vascular cerebral isquémico ou ainda de doença arterial periférica; pacientes com diabetes tipo 2 ou pacientes com diabetes tipo 1 associado a lesões dos órgãos alvos (como por exemplo lesão renal marcada pela presença de microalbuminúria); pacientes com doença renal crónica moderada ou grave (taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min/1,73m²); risco de doença cardiovascular estimado pelo SCORE superior ou igual a 10%. [7, 8]

Existem vários moduladores que podem alterar o curso da doença cardiovascular, agravando-a ou evitando a sua progressão. Vários dados indicam que os níveis de HDL-C podem contribuir substancialmente para a estimativa do risco mas apenas se for adicionada como uma variável separada e independente do risco estimado pelo SCORE. Parece existir um acréscimo do risco de doença cardiovascular se os níveis de HDL-C forem baixos, este efeito é observado em ambos os sexos e em todas as faixas etárias. [7, 8] No entanto, o principal fator modulador do risco cardiovascular parece ser a idade. Poderá ser interpretado da seguinte forma, uma idade avançada corresponde na realidade a um maior tempo de exposição aos fatores de risco favorecendo assim a acumulação das lesões até o aparecimento de doença cardiovascular sintomática. Daí nos interrogarmos sobre a utilidade e a necessidade de uma prevenção primária contínua e agressiva nessa faixa etária mesmo nos pacientes que apresentam níveis de pressão arterial e um perfil lipídico satisfatórios. No entanto, o uso deste tipo de classificação baseada no SCORE, acarreta outro problema. Muitas pessoas com mais de 65 anos de idade, especialmente os homens, encontram-se facilmente classificados nas categorias de risco elevado ou muito elevado porque apresentam pelo SCORE um risco estimado de morte

por doença cardiovascular superior a 5-10%, baseando-se apenas nas variáveis da idade e do sexo. Isto poderá também levar a um uso excessivo de fármacos nos idosos e requer por isso uma cuidadosa avaliação por parte dos profissionais de saúde.[8] Não nos podemos esquecer que na prática clínica deve-se considerar, para além da avaliação do risco benefício para cada paciente, questões práticas em relação ao sistema de saúde e seguros de saúde locais. Em todos os casos é primordial a identificação e o controlo dos pacientes que apresentam um risco significativo de desenvolver doença cardiovascular. Os pacientes com risco moderado também devem receber aconselhamento profissional relativamente a mudanças no estilo de vida, sendo a cessação tabágica uma das primeiras linhas de ação. Às pessoas de baixo risco cardiovascular devem ser dados conselhos para ajudá-los a manter esse estado. Qualquer profissional de saúde, para além de promover os esforços para a prevenção primária, tem de informar todos os pacientes sobre o risco cardiovascular com o objetivo de promover um aumento da consciência quando ao perigo associado a um risco cardiovascular aumentado.[8] A intensidade das ações preventivas deve ser adaptada ao risco cardiovascular total do paciente para permitir ajustar o tratamento a cada indivíduo e evitar, assim, tanto o subtratamento como o tratamento excessivo.

DIRETRIZES ATUAIS SOBRE O USO DAS ESTATINAS

Diretrizes do ACC-AHA

Em Novembro de 2013, as diretrizes do *American College of Cardiology / American Heart Association* (ACC-AHA) para o controlo dos níveis séricos de colesterol expandiram as indicações da terapia com estatinas à prevenção das doenças cardiovasculares e ateroscleróticas. Prevê-se que essas novas diretrizes da ACC-AHA aumentem progressivamente o número de adultos elegíveis para terapia com estatina para 12,8 milhões, sendo esse aumento observado predominantemente entre idosos sem doença cardiovascular evidenciada.[10] Estas recomendações baseiam-se em resultados de estudos randomizados,

meta-análises e estudos observacionais, e não foram incluídos os resultados com baixo nível de evidência. Estudos controlados randomizados evidenciaram uma redução significativa dos eventos de doença cardiovascular aterosclerótica com o uso de inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, na prevenção secundária bem como na prevenção primária, com a exceção dos pacientes com insuficiência cardíaca de grau II-IV segundo a *New York Heart Association* (NYHA), ou pacientes em hemodiálise, nos quais não se evidenciou esse benefício.[9, 11] A definição de doença cardiovascular aterosclerótica difere entre as várias diretrizes. No que diz respeito à ACC/AHA, esta inclui nas doenças cardiovasculares ateroscleróticas a síndrome coronária aguda, o infarto do miocárdio, a angina estável, necessidade de procedimentos de revascularização coronária, o acidente vascular cerebral isquêmico ou o ataque isquêmico transitório e a doença arterial periférica aterosclerótica.[12]

As novas diretrizes da ACC/AHA identificaram quatro categorias de pessoas que mostraram um benefício significativo com o tratamento por estatinas: 1) pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica clinicamente evidente; 2) pacientes com elevações primárias do nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) de pelo menos 4,9 mmol/L (190mg/dL); 3) indivíduos de meia-idade (entre quarenta e setenta e cinco anos de idade) com diabetes e com níveis de LDL-C de pelo menos 1,8 mmol/L (70 mg/dL); 4) pessoas de meia-idade com um risco estimado de doença cardiovascular aterosclerótica aos 10 anos de pelo menos 7,5% e com níveis de LDL-C de pelo menos 1,8 mmol/L (70 mg/dl).[9, 11-13]

A análise dos resultados de ensaios clínicos randomizados, mostram que o início de uma terapia com estatinas de intensidade moderada (redução de cerca de 30% a <50% do nível sérico de lipoproteína de baixa densidade) ou de alta intensidade (diminuição de $\geq 50\%$ do nível sérico de lipoproteína de baixa densidade) é um importante fator na redução de eventos de doença

cardiovascular aterosclerótica.[9] No quadro de uma terapia por estatinas, existem evidências significativas que a cada diminuição de 39 mg/dl nos níveis de LDL-C se associa a uma redução do risco de doença cardiovascular aterosclerótica de cerca de 20%. Pacientes com elevações primárias de LDL-C superior ou igual a 190 mg/dL requerem reduções ainda maiores dos seus níveis de LDL-C bem como uma prevenção adequada dos outros fatores de risco para reduzir o risco de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica. Nestes casos, é portanto razoável prescrever uma terapia com estatinas de alta intensidade para alcançar, uma redução dos níveis de LDL-C de pelo menos 50%.[9] Em associação a uma dose máxima tolerada de estatina, outros fármacos hipolipemiantes diferentes das estatinas são muitas vezes necessários para reduzir o LDL-C para níveis aceitáveis nestes indivíduos. Causas secundárias de elevações graves de LDL-C (superior ou igual a 190 mg/dL) e nível de triglicérides superior ou igual a 500 mg/dL muitas vezes contribuem para a magnitude da hiperlipidemia e devem ser avaliadas e tratadas adequadamente. As condições secundárias mais frequentemente encontradas foram consumo excessivo de álcool, diabetes mellitus não controlada e albuminúria grave (superior a 300 mg/dl). No âmbito da prevenção das doenças cardiovasculares, recomenda-se a todos os pacientes, independentemente da idade, mudanças do estilo de vida incluindo uma alimentação equilibrada e adaptada bem como a prática de uma atividade física adequada para a idade.[9, 13]

Observou-se que os adultos com vinte e um anos de idade ou mais com elevações primárias graves de LDL-C (superior ou igual a 190 mg/dl) e sem diabetes apresentam um risco elevado de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica. Como já foi referido anteriormente, o uso de estatinas nos indivíduos com níveis de LDL-C superior ou igual a 190mg/dl mostrou um benefício real. No entanto, para este grupo de pacientes, as diretrizes indicam que a escolha da introdução das estatinas fica ao critério do médico, apoiando-se numa discussão prévia com o paciente na qual deverá avaliar quatro pontos essenciais: os riscos e

benefícios do uso de estatinas para esse paciente, os efeitos adversos, as interações medicamentosas e as preferências do paciente.[9, 12]

No que diz respeito à prevenção primária em indivíduos entre os quarenta e os setenta e cinco anos de idade com diabetes e níveis de LDL superior ou igual a 70 mg/dl, também foi demonstrado que existe um benefício significativo do uso de uma terapia com estatinas de intensidade moderada. Em pessoas diabéticas com menos de quarenta anos ou mais de setenta anos de idade, a terapia com estatinas deve ser individualizada baseando-se na avaliação dos riscos e benefícios, os possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas e as preferências do paciente.[9]

Indivíduos entre os quarenta e os setenta anos de idade com níveis de LDL-C entre 70 e 189 mg/dL que não tenham diabetes nem sinais clínicos de doença cardiovascular aterosclerótica, recomenda-se o início da terapia com estatina com base no cálculo do risco estimado de doença cardiovascular aterosclerótica aos 10 anos, independentemente do sexo, raça ou etnia. O uso de estatinas mostrou-se significativamente benéfico apenas para aqueles com um risco estimado de doença cardiovascular aterosclerótica aos 10 anos de pelo menos 7,5%. Indivíduos com níveis de LDL-C inferior a 190 mg/dL, que não se enquadram em nenhum dos 4 grupos que demonstraram obter benefício significativo com o uso de estatinas, ou para aqueles em que a decisão permanece incerta após avaliação quantitativa do risco, recomenda-se uma decisão baseada no conhecimento e experiência clínica bem como nas preferências do paciente. [9, 13]

Antes de iniciar a terapia com estatinas, os profissionais de saúde e os pacientes devem discutir e avaliar os riscos e benefícios resultantes da redução dos níveis de LDL-C, os efeitos adversos das estatinas e as suas interações medicamentosas.[9, 10, 12, 13] Outros fatores adicionais podem também ser considerados para a tomada de decisão individualizada. Nesses

fatores que contribuem para essa avaliação estão incluídos níveis primários de LDL-C superiores a 160 mg/dL ou evidências de hiperlipidémias genéticas, história familiar de doença cardiovascular aterosclerótica prematura com início antes dos cinquenta e cinco anos de idade num parente de sexo masculino do primeiro grau, ou antes dos sessenta e cinco anos de idade num familiar de sexo feminino do primeiro grau, proteína C reativa superior a 2,0 mg/L, score de cálcio coronário superior ou igual a 300 unidades Agatston ou superior ou igual ao percentil 75 para a idade, sexo e etnia, índice tornozelo-braquial inferior a 0,9 ou risco elevado de doença cardiovascular aterosclerótica.[9, 10, 13] As diretrizes da ACC-AHA recomendam o uso das novas *Pooled Cohort Equations* para estimar o risco de doença cardiovascular aterosclerótica aos 10 anos nos homens e nas mulheres brancas e negras para a identificação dos candidatos a terapia com estatinas. Essas equações devem ser usadas para prever acidentes vasculares cerebrais bem como doença arterial coronária em caucasianos não-hispânicos e afro-americanos, homens ou mulheres, com idade entre os quarenta e os setenta e nove anos, com ou sem diabetes e com níveis de LDL-C entre 70 e 189 mg/dl.[9, 12, 13]

Diretrizes do ESC/EAS

Segundo as diretrizes da *European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) a intensidade das medidas preventivas tem de ser adaptada ao nível de risco cardiovascular (Tabela 1). Uma meta-análise de diversos estudos envolvendo mais de 170 000 pacientes demonstrou uma diminuição da taxa de doenças cardiovasculares nos pacientes que apresentavam níveis mais baixos de LDL-C.[7, 8] Os níveis séricos de LDL-C parecem por isso ter um papel primordial na doença cardiovascular e devem ser o principal alvo das terapias hipolipemiantes. Extrapolando a partir dos dados disponíveis, uma redução dos níveis de LDL-C para um valor inferior a 1,8 mmol/L (menos de 70mg/dL) ou uma diminuição relativa de pelo menos 50% dos níveis de LDL-C proporciona o melhor benefício

em termos de redução de eventos cardiovasculares. No entanto, como já foi referido anteriormente, é preciso adaptar a intensidade das medidas preventivas ao nível de risco de doença cardiovascular, por isso, esses valores alvo são ideais para os pacientes de risco muito elevado. Para os pacientes de risco elevado, alcançar níveis de LDL-C inferiores a 2,5 mmol/L (100mg/dl) parece ser uma medida preventiva adequada. Níveis de LDL-C inferiores a 3,0 mmol/L (115mg/dl) devem ser considerados para os pacientes de risco moderado. Na maioria dos pacientes, tais valores alvo podem ser alcançados com uma monoterapia por estatinas.[7, 8, 12]

Os níveis de apolipoproteína B também parecem ser um bom marcador para avaliar o sucesso do tratamento preventivo das doenças cardiovasculares. Com base nas evidências disponíveis, níveis de apolipoproteína B elevados parecem ser um fator de risco, pelo menos, tão bom quanto o LDL-C e um melhor índice da adequação da terapia hipolipemiante pelo facto de haver menos erros na determinação desse marcador quando comparado com a determinação dos níveis de LDL-C.[7, 8] No entanto, os níveis de apolipoproteína B não são medidos em todos os laboratórios clínicos. Para os pacientes com um risco total de doença cardiovascular muito elevado recomenda-se alcançar níveis de apolipoproteína B inferiores a 80 mg/dL, e naqueles com risco elevado níveis de apolipoproteína B inferiores a 100 mg/dL parecem ser adequados. Existem outros marcadores menos específicos para avaliar a eficácia da terapia preventiva. Níveis altos de HDL-C parecem estar associados a uma regressão da aterosclerose.[8] Alternativamente, níveis baixos de HDL-C estão associados a um aumento dos eventos ateroscleróticos bem como um aumento da mortalidade nos pacientes com doença arterial coronária mesmo se os níveis de LDL-C estiverem baixos. Contudo ainda não existem evidências suficientes que demonstrem um impacto significativo da modificação dos níveis de HDL-C na prevenção do risco cardiovascular. Essas medidas devem por isso ser aplicadas secundariamente. Observou-se que pacientes que tenham níveis de LDL-C inferiores a 2,0

mmol/L (cerca de 80mg/dL) e níveis de proteína C-reativa altamente sensível inferiores a 2,0 mg/L apresentam menor taxa de eventos cardiovasculares.[7, 8]

Recomendações da ESC/EAS sobre o tratamento de dislipidémias

Risco cardiovascular total (SCORE) em %		< 1	≥1 e <5	≥5 e <10 ou risco elevado	≥ 10 ou risco muito elevado
Níveis de LDL-C	< 70 mg/dl (<1,8 mmol/L)	Sem intervenção lipídica	Intervenção no estilo de vida	Intervenção no estilo de vida. Considerar fármaco	Intervenção no estilo de vida. Considerar fármaco
	70 a 100 mg/dl (1,8 a 2,5 mmol/L)	Sem intervenção lipídica	Intervenção no estilo de vida	Intervenção no estilo de vida. Considerar fármaco	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica imediata
	>100 e <155 mg/dl (>2,5 a <4,0 mmol/L)	Intervenção no estilo de vida	Intervenção no estilo de vida. Considerar fármaco se não controlado	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica imediata	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica imediata
	≥155 e < 190 mg/dl (≥4,0 a < 4,9 mmol/L)	Intervenção no estilo de vida	Intervenção no estilo de vida. Considerar fármaco se não controlado	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica imediata	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica imediata
	≥190 mg/dl (≥4,9 mmol/L)	Intervenção no estilo de vida. Considerar fármaco se não controlado	Intervenção no estilo de vida. Considerar fármaco se não controlado	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica imediata	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica imediata
Alvo terapêutico dos níveis de LDL-C		Nenhum alvo recomendado	< 115 mg/dl (<3 mmol/L)	< 100 mg/dl (<2,5 mmol/L)	< 70 mg/dl (<1,8 mmol/L) ou redução de pelo menos 50%

Tabela 1 : Recomendações da ESC/EAS sobre o tratamento de dislipidémias

(Adaptada a partir de Reiner, Z., et al., [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]. Rev Esp Cardiol, 2011)

As diretrizes, as americanas bem como as europeias, tentam ajudar o profissional de saúde na tomada das suas decisões terapêuticas, contudo, não são um substituto da avaliação clínica subjetiva que deve abranger o paciente como um todo. A decisão final deverá ser sempre realizada pelo profissional de saúde juntamente com o paciente previamente informado, em função do modo de vida deste e das suas características. Desse modo, poderão surgir situações em que o profissional de saúde terá de abandonar o esquema terapêutico proposto pelas diretrizes.[8, 9, 12]

EVIDÊNCIA DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA DAS ESTATINAS

Atualmente as diretrizes recomendam o uso das estatinas segundo o nível de risco cardiovascular, contudo as pessoas idosas têm uma maior prevalência de doença cardiovascular subclínica e podem, por isso, apresentar um nível de risco inferior à realidade e serem assim subtratados.[2] O benefício das estatinas já foi comprovado na prevenção secundária das doenças cardiovasculares, o seu efeito na prevenção primária ainda é muito discutida e tem sido alvo de vários estudos. Uma meta-análise de oito estudos clínicos randomizados comparou o efeito das estatinas com placebo em pessoas com idade superior aos sessenta e cinco anos sem doença cardiovascular estabelecida sendo avaliado o número de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais, a prevalência de enfarte do miocárdio, de acidentes vasculares cerebrais bem como o aparecimento de cancro de novo. Esses estudos clínicos envolveram 24 674 indivíduos dos dois sexos com idade média de 73 anos que foram seguidos a curto prazo, durante um período médio de 3,5 anos. Observou-se uma diminuição significativa do risco de enfartes do miocárdio bem como do risco de acidentes vasculares cerebrais na população sob estatinas quando comparada à população com placebo. Contudo, o risco de morte por doença cardiovascular não mostrou uma diminuição significativa. Não foram evidenciadas diferenças na incidência de câncros de novo entre o grupo tratado por estatinas e o grupo com placebo.[3] Outro estudo

avaliou a eficácia de uma estatina em particular, a rosuvastatina, em indivíduos aparentemente saudáveis e sem hipercolesterolemia (níveis de LDL-C inferiores a 130 mg/dL) mas com níveis de proteína C-reativa superiores ou iguais a 2,0 mg/dL. Dos 17 802 participantes, cerca de 32% tinham idade superior aos setenta anos. Observou-se nos pacientes dessa faixa etária que a rosuvastatina na dose de 20 mg permitiu reduzir a incidência de eventos cardiovasculares quando comparada com um grupo placebo da mesma faixa etária.[14] Uma revisão de vários estudos clínicos sobre o uso de estatinas como prevenção primária sugeriu algum benefício do tratamento com estatinas mas não o confirmou. Os indivíduos idosos de alto risco sem doença cardiovascular conhecida parecem beneficiar do uso de estatinas independentemente dos níveis de LDL-C.[2] Em uma meta-análise de vários estudos, incluindo no total 312 321 indivíduos, os investigadores tentaram estimar o benefício clínico da redução dos níveis de LDL-C numa fase precoce da vida.[15] Para tal, avaliaram nove polimorfismos de nucleótido único localizados em 6 genes diferentes que já tinham sido previamente associados de forma fiável a alterações dos níveis de LDL-C. Os alelos associados a níveis mais baixos de LDL-C foram identificados permitindo assim quantificar a associação entre a exposição a esses polimorfismos e o risco de doença arterial coronária. Nessa primeira fase foi possível concluir que a exposição a baixos níveis de LDL-C desde uma fase precoce da vida está associada a um menor risco de doença arterial coronária. Numa segunda fase, compararam a amplitude da redução do risco (associada à exposição a longo prazo de níveis mais baixos de LDL-C), estimada a partir da meta-análise dos vários estudos genéticos, com a redução do risco, pela diminuição de mesma amplitude dos níveis de LDL-C, observada em uma meta-análise de vários estudos baseados no uso de estatinas.[15] Conclui-se que a exposição prolongada a níveis mais baixos de LDL-C desde o início da vida está associada a uma redução do risco de doença arterial coronária significativamente maior do que a redução do risco associada ao tratamento por estatinas iniciada numa fase tardia da vida. Esse efeito parece ser independente do mecanismo pelo qual

os níveis de LDL-C são diminuídos.[15] O uso das estatinas parece ter então um efeito benéfico notável nos idosos, pois além de diminuir a exposição a níveis altos de LDL-C, que passam muitas vezes despercebidos, também diminui a incidência de eventos cardiovasculares. Por outro lado, será relevante comparar o custo das doenças cardiovasculares atual com os custos que terá a implementação dum tratamento preventivo por estatinas tendo em conta a diminuição dos eventos cardiovasculares na população. Um estudo de cinco anos de tratamento com quarenta miligramas de pravastatina, em homens de meia-idade com hipercolesterolemia e sem história de doença cardiovascular prévia, demonstrou que o uso das estatinas reduz significativamente os internamentos por doença cardiovascular. Observou-se uma diminuição dos custos totais associados às doenças cardiovasculares mesmo tendo em conta o custo do medicamento e acompanhamento associado a este.[16]

EFEITOS PLEIOTRÓPICOS BENÉFICOS DAS ESTATINAS

As estatinas são bem conhecidas por ter um efeito importante na diminuição dos níveis lipídicos. No entanto, os inibidores da HMG-CoA redutase possuem outras propriedades que podem ser ou não benéficas ao paciente, principalmente nos mais idosos.[17] Alguns desses efeitos pleiotrópicos benéficos das estatinas são devidos à sua capacidade em diminuir a hiperatividade das plaquetas, a inflamação sistêmica, e a disfunção endotelial.[6]

Demência e doenças neuro-degenerativas

Estudos observacionais sugeriram existir um efeito neuroprotetor associado ao uso de estatinas, reduzindo principalmente o risco de demência, doença de Alzheimer e comprometimento cognitivo.[17, 18] Num estudo clínico, pacientes sem comprometimento cognitivo inicial mostraram uma diminuição da incidência de demência de cerca de 29% após tratamento de longo prazo com estatinas. Do mesmo modo, dados de uma meta-análise de onze

estudos clínicos, demonstraram um efeito protetor das estatinas em relação à doença de Parkinson.[17]

Nefropatia por contraste

As patologias renais afetam mais frequentemente indivíduos com mais de 65 anos de idade. Além disso, a lesão renal aguda é um efeito adverso comum nos pacientes expostos a meios de contraste iodado que são comumente usados em procedimentos cardiovasculares, frequentemente usados na população idosa devido à alta prevalência de doença cardiovascular nesta faixa etária. Os efeitos das estatinas a nível renal é portanto um dado importante para avaliar a segurança desse tratamento nos idosos. Foi sugerido que as estatinas poderão reduzir a incidência de nefropatia por contraste por meio da inibição da reabsorção dos meios de contraste a partir do espaço urinário, limitando desse modo os efeitos inflamatórios, apoptóticos e oxidativos que resultam da exposição a estes. Uma meta-análise de sete estudos relatou uma redução significativa na incidência de nefropatia por contraste em pacientes tratados com doses elevadas de estatinas quando comparados com aqueles tratados com doses baixas de estatinas ou placebo.[6]

Densidade óssea

Estudos de coorte conduzidos por evidência experimental sugeriram que a terapia com estatinas poderá inibir a formação de osteoclastos e a reabsorção óssea e aumentar a densidade mineral óssea. Do mesmo modo, observou-se que pacientes tratados com estatinas são menos propensos a fraturas ósseas quando comparados com pacientes não tratados. Contudo, essa associação ainda não está bem estabelecida pela falta de resultados significativos.[17]

EFEITOS ADVERSOS DAS ESTATINAS

O uso das estatinas como prevenção primária implica tratar doentes assintomáticos por um período de tempo relativamente longo. Em consequência, o risco/benefício tem de ser bem avaliado. Apesar de serem geralmente bem toleradas, as estatinas possuem efeitos adversos que, para além de terem um impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes, podem induzir sintomatologia num indivíduo até aí saudável. A incidência e a gravidade desses efeitos adversos são geralmente dose-dependentes.[19] Diversos ensaios clínicos randomizados demonstraram uma prevalência dos efeitos adversos das estatinas de 1 a 5%, mas na prática clínica comprovou-se que esse valor é na realidade mais elevado. Cerca de dois terços dos efeitos adversos das estatinas parecem ser afeções do tecido muscular, estima-se que cerca de 15% dos doentes tratados com esses fármacos sofrem desse efeito adverso. [20] Existe uma lista exaustiva de possíveis efeitos adversos das estatinas, alguns dos quais não estão associados de modo significativo ao uso destas e por isso não são referidos aqui.

Miopatia

A miopatia destaca-se como sendo o principal efeito adverso das estatinas, e pode manifestar-se sob diversas formas.[20, 21] Não existe nenhum consenso universal sobre a definição de miopatia, o que pode levar a uma avaliação incorreta de certos casos, dificultando assim a interpretação dos dados apresentados na literatura. [20] Geralmente, considera-se como sendo uma miopatia associada ao uso das estatinas qualquer distúrbio muscular, associado ou não à elevação dos níveis séricos de creatinina-quinase, que se iniciou após o início do tratamento, tendo regredido após a interrupção do mesmo.[20]

A interrupção da biossíntese do colesterol provoca uma depleção intracelular de metabolitos intermediários e de produtos finais (como o colesterol) causando, assim, um desequilíbrio na cascata de sinalização intracelular, intensificando a apoptose. Apesar do

mecanismo em causa não estar bem esclarecido, sabe-se que algumas variantes dos genes envolvidos na farmacocinética têm sido associadas à aparição de miopatia.[22] Além disso, certas condições e características dos pacientes aumentam, de um modo geral, a suscetibilidade aos efeitos adversos das estatinas, incluindo todas as formas de miopatia. Dessas características destacam-se a presença de comorbilidades, uma idade avançada, o sexo feminino, o uso concomitante de inibidores do citocromo p450 3A4, o hipotireoidismo e uma atividade física de alto nível.[17, 20] A estatina que demonstrou ter menos efeitos adversos a nível muscular foi a atorvastatina.[17] A mais severa das várias formas de miopatia é a rabdomiólise, definida por um aumento da concentração de creatinina quinase associada a uma insuficiência renal ou um aumento isolado da concentração de creatinina-quinase correspondente a, pelo menos, quarenta vezes o valor máximo normal da mesma. A miosite, por sua vez, é caracterizada por dores musculares em associação a um aumento da concentração de creatinina-quinase correspondente a, pelo menos, dez vezes o valor máximo normal da mesma.[6] Queixas de dor muscular sem alterações dos níveis de creatinina-quinase têm sido definidas como sendo mialgias, estas ocorrem em cerca de 0,5 a 2,5% dos pacientes.[23] Estudos clínicos randomizados sugeriram que as estatinas estão associadas a um aumento de risco moderado de desenvolver miosite e rabdomiólise mas não de mialgias. O risco também parece ser dose-dependente, sendo a miopatia mais frequente em pacientes tratados com altas doses de estatinas.[6] O tratamento de todas as formas de mialgias envolve a avaliação cuidadosa de todos os possíveis fatores precipitantes do distúrbio muscular. A troca para uma estatina alternativa deve ser considerada, podendo ser necessário interromper por completo o tratamento. A suplementação de vitamina D pode melhorar a tolerância[20] e vários estudos mostraram um efeito promissor da suplementação de coenzima Q10 na redução da sintomatologia muscular associada às estatinas.[22]

Diabetes

Diversos ensaios clínicos randomizados sugeriram uma correlação entre o uso prolongado de estatinas e o desenvolvimento de diabetes tipo II.[6, 24-26] O mecanismo subjacente ainda não está bem definido mas a redução da expressão da proteína transportadora de glucose regulada pela insulina, a GLUT-4 (*Glucose Transporter type 4*), provocada pela inibição da HMG-CoA redutase poderá estar em causa. Esse feito parece ser dose-dependente e alguns estudos observacionais também sugeriram que os pacientes tratados com estatinas têm tendência a adotar um estilo de vida menos saudável que os indivíduos não tratados, o que poderá explicar em parte esse aumento de risco para desenvolver diabetes tipo II.[6] A terapia com estatinas, particularmente em doses elevadas, poderá também interferir com a sinalização de insulina periférica.[25] Outros ensaios demonstraram que as estatinas poderão ter algum efeito nas células β -pancreáticas alterando a sua função e favorecendo a sua apoptose levando assim a uma secreção reduzida de insulina.[6] Uma meta-análise de estudos clínicos randomizados controlados sugeriu haver ações metabólicas diferentes segundo o tipo de estatina usado, em doses igualmente hipolipemiantes. Enquanto a atorvastatina, a rosuvastatina e a simvastatina demonstraram proporcionar um risco significativamente mais elevado de diabetes tipo II comparado com um tratamento placebo, a pravastatina por sua vez parece reduzir o risco metabólico. Alterações na expressão de adiponectina, hormona proteica implicada na regulação da glicemia e no catabolismo dos ácidos gordos, poderão estar em causa. A pravastatina parece aumentar os níveis circulantes de adiponectina, melhorando assim a sensibilidade à insulina, e permitindo a diminuição da inflamação e redução da secreção de endotelina-1 no endotélio. Em contraste, as outras estatinas, principalmente em doses elevadas, diminuem significativamente os níveis de adiponectina, causando efeitos desfavoráveis como a redução da secreção de insulina e a exacerbação da resistência periférica à insulina.[25]

Alterações hepáticas

Tal como outros fármacos hipolipemiantes, as estatinas parecem aumentar ocasionalmente os níveis das enzimas hepáticas mas esse efeito não costuma estar associado a lesão hepática grave.[1, 6, 23, 26] Vários dados da literatura sugerem que doses moderadas a elevadas de estatinas poderão estar associadas a um aumento das transaminases hepáticas, mas esse aumento é assintomático e geralmente reversível.[6, 23, 26] Atualmente recomenda-se a avaliação dos níveis séricos de transaminases antes de iniciar o tratamento com estatinas, testes posteriores só estão indicados na presença de sintomas sugestivos de doença hepática, não havendo nenhuma recomendação para a monitorização periódica dos níveis de transaminases durante o tratamento com estatinas.[6]

Alterações renais

Tendo em conta que a doença renal afeta frequentemente as pessoas idosas, achei importante realçar que diversos estudos clínicos concluíram que não existem provas suficientes para sugerir uma relação causal entre o uso de estatinas e a ocorrência de lesão renal.[6, 26] De facto, poderá mesmo haver um benefício da terapia com estatinas para a função renal tal como referi anteriormente.

Alterações cognitivas

Alguns estudos relatam uma associação entre o uso de estatinas e alterações cognitivas, como perda de memória e confusão, mas essa associação ainda não está bem esclarecida.[6, 26] A maioria dos pacientes que apresentavam tal sintomatologia eram pacientes com idade superior a cinquenta anos.[17] Foram descritos vários mecanismos que poderão explicar essa associação entre o uso de estatinas e o desenvolvimento de alterações cognitivas. Uma inibição excessiva da síntese de colesterol pode ser prejudicial à integridade das membranas neuronais.

Por outro lado, certas estatinas lipofílicas que atravessam a barreira hematoencefálica (como a sinvastatina e atorvastatina) também podem ter efeitos nocivos diretos nos neurónios.[6] Alguns ensaios clínicos mediram a função cognitiva a longo prazo usando uma combinação de testes, como o *Mini-Mental State* (MMSE) e o teste de Stroop, e não detetaram alterações associadas a doença progressiva ou degenerativa. No entanto, em 2012, o *Food and Drug Administration* (FDA) inclui um aviso no rótulo das estatinas sobre o potencial risco de alterações cognitivas, como perda de memória e confusão.[17]

FARMACOCINÉTICA DAS ESTATINAS E SUAS INTERAÇÕES

As estatinas são substâncias hipolipemiantes que atuam inibindo a biossíntese hepática do colesterol endógeno por competição com a HMG-CoA redutase, enzima chave para a síntese de colesterol.[27] Como já foi referido anteriormente, os efeitos adversos relacionados com as estatinas são geralmente dose dependentes e podem, por isso, ser exacerbados por alterações da sua farmacocinética que aumentem a exposição sistémica às estatinas.[19] Os inibidores da HMG-CoA redutase são, na sua maioria, administradas em preparações ácidas biologicamente ativas sob a forma de β -hidroxiácido. A lovastatina e a sinvastatina são exceções, pois são administradas na forma de pró-fármacos inativos sob a forma de anéis de lactona, sendo hidrolisadas a nível hepático para a forma de hidroxiácido aberto.[27, 28] As estatinas são geralmente bem absorvidas, atingindo o seu pico máximo de concentração plasmática em 4 horas. A absorção da rosuvastatina, pitavastatina e da sinvastatina não é afetada pelos alimentos, ao passo que a da fluvastatina, pravastatina e atorvastatina é reduzida com alimentos e a da lovastatina é aumentada.[28] As estatinas administradas na sua forma ácida são, na sua maioria, substratos de transportadores de captação, sendo captadas a nível hepático para a circulação êntero-hepática. A captação hepática dos inibidores da HMG-CoA redutase é mediada por vários transportadores, incluindo polipeptídeo transportador de ânion orgânico 1B1

(OATP1B1) e os transportadores de efluxo como o MRP2 (Multidrug resistance-associated protein 2). [21, 27, 28] Esses transportadores determinam a taxa de eliminação do fármaco do organismo, podendo, por isso, ser alvo de interações farmacológicas. A ciclosporina é um inibidor do OATP1B1 e, se administrada em simultâneo com certas estatinas, poderá aumentar as concentrações plasmáticas desta, aumentando o risco de miopatia.[28]. Certas estatinas, como a sinvastatina, a lovastatina e a atorvastatina, são principalmente metabolizadas pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), sendo mais propensas a interagir através deste mecanismo. Dos fármacos que podem interagir com essas estatinas, pela competição com o CYP3A4, destacam-se alguns imunossupressores (como a ciclosporina e o sirolimus), os macrólidos (eritromicina e claritromicina), certos antifúngicos, os bloqueadores de canal de cálcio não diidropiridínicos (como o verapamil e o diltiazem), a amiodarona e alguns medicamentos antivirais usados nas infecções por HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), como o indinavir, ritonavir e o nelfinavir.[27-29] A amiodarona, que é altamente metabolizada pelo CYP3A4, merece especial atenção por ser um fármaco frequentemente prescrito em pacientes previamente medicados com estatinas. Por essa razão, essa associação necessita duma prévia avaliação cuidadosa do paciente. A sinvastatina parece estar associada a uma maior prevalência de interações medicamentosas com a amiodarona. Alternativas, tais como pravastatina, devem ser preferidas quando ambas (amiodarona e estatina) estão indicadas.[29]

Nos pacientes hospitalizados por doença cardiovascular, as interações medicamentosas não são incomuns. Aproximadamente um em cinco pacientes que segue uma terapia com estatinas encontra-se exposto a pelo menos uma co-prescrição que pode estar associada a efeitos adversos. A sinvastatina é o inibidor da HMG-CoA redutase mais co-prescrito e é também o mais vulnerável a interações medicamentosas. Por isso, para os doentes polimedicados, recomenda-se o uso duma estatina que esteja menos sujeita a interações medicamentosas, como é o caso da pravastatina, da fluvastatina ou da rosuvastatina.[29] As associações de

acenocumarol com estatinas são comuns e são predominantemente iniciadas a nível hospitalar. A sinvastatina é também neste caso a estatina mais co-prescrita e quando associada ao acenocumarol pode favorecer a sua acumulação, havendo assim um risco hemorrágico para o paciente. Por isso recomenda-se uma monitorização do INR (*International Normalized Ratio*) regular e adequada, com ajuste da dose se necessário.[29, 30] O gemfibrozil é conhecido por reduzir a glucoronidação e a eliminação das estatinas. Por isso, caso seja necessário usar um fibrato em associação com uma estatina, o ACC/AHA recomendou recentemente o uso preferencial do fenofibrato para evitar a interação farmacocinética associada ao gemfibrozil.[28]

CONCLUSÃO

Observou-se, nas últimas décadas, um aumento substancial da prescrição de estatinas nos idosos. Vários dados sugerem que os pacientes idosos sem uma história conhecida de doença cardiovascular poderão beneficiar duma terapia com estatina independentemente dos níveis de LDL-C. Atualmente, a decisão de tratar ou não os pacientes com estatinas baseia-se no seu risco cardiovascular, no entanto, o risco cardiovascular dos idosos é frequentemente mal avaliado e são, por isso, muitas vezes subtratados ou tratados em excesso. Pacientes com mais de oitenta anos de idade apresentam geralmente um risco cardiovascular muito elevado, sendo tratados de forma agressiva para baixar os níveis de LDL-C. Em contrapartida, pacientes idosos com baixo risco cardiovascular geralmente não recebem tratamento hipolipemiante. Contudo, as doenças cardiovasculares evoluem de modo silencioso, e níveis altos de LDL-C podem passar despercebidos. Muitos dados evidenciam o efeito benéfico das estatinas nas doenças cardiovasculares, principalmente no idoso, mas o efeito na sobrevida geral ainda não está bem esclarecido. De qualquer forma, a decisão de tratar ou não tratar idosos com estatinas no âmbito de uma prevenção primária não é uma decisão simples. Essa decisão deve ser tomada tendo em

conta as comorbilidades, o modo de vida e a medicação habitual do paciente. A avaliação do risco-benefício é essencial pois os indivíduos dessa faixa etária são mais sujeitos a efeitos adversos e interações medicamentosas. O desejo do paciente predomina sempre na decisão e a adesão ao tratamento pode ser um problema, principalmente se o paciente não estiver bem esclarecido quanto aos possíveis efeitos adversos das estatinas e se não houver uma boa relação médico doente. O médico também precisa de ter experiência clínica e conhecimento suficiente para saber adequar a dose e prescrever estatinas menos potentes quando necessário. Mais ensaios clínicos sobre a prevenção primária da doença cardiovascular em idosos são necessários para identificar de uma forma clara e universal os pacientes que irão realmente beneficiar de um tratamento hipolipemiante preventivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reiner, Z., *Primary prevention of cardiovascular disease with statins in the elderly*. *Curr Atheroscler Rep*, 2014. **16**(7): p. 420.
2. Ali, R. and K.P. Alexander, *Statins for the primary prevention of cardiovascular events in older adults: a review of the evidence*. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2007. **5**(1): p. 52-63.
3. Savarese, G., et al., *Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(22): p. 2090-9.
4. Estruch, R., *Cardiovascular mortality: how can it be prevented?* *Nefrologia*, 2014. **34**(5): p. 561-9.
5. Nichols, M., et al., *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*. European Heart Network and European Society of Cardiology, 2012.
6. Desai, C.S., S.S. Martin, and R.S. Blumenthal, *Non-cardiovascular effects associated with statins*. *Bmj*, 2014. **349**: p. g3743.
7. Perk, J., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(13): p. 1635-701.
8. Reiner, Z., et al., *[ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]*. *Rev Esp Cardiol*, 2011. **64**(12): p. 1168.e1-1168.e60.
9. Stone, N.J., et al., *2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(25 Pt B): p. 2889-934.
10. Pencina, M.J., et al., *Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(15): p. 1422-31.
11. Gotto, A.M. and J.E. Moon, *Merits and potential downsides of the 2013 ACC/AHA cholesterol management guidelines*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014. **24**(6): p. 573-6.
12. Ray, K.K., et al., *The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011*. *Eur Heart J*, 2014. **35**(15): p. 960-8.
13. Wenger, N.K., *Prevention of cardiovascular disease: highlights for the clinician of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines*. *Clin Cardiol*, 2014. **37**(4): p. 239-51.
14. Glynn, R.J., et al., *Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial*. *Ann Intern Med*, 2010. **152**(8): p. 488-96, w174.
15. Ference, B.A., et al., *Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(25): p. 2631-9.
16. McConnachie, A., et al., *Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study*. *Eur Heart J*, 2014. **35**(5): p. 290-8.
17. Zoungas, S., et al., *Statins in the elderly: an answered question?* *Curr Opin Cardiol*, 2014. **29**(4): p. 372-80.
18. Napoli, C. and V. Sica, *Statin treatment and the natural history of atherosclerotic-related diseases: pathogenic mechanisms and the risk-benefit profile*. *Curr Pharm Des*, 2004. **10**(4): p. 425-32.

19. Rowan, C.G., et al., *Clinical importance of the drug interaction between statins and CYP3A4 inhibitors: a retrospective cohort study in The Health Improvement Network*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012. **21**(5): p. 494-506.
20. Vrablik, M., et al., *Statin-associated myopathy: from genetic predisposition to clinical management*. *Physiol Res*, 2014. **63 Suppl 3**: p. S327-34.
21. Chatzizisis, Y.S., et al., *Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment*. *Drug Saf*, 2010. **33**(3): p. 171-87.
22. Talameh, J.A. and J.P. Kitzmiller, *Pharmacogenetics of Statin-Induced Myopathy: A Focused Review of the Clinical Translation of Pharmacokinetic Genetic Variants*. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*, 2014. **5**(2).
23. Williams, D. and J. Feely, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors*. *Clin Pharmacokinet*, 2002. **41**(5): p. 343-70.
24. Ebrahim, S., F.C. Taylor, and P. Brindle, *Statins for the primary prevention of cardiovascular disease*. *Bmj*, 2014. **348**: p. g280.
25. Lim, S., et al., *How to balance cardiorenometabolic benefits and risks of statins*. *Atherosclerosis*, 2014. **235**(2): p. 644-8.
26. Wilkinson, M.J., L.J. Laffin, and M.H. Davidson, *Overcoming toxicity and side-effects of lipid-lowering therapies*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014. **28**(3): p. 439-52.
27. Brunton, L.L., B.A. Chabner, and B.C. Knollmann, *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman - 12.ed.* 2012: McGraw Hill Brasil.
28. Kellick, K.A., M. Bottorff, and P.P. Toth, *A clinician's guide to statin drug-drug interactions*. *J Clin Lipidol*, 2014. **8**(3 Suppl): p. S30-46.
29. Zhelyazkova-Savova, M., S. Gancheva, and V. Sirakova, *Potential statin-drug interactions: prevalence and clinical significance*. *Springerplus*, 2014. **3**: p. 168.
30. Fonseca, F.A.H., *Farmacocinética das estatinas*. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2005. **85**: p. 9-14.