

ESTATINAS NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Gabriela Tassotti Gelatti¹

Natacha Cossetin Mori²

Roberta Cattaneo Horn³

Karla Renata de Oliveira⁴

¹Farmacêutica. Mestranda do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde pela Universidade de Cruz Alta - UNICRUZ em associação com a Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUÍ. E-mail: gabriela.gelatti@hotmail.com

²Farmacêutica. Mestre em Atenção Integral à Saúde. Docente da UNICRUZ. E-mail: natachamori@msn.com

³Farmacêutica. Doutora em Ciências Biológicas - Bioquímica Toxicológica. Docente da UNICRUZ. E-mail: rcattaneo@unicruz.com.br

⁴Farmacêutica. Mestre em Ciências Biológicas - Bioquímica. Docente da UNIJUÍ. E-mail: karla@unijui.edu.br

Recebido em: 31/07/2015 - Aprovado em: 12/01/2016 - Disponibilizado em: 30/07/2016

Resumo: Existem várias classes de medicamentos utilizados na prática clínica para a prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares, dentre elas as estatinas. No entanto, como todos os medicamentos, as estatinas podem desenvolver efeitos adversos. Sendo assim, o objetivo desse estudo foi identificar os benefícios e os riscos do uso das estatinas para a prevenção das doenças cardiovasculares. Estudos de referência como o 4S, Care, AFCAPS/TexCAPS e Jupiter verificaram menor risco de mortalidade, infarto, acidente vascular cerebral e re-hospitalização quando utilizado simvastatina, pravastatina, lovastatina e rosuvastatina respectivamente. Efeitos adversos são raros no tratamento com estatinas. Entre eles, a miopatia é o mais comum e pode surgir em semanas ou anos após o início do tratamento. Conclui-se que as estatinas constituem uma classe terapêutica importante para a prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares. As evidências demonstraram que a proteção cardiovascular oferecida pelas estatinas parece superar nitidamente a incidência de efeitos adversos.

Palavras chave: Estatinas. Prevenção. Doenças Cardiovasculares. Benefícios. Efeito Adverso.

Statins in prevention cardiovascular diseases

Abstract: There are several classes of drugs used in clinical practice for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases, including statins. However, like all drugs, the statins may develop adverse effects. Thus, the aim of this study was to identify the benefits and risks of using statins for prevention of cardiovascular disease. Studies as the reference 4S, Care AFCAPS/TexCAPS and Jupiter found lower risk of mortality, myocardial infarction, stroke and rehospitalization when used simvastatin, pravastatin, lovastatin and rosuvastatin respectively. Adverse effects are rare in treatment with statins. Among them, myopathy is the most common and may occur within weeks or years after treatment initiation. It is concluded that statins are an important therapeutic class for primary and secondary prevention of cardiovascular events. The evidence showed that the cardiovascular protection offered by statins seems clearly overcome the incidence of adverse effects.

Keywords: Statins. Prevention. Cardiovascular Diseases. Benefits. Adverse Effect.

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCVs) constituem a principal causa de morbimortalidade na população brasileira.

Não há uma causa única para essas doenças, mas vários fatores de risco que aumentam a probabilidade de sua ocorrência (BRASIL,

2006). Existem várias classes de medicamentos utilizados na prática clínica para a prevenção primária e secundária das DCVs, dentre elas as estatinas (SENA et al., 2007). Os benefícios cardiovasculares das estatinas deve-se aos seus efeitos pleiotrópicos, tais como vasodilatação, ação antitrombótica, antiinflamatória e antiproliferativa. Estes efeitos são responsáveis pela melhora da função endotelial, do aumento da estabilidade de placa aterosclerótica, da diminuição do estresse oxidativo e da inflamação, e ainda a inibição da resposta trombogênica. Muitos destes efeitos parecem ser mediados pela inibição dos isoprenóides, que servem como ligantes lipídicos de moléculas sinalizadoras intracelulares (LIAO, 2005).

As estatinas são fármacos hipolipemiantes, extraídos inicialmente de culturas de fungos do gênero *Penicillium* e, posteriormente, do gênero *Aspergillus*. O mecanismo de ação desta classe de fármacos se baseia na inibição competitiva da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A redutase (HMG-CoA), que catalisa o passo limitante da velocidade na biossíntese do colesterol. Com a inibição da HMG-CoA, a biossíntese hepática de colesterol é reduzida, levando à diminuição dos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) (DAVIDSON e TOTH, 2004).

A primeira estatina estudada em humanos foi a lovastatina, isolada de uma

cultura de *Aspergillus terreus*, e aprovada pelo FDA em 1987. No entanto, a sinvastatina é o principal representante desta classe, sendo também o fármaco com maior efetividade na diminuição da concentração de lipídios, uma vez que aumenta a depuração da LDL-colesterol e aumenta discretamente a concentração de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) (BRASIL, 2010).

Entretanto, como todos os medicamentos, as estatinas podem desenvolver efeitos adversos, mais comumente envolvendo o sistema muscular como mialgia, rabdomiólise e mioglobinúria. A explicação para estes efeitos adversos se deve ao fato desta classe de medicamentos inibir a síntese do colesterol de forma não seletiva, através da via do mevalonato, que é partilhada por outros compostos, incluindo a coenzima Q10 (CoQ10; ubiquinona), levando assim a diminuição, também, deste último, através do bloqueio na produção do farnesil pirofosfato (RUNDEK et al., 2004).

Nesse contexto, o objetivo desse estudo foi identificar os benefícios e os riscos do uso das estatinas para a prevenção das DCVs.

Benefícios da terapia com estatinas

O estudo pioneiro Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (1994), multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, publicado em 1994, avaliou o efeito da sinvastatina versus placebo

em 4.444 pacientes com infarto do miocárdio (IM) ou angina prévios e níveis médios de colesterol total (CT) de 260 mg/dL. A mortalidade nos grupos de intervenção e placebo após seis anos atingiu 8% e 12%, respectivamente. Também houve diminuição de 42% no risco de mortalidade cardiovascular. O benefício absoluto de sinvastatina, após seis anos de utilização, correspondeu a quatro vidas salvas, sete infartos prevenidos e seis cirurgias de revascularização evitadas em cada 100 pacientes tratados (SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP, 1994). A partir deste estudo, surgiram outros grandes trabalhos relatando os efeitos benéficos das estatinas tanto na prevenção primária como na prevenção secundária de eventos cardiovasculares.

O estudo West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) investigou durante 4,9 anos o efeito da pravastatina em 6.595 homens de 45 a 64 anos, com valores médios de CT e LDL-colesterol de 272±22 mg/dL e 192±18 mg/dL, respectivamente. No grupo intervenção, houve diminuição de 26% no LDL-colesterol e aumento de 5% no HDL-colesterol, resultando em 33% de redução na mortalidade por doença coronariana e 22% de redução na mortalidade total (SHEPHERD et al., 1995). Sacks et al. (1996), também desenvolveram um estudo com a pravastatina, o Cholesterol and Recurrent Events (CARE), randomizado, controlado por placebo, com

duração de cinco anos, que analisou 4.159 pacientes com idade de 21 a 75 anos, os quais sofreram infarto agudo do miocárdio (IAM) 3 a 20 meses antes da randomização, tinham CT <240 mg/dL, LDL-colesterol entre 115-174 mg/dL e triglicérides <350 mg/dL. Este estudo mostrou que pacientes com história de IAM, que controlaram os seus níveis lipídicos com pravastatina podem reduzir o risco de novo evento cardíaco.

Além disso, a pravastatina em prevenção secundária de cardiopatia isquêmica foi avaliada em outro ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, que analisou 9.014 pacientes, onde foi encontrada uma significativa redução de morte por doença arterial coronariana (DAC), mortalidade total, IM fatal e não fatal, acidente vascular cerebral (AVC) e necessidade de revascularização miocárdica. Portanto, o benefício da pravastatina foi observado em todos os subgrupos pré-definidos, incluindo diferentes faixas etárias e qualquer nível de CT (THE LONG-TERM INTERVENTION WITH PRAVASTATIN IN ISCHAEMIC DISEASE (LIPID) STUDY GROUP, 1998).

Outra opção terapêutica para a prevenção de DCVs é a lovastatina. Downs et al. (1998) desenvolveram o estudo chamado Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) que se tratou de um seguimento de 5,2 anos e incluiu pacientes com CT e LDL-colesterol

pouco elevados (180 a 264 mg/dL e 130 a 190 mg/dL respectivamente) e HDL-colesterol inferior a 45 mg/dL para os homens e 47 mg/dL para as mulheres. Abrangeu 5.608 homens (45 a 73 anos) e 997 mulheres (55 a 73 anos), randomizados para tratamento com 20 a 40 mg/dia de lovastatina ou placebo. O grupo tratado apresentou redução de 25% nos níveis de LDL-colesterol e aumento de 6% de HDL-colesterol, além de reduções de primeiro evento coronariano (37%), IM fatal e não fatal (40%), angina instável (32%) e procedimentos de revascularização (33%).

Schwartz et al. (2001), avaliaram a administração de atorvastatina na recorrência de eventos coronarianos não-fatais e morte em 3.086 pacientes, e verificaram que não foram observadas diferenças significativas no risco de morte, infarto não fatal e parada cardíaca. Contudo, ocorreram menos eventos isquêmicos sintomáticos que requereram re-hospitalização no grupo em que foi administrada atorvastatina. Por outro lado, foi realizado por Sever et al. (2003) um ensaio multicêntrico randomizado e controlado por placebo que avaliou o benefício da atorvastatina (10 mg) sobre a redução das concentrações de colesterol na prevenção primária de eventos cardiovasculares (morte e infarto não fatal) em 19.342 hipertensos sem dislipidemia, mas com pelo menos três fatores de risco para doença coronariana, onde foi verificado que ocorreram mais eventos coronarianos e mortes no grupo placebo

quando o mesmo foi comparado ao grupo intervenção.

Outro estudo de referência foi o Justification for the use of statins in primary prevention: an international trial evaluating rosuvastatin (JUPITER), que incluiu pacientes de prevenção primária, entre eles homens e mulheres com no mínimo 50 e 60 anos, respectivamente, todos com LDL-colesterol abaixo de 130 mg/dL (mediana 108 mg/dL) e proteína C reativa (PCR) acima de 2 mg/L (mediana 4,25 mg/L). Durante 21 meses os 17.802 participantes, subdivididos em grupo placebo (n=8.901) e grupo rosuvastatina (20 mg/dia) (n=8.901), foram acompanhados para verificar a ocorrência de eventos cardiovasculares. Os resultados constataram 251 eventos cardiovasculares no grupo placebo e 142 no grupo rosuvastatina, além disso, apontaram redução de 50% nos níveis de LDL-colesterol e de 37% nos níveis de PCR no grupo rosuvastatina em comparação ao placebo (RIDKER et al., 2008).

Existem riscos na terapia com estatinas?

Meta-análises tem sugerido que a terapia com estatinas pode ser associada com um aumento no risco de novos casos de diabetes *mellitus* (DM) quando comparado com o placebo. Em termos de risco absoluto, 255 pessoas tratadas com estatinas durante quatro anos, resultaria em um novo caso de DM durante o tratamento (SATTAR et al., 2010; MILLS et al., 2011; PREISS et al.,

2011). Contudo, de acordo com Kengne et al. (2011), o impacto da DM é relativamente menor comparado com os eventos cardiovasculares, assim, pode-se concluir que os benefícios da terapia com estatinas superam a possibilidade de desenvolvimento de DM durante a sua utilização (MA et al., 2013).

Além disso, a elevação moderada das transaminases hepáticas pode ocorrer em pacientes que utilizam estatinas, no entanto, cabe salientar que sérios danos ao fígado são extremamente raros na utilização destes medicamentos, acontecendo geralmente na administração destes em pacientes com deterioração progressiva da função hepática, com cirrose descompensada, insuficiência hepática aguda ou doença hepática alcoólica (CHALASANI, 2005; COHEN et al., 2006).

Para avaliar se as estatinas poderiam causar danos renais nos pacientes que a utilizavam, Savarese et al. (2013) realizaram uma meta-análise que comparou os efeitos renais da atorvastatina e rosuvastatina em 29.147 participantes, onde foi verificado que estes medicamentos apresentam efeitos renoprotetores. Além disso, alguns estudos relatam que a incidência de rabdomiólise é insignificante (GRAHAM et al., 2004). Contudo, cabe salientar que o risco de rabdomiólise varia nas diferentes estruturas utilizadas de estatinas, sendo quatro vezes mais comum a ocorrência desse efeito no uso de lovastatina e sinvastatina (metabolizada

pelo citocromo P450 3A4) que são estatinas hidrofílicas do que no uso de fluvastatina, de rosuvastatina ou de pravastatina que não são metabolizadas pelo mesmo complexo (ROSENSON e BAYS, 2003; THOMPSON et al., 2006).

A miopatia é o efeito adverso mais comum da classe das estatinas, sendo esta, a principal causa de não-adesão à terapia (NICHOLS et al., 2007). O risco de miopatia não está relacionado com a eficácia na redução do LDL-colesterol, mas com a dose ou as concentrações sanguíneas de estatina utilizadas no tratamento (THOMPSON et al., 2006). As características dos pacientes que aumentam o risco de miopatia incluem baixo índice de massa corporal (IMC), o sexo feminino, o hipotireoidismo não controlado, doença do colágeno, disfunção hepática ou renal, idade superior a 80 anos, a infecção pelo HIV, a polifarmácia e a utilização de medicamentos que interagem com estatinas (THOMPSON et al., 2003).

Nesse contexto, de um modo geral os efeitos adversos já relatados na literatura relacionados ao uso de estatinas, com exceção da miopatia, não são relevantes se utilizados de maneira correta e em pacientes sem outras patologias que podem agravar a ocorrência de danos metabólicos, hepáticos, renais ou musculares (MIHAYLOVA et al., 2012; TAYLOR et al., 2013).

Considerações finais

As estatinas constituem uma classe terapêutica importante para a prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares. As evidências demonstraram que a proteção cardiovascular oferecida pelas estatinas parece superar nitidamente a incidência de efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. **Cadernos de Atenção Básica: envelhecimento e saúde da pessoa idosa**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010**. 2. ed. - Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- CHALASANI, N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. **Hepatology**, v.41, n.4, p.690-695, 2005.
- COHEN, D.E.; ANANIA, F.A.; CHALASANI, N. An assessment of statin safety by hepatologists. **American Journal of Cardiology**, v.97, n.8A, p.77-81, 2006.
- DAVIDSON, M.H.; TOTH, P.P. Comparative effects of lipidlowering therapies. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v.47, n.2, p.73-104, 2004.
- DOWNS, J.R.; CLEARFIELD, M.; WEIS, S.; et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. **JAMA**, v.279, n.20, p.1615-1622, 1998.
- GRAHAM, D.J.; STAFFA, J.A.; SHATIN, D.; et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. **JAMA**. v.292, v.21, p.2585-2590, 2004.
- KENGNE, A.P.; PATEL, A.; MARRE, M.; et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. **European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation**, v.18, n.3, p.393-398, 2011.
- LIAO, J.K. Clinical implications for statin pleiotropy. **Current Opinion in Lipidology**, v.16, n.6, p.624-629, 2005.
- MA, Y.; CULVER, A.; ROSSOUW, J.; et al. Statin therapy and the risk for diabetes among adult women: do the benefits outweigh the risk? **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, v.7, n.1, p.41-44, 2013.
- MIHAYLOVA, B.E.J.; BLACKWELL, L.; et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. **Lancet**, v.380, n.9841, p.581-590, 2012.
- MILLS, E.J.; WU, P.; CHONG, G.; et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170.255 patients from 76 randomized trials. **QJM: An International Journal of Medicine**, v.104, n.2, p.109-124, 2011.
- NICHOLS, G.A.; KORO, C.E. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients. **Clinical Therapeutics**, v.29, n.8, p.1761-1770, 2007.
- PREISS, D.; SESHASAI, S.R.; WELSH, P.; et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. **JAMA**. v.305, n.24, p.2556-2564, 2011.

- RIDKER, P.M.; DANIELSON, E.; FONSECA, F.A.H.; et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. **The New England Journal of Medicine**, v.359, p.2195-2207, 2008.
- ROSENSON, R.S.; BAYS, H.E. Results of two clinical trials on the safety and efficacy of pravastatin 80 and 160 mg per day. **American Journal of Cardiology**, v.91, n.7, p.878-881, 2003.
- RUNDEK, T.; NAINI, A.; SACCO, R.; et al. Atorvastatin decreases the coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke. **Archives of neurology**, v.61, n.6, p.889-892, 2004.
- SACKS, F. M.; PFEFFER, M.A.; MOYE, L.A.; et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. **The New England Journal of Medicine**, v.335, n.14, p.1001-1009, 1996.
- SATTAR, N.; PREISS, D.; MURRAY, H.M.; et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. **Lancet**, v.375, n.9716, p.735-742, 2010.
- SAVARESE, G.; MUSELLA, F.; VOLPE, et al. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: A meta-analysis. **International Journal of Cardiology**, v.167, n.6, p.2482-2489, 2013.
- SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. Trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **Lancet**, v.344, n.8934, p.1383-1389, 1994.
- SCHWARTZ, G. G.; OLSSON, A.G.; EZEKOWITZ, M.D.; et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. **JAMA**, v.285, n.13, p.1711-1718, 2001.
- SENA, C.M.; NUNES, E.; LOURO, T.; et al. Disfunção Endotelial na Diabetes Tipo 2: efeito de antioxidantes. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v.26, n.6, p.609-619, 2007.
- SEVER, P.S.; DAHLÖF, B.; POULTER, N.R.; et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. **Lancet**, v.361, n.9364, p.1149-1158, 2003.
- SHEPHERD, J.; et. al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. **The New England Journal of Medicine**, v.333, n.16, p.1301-1308, 1995.
- TAYLOR, F.; HUFFMAN, M.D.; MACEDO, A.F.; et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. **Cochrane Database Systematic Reviews**, p.1-97, 2013.
- THE LONG-TERM INTERVENTION WITH PRAVASTATIN IN ISCHAEMIC DISEASE (LIPID) STUDY GROUP. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. **The New England Journal of Medicine**, v.339, n.19, p.1349-1357, 1998.
- THOMPSON, P.D.; CLARKSON, P.; KARAS, R.H. Statin-associated myopathy. **JAMA**, v.289, n.13, p.1681-1690, 2003.
- THOMPSON, P.D.; CLARKSON, P.M.; ROSENSON, R.S. An assessment of statin safety by muscle experts. **American Journal of Cardiology**, v.97, n.8A, p.69-76, 2006.