

João André Moreira Patrício

Estatinas: Panorama Atual e Novas Indicações Terapêuticas

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Saul Campos Pereira da Costa e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, João André Moreira Patrício, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009010284, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 18 de Julho de 2014

O Orientador:

(Dr. Saul Campos Pereira Costa)

O Aluno:

(João André Moreira Patrício)

Lista de abreviaturas

4S: Ensaio clínico *Scandinavian Simvastatin Survival Study*

ALT: *Alanine transaminase* / Alanina aminotransferase

AST: *Aspartate transaminase* / Aspartato aminotransferase

AVC: Acidente Vascular Cerebral

CARE: Ensaio clínico *Cholesterol and Recurrent Events*

CK: *Creatine kinase* / Creatinafosfocinase

CoQ10: Coenzima Q10

CYP450: *Cytochrome P450* / Citocromo P450

HDL: *High-density lipoproteins* / Lipoproteínas de alta densidade

HMG-CoA: Hidroximetilglutaril-Coenzima A

LDL: *Low-density lipoproteins* / Lipoproteínas de baixa densidade

NO: *Nitric oxide* / Óxido nítrico

SEARCH: Ensaio clínico *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*

Índice

0. Resumo/Abstract.....	1
1. Introdução.....	2
2. Propriedades das Estatinas.....	3
2.1. Química.....	4
2.2. Farmacodinâmica.....	4
2.3. Farmacocinética.....	5
3. Efeitos Benéficos.....	7
3.1. Perfil Lipídico	7
3.2. Problemas Cardiovasculares	9
3.3. Diabetes.....	11
3.4. Doença de Alzheimer	12
3.5. Cancro.....	12
4. Segurança das Estatinas.....	13
4.1. Toxicidade Muscular	13
4.2. Alterações nas Enzimas Hepáticas	17
4.3. Diabetes.....	17
4.4. AVC Hemorrágico.....	18
4.5. Outras Reações Adversas.....	18
4.6. Grupos de Risco	19
4.7. Interações com Alimentos.....	20
5. Novas Indicações Terapêuticas.....	21
5.1. Angiogénese.....	21
5.2. Período Perioperatório	22
6. Conclusão	22
7. Bibliografia.....	24

0. Resumo/Abstract

As estatinas são a classe de fármacos de primeira escolha no controlo da dislipidémia. Todas exercem a sua ação farmacológica pela inibição competitiva da redutase da HMG-CoA, diminuindo a síntese endógena de colesterol. Em geral, são bem absorvidas por via oral, têm baixa biodisponibilidade por sofrerem um acentuado efeito de primeira passagem, ligam-se extensamente às proteínas plasmáticas, são hepatosseletivas, são maioritariamente metabolizadas no fígado e a sua principal via de eliminação é a via biliar. As estatinas são eficazes na redução dos níveis plasmáticos de colesterol LDL e de triglicéridos e no aumento dos níveis de colesterol HDL. Além disso, possuem propriedades pleiotrópicas que lhes conferem efeitos muito benéficos a nível cardiovascular, contribuindo para a redução significativa da morbilidade e da mortalidade causadas por doenças e eventos cardiovasculares. As estatinas revelam ainda efeitos positivos na Doença de Alzheimer e no cancro. São geralmente bem toleradas e possuem um bom perfil de segurança. A rabdomiólise é o efeito mais grave, mas é raro. Os principais efeitos secundários são miopatias, alterações das enzimas hepáticas, risco de Diabetes e AVC hemorrágico. Certos grupos de risco e a toma com alguns alimentos requerem um cuidado especial. Possíveis novas indicações terapêuticas das estatinas incluem a utilização na angiogénese e em período perioperatório.

Statins are the therapy of choice in the management of dyslipidemia. All statins act by competitive inhibition of the HMG-CoA reductase, decreasing endogenous synthesis of cholesterol. In general, statins are absorbed rapidly, possess a low systemic bioavailability due to an extensive first-pass extraction, extensively bound to plasma proteins, are hepatoselective, predominantly metabolized in the liver and the main route of elimination is via the bile. Statins effectively reduce the plasmatic levels of LDL-C and triglycerides and increase the levels of HDL-C. Beyond that, they have pleiotropic properties which allows many beneficial cardiovascular effects, significantly reducing the morbidity and mortality caused by cardiovascular diseases and events. Statins also have positive effects on Alzheimer's Disease and cancer. Statins are well tolerated with good safety profiles. Rhabdomyolysis is the most severe adverse effect, but it's rare. The main side effects are myopathy, liver enzyme abnormalities, risk of incident Diabetes and haemorrhagic stroke. Certain risk groups and the concomitant administration of statins with food requires special caution. Possible new therapeutic indications include the use on angiogenesis and perioperative period.

I. Introdução

A dislipidemia é uma das doenças dos nossos dias, na medida em que afeta atualmente uma grande parte da população dos países desenvolvidos, em particular Portugal. Consiste na elevação anormal da concentração plasmática de colesterol e/ou triglicéridos, podendo ter origem genética ou resultar da combinação de fatores genéticos e ambientais, sendo este último o caso mais comum. De facto, o estilo de vida das sociedades modernas, caracterizado em parte por muito *stress*, necessidade de consumir refeições rápidas e nem sempre saudáveis, falta de disponibilidade para praticar exercício físico e um consumo de medicamentos cada vez mais banalizado, em muito contribui para o alastrar desta desordem metabólica. A consequência mais preocupante é o aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, a principal causa de morte em Portugal. A base da prevenção e tratamento destas doenças assenta num estilo de vida saudável, com uma dieta equilibrada e exercício físico regular. No entanto, frequentemente, esta terapêutica não é suficiente, havendo necessidade de se recorrer ao uso de medicamentos. Neste âmbito, as estatinas são a classe de fármacos de primeira linha na normalização do perfil lipídico, e têm reduzido significativamente o risco das doenças cardiovasculares nos últimos anos.¹

De facto, as estatinas têm uma importância inegável na saúde pública atual, estando o seu uso disseminado por toda a população portuguesa. Para isso contribui toda a investigação que tem sido feita à volta destes fármacos nas últimas décadas, que tornou as suas ações farmacológicas e efeitos adversos bem conhecidos e aceites pelos profissionais de saúde. Esta investigação tem também permitido um desenvolvimento dentro da própria classe das estatinas, procurando-se sempre o aumento da potência e eficácia e a diminuição das reações adversas. Nesta perspetiva, podem classificar-se em estatinas de primeira geração (lovastatina, pravastatina e fluvastatina), segunda geração (atorvastatina e sinvastatina) e terceira geração (rosuvastatina e pitavastatina), cujas estruturas químicas podem ser observadas na *Figura 1*.²

É esta relevância no panorama atual da saúde em Portugal a principal razão que me fez escolher as estatinas como tema desta monografia. O objetivo do trabalho é fazer uma revisão de todos os principais dados conhecidos acerca das estatinas, desde os efeitos benéficos à segurança, passando pela farmacocinética e farmacodinâmica, entre outros. Serão também abordadas as perspetivas futuras destes fármacos, explorando algumas das suas potenciais novas indicações terapêuticas que estão a ser investigadas. Pretende-se que o leitor, no caso de ser profissional de saúde, fique com uma visão alargada e completa sobre as estatinas e que

Ihe permita uma melhor prescrição/aconselhamento aos doentes com os quais contacte no dia-a-dia da profissão.

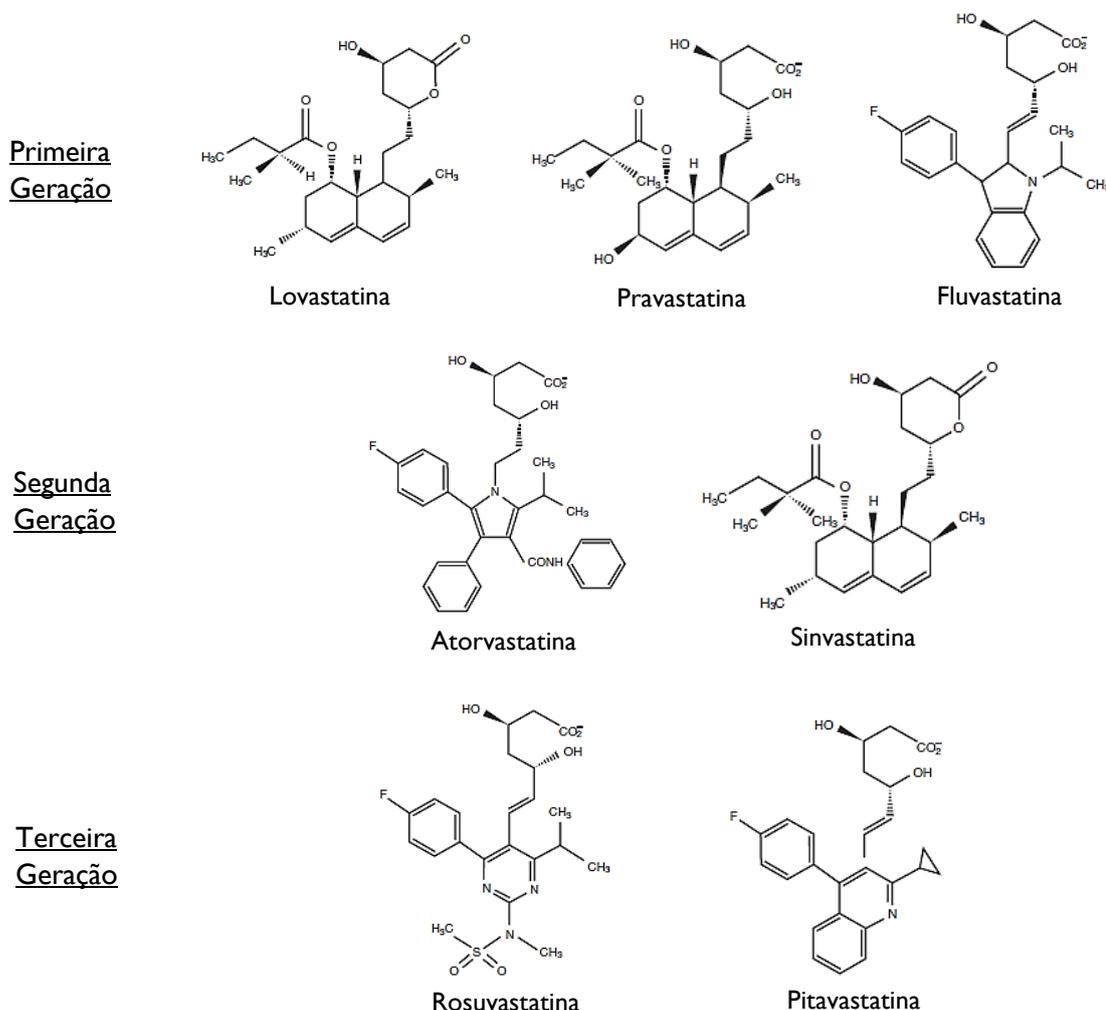


Figura 1. Estruturas químicas das estatinas.³ (adaptado)

2. Propriedades das Estatinas

Os fármacos mais utilizados como modificadores dos níveis lipídicos são os inibidores da redutase da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), vulgarmente conhecidos como estatinas. Podem dividir-se em dois grupos: estatinas de origem natural, produzidas a partir da fermentação de fungos, tais como a mevastatina, lovastatina, pravastatina e sinvastatina; por outro lado, a atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pitavastatina e rosuvastatina são compostos sintéticos, desenvolvidos com o objetivo de possuírem um efeito hipocolesterolémico mais potente, relativamente às estatinas naturais. A mevastatina, a primeira estatina produzida, foi isolada a partir de *Penicillium citrinum* em 1971, não sendo utilizada na atual prática clínica.⁴ A cerivastatina, depois de ser comercializada durante 4 anos, foi voluntariamente retirada do mercado em 2001 após se evidenciar a indução de

as várias estatinas, apesar da diversidade estrutural destes compostos. Tal deve-se à diferente conformação adotada por cada estatina, que permite ao seu grupo hidrofóbico maximizar o contacto com a região hidrofóbica da enzima. De facto, a comparação dos vários complexos enzima-inibidor revela diferenças muito subtis. É importante destacar uma ligação de hidrogénio adicional nos complexos formados com a atorvastatina e com a rosuvastatina, sendo que esta última apresenta ainda uma interação polar única devido ao grupo sulfonamida eletronegativo. Estas interações encontram-se assinaladas na *Figura 3*. Assim, a rosuvastatina possui a ligação mais forte à enzima redutase, facto que contribui para a potência mais elevada demonstrada, relativamente às restantes estatinas.^{3,7}

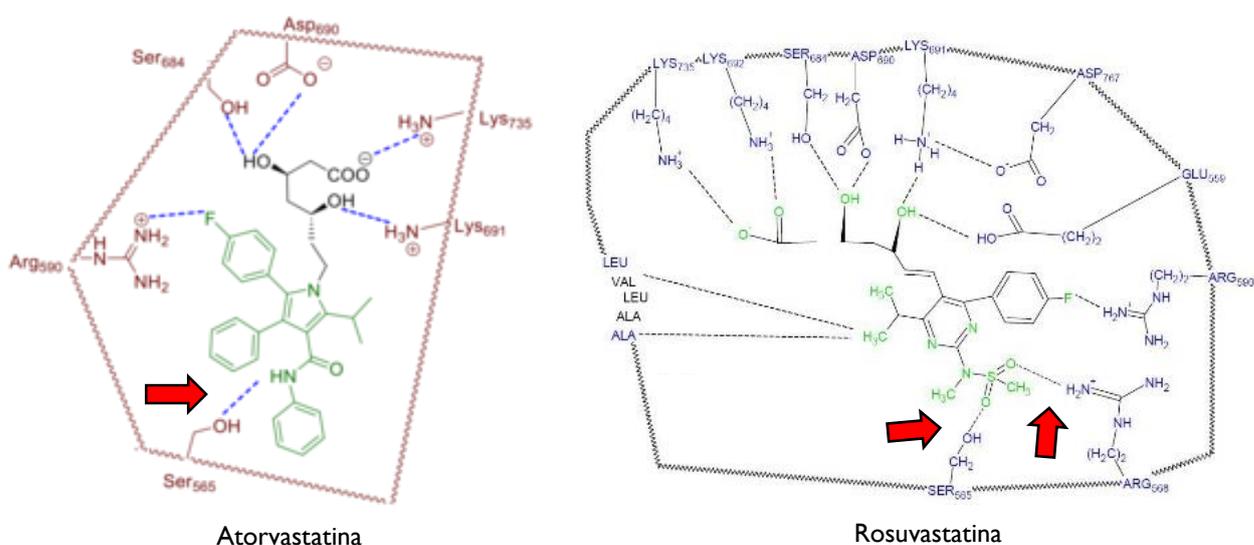


Figura 3. Interações da atorvastatina e da rosuvastatina com a HMG-CoA redutase.

2.3. Farmacocinética

Todas as estatinas são administradas na forma ativa hidroxiácida com exceção da lovastatina e da sinvastatina, ambas administradas como pró-fármacos na forma de lactona, sendo hidrolisadas enzimaticamente *in vivo* num hidroxiácido (forma ativa). A *Figura 4* representa a ativação da sinvastatina. Todas são absorvidas rapidamente após a administração oral, atingindo-se o pico de concentração plasmática após 4 horas. A maioria das estatinas apresenta um tempo de semi-vida curto de 2 a 3 horas, pelo que devem ser administradas ao jantar/noite, uma vez que a intensidade da síntese endógena de colesterol é mais elevada à noite do que de dia (ritmo circadiano do organismo). A atorvastatina e a rosuvastatina diferem das restantes ao apresentarem tempos de semi-vida mais longos, de 14 e 19 horas respetivamente. Assim, ambas podem ser administradas ao almoço ou ao jantar. Verifica-se ainda que metabolitos ativos da atorvastatina estendem o efeito inibitório sobre a redutase da HMG-CoA para 20-30 horas, resultando numa maior eficácia do fármaco em causa. Com

exceção da pravastatina, todas as estatinas sofrem uma extensa biotransformação na primeira passagem pelo fígado. Por isso, a biodisponibilidade sistêmica é geralmente baixa, variando entre 5 e 24% para a maioria das estatinas (a cerivastatina possui uma biodisponibilidade de 60% e a pitavastatina de 80%). Uma vez que o fígado é o órgão-alvo das estatinas, um elevado efeito de primeira passagem revela-se como sendo mais importante para a sua ação do que alta biodisponibilidade. O efeito da ingestão das estatinas com alimentos na absorção é variável: a lovastatina é mais absorvida quando tomada juntamente com alimentos, enquanto a biodisponibilidade da atorvastatina, fluvastatina e pravastatina diminui na mesma situação. Não se observa efeito nos casos da sinvastatina e rosuvastatina. No entanto, o efeito hipocolesterolémico das referidas estatinas não parece variar, independentemente da administração ser feita ao jantar ou ao deitar.^{1,3}

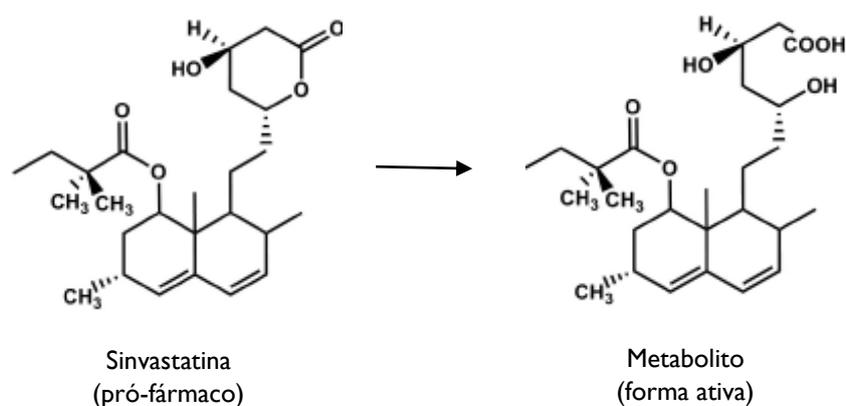


Figura 4. Ativação *in vivo* da sinvastatina.⁸

Com exceção da pravastatina, todas as estatinas ligam-se intensamente às proteínas plasmáticas (>95%), principalmente à albumina, pelo que a quantidade de fármaco ativo circulante é relativamente baixa. Apesar de os níveis de pravastatina não ligada serem mais elevados, a natureza hidrofílica da molécula previne uma ampla distribuição tecidual. Todas as estatinas são relativamente hepatosseletivas, uma propriedade importante dado que a maior parte da produção endógena de colesterol ocorre no fígado. Os mecanismos responsáveis por esta hepatosseletividade dependem da solubilidade da molécula: para as estatinas lipofílicas, a difusão passiva através das membranas dos hepatócitos é o principal mecanismo de efeito de primeira passagem, enquanto as hidrofílicas sofrem captação ativa pelos hepatócitos. As estatinas hidrofílicas apresentam maior hepatosseletividade porque as lipofílicas passam mais facilmente através das membranas de células não hepáticas. De facto, a ausência de influência da pravastatina nas células do músculo liso ficará a dever-se à sua baixa penetração nas referidas células.^{3,4}

As estatinas são predominantemente metabolizadas pelas enzimas da família do citocromo P450 (CYP450). A isoenzima CYP3A4 metaboliza a maioria dos fármacos usados em humanos, incluindo a lovastatina, sinvastatina e atorvastatina. Os seus metabolitos ativos são responsáveis por uma parte da atividade inibitória destas três estatinas. A fluvastatina é metabolizada principalmente pela CYP2C9. Por outro lado, as estatinas hidrofílicas (pravastatina, pitavastatina e rosuvastatina) não são tão suscetíveis ao metabolismo oxidativo pelo sistema CYP450. As estatinas lipofílicas normalmente apresentam maior toxicidade muscular devido ao risco de interações com um grande número de fármacos que inibem o CYP450, em especial a CYP3A4. Estas interações podem levar a uma elevação dos níveis plasmáticos das estatinas, com um consequente aumento do risco de efeitos adversos.³

A principal via de eliminação para a maioria das estatinas é a via biliar (a excreção renal oscila entre 2 e 30%), após a metabolização pelo fígado. Assim, a disfunção hepática é um fator de risco para a miopatia induzida por estatinas, pelo que é necessária precaução na prescrição de estatinas a pessoas com historial de doença hepática. A pravastatina é eliminada não só na biliar mas também pela via renal (cerca de 20%), principalmente na forma inalterada. No entanto, assim como as restantes estatinas, a sua farmacocinética pode surgir alterada em doentes com disfunção hepática. A rosuvastatina é também eliminada pelas duas vias anteriormente referidas, na forma inalterada, mas as suas propriedades farmacocinéticas não são alteradas em doentes com comprometimento hepático ligeiro a moderado.^{1,3}

Existe ainda evidência de que as estatinas atravessam a placenta e são segregadas no leite, pelo que as estatinas não devem ser usadas em situações de gravidez, fertilidade e lactação.¹

3. Efeitos Benéficos

3.1. Perfil Lipídico

A redutase da HMG-CoA, enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA em ácido mevalónico (precursor precoce do colesterol), é a enzima limitante da formação de colesterol no fígado e noutros tecidos. Ao provocarem a inibição seletiva reversível da redutase, as estatinas inibem a síntese endógena de colesterol, causando uma depleção do colesterol hepático (*Figura 5*). Ao mesmo tempo, é ativada uma protease que, pela sua ação no retículo endoplasmático, desencadeia um aumento da expressão do gene dos recetores de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e, conseqüentemente, um aumento do número de

recetores de LDL à superfície do hepatócito.⁹ Desta forma, as estatinas reduzem não só os níveis de colesterol hepático resultante diretamente da síntese (cerca de 60-70%, o restante tem proveniência digestiva) mas também os níveis plasmáticos de LDL (vulgarmente conhecido como “colesterol mau”).¹

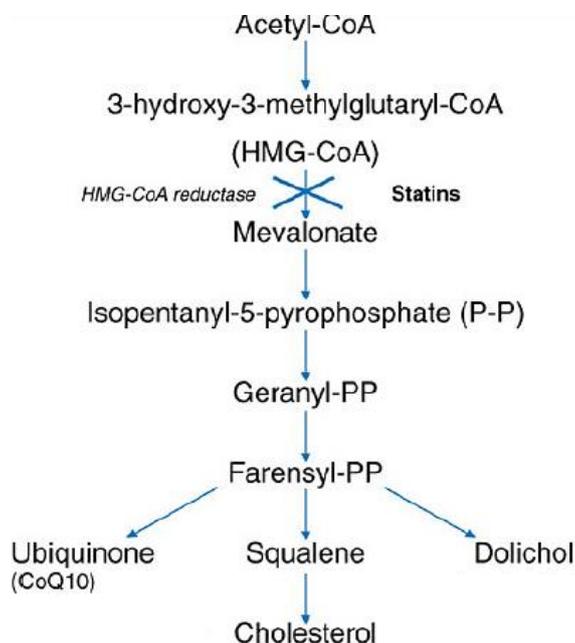


Figura 5. A via do ácido mevalônico.¹⁰ (adaptado)

As estatinas apresentam ainda efeitos benéficos noutros parâmetros lipídicos, incluindo uma diminuição moderada (10-29%) dos valores plasmáticos de triglicédeos e um aumento ligeiro (6-12%) dos níveis de HDL (lipoproteínas de alta densidade; vulgarmente referido como “colesterol bom”). No entanto, o mecanismo responsável por esta dupla ação secundária das estatinas não está completamente esclarecido.¹ A eficácia na redução da concentração sérica de LDL e triglicédeos e no aumento da concentração sérica de HDL é diferente para cada estatina, tal como demonstra a *Tabela 1*, sendo a rosuvastatina a mais eficaz na diminuição nos níveis de LDL (63%).³

Tabela 1. Comparação da eficácia das diferentes estatinas nas várias frações lipídicas.³

	Atorvastatin	Cerivastatin ^a	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin
Serum LDL-C reduction (%) ^b	50	28	24	34	34	41	63	48
Serum HDL-C increase (%) ^b	6	10	8	9	12	12	10	– ^c
Serum triglyceride reduction (%) ^b	29	13	10	16	24	18	28	23

^aVoluntarily withdrawn from clinical use; ^bthis effect was elicited in patients with hypercholesterolaemia by a daily dose of 40 mg for atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin and rosuvastatin, 4 mg for pitavastatin and 0.3 mg for cerivastatin [60,73,74]; ^cno significant effect reported. LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol.

Por toda esta eficácia demonstrada, as estatinas têm um papel central no controlo farmacológico das dislipidémias,¹¹ sendo a classe de fármacos de primeira escolha para o tratamento da hipercolesterolemia.³

3.2. Problemas Cardiovasculares

Além das ações que exercem no perfil lipídico, têm vindo a ser descobertos outros efeitos independentes benéficos das estatinas a nível cardiovascular. Estas propriedades, denominadas propriedades pleiotrópicas, podem ser explicadas pela inibição da síntese de compostos isoprenoides não-esteroides, os quais são produzidos a partir do ácido mevalónico (tal como o colesterol).³ Assim, assume-se agora que a ação antiaterosclerótica das estatinas não fica a dever-se apenas à diminuição dos depósitos lipídicos nas paredes das artérias mas também a estes efeitos pleiotrópicos que envolvem aumento da síntese de óxido nítrico (NO), diminuição da produção de endotelina, ação antitrombótica, diminuição da proliferação celular, efeito anti-hipertensor e efeito anti-inflamatório.¹ Este último foi testado no ensaio prospetivo *Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation* (PRINCE), no qual se verificou que a pravastatina reduz os níveis de proteína C reativa (CRP), um marcador inflamatório, tanto às 12 como às 24 semanas, sem aparente correlação com a redução do colesterol LDL.¹² Outro estudo provou também que as estatinas promovem fortes efeitos antioxidantes sistémicos através da supressão de várias vias oxidativas, inibindo assim a formação de algumas moléculas envolvidas na aterosclerose.¹³

O *Post Coronary Artery Bypass Graft* (Post CABG) foi um entre vários ensaios clínicos que demonstraram que a progressão da placa aterosclerótica é reduzida em mais de um terço com o tratamento com estatinas, sendo que essa redução ocorre em mais do dobro dos casos em relação à ausência de tratamento.⁹ Outro ensaio revelou que 2 anos de tratamento com pravastatina reduzem significativamente a aterosclerose nas artérias carótidas em crianças com hipercolesterolemia familiar (caracterizada por níveis séricos de LDL muito altos desde a nascença e por uma tendência para elevada espessura das túnica íntima e média das artérias carótidas), sem efeitos adversos no crescimento, maturação sexual, níveis hormonais ou nos tecidos hepático e muscular.¹⁴

Vários ensaios clínicos têm vindo a demonstrar que os inibidores da redutase da HMG-CoA não só reduzem a morbilidade e mortalidade provocadas pela doença coronária como também aumentam a esperança de vida, tanto em casos de hipercolesterolemia como em casos de normocolesterolemia. O *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) deu o primeiro indício de que a terapia de redução de colesterol pode reduzir a mortalidade em doentes com

historial de angina de peito ou enfarte do miocárdio. Na população em estudo, tratada durante 5 anos com sinvastatina, a mortalidade em geral reduziu 30%, a taxa de eventos coronários baixou para 34% e a morte devido a eventos coronários foi reduzida em 42%. Estes resultados estenderam-se ao *West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)*, um ensaio clínico de prevenção primária com pravastatina em homens com hipercolesterolemia mas sem doença coronária documentada. O número de eventos coronários e a respetiva taxa de mortalidade foram reduzidos em percentagens muito semelhantes às do ensaio referido anteriormente. O *Cholesterol and Recurrent Events (CARE)* foi um ensaio clínico de prevenção secundária no qual se administrou pravastatina a uma população com história recente de enfarte agudo do miocárdio e com colesterol até 240 mg/dL, tendo sido registada uma redução no número de eventos coronários fatais ou de enfartes do miocárdio não fatais de 24%, assim como uma diminuição de 26% na necessidade de implementação de um *bypass* na artéria coronária. Outros estudos mais recentes, incluindo diferentes estatinas e populações em estudo, vieram confirmar e alargar estes resultados. É o caso do *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)*, no qual se estudou a lovastatina, e do *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease study (LIPID)*, um ensaio clínico de prevenção secundária, os quais apresentaram resultados muito semelhantes aos descritos acima.⁹

Estes estudos mostraram ainda que a redução dos níveis de LDL aumenta a sobrevivência à doença coronária, seja por prevenção primária ou secundária, tanto em indivíduos com níveis elevados de LDL como em indivíduos com níveis normais.⁹ Por esta razão, verifica-se que o uso de terapia intensiva com estatinas como prevenção primária em doentes de alto risco, com o objetivo de reduzir o perfil lipídico até níveis inferiores aos habitualmente recomendados, está a aumentar consideravelmente.¹¹

Apesar de existirem outras alternativas, as estatinas são a classe de fármacos de eleição no tratamento do colesterol elevado na Terceira Idade, pela sua eficácia, segurança e efeitos benéficos.¹⁵ O *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)* demonstrou uma redução no risco de doença coronária em idosos devido a um tratamento de 3 anos com pravastatina, seguindo a mesma estratégia terapêutica usada em doentes de meia-idade.¹⁶ De facto, uma intervenção nos níveis do colesterol em idosos para prevenir ou adiar a ocorrência de eventos cardiovasculares e estender a esperança de vida é uma importante ação clínica que não deve ser ignorada.¹⁵

Um estudo coorte recente demonstrou que as estatinas também apresentam efeitos benéficos em doentes a realizar hemodiálise. O uso de estatinas em mais de 4000 doentes urémicos em hemodiálise revelou estar associado a uma diminuição da morbilidade e

mortalidade cardiovasculares, assim como do risco de ocorrência futura de AVC, de trombose venosa profunda e de hospitalização devido a angina instável.¹⁷

De notar que as estatinas reduzem não só a mortalidade devido a doença cardiovascular como também o número de mortes súbitas devido a eventos cardiovasculares. Esta redução pode dever-se a uma diminuição na ocorrência de isquemia aguda e na rutura da placa aterosclerótica. De facto, são vários os efeitos das estatinas que contribuem para a estabilização da placa aterosclerótica, e redução do seu crescimento: prevenção da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e sua conseqüente acumulação no espaço subendotelial, redução da ativação de macrófagos no local, diminuição da expressão de moléculas de adesão e inibição da proliferação e migração de células do músculo liso, atenuando assim o crescimento do ateroma e a formação de uma nova lesão.⁹

Apesar de não estar bem estabelecida a relação entre os níveis de colesterol plasmático e o risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC), existem indícios de efeitos benéficos das estatinas neste âmbito, suportados por estudos imagiológicos que mostram uma redução da espessura das túnica íntima e média da artéria carótida induzida pelas estatinas. Alguns dos ensaios clínicos já referidos (CARE, 4S) mostraram uma redução significativa (cerca de 30%) na ocorrência de AVC, sem aumento da ocorrência de eventos hemorrágicos. Para este facto, deverá também contribuir algum efeito anti-trombótico evidenciado pelas estatinas, as quais reduzem a reatividade plaquetar através da diminuição da produção de tromboxano A₂ e da normalização da produção de trombina (aumentada em situações de hipercolesterolemia).⁹

3.3. Diabetes

O *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)* e o *Heart Protection Study (HPS)* revelaram uma redução de 20 a 27% no risco relativo de morte após prevenção primária com estatinas em doentes com Diabetes. Um outro estudo estendeu estes resultados a outras etnias, no caso chineses e sul-asiáticos.¹⁸ No entanto, uma análise pormenorizada ao *Dyslipidemia International Study (DYSIS)* aponta que mais de metade dos doentes diabéticos tratados com estatinas apresentam não só níveis de LDL acima dos valores recomendados como também uma dislipidemia em geral pouco controlada. Este facto indicia a necessidade de se recorrer a uma terapia combinada para o tratamento da dislipidemia em doentes com Diabetes.¹⁹

3.4. Doença de Alzheimer

Sabe-se desde há vários anos que níveis plasmáticos elevados de colesterol contribuem para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. No entanto, o valor neuroprotetor dos inibidores da síntese do colesterol nunca foi verdadeiramente demonstrado ou explicado. Vários ensaios clínicos, tais como *Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT)*, *Sacramento Area Latino Study on Aging (SALSA)*, *Rotterdam Study* e *Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment (ADCLT)*, têm demonstrado ao longo dos anos um efeito do uso de estatinas na redução do risco de incidência da Doença de Alzheimer e outras demências, sem, no entanto, nunca esclarecer qual o mecanismo por trás deste benefício. Um estudo mais recente adianta que esta ação não ficará a dever-se à redução dos níveis colesterolémicos mas sim às propriedades pleiotrópicas das estatinas, já descritas nesta monografia. Os investigadores propõem um mecanismo através do qual um sistema cerebral induzido pela atorvastatina exerce um efeito neuroprotetor. Porém, são necessários mais estudos para comprovar esta hipótese.²⁰

3.5. Cancro

Outra das doenças na qual o uso de estatinas revela implicações é o cancro. Um estudo coorte prospetivo holandês demonstra que o uso da sinvastatina, a estatina mais lipofílica, por mulheres diagnosticadas com cancro da mama nas fases I-III está associado a uma redução substancial do risco de reincidência do cancro da mama. No entanto, registaram-se algumas reincidências entre as utilizadoras de outras estatinas lipofílicas, e não foi estabelecida qualquer associação entre o uso de estatinas hidrofílicas e a reincidência do mesmo carcinoma. Estes resultados deixam a indicação importante de que os médicos devem preferir a prescrição de sinvastatina a mulheres que recuperaram de cancro da mama em relação a outras estatinas, no caso de não se observarem outras condicionantes.²¹

Também o cancro colo-retal parece ser afetado pelo uso de estatinas. Estudos *in vitro* mostraram que a redutase da HMG-CoA está sobre-expressa nas células do cancro colo-retal e que as estatinas induzem apoptose nas linhas celulares do mesmo cancro. O *Molecular Epidemiology of Colorectal Cancer study*, um estudo caso-controlo, veio evidenciar clinicamente que as estatinas estão associadas a uma redução de 47% do risco relativo de cancro colo-retal. Contudo, uma vez que a redução do risco absoluto é baixa, são necessárias mais investigações no sentido de assegurar um efeito benéfico das estatinas na prevenção do cancro colo-retal.²²

4. Segurança das Estatinas

4.1. Toxicidade Muscular

A toxicidade muscular, incluindo miopatia e rabdomiólise, é o efeito adverso das estatinas mais significativo e que se encontra melhor documentado. Os sintomas musculares podem variar de problemas não graves, como por exemplo dor muscular, sensação de fraqueza, com ou sem aumento da creatinafosfocinase (CK), até à condição mais severa de rabdomiólise. A rabdomiólise é uma miopatia que pode levar à morte. Envolve colapso dos músculos, elevação significativa da CK e de creatinina, libertação de mioglobina para a corrente sanguínea (mioglobulinemia) e mioglobinúria, tornando a urina acastanhada e aumentando o risco de falência renal aguda.^{1,2,23}

A grande preocupação com a segurança das estatinas surgiu quando, durante 4 anos (1997-2001) de comercialização nos Estados Unidos da América, se registaram 31 casos fatais de rabdomiólise associados diretamente à cerivastatina. Em 12 dos casos ocorreu a toma concomitante de gemfibrozil. Um estudo revela que, apenas em 3 meses, num único hospital, se observaram 6 casos de rabdomiólise associada à cerivastatina, sendo um dos casos fatal. Em 5 dos 6 casos, os sintomas apareceram 3-4 semanas após o início do tratamento. Um dos doentes estava a tomar também ciclosporina e outros dois uma associação de cerivastatina com gemfibrozil, uma combinação contraindicada. A cerivastatina acabou por ser voluntariamente retirada do mercado americano em agosto de 2001.⁵

Estudos mais recentes, levados a cabo com outras estatinas, mostram que a incidência de rabdomiólise é rara. A monoterapia com as várias estatinas apresentou um aumento do risco de rabdomiólise semelhante e não significativo (0 a 3,34 por 100.000 pessoas-ano). A terapia combinada de estatinas com fibratos revelou um aumento do risco de rabdomiólise superior (120-160 por 100.000 pessoas-ano). A incidência de rabdomiólise que levou a hospitalização após terapia combinada de estatina-fenofibrato foi aproximadamente 3 vezes superior à observada após monoterapia com estatinas. Ao todo, registaram-se 70 casos de hospitalização devido a rabdomiólise em 2,4 milhões de doentes-ano observados, dos quais cerca de metade iniciaram tratamento com estatinas e/ou fibratos.²⁴ Apesar de raro, a rabdomiólise é um efeito adverso muito grave associado às estatinas que pode ser prevenido por uma deteção precoce.⁵

Miopatias menos graves são mais comuns em doentes a tomar estatinas. Mialgias, referentes a dores musculares sem aumento dos níveis de CK acima de 10 vezes o valor normal, podem ocorrer em 5% dos casos.²³

Todas as estatinas podem causar toxicidade muscular se forem usadas em doses elevadas ou se ocorrerem interações, mas o grau de risco das doses terapêuticas pode variar entre as várias estatinas. Assim, as diferenças na segurança estão relacionadas com a dosagem, propriedades físico-químicas e perfil farmacocinético de cada estatina, o uso concomitante de outros fármacos com potencial para desenvolver uma interação e fatores genéticos.²³

A influência da dose terapêutica no risco de toxicidade muscular é mais evidente no caso da sinvastatina a 80 mg. O ensaio clínico *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine* (SEARCH) comparou o tratamento de doentes com sinvastatina a 20 mg e a 80 mg, tendo obtido incidências de miopatia de 0,02% e 0,9%, respetivamente. Devido a este risco superior, a *Food and Drug Administration* (FDA) recomendou recentemente aos profissionais de saúde que limitassem o uso da dose mais elevada aprovada de sinvastatina (80 mg). No caso de doentes em que os níveis de LDL pretendidos não sejam obtidos com uma dose de 40 mg de sinvastatina, deve considerar-se um tratamento alternativo em vez de aumentar a dose para 80 mg. Outro estudo revelou que a incidência de efeitos adversos musculares aumenta em aproximadamente 4 a 5 vezes quando a dose de atorvastatina é aumentada de 40 para 80 mg por dia.²³

Tem sido estimado que aproximadamente 60% dos casos de rabdomiólise causada por estatinas está relacionada com interações farmacológicas. A maior parte das interações envolve os sistemas de metabolização CYP3A4 e CYP2C9 uma vez que a maioria das estatinas (principalmente as estatinas lipofílicas) são metabolizadas por estas vias, assim como um grande número de fármacos utilizados atualmente. Medicamentos que interferem com os transportadores responsáveis pelo *uptake* hepático e pela excreção das estatinas podem também afetar a farmacocinética das estatinas e o risco de miopatia. São os casos do OATP1B1 (*organic anion-transporting polipeptide 1B1*), que medeia a entrada de todas as estatinas nos hepatócitos, e dos transportadores de efluxo da glicoproteína-P (P-gp), que estão envolvidos no transporte da maioria das estatinas dos hepatócitos para a biliar. A *Tabela 2* resume as interações das estatinas com alguns dos fármacos usados na clínica atualmente. Para evitar situações de miopatia relacionadas com interações farmacológicas com estatinas, estão definidos limites para as doses terapêuticas aquando da prescrição de estatinas juntamente com potentes inibidores conhecidos das enzimas CYP ou com outros fármacos potencialmente causadores de interação. O facto de a pravastatina, a rosuvastatina e a pitavastatina (estatinas hidrofílicas) não dependerem ou serem minimamente influenciadas pelas enzimas CYP faz com que estas apresentem um perfil de interações mais favorável, tornando-as boas opções terapêuticas em situações de polimedicação.^{23,25}

Tabela 2. Interações farmacológicas das estatinas.²

Statins	CYP substrate	Cytochrome P3A4		Other interactions
		Inhibitors	Inducers	
Lipophilic statins				
Lovastatin	CYP3A4	Azole antifungals (ketoconazole, itraconazole) Macrolides (erythromycin, clarithromycin, azithromycin) Nefazodone Cyclosporine A Calcium antagonists (mibefradil, diltiazem, verapamil) Protease inhibitors (amprenavir, indinavir etc) Midazolam Mibefradil Grapefruit juice Tamoxifen Amiodarone	Thiazolidenediones anti-diabetic agents	Fibrates Gemfibrozil P-glycoproteins Warfarin
Atorvastatin	CYP3A4	Azole antifungals (ketoconazole, itraconazole) Macrolides (erythromycin, clarithromycin) Nefazodone (anti-depressants) Cyclosporine A Calcium antagonists (mibefradil, diltiazem, verapamil) Protease inhibitors Midazolam Mibefradil Grapefruit juice Tamoxifen Amiodarone	Phenytoin Thiazolidenediones anti-diabetic agents	Fibrates Gemfibrozil P-glycoproteins Digoxin Warfarin
Simvastatin	CYP3A4	Azole antifungals (ketoconazole, itraconazole) Macrolides (erythromycin, clarithromycin) Nefazodone Cyclosporine A Calcium antagonists (mibefradil, diltiazem, verapamil) Protease inhibitors Midazolam Mibefradil Grapefruit juice Tamoxifen Amiodarone	Rifampicin Phenytoin Herbal supplement St. John's wort	Fibrates Gemfibrozil P-glycoproteins Digoxin Warfarin Niacin
Fluvastatin	CYP2C9	Ketoconazole Fluconazole Sulfaphenazole Calcium channel blockers Diclofenac	Rifampin Phenobarbital Phenytoin Troglitazone Thiazolidenediones anti-diabetic agents	Fibrates Niacin Warfarin
Pitavastatin	Glucuronidation CYP3A4 and CYP2C9 (minor)	Anti-depressants (nefazodone)	Thiazolidenediones anti-diabetic agents	Fibrates Warfarin
Hydrophilic statins				
Rosuvastatin	CYP2C9 (<10%) and CYP2C19 (minor)	Ketoconazole Fluconazole Sulfaphenazole	Rifampin Phenobarbital Phenytoin Troglitazone	Fibrates Digoxin Warfarin
Pravastatin	Sulfation	Cyclosporine A		Fibrates Gemfibrozil P-glycoproteins Niacin Warfarin

Uma vez que a miopatia é uma reação adversa dependente da concentração plasmática, os polimorfismos das enzimas CYP e dos transportadores envolvidos com as estatinas podem afetar a sua farmacocinética e toxicidade. O principal exemplo é a mutação funcional no gene *SLCO1B1* 521T>C (troca de uma timina por uma citosina na posição 521 do gene), gene do transportador OATP1B1, à qual está associada uma redução da atividade deste transportador e conseqüente aumento dos níveis plasmáticos da maioria das estatinas. De facto, mais de 60% dos casos de miopatia com simvastatina a 80 mg observados no ensaio clínico SEARCH ficou a dever-se a esta variação. Outro estudo observacional demonstrou que o polimorfismo *SLCO1B1* 388A>G (troca de uma adenina por uma guanina na posição 388 do gene) está associado a uma diminuição da incidência de intolerância a estatinas (definida como a

ocorrência de anormalidades bioquímicas e de descontinuação do tratamento, troca ou redução de dose prescrita). Pelo contrário, a variação 521T>C no mesmo gene está associada a um aumento da incidência dessa intolerância. Fica assim provada a influência dos polimorfismos no gene *SLCO1B1* na tolerância às estatinas na prática clínica.²³

Existem ainda múltiplos fatores que podem fazer aumentar o risco de miopatia induzida por estatinas, incluindo idade avançada, sexo feminino, estrutura corporal pequena, alcoolismo, problemas de saúde complexos (por exemplo, hipotireoidismo ou função renal/hepática comprometida) e história pessoal ou familiar de miopatia.^{1,23} Além destes, outros fatores agudos podem predispor os doentes a miopatias, tais como o uso de drogas, infecções virais ou bacterianas sérias, situação traumática, operação ou período perioperatório e atividade física intensa.²³ O uso de estatinas nestas situações de risco acrescido deve ser acompanhado por uma monitorização constante e apertada, devendo a dose ser reduzida ou mesmo a terapêutica suspensa no caso de se verificar o aparecimento de sintomas musculares preocupantes ou um crescimento demasiado elevado nos níveis de CK.²⁵

Tem sido proposto que a deficiência em coenzima Q10 (CoQ10) induzida pelas estatinas pode estar envolvida na patogénese da miopatia. A CoQ10 tem um papel importante na produção de energia na mitocôndria uma vez que participa na cadeia transportadora de eletrões, prevenindo o *stress* oxidativo e regenerando moléculas antioxidantes de vitamina D e E na mitocôndria. Apesar do tratamento com estatinas reduzir os níveis circulantes de CoQ10, principalmente porque esta é transportada nas partículas de LDL, o seu efeito a nível muscular permanece ainda por esclarecer. Além disso, os estudos até agora realizados sobre o efeito da suplementação oral de CoQ10 (que aumenta os seus níveis plasmáticos) nos sintomas miopáticos são escassos e contraditórios.^{23,25}

A deficiência em vitamina D está associada a reduzida função muscular. Da mesma forma que estudos recentes mostram uma associação entre uma deficiência em vitamina D e a ocorrência de miopatia induzida por estatinas, outros demonstram também que essa miopatia pode ser largamente revertida (em cerca de 90%) com recurso a suplementos de vitamina D. Estes resultados sugerem que a deficiência em vitamina D pode contribuir para a toxicidade muscular das estatinas. Demonstrou-se que a atorvastatina e a rosuvastatina aumentam os níveis séricos de vitamina D, facto que pode contribuir para a sua menor incidência de miotoxicidade em comparação com, por exemplo, a simvastatina, que não influencia os níveis de vitamina D. No entanto, são necessários mais estudos clínicos para verificar esta relação entre a concentração sérica de vitamina D e a miopatia induzida por estatinas.²³

4.2. Alterações nas Enzimas Hepáticas

O aumento assintomático das enzimas hepáticas, em particular a alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST), é outros dos efeitos adversos bem reconhecido das estatinas.¹ Estudos clínicos mostraram que, com a dose mais alta aprovada, a incidência do aumento das ALT e AST é de 20-30 em 1000 doentes, em comparação com 1-2 em 1000 doentes com a dose mais baixa. O aumento assintomático das transaminases com as estatinas ocorre geralmente nos primeiros meses de tratamento e é reversível com a paragem da terapêutica, com redução da dose ou mesmo espontaneamente com a continuação da mesma dose.^{3,23} Tem sido questionado se este efeito nas transaminases indica hepatotoxicidade ou é apenas uma reação hepática à grande redução nos níveis lipídicos, uma vez que todos os fármacos que baixam o perfil lipídico mostram tendência para aumentar as enzimas hepáticas. Dados recentes demonstram que as estatinas são geralmente bem toleradas por doentes com doença hepática crónica com os níveis de enzimas hepáticas elevados, tais como doença hepática não- Alcoólica, cirrose biliar primária e hepatite C. Além disso, ensaios clínicos mostraram que o tratamento com estatinas reduz em 68% o risco de eventos cardiovasculares em doentes com perfis hepáticos anormais, benefício maior do que aquele observado em doentes com perfis hepáticos normais.²³

4.3. Diabetes

O ensaio clínico *Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) mostrou um aumento da incidência de Diabetes devido ao tratamento com rosuvastatina, levantando o interesse sobre a ligação entre a terapia com estatinas e a Diabetes.²⁶ Uma meta-análise subsequente revelou um aumento de 9% no risco de incidência de Diabetes em doentes tratados com estatinas ao longo de 4 anos, em comparação com doentes a receber placebo.²³

Apesar de a terapia com estatinas estar associada a um ligeiro aumento do risco de desenvolvimento de Diabetes, esse risco é muito pequeno em termos absolutos e em comparação com a redução de eventos coronários.^{23,26,27} Se compararmos as estatinas com outros fármacos com ação cardiovascular e que também aumentam o risco de Diabetes, como por exemplo os bloqueadores- β e os diuréticos tiazídicos, as estatinas apresentam uma probabilidade de causar Diabetes muito menor. Além disso, os benefícios das estatinas na prevenção de eventos cardiovasculares em diabéticos são bem conhecidos.²³

Esses efeitos benéficos cardiovasculares das estatinas ultrapassam o risco aumentado de incidência de Diabetes em doentes com risco cardiovascular moderado ou elevado ou com doença cardiovascular. Por conseguinte, a prática clínica atual não deve sofrer alteração.^{23,27}

4.4. AVC Hemorrágico

Vários estudos já demonstraram que a terapia com estatinas reduz significativamente a ocorrência de AVC isquémico, tanto primário como recorrente, provavelmente devido à redução lipídica e aos efeitos pleiotrópicos. Da mesma forma, está comprovado que as estatinas reduzem o risco de AVC total, sendo que essa redução é proporcional à redução do colesterol total e dos níveis de LDL.²³

No entanto, tem sido encontrada uma relação inversa entre os níveis de colesterol e a ocorrência de AVC hemorrágico, sendo que alguns estudos de coorte revelaram mesmo um aumento de 19% na ocorrência de AVC hemorrágico devido ao tratamento com estatinas. O ensaio clínico *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)* mostrou um aumento do risco de AVC hemorrágico durante o tratamento com atorvastatina a 80 mg/dia durante quase 5 anos, apesar de o risco relativo de AVC fatal e não fatal ser reduzido em 16% com o mesmo tratamento. Uma análise posterior a este ensaio revelou que esse aumento do risco foi observado em doentes idosos com historial de AVC hemorrágico e que não havia relação com os níveis de LDL. Meta-análises da eficácia e segurança do tratamento para redução intensiva da concentração de LDL mostraram um aumento não significativo no risco de AVC hemorrágico em comparação com uma terapia menos intensiva, mas a redução de AVC isquémico é muito mais significativa.²³

Objetivamente, será prudente avaliar os riscos e benefícios do uso de estatinas em doentes com história prévia de AVC hemorrágico e assegurar que a pressão sanguínea está bem controlada antes de prescrever uma terapia intensiva com estatinas, para evitar qualquer aumento no risco de AVC hemorrágico.²³

4.5. Outras Reações Adversas

Nas doses usuais, as estatinas são bem toleradas. Em ensaios controlados com placebo, as reações adversas mais comuns foram alterações gastrointestinais, fadiga, dor localizada e cefaleias.¹

Tem-se observado em alguns ensaios clínicos com rosuvastatina a ocorrência de proteinúria e hematúria num pequeno número de doentes. No entanto, estes eventos são

transitórios e reversíveis, e não estão associados a efeitos prejudiciais à função renal a longo termo, sendo apenas recomendada a redução da dose.^{2,3}

A Tabela 3 resume outros efeitos secundários raros das estatinas.

Tabela 3. Reações adversas raras das estatinas.²

Organ/systems	Statin-induced adverse effects
Nervous	Hemorrhagic stroke: ↓ LDL-C level → ↑ hemorrhagic stroke; strong data unavailable; risk benefit ratio of statins completely outweighs Peripheral neuropathy: Generally appear after 1-2 months → resolves on discontinuation → low attributable risk Cognitive impairment: Occasionally reported in statin-treated patients → large controlled trials do not confirm Sleep: Sleep disturbances and nightmares
Cardio-vascular	Vascular reactivity: Statins stimulate vascular CYP2C-derived ROS → inactivation of NO; farnesyl the product of mevalonate cascade deficiency LDL oxidizability: Ubiquinone deficiency → ↑ LDL oxidizability
Immune	Induction of apoptosis and release of intracellular antigens (i.e., histones or nucleic acids) → triggers immune response ↑ Auto-antibodies formation → immune response shifts from Th1-mediated (cellular) to Th2-mediated (humoral)
Endocrine	Insulin sensitivity: Stimulation of farnesyl and geranylgeranyl transferases both <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> ↓ Insulin sensitivity and ↑ of plasma insulin concentration after statin therapy Statins impairs insulin signaling and insulin secretion
Cancer	Cancer risk: Low coenzyme Q or low serum cholesterol → ↑ breast cancer rates
Gastrointestinal tract	Rare side-effects: Nausea, dyspepsia, abdominal pain, diarrhea or constipation, gastric ulcer, gallstones
Skin	Rare side-effects: Alopecia, rashes, lichenoid eruption, dermatographism, chronic urticaria, and toxic epidermal necrolysis
Eye	Rarely cause cataract and ocular hemorrhage
Reproductive	Rarely cause erectile dysfunction, decrease libido, and gynecomastia
Blood	↓ Blood clotting → thrombocytopenia and thrombotic thrombocytopenic purpura
Respiratory	Rarely cause interstitial lung diseases

4.6. Grupos de Risco

As estatinas são geralmente seguras, mas alguns grupos populacionais têm um risco mais elevado de desenvolver efeitos adversos associados às estatinas, necessitando de uma monitorização cuidada.²

Apesar de ainda faltar informação sobre a prevalência de miopatia em doentes alcoólicos, sabe-se que a ingestão de álcool em excesso é um fator de risco na indução de rabdomiólise.²

As estatinas estão contraindicadas na gravidez. Há alguns registos de teratogenicidade e de casos de anormalidades congénitas em bebés, filhos de mães que tomaram estatinas no início da gravidez. No entanto, são necessários ensaios clínicos prospetivos para confirmar este potencial teratogénico.²

Algumas estatinas mostraram serem potenciadoras do efeito anticoagulante da varfarina. Pessoas que estejam a tomar este anticoagulante devem controlar a sua ação farmacológica quando iniciam, interrompem ou alteram a terapia com estatinas.²

As estatinas demonstraram benefícios em doentes idosos com doença cardiovascular ou Diabetes. Numa perspetiva de benefício-risco, os benefícios da terapia com estatinas na população geriátrica ultrapassam claramente o baixo risco de efeitos adversos graves. No entanto, ensaios clínicos mostram que a redução do colesterol na terceira idade não aumenta a esperança de vida. O impacto de alguns efeitos adversos das estatinas (como por exemplo problemas musculares ou cognitivos) pode ser maior nos idosos, podendo levar a um aumento de incapacidade, hospitalização, institucionalização ou até morte. Assim, o uso de estatinas na população geriátrica deve ser ponderado e levado a cabo com constante acompanhamento.^{2,28}

Em relação à população pediátrica, existe informação (limitada e de curta duração) de que aparentemente as estatinas são seguras em crianças, mas é necessário acompanhamento a longo termo para confirmar esta situação. O estudo *Pediatric Lipid-reduction Trial of rosuvastatin* (PLUTO) que envolveu adolescentes dos 10 aos 17 anos, juntamente com outros estudos com cerca de 1000 adolescentes, confirmaram que a redução de LDL com estatinas é bem tolerada em adolescentes com hipercolesterolemia familiar. Contudo, em todos os doentes pediátricos deve ocorrer uma adequada monitorização dos efeitos adversos, do crescimento e do desenvolvimento da criança.²

4.7. Interações com Alimentos

A administração concomitante de estatinas e alimentos pode fazer alterar a farmacocinética ou a farmacodinâmica das estatinas, aumentando o risco de reações adversas ou reduzindo a sua atividade farmacológica. De seguida serão descritas as interações já estudadas de alguns alimentos com estatinas.²⁹

Apesar dos efeitos benéficos das fibras nos níveis de colesterol serem bem conhecidos, o seu consumo juntamente com a lovastatina reduz a sua absorção intestinal, como comprovou um estudo com pectina e aveia. A ingestão moderada de álcool não parece afetar a eficácia e a segurança do tratamento com fluvastatina. O sumo de toranja é um conhecido inibidor do CYP3A4, pelo que o seu consumo juntamente com estatinas como a sinvastatina, lovastatina e atorvastatina reduz a metabolização hepática e aumenta a biodisponibilidade destas. Estudos preliminares sugerem que o azeite aumenta o efeito da sinvastatina em comparação com o óleo de girassol. O consumo de óleos polinsaturados pode diminuir o tempo de semi-vida das estatinas, através da ativação do CYP450, e conseqüentemente a sua ação farmacológica. A terapia combinada de estatinas e ácidos gordos ómega-3 melhora as interações farmacodinâmicas e o perfil lipídico, conferindo maior proteção cardiovascular. Apesar das estatinas atuarem na síntese e os fitoesteróis na absorção do colesterol, a sua

administração conjunta pode gerar efeitos muito positivos na redução dos níveis de colesterol em circulação.^{29,30}

São necessários mais estudos para investigar interações das estatinas com outros alimentos, tais como outros tipos de óleos, sumos de fruta além do sumo de toranja, consumo excessivo de álcool, entre outros.²⁹

5. Novas Indicações Terapêuticas

5.1. Angiogénese

Muitos estudos têm-se debruçado sobre o efeito das estatinas na angiogénese, mas os primeiros resultados foram contraditórios. Alguns mostraram propriedades pró-angiogénicas, enquanto outros revelaram efeitos anti-angiogénicos. Investigações seguintes testaram o efeito da dose da estatina na angiogénese, tendo sido revelado um duplo efeito dependente da dose: pró-angiogénico com doses baixas mas anti-angiogénico e pró-apoptótico com doses elevadas. De facto, as estatinas em dose mais baixa afetam apenas a via de síntese do colesterol, sem inibirem a via de síntese de outros produtos não-esteroides essenciais às funções celulares mas mantendo as propriedades pleiotrópicas já referidas (aumento da produção de óxido nítrico e do fator de crescimento do endotélio vascular). Por outro lado, elevadas doses de estatinas inibem de forma não específica as duas vias, levando a alterações no funcionamento celular que, em última instância, conduzem à apoptose.^{1,31,32}

A aplicação destes efeitos já foi testada em alguns ensaios, quer *in vitro* quer *in vivo*, tendo sido demonstrada a indução de angiogénese em vários modelos de isquemia, abrindo portas à utilização das propriedades pró-angiogénicas das estatinas em doenças como AVC isquémico, cardiopatia isquémica e retinopatia diabética. Também as propriedades anti-angiogénicas foram estudadas, sendo sugerido que, tal como foi referido anteriormente nesta monografia, as estatinas podem ter um efeito preventivo ao nível do cancro, por inibição do crescimento tumoral. Estudos animais indicam efeitos benéficos das estatinas no tratamento de melanoma, leucemia, cancro da mama e cancro hepatocelular. Há ainda indícios experimentais e clínicos de que as estatinas aumentam a atividade de outros agentes usados em quimioterapia.^{21,31}

Desta forma, há uma indicação clara das potencialidades das estatinas nesta nova aplicação terapêutica que é a angiogénese. O seu efeito pode variar conforme o fármaco usado,

a dose prescrita, o órgão ou a célula afetada e a doença subjacente. Assim, são necessários mais ensaios clínicos bem delineados para apoiar estas novas indicações terapêuticas.³¹

5.2. Período Perioperatório

As propriedades pleiotrópicas das estatinas poderão também ser vantajosas em contexto perioperatório. Devido à sua ação sobre o óxido nítrico e aos seus efeitos anti-inflamatórios, as estatinas parecem reduzir o risco de complicações cardíacas durante o período perioperatório. Apesar da falta de ensaios clínicos convincentes, as *guidelines* de 2007 da *American Heart Association (AHA)/ACC* indicam que existem evidências que apoiam o uso de estatinas no período perioperatório para prevenir complicações cardíacas durante cirurgias não-cardíacas. É consensual que os doentes que já tomam estatinas antes do período pré-operatório devem continuar esse tratamento durante e após o referido período, uma vez que já existem resultados que mostram melhores *outcomes* nestas situações. No entanto, ainda está por clarificar qual o fármaco mais indicado, a dose mais adequada e a duração ótima de tratamento para a máxima eficácia deste efeito cardioprotetor, e assim confirmar a aplicação das estatinas nesta nova indicação terapêutica.¹⁰

6. Conclusão

Esta revisão acerca das estatinas comprova bem a razão desta ser a classe de fármacos de primeira escolha no tratamento da dislipidémia e consequente prevenção cardiovascular. Como ficou demonstrado, as estatinas apresentam não só eficácia na melhoria do perfil lipídico (pela redução do colesterol LDL e triglicéridos e pelo aumento do colesterol HDL) mas também largos benefícios a nível cardiovascular. Muitos ensaios clínicos revelam que as estatinas ajudam a reduzir significativamente a morbidade e a mortalidade causadas por doenças e eventos cardiovasculares. As estatinas apresentam benefícios também na Doença de Alzheimer e em vários tipos de cancro: reduzem o risco de cancro colo-retal e a sinvastatina em particular previne a reincidência do cancro da mama. O tratamento da dislipidémia na Diabetes necessitará de uma terapia combinada de uma estatina com outro fármaco antidislipidémico.

A acompanhar todos estes efeitos positivos, as estatinas são bem toleradas e possuem um bom perfil de segurança. As reações adversas mais comuns são alterações gastrointestinais, fadiga, dor localizada e cefaleias. O efeito adverso mais grave, a rabdomiólise, é muito raro e facilmente prevenido com uma deteção precoce, pelo que os doentes a tomar estatinas devem

ser alertados pelos profissionais de saúde para reconhecer e reportar sintomas como músculos doridos, sensação de fraqueza e dor. As miopatias menos graves dependem da dose (o uso das doses mais elevadas deve ser limitado), de interações com outros fármacos (as estatinas hidrofílicas devem ser preferidas em casos de polimedicação), de polimorfismos genéticos e de vários outros fatores, pelo que a prescrição de uma estatina deve ser antecedida de uma ponderação abrangente e cuidada. Há evidências de que suplementos de coenzima Q10 e de vitamina D ajudam a aliviar os sintomas musculares. O aumento das enzimas hepáticas pelas estatinas não evidencia consequências relevantes e o risco de Diabetes não é significativo quando comparado com os benefícios cardiovasculares. A toma de estatinas por doentes com história prévia de AVC hemorrágico deve ser ponderada, e alguns grupos de risco, como alcoólicos, idosos, crianças e doentes medicados com varfarina, necessitam de um acompanhamento regular no caso de iniciarem terapêutica com uma estatina. Alguns alimentos interferem com as estatinas, sendo que uns podem exercer um efeito vantajoso (azeite, ácidos gordos ómega-3 e fitoesteróis) enquanto outros podem ser prejudiciais (fibras, sumo de toranja e óleos polinsaturados).

Devido à sua farmacocinética, a maioria das estatinas deve ser tomada ao jantar ou ao deitar, com exceção da atorvastatina e rosuvastatina que podem também ser tomadas ao almoço. As estatinas hidrofílicas, como a pravastatina, apresentam um melhor perfil de segurança e a rosuvastatina é a mais indicada em doentes hepáticos. Todas as estatinas estão contraindicadas em situações de gravidez, fertilidade e lactação.

Os benefícios das estatinas parecem não se esgotar nas indicações terapêuticas já aprovadas. Investigações em curso procuram confirmar a eficácia das estatinas em doses baixas na promoção da angiogénese, e em doses elevadas como anti-angiogénicas, abrindo portas a possíveis novas indicações terapêuticas em situações de isquemia e de cancro, respetivamente. Há também indícios de uma futura aplicação das estatinas em período perioperatório.

Pode afirmar-se que o objetivo proposto para este trabalho foi cumprido, na medida em que são aqui compiladas muitas informações importantes do universo das estatinas, fazendo desta monografia um guia prático que pode e deve ser útil a todos os profissionais de saúde interessados e preocupados em servir da melhor forma a população e a saúde pública, especialmente em Portugal.

7. Bibliografia

1. GUIMARÃES, S., MOURA, D., SILVA, P.S. – **Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas**. 5ª Ed. Porto: Porto Editora, 2006. ISBN 972-0-06029-8.
2. MAJI, D., SHAIKH, S., SOLANKI, D., GAURAV, K. – Safety of statins. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 17, 4 (2013) 636-646.
3. SCHACHTER, M. – Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties os statins: na update. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 19 (2004) 117-125.
4. J. NIETO-RAMIREZ, I., CHEGWIN-ANGARITA, C., ATEHORTÚA, L., SEPÚLVEDA, L.J. – Las Estatinas: Química, Técnicas Analíticas, Biosíntesis y Farmacocinética. *Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmacêutica*. 20, 1 (2013) 49-63.
5. LUCAS, R.A., WEATHERSBY, B.B., ROCCO, V.K., PEPPER, J.M., BUTLER, K.L. – Rhabdomyolysis Associated With Cerivastatin: Six Cases Within 3 Months at One Hospital. *Pharmacotherapy*. 22, 6 (2002) 1-4.
6. INFARMED Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério de Saúde – **Prontuário Terapêutico II**. Tipografia Rainho & Neves, Lda: INFARMED Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério de Saúde, 2012. ISBN 978-989-8369-11-6.
7. ISTVAN, E.S., DEISENHOFER, J. – Structural Mechanism fos Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase. *Science*. 292 (2001) 1160-1164.
8. FILHO, R.P., POLLI, M.C., FILHO, S.B., GARCIA, M., FERREIRA, E.I. – Prodrugs available on the Brazilian pharmaceutical market and their corresponding bioactivation pahtways. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 46, 3 (2010) 393-420.
9. VAUGHAN, C.J., GOTTO, A.M, BASSON, C.T. – The Evolving Role of Statins in the Management of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 35, 1 (2000) 1-10.
10. BROOKES, Z.L.S., MCGOWN, C.C., REILLY, C.S. – Statins for All: The New Premed?. *Br J Anaesth*. 103, 1 (2009) 99-107.

11. SAINT-GERONS, D.M., HONRUBIA, C.F., COROMINAS, D.M., GIL, M.J., ANDRÉS-TRELLES, F., CATALÁ-LÓPEZ, F. – Standard and intensive lipid-lowering therapy with statins for the primary prevention of vascular diseases: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 70 (2014) 99-108.
12. ALBERT, M.A., DANIELSON, E., RIFAI, N., RIDKER, P.M. – Effect of Statin Therapy on C Reactive Protein Levels, The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): A Randomized Trial and Cohort Study. *JAMA.* 286, 1 (2001) 64-70.
13. SHISHEHBOR, M.H., BRENNEN, M., AVILES, R.J., FU, X., PENN, M.S., SPRECHER, D.L., HAZEN, S.L. – Statins Promote Potent Systemic Antioxidant Effects Through Specific Inflammatory Pathways. *Circulation.* 108 (2003) 426-431.
14. WIEGMAN, A., HUTTEN, B.A., GROOT, E., RODENBURG, J., BAKKER, H.D., BÜLLER, H.R., SIJBRANDS, E.J.G., KASTELEIN, J.J.P. – Efficacy and Safety of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 292, 3 (2004) 331-337.
15. LAROSA, J.C. – Treatment of Cholesterol in the Elderly: Statins and Beyond. *Curr Atheroscler Rep.* 16 (2014) 385-390.
16. SHEPHERD, J., BLAUW, G.J., MURPHY, M.B., BOLLEN, E.L.E.M., BUCKLEY, B.M., COBBE, S.M., FORD, I., GAW, A., HYLAND, M., JUKEMA, J.W., KAMPER, A.M., MACFARLANE, P.W., MEINDERS, A.E., NORRIE, J., PACKARD, C.J., PERRY, I.J., STOTT, D.J., SWEENEY, B.J., TWOMEY, C., WESTENDORP, R.G.J. – Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 360 (2002) 1623-1630.
17. HUANG, C., CHAN, W., CHEN, Y., CHEN, T., CHUNG, C., HUANG, P., LIN, S., CHEN, J., LEU, H. – The beneficial effects of statins in patients undergoing hemodialysis. *International Journal of Cardiology.* 168 (2013) 4155-4159.
18. BRUNNER, N.W., RAMANATHAN, K., WANG, H., QUAN, H., KHAN, N.A. – Effectiveness of Statin Prescribing on Reducing Mortality in South Asian, Chinese, and White Patients With Diabetes. *Canadian Journal of Cardiology.* 29 (2013) 920-926.
19. MILLÁN, J., ALEGRÍA, E., GUIJARRO, C., LOZANO, J.V., VITALE, G.C., GONZÁLEZ-TIMÓN, B., GONZÁLEZ-JUANATELY, J.R. – Dislipemia en población diabética tratada con estatinas. Resultados del estudio DYSIS en España. *Medicina Clínica.* 141, 10 (2013) 430-436.

20. BARONE, E., DOMENICO, F.D., BUTTERFIEL, D.A. – Statins more than cholesterol lowering agents in Alzheimer disease: Their pleiotropic functions as potential therapeutic targets. *Biochemical Pharmacology*. 88 (2014) 605-616.
21. AHERN, T.P., PEDERSEN, L., TARP, M., CRONIN-FENTON, D.P., GARNE, J.P., SILLIMAN, R.A., SØRENSEN, H.T., LASH, T.L. – Statin Prescriptions and Breast Cancer Recurrence Risk. *J Natl Cancer Inst*. 103, 19 (2011) 1461-1468.
22. POYNTER, J.N., GRUBER, S.B., HIGGINS, P.D.R., ALMOG, R., BONNER, J.D., RENNERT, H.S., LOW, M., GREENSON, J.K., RENNERT, G. – Statins and the Risk of Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 352 (2005) 2184-2192.
23. HU, M., CHEUNG, B.M.Y., TOMLINSON, B. – Safety of Statins, An Update. *Ther Adv in Drug Safe*. 3, 3 (2012) 133-144.
24. AMEND, K.L., LANDON, J., THYAGARAJAN, V., NIEMCRYK, S., MCAFEE, A. – Incidence of Hospitalized Rhabdomyolysis With Statin and Fibrate Use in an Insured US Population. *The Annals of Pharmacotherapy*. 45, 10 (2011) 1230-1239.
25. VANEGAS, A.L., JARAMILLO, N. – Intolerancia a las estatinas, un reto en la práctica clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 15, 2 (2008) 75-83.
26. RIDKER, P.M., PRADHAN, A., MACFADYEN, J.G., LIBBY, P., GLYNN, R.J. – Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: na analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 380 (2012) 565-571.
27. SATTAR, N., PREISS, D., MURRAY, H.M., WELSH, P., BUCKLEY, B.M., CRAEN, A.J.M., SESHASAI, S.R.K., MCMURRAY, J.J., FREEMAN, D.J., JUKEMA, J.W., MACFARLANE, P.W., PACKARD, C.J., STOTT, D.J., WESTENDORP, R.G., SHEPHERD, J., DAVIS, B.R., PRESSEL, S.L., MARCHIOLI, R., MARFISI, R.M., MAGGIONI, A.P., TAVAZZI, L. TOGNONI, G. KJEKSHUS, J., PEDERSEN, T.R., COOK, T.J., GOTTO, A.M., CLEARFIELD, M.B., DOWNS, J.R., NAKAMURA, H., OHASHI, Y., MIZUNO, K., RAY, K.K., FORD, I. – Statins and risk of incidente diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 375 (2010) 735-742.
28. DESAI, D.A., ZAKARIA, S., OUYANG, P. – Initiation of Statin Therapy: Are There Age Limits? *Curr Atheroscler Rep*. 14 (2012) 17-25.

29. VAQUERO, M.P., MUNIZ, F.J.S., REDONDO, S.J., OLIVÁN, P.P., HIGUERAS, F.J., BASTIDA, S. – Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutr Hosp.* 25, 2 (2010) 193-206.
30. ANDRÉS, S., LUCENA, A., JUANA, P. – Interacciones entre los alimentos y las estatinas. *Nutr Hosp.* 19, 4 (2004) 195-201.
31. ELEWA, H.F., EL-REMESSY, A.B., SOMANATH, P.R., FAGAN, S.C. – Diverse Effects of Statins on Angiogenesis: New Therapeutic Avenues. *Pharmacotherapy.* 30, 2 (2010) 169-176.
32. WEIS, M., HEESCHEN, C., GLASSFORD, A.J., COOKE, J.P. – Statins Have Biphasic Effects on Angiogenesis. *Circulation.* 105 (2002) 739-745.