

Carla Manuela Silva Matos

Utilização terapêutica das estatinas: indicações, novas perspectivas e efeitos laterais a curto e longo prazo

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2018

Carla Manuela Silva Matos

Utilização terapêutica das estatinas: indicações, novas perspetivas e efeitos laterais a curto e longo prazo

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2018

Utilização terapêutica das estatinas: indicações, novas perspectivas e efeitos laterais a curto e longo prazo

Carla Manuela Silva Matos

(assinatura)

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para obtenção de grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas.

Sumário

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte a nível mundial.

Estas habitualmente estão associadas a um conjunto de condições que se designam por fatores de risco. Estes fatores podem ser modificáveis como o estilo de vida, a diabetes, a dislipidemia e hipertensão arterial ou não modificáveis como a hereditariedade, o sexo e a idade.

Depois de terem sido descobertas as estatinas, no ano de 1978 estas passaram a ser os fármacos de eleição para o tratamento da dislipidemia quer na prevenção primária quer na prevenção secundária.

As estatinas, atuam através da redução da HMG-CoA redutase, reduzindo a biossíntese do colesterol. São fármacos seguros, bem tolerados e muito eficazes, apresentando efeitos para além da redução dos níveis de colesterol, os chamados efeitos "pleiotrópicos". Estes efeitos incluem os efeitos anti-inflamatórios, antiproliferativos, antitrombóticos, imunomoduladores e ainda melhoria na doença de Alzheimer, na estabilidade da placa aterosclerótica, na função endotelial e no risco perioperatório. Têm sido efetuados estudos de maior detalhe que têm demonstrado que a atividade cardiovascular das estatinas, resulta de uma combinação destes efeitos.

Tal como todos os outros fármacos existentes no mercado, as estatinas não são exceção e por isso, estão sujeitas a interações quando são usadas concomitantemente com outros fármacos e produzem efeitos colaterais a curto e longo prazo. Os efeitos colaterais a longo prazo mais importantes são a miopatia, a rabdomiólise e a insuficiência renal aguda. No entanto, é importante salientar que os benefícios associados às estatinas superam os riscos.

As estatinas atualmente existentes no mercado são atorvastatina, fluvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, pravastatina, lovastatina e a pitavastatina.

Esta dissertação consiste numa revisão bibliográfica sobre as Estatinas focando as suas características farmacológicas e farmacocinéticas, os efeitos colaterais a curto e longo prazo e as possíveis perspectivas relativas aos efeitos pleiotrópicos.

Palavras-chave: Biossíntese do Colesterol, Colesterol, Dislipidemias, Doença de Alzheimer, Efeitos adversos das estatinas, Efeitos pleiotrópicos, Estatinas, Lípidos Lipoproteínas.

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide.

These are usually associated with a set of conditions called risk factors. These factors may be referred to as modifiable, such as lifestyle and medicines, and non modifiable, such as genetic, gender and age.

Statins were discovered in 1978 becoming the drugs of choice for the treatment of hypercholesterolemia in primary and secondary prevention.

Statins act by inhibiting HMG-CoA reductase, leading to a reduction in cholesterol biosynthesis. They are safe, well tolerated and very effective drugs, with more effects than lowering cholesterol, called pleiotropic effects. These effects include anti-inflammatory, antiproliferative, antithrombotic and immunomodulatory effects showing further improvements in Alzheimer's disease, atherosclerotic plaque stability, endothelial function and perioperative risk. Studies have been done showing that the cardiovascular activity of statins results from a combination of these effects.

Like all other drugs, statins are no exception presenting drug interaction and causing short and long term side effects. The more noted long-term side effects are myopathy, rhabdomyolysis and acute renal failure. However, it is important to mention that the benefits associated with statins outweigh the risks.

The statins currently used include atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin and pitavastatin.

This paper consists is a bibliographic review about statins, pharmacological and pharmacokinetic properies, short and long term side effects and prospects for pleiotropic effects.

Key words: Cholesterol Biosynthesis, Cholesterol, Dyslipidemia, Alzheimer's Disease, Statin Adverse Effects, Pleiotropic Effects, Statins, Lipoprotein Lipids.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos meus pais pela oportunidade que me deram de puder concretizar o meu sonho, por me apoiarem incansavelmente em todas as minhas decisões e por nunca me deixarem desistir.

Às minhas irmãs Glória e Rita pelo apoio incondicional que me foram dando ao longo destes cinco anos e por me terem sempre ajudado em tudo aquilo que podiam.

À minha família materna, por todo o apoio prestado e pela sua presença constante ao longo de todo o meu percurso académico.

À minha prima Natália, médica internista, por todo o apoio e ajuda na recolha de informação e também na dispensa de artigos científicos fundamentais para o desenvolvimento desta dissertação.

À minha colega de casa, a Ana, pelo apoio incondicional, por ter sido um ponto de referência, pelo companheirismo, pela sua presença constante, por me ajudar a não desistir e por toda a ajuda que me foi dando ao longo destes seis meses.

A todos os meus amigos, por me terem apoiado nesta fase.

Às minhas colegas de curso, Ana, Filipa e Mafalda por toda a ajuda e companheirismo demonstrados ao longo destes 5 anos.

A todos os docentes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e a todas as outras pessoas que contribuíram de forma direta ou indireta na concretização deste sonho.

E por fim, mas não menos importante, agradeço também ao meu orientador, Professor Doutor Sérgio Gonçalves excelente professor competente e dedicado, por toda a sua ajuda, apoio, aconselhamento e disponibilidade prestados ao longo deste percurso.

A todos vós, o meu muito obrigada por me ajudarem a tornar este sonho realidade!

Índice

Sumário.....	i
Abstract.....	iii
Agradecimentos	v
Índice de Figuras	x
Índice de Tabelas	xi
Abreviaturas.....	xii
1. Introdução.....	1
1.1. Aspectos Gerais	3
1.2. Dislipidemias	3
1.2.1. Definição	3
1.2.2. Classificação das dislipidemias	3
1.2.3. Lípidos, lipoproteínas, apoproteínas	5
1.2.4. Metabolismo das lipoproteínas.....	6
1.2.4.1. Via exógena	6
1.2.4.2. Via endógena	7
1.2.5. Transporte reverso do Colesterol	8
1.2.6. Colesterol	8
1.2.7. Biossíntese do Colesterol	9
2. Materiais e Métodos	11
3. Estatinas.....	12
3.1. Aspectos históricos	12
3.2. Classificação das Estatinas	14
3.2.1. Estatinas Naturais e Estatinas Sintéticas	15

3.2.2.	Estrutura Química.....	15
3.3.	Indicações terapêuticas	17
3.4.	Mecanismo de ação.....	17
3.5.	Farmacocinética	18
3.5.1.	Absorção.....	19
3.5.2.	Distribuição	20
3.5.3.	Metabolização.....	20
3.5.4.	Excreção	21
3.5.5.	Tempo de semivida.....	21
3.5.6.	Lipofilia	22
3.5.7.	Dose-Efeito (Dose-Resposta)	22
3.6.	Ensaio Clínicos	22
3.6.1.	Estudos de prevenção primária.....	25
3.6.2.	Estudos de prevenção secundária	25
3.7.	Posologia	26
3.8.	Interações	28
3.9.	Associações terapêuticas.....	29
3.9.1.	Estatinas e inibidores da absorção do colesterol	29
3.9.2.	Estatinas e sequestradores dos ácidos biliares- Resinas	30
3.9.3.	Estatinas e Fibratos.....	31
3.9.4.	Estatinas e Ácido nicotínico (Niacina)	31
3.10.	Efeitos laterais	32
3.10.1.	A curto prazo	33
3.10.1.1.	Rabdomiólise.....	33
3.10.2.	A longo prazo.....	34
3.10.2.1.	Neuropatia periférica.....	35

3.10.2.2.	Diabetes	36
3.11.	Novas perspectivas terapêuticas.....	37
3.11.1.	Efeitos Pleiotrópicos	37
3.11.1.1.	Regulação da função endotelial.....	38
3.11.1.2.	Neovascularização.....	38
3.11.1.3.	Redução do risco perioperatório	39
3.11.1.4.	Estabilidade da placa aterosclerótica.....	40
3.11.1.5.	Coagulação	41
3.11.1.6.	Propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras.....	41
3.11.1.7.	Doença de Alzheimer	41
3.11.1.8.	Neoplasias	44
3.11.1.9.	Diabetes tipo 2.....	45
3.11.1.10.	Idosos	46
3.11.2.	Outros Efeitos	47
4.	Conclusão	51
5.	Referências	53

Índice de Figuras

Figura 1. Classificação de Frederickson.....	4
Figura 2. Lipoproteínas HDL e LDL.....	6
Figura 3. Colesterol na sua forma livre	8
Figura 4. Biossíntese do Colesterol.....	10
Figura 5. Taxa de eventos vasculares no estudo de JUPITER	24

Índice de Tabelas

Tabela 1. Características farmacocinéticas das estatinas..... 19

Abreviaturas

Acetil-CoA - Acetilcoenzima A

AMP- Monofosfato de adenosina

ApoB-48 - Apolipoproteína B₄₈

ApoB-100 - Apolipoproteína B₁₀₀

ApoC- II - Apolipoproteína C₂

Apo E - Apolipoproteína E

ASCVD - Doença cardiovascular aterosclerótica

AVC- Acidente Vascular Cerebral

CYP₄₅₀ - Citocromo P₄₅₀

DCV - Doenças Cardiovasculares

DM - Diabetes Mellitus

DMO - Edema macular diabético

eNOS - Enzima óxido nítrico sintetase

FDA - Food and Drug Administration

GLUT-1 - Transportador n.º 1 da glicose

GLUT-4- Transportador n.º4 da glicose

HMG-CoA - Hidroximetilglutaril-Coenzima A

HDL - Lipoproteína de alta densidade

HDL-C - Colesterol HDL

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

LDL-C - Colesterol LDL

LDL_R - Recetor LDL

NO - Óxido nítrico

OMS- Organização Mundial de Saúde

PCR - Proteína C Reativa

RD - Retinopatia diabética

VLDL- Lipoproteína de muito baixa densidade

1. Introdução

As doenças cardiovasculares continuam a ser a principal causa de morte no mundo. A doença cardiovascular aterosclerótica (DCV) é considerada uma das principais causas de morte prematura na Europa (Van Camp, 2014).

Entre os diferentes fatores que provocam as doenças cardiovasculares, salientam-se os fatores de risco modificáveis e estilo de vida inapropriado como são exemplo, a diabetes, a hipercolesterolemia, a hipertrigliceridemia, a hipertensão arterial, a obesidade, o tabaco, o sedentarismo e o excesso de bebidas alcoólicas. No que diz respeito aos fatores de risco não modificáveis pode incluir-se a idade, o sexo e também a genética na qual está incluída a história familiar das doenças cardiovasculares (Jorge, 2016).

As dislipidemias são fatores de risco importantes essencialmente na doença coronária e no acidente vascular cerebral (Kopin and Lowenstein, 2017).

O colesterol é um componente importante das membranas celulares e é também insolúvel em água (Quintas *et al.*, 2008). Uma grande parte do colesterol deriva da síntese hepática na qual a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase é responsável por catalisar, o passo limitante da biossíntese do mesmo (Karr, 2017).

Um aumento do LDL-C pode conduzir a um aumento das placas no interior das artérias, estando este assim associado a um risco aumentado da doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), na qual se podem incluir a doença arterial coronária e/ou o acidente vascular cerebral (AVC). No caso de haver um aumento do HDL-C, este contribui apenas para reduzir o risco de aparecimento de doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) (Karr, 2017).

As estatinas são moléculas responsáveis por inibir a enzima hidroximetilglutaril-coenzima A. Ao inibirem o passo fundamental da biossíntese do colesterol, as estatinas, vão reduzir os níveis de colesterol e vão apresentar uma ação preventiva nas DCV (Sirtori, 2014).

Para além dos efeitos preventivos nas doenças cardiovasculares, as estatinas também apresentam outros efeitos que são independentes dos efeitos de redução do LDL-C, os chamados efeitos pleiotrópicos (Oesterle *et al.*, 2017). Como efeitos pleiotrópicos mais importantes podem salientar-se os efeitos antiproliferativos, os efeitos antitrombóticos, os últimos com melhoria da disfunção endotelial e neuroproteção (Bedi *et al.*, 2016).

No entanto, se forem utilizadas a longo prazo, as estatinas podem provocar efeitos adversos como são exemplo a rabdomiólise e a miopatia ((Bansal and Cassagnol, 2019); (Collins *et al.*, 2017)).

Assim, esta dissertação tem como objetivo, abordar a utilização terapêutica das estatinas, abordando o respetivo mecanismo de ação, as indicações terapêuticas, quais as novas perspectivas terapêuticas, quais os efeitos pleiotrópicos e quais os efeitos laterais a curto e longo prazo.

1.1. Aspectos Gerais

1.2. Dislipidemias

1.2.1. Definição

As dislipidemias são aspectos de risco importantes para a doença coronária e acidente vascular cerebral (Kopin and Lowenstein, 2017).

A dislipidemia pode definir-se como um estado lipídico anormal no plasma. Esta poderá envolver elevados níveis de colesterol total, colesterol LDL ou de triglicérides isolados ou em associação assim como uma diminuição nos níveis de colesterol HDL (Christie M. Ballantyne, 2010).

1.2.2. Classificação das dislipidemias

As dislipidemias podem ser classificadas em dois tipos, dislipidemias primárias e dislipidemias secundárias. No caso das dislipidemias primárias, estas caracterizam-se por serem de origem genética e hereditária, podendo estar associadas a fatores ambientais e comportamentais (Silva *et al.*, 2018).

Podem ser classificadas em seis fenótipos segundo a classificação de Frederickson (Rang *et al.*, 2016).

Tipo	Sinónimo	Defeito	Anormalidade e sérica	Características clínicas	Tratamento	Aparência sérica
Tipo I	Hipercolesterolemia familiar	Baixo LDL ApoC ₂ alterada	Elevados níveis quilomicrons	Pancreatite, lipemia, erupção cutânea, xantoma, hepatoesplenomegalia	Dieta	Camada superior cremosa
Tipo IIa	Hipercolesterolemia Familiar	Baixo recetor LDL	Elevado nível de LDL-C	Xantelasma, arco senil, xantoma tendinoso	Colestiramina ou colestipol, estatinas, niacina	Claro
Tipo IIb	Hipercolesterolemia combinada familiar	Baixo recetor LDL & elevados níveis de Apo B	Elevados níveis de LDL & VLDL		Estatinas, niacina, fibratos	Claro
Tipo III	Disbetalipoproteinemia familiar	Defeito na síntese de ApoE ₂	Elevados níveis de LDL	Xantoma, xantoma palmar	Fibratos, estatinas	Turva
Tipo IV	Hipercolesterolemia familiar	Elevada produção de VLDL e baixa eliminação	Elevados níveis de VLDL		Estatinas, niacina e fibratos	
Tipo V	Hipertrigliceridemia endógena	Elevada produção de VLDL Baixo nível de LDL	Elevados níveis de VLDL & Quilomicrons		Niacina e fibratos	Camada superior cremosa & fundo turvo

Figura 1. Classificação de Frederickson (adaptado de <http://www.pedicardiology.net/2011/03/fredrickson-classification-of.html>)

No caso das dislipidemias secundárias, estas podem resultar de um conjunto de doenças, como Diabetes Mellitus, hipotireoidismo, obesidade, doença renal crónica, síndrome nefrótica; podem estar associadas ao uso de alguns medicamentos como é o caso dos diuréticos tiazídicos que se encontrem em doses elevadas, ao uso de corticóides, ciclosporinas e a estilos de vida menos saudáveis (Silva *et al.*, 2018).

As dislipidemias constituem um importante fator de risco cardiovascular, provocando uma acumulação de gordura nas paredes das artérias e a consequente obstrução total ou parcial do fluxo sanguíneo que irriga o coração e o cérebro (Cardiologia, 2019).

1.2.3. Lípidos, lipoproteínas, apoproteínas

As lipoproteínas são formadas por um núcleo central de lípidos hidrofóbicos, onde estão incluídos os ésteres de colesterol e os triglicéridos, que possuem uma "cápsula " de revestimento para o seu conteúdo lipídico (Rang *et al.*, 2016).

Existem vários tipos de lipoproteínas que diferem no seu tamanho e densidade. Esta última característica permite classifica-las em: partículas HDL (do inglês high density lipoprotein) ; partículas LDL (do inglês low density lipoprotein); as partículas VLDL (do inglês very low density lipoprotein) e por fim as quilomicras (Rang *et al.*, 2016).

Os quilomicra, são partículas de grandes dimensões, bastante ricas em triglicerídeos, que contém a apoproteína B₄₈ que é sintetizada pelo intestino a partir dos triglicerídeos e o colesterol presente na alimentação (Rang *et al.*, 2016).

As apoproteínas são um grupo de proteínas que estão presentes nas lipoproteínas. Estas são elementos estruturais e fundamentais, sendo também responsáveis por conferirem estabilidade e solubilidade às respetivas lipoproteínas com as quais interatuam,

estabelecendo assim uma ligação com alguns recetores celulares específicos e regulando a atividade de algumas enzimas (Silva, 2006).

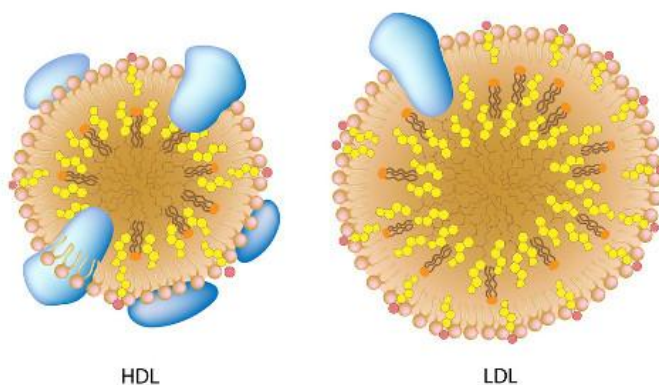


Figura 2. Lipoproteínas HDL e LDL (Adaptado de <https://mundoeducacao.bol.uol.com.br/biologia/hdl-ldl.htm>)

As apoproteínas são partículas anfipáticas, presentes na superfície de uma lipoproteína que ajudam na estabilização e estrutura da mesma. Estas apresentam um papel fundamental no metabolismo das lipoproteínas, funcionando assim como agentes ligantes aos recetores, como cofatores enzimáticos e transportadores no transporte de lípidos (Aizawa *et al.*, 2015).

1.2.4. Metabolismo das lipoproteínas

Pode subdividir-se o metabolismo das lipoproteínas, em duas vias: na via exógena na qual os lípidos são absorvidos pelas células epiteliais do intestino e na via endógena, em que a síntese das lipoproteínas ocorre essencialmente ao nível dos hepatócitos ou das células epiteliais do organismo (Aizawa *et al.*, 2015).

1.2.4.1. Via exógena

Através desta via, os lípidos absorvidos, são aglomerados com a apo-B₄₈ nas células epiteliais do intestino formando as partículas de quilomicras. Estas são secretadas nos

vasos linfáticos e fluem para a circulação sistêmica pelo ducto torácico (Aizawa *et al.*, 2015).

As partículas de quilomicras formadas vão receber a apoC-II e apo-E das partículas de colesterol HDL, tornando-se assim em quilomicras maduras, partículas essas de grandes dimensões e baixa densidade (Aizawa *et al.*, 2015).

Os triglicerídeos presentes nestas partículas, vão ser hidrolisados pela lipase lipoproteica (LPL), a qual está localizada nas células endoteliais vasculares, libertando assim uma molécula de glicerol e duas moléculas de ácidos gordos livres, os quais vão ser transportados para os tecidos epiteliais enquanto que os quilomicra são transformadas em remanescentes que vão ligar-se de novo aos hepatócitos através da apo-E sendo reabsorvidos (Aizawa *et al.*, 2015).

1.2.4.2. Via endógena

As lipoproteínas de muito baixa densidade são sintetizadas no fígado, entrando para a circulação sanguínea onde vão sofrer um processo equivalente ao dos quilomicra, o qual é influenciado por um conjunto de apoproteínas que podem estar presentes desde a sua constituição, ou então que podem ser adquiridas na circulação (Silva, 2006).

Estas partículas, quando estão em circulação são hidrolisadas e são reduzidas progressivamente a partículas ainda mais pequenas e mais enriquecidas em colesterol, sendo de seguida eliminadas pelo fígado ou então transformadas em partículas de LDL. Posto isto, as LDL vão ser captadas pelo fígado e pelos tecidos periféricos através da apoproteína B-100 (Silva, 2006).

1.2.5. Transporte reverso do Colesterol

O transporte reverso do colesterol é um processo mediado pelo HDL, em que o colesterol que está em excesso é transportado dos tecidos periféricos para o fígado onde posteriormente vai ser eliminado como colesterol biliar e como sais biliares (Howles, 2016).

1.2.6. Colesterol

O colesterol é um componente importante nas membranas celulares e é insolúvel em água (Quintas *et al.*, 2008).

Este representa um componente lipídico das membranas celulares, sendo que é também o precursor de algumas células bioativas, como as hormonas, os esteróis, a vitamina D e os ácidos biliares. Uma grande parte do colesterol provém da síntese hepática na qual a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase é responsável por catalisar o passo limitante desta taxa (Karr, 2017).

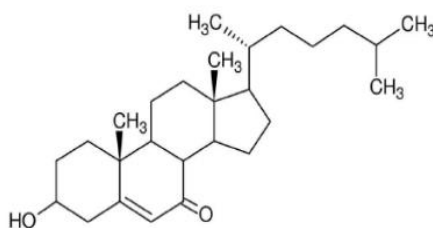


Figura 3. Colesterol na sua forma livre

As partículas do colesterol LDL, são as principais responsáveis pelo transporte, sendo que, também são responsáveis por fazer o transporte do colesterol do fígado para a periferia (Karr, 2017).

Um aumento do LDL-C pode levar a um aumento das placas no interior das artérias, estando assim associado a um risco aumentado de doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), a qual inclui a doença arterial coronária e/ou o acidente vascular cerebral (Karr, 2017).

No caso do colesterol HDL, o transporte é apenas feito da periferia para o fígado contribuindo para a diminuição do risco de aparecimento de doença cardiovascular aterosclerótica. (ASCVD) (Karr, 2017).

1.2.7. Biossíntese do Colesterol

A síntese do colesterol acontece geralmente no fígado e também no intestino sendo que também pode ocorrer noutros tecidos com menor frequência, podendo também ser banido através do colesterol que é ingerido pela alimentação (Quintas *et al.*, 2008).

Todo este processo de síntese ocorre ao nível do citoplasma, no entanto, para que tal aconteça é necessário que as enzimas estejam presentes para posteriormente se ligarem às membranas do retículo endoplasmático para que a síntese seja promovida (Silva *et al.*, 2018).

Assim sendo, este processo inicia-se a partir da Acetil-CoA a qual é obtida através de uma reação de oxidação dos ácidos gordos na mitocôndria, sendo posteriormente transportada, até ao citoplasma, utilizando-se para isso, o NADPH como co-fator. Os restantes compostos intermediários que estão presentes na biossíntese do colesterol, são também obtidos por outras reações de síntese (Silva *et al.*, 2018).

Em regra, a biossíntese do colesterol, envolve cinco passos fundamentais:

1. A Acetil-CoA é convertida em HMG-CoA;

2. A HMG-CoA é convertida em mevalonato;
3. O mevalonato é convertido numa molécula de isopreno na qual há também perda do CO₂;
4. Há conversão da molécula de isopreno em esqualeno;

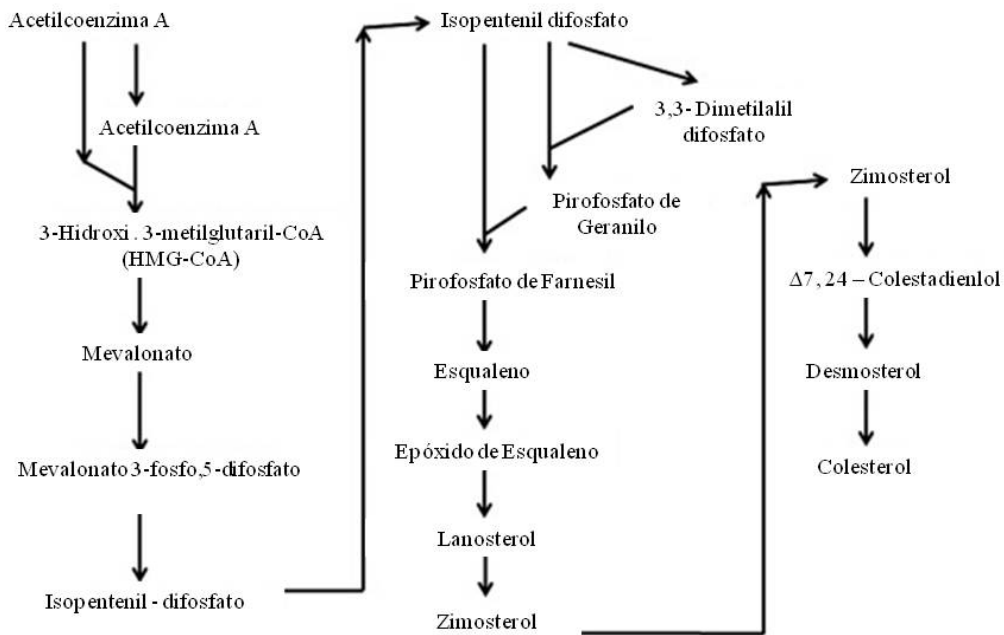


Figura 4. Biossíntese do Colesterol (Adaptado de (Kumari, 2018))

5. Por fim, o esqualeno é convertido em colesterol; (Silva *et al.*, 2018).

2. Materiais e Métodos

O principal objetivo desta dissertação passa por uma revisão bibliográfica do estado da arte relativa ao tema " Utilização terapêutica das estatinas: indicações, novas perspectivas e efeitos colaterais a curto e longo prazo. "

Para a realização desta dissertação, foram consultados e analisados vários artigos científicos, revistas científicas e livros em diversas bases de dados como o pubmed, science direct, medscape.

As palavras-chave utilizadas durante a pesquisa bibliográfica foram: biossíntese do colesterol, colesterol, dislipidemias, doença de Alzheimer, efeitos adversos das estatinas, efeitos pleiotrópicos das estatinas, lípidos e lipoproteínas.

Para tal foram utilizados os seguintes critérios de pesquisa, artigos de revisão do ano 2014 ao ano 2019.

3. Estatinas

3.1. Aspectos históricos

Há cerca de um século atrás, o patologista Rudolf Virchow descobriu que o colesterol aparecia nas paredes das artérias de pessoas que morriam de doenças cardiovasculares oclusivas (Egom and Hafeez, 2016).

No ano de 1950, a relação que existia entre o colesterol e a doença cardiovascular foi desdobrada através da utilização de uma ultracentrifuga que permitiu separar as lipoproteínas plasmáticas por flutuação. Após os resultados, verificou-se que não só as doenças cardiovasculares estavam relacionadas com os elevados níveis de colesterol como também este estava presente nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (Egom and Hafeez, 2016).

Em 1976 foram descobertas as estatinas. Endo et al. descobriram nesse mesmo ano, que um produto derivado do fungo *Penicillium citrinium*, tinha a capacidade de inibir a atividade de uma das enzimas, na cascata da biossíntese do colesterol, a enzima 3-hidroxiacetilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA Redutase) (Bedi et al., 2016).

Em 1978, Alfred Alberts e os seus colegas da Merck Research Laboratories, descobriram um produto natural novo num caldo de fermentação de *Aspergillus terreus*, mostrando este uma boa inibição da HMG-redutase e foi denominado de mevinolina, sendo que mais tarde ficou conhecido como lovastatina (Bedi et al., 2016).

Nos anos de 1986-1987, a lovastatina recebeu aprovação pela FDA e tornou-se numa das primeiras estatinas comerciais. Em 1989, duas novas estatinas foram desenvolvidas, a sinvastatina e a pravastatina (Bedi et al., 2016).

A partir do ano de 2010, foram várias as estatinas que ficaram disponíveis no mercado: a atorvastatina (Lipitor®), a fluvastatina (Lescol®), a lovastatina (Mevacor®, Altocor®), a pitavastatina (Livazo®), a pravastatina (Pravacol®) a rosuvastatina (Crestor®) e a sinvastatina (Zocor®) (Bedi *et al.*, 2016).

De todas as estatinas disponíveis no mercado apenas a cerivastatina foi retirada, uma vez que apresenta um perfil de efeitos adversos inaceitável e quando combinada com gemfibrozil apresenta um risco elevado de rabdomiólise (Toth and Banach, 2019).

As estatinas são as moléculas responsáveis pela inibição da enzima hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase e são de origem fúngica. Com a inibição do passo fundamental da biossíntese do colesterol, as estatinas reduzem os níveis de colesterol e tem uma ação preventiva nas doenças cardiovasculares. Há 40 anos quando se detetou a presença de estatinas em fungos, houve visões completamente opostas acerca do seu potencial terapêutico. Posteriormente a isso, e com o desenvolvimento farmacêutico intensivo, foram criadas na clínica cerca de sete moléculas de estatinas, as quais se distinguiram por diferenças: na biodisponibilidade, na lipofilia e hidrofilia, no metabolismo mediado pelo citocromo P₄₅₀ e nos mecanismos de transporte celular. Estas diferenças refletem-se no seu poder relativo, ou seja, na proporção da redução do colesterol LDL por dose de estatina e na toxicidade parenquimatosa e muscular associadas (Sirtori, 2014).

Como efeitos mais importantes das estatinas, encontram-se: atividade anti-inflamatória, anti-proliferativa, antioxidante, efeito imunomodulador, neuroprotetor, antidiabético, antitrombótico e melhoram a disfunção endotelial (Bedi *et al.*, 2016).

O impacto do antagonismo das estatinas num dos passos essenciais do metabolismo intermediário do colesterol, leva tanto a uma redução na biossíntese do colesterol como a efeitos farmacodinâmicos adicionais, conhecidos como os efeitos "pleiotrópicos" (Sirtori, 2014).

Em 1976, na literatura havia sido descrito as moléculas que defendiam ser inibidoras da enzima hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, em que por exemplo, havia a variação do ácido oleico a AMP cíclico. Endo, descreveu contrariamente a isso, que uma quantidade de compostos que afetam o crescimento bacteriano, inibem também a enzima-chave da biossíntese do colesterol (Sirtori, 2014).

O produto inicial, ML 236B (compactina), foi muito potente e atuou de uma forma competitiva relativamente ao substrato HMG-CoA, sendo que o seu anel de lactona com cinco membros, se comparou ao mevalonato, o produto resultante da enzima HMG-CoA redutase (Sirtori, 2014).

Goldstein e Brown, realizaram um trabalho inicial sobre a compactina em células humanas o que permitiu alargar esta área terapêutica. Quando começaram a trabalhar com uma cultura de células de fibroblastos e células adrenais, reparou-se que o fármaco induzia uma regulação positiva na enzima HMG-CoA redutase, apontando que esta enzima estava constantemente a ser impedida pelo produto final do colesterol (Sirtori, 2014).

3.2. Classificação das Estatinas

As estatinas podem ser classificadas em três classes diferentes, com base na sua estrutura química, na sua origem e na sua solubilidade. Todas elas apresentam propriedades com características diferentes, taxas de penetração diferentes no sistema

nervoso central e têm por base o seu mecanismo de ação e a sua excreção renal (Bedi *et al.*, 2016).

3.2.1. Estatinas Naturais e Estatinas Sintéticas

Os diferentes tipos de estatinas distinguem-se umas das outras, pela estrutura que apresentam no anel hidrofóbico e nos seus constituintes que estão covalentemente ligados a uma fração semelhante à HMG-CoA (Egom and Hafeez, 2016).

Estas podem ser subdivididas em: a) Estatinas naturais, as quais derivam de fungos, e estão relacionadas com a estrutura química que apresentam. (Exemplo: lovastatina, pravastatina e a sinvastatina). b) Estatinas sintéticas, estão diretamente relacionadas com a interação com a enzima HMG-CoA redutase alterando assim a sua lipofilia e função, devido às suas características estruturais sendo que são compostos totalmente sintéticos. (Exemplo: atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina, pitavastatina e a rosuvastatina) (Meor Anuar Shuhaili *et al.*, 2017).

A atorvastatina e a rosuvastatina apresentam algumas interações complementares, devido à ligação que estabelecem com o átomo de hidrogénio. Desta forma, a rosuvastatina, ainda apresenta uma interação polar entre o grupo metano sulfonamida e a enzima HMG-CoA redutase, permitindo assim ter um efeito mais eficaz para reduzir a atividade da enzima HMG-CoA redutase em cerca de 50% (Meor Anuar Shuhaili *et al.*, 2017).

3.2.2. Estrutura Química

As diferenças na estrutura química das estatinas, afetam as propriedades farmacológicas destas, tais como: a sua afinidade para o local ativo da enzima HMG-CoA redutase, a taxa de entrada nas células hepáticas versus as células extra-hepáticas, o metabolismo

bioquímico e a biodisponibilidade dos compostos. O mecanismo de excreção, afetará mais o tempo de semivida dos compostos ativos (Egom and Hafeez, 2016).

Com base na sua estrutura química, podem-se dividir as estatinas em dois tipos: (A)- Estatinas tipo 1, que apresentam um sistema de anéis hexa-hidro-naftaleno e butirato de metilo que contêm uma cadeia de estatinas. A mevastatina, a sinvastatina, a lovastatina e a pravastatina apresentam na sua composição, um sistema de anéis de hexa-hidro-naftaleno com uma cadeia de butirato de metilo na posição 1. (B)- Estatinas tipo 2, apresentam um sistema de anel de fluorofenílico com uma cadeia de estatinas (Bedi *et al.*, 2016).

As estatinas do tipo 2 são totalmente sintéticas e apresentam grupos maiores de fluorfenilo que se encontram ligados à porção semelhante da enzima HMG-CoA redutase (Egom and Hafeez, 2016).

A principal diferença apresentada entre as estatinas tipo 1 e as estatinas tipo 2, passa pela substituição do grupo butiril nas estatinas tipo 1, pelo grupo fluorfenilo nas estatinas do tipo 2. O grupo fluorfenilo é responsável pelas interações polares adicionais que permitem uma ligação mais forte à enzima HMG-CoA redutase. Este tipo de reposição permite a síntese da fluvastatina, da cerivastatina, da atorvastatina e da rosuvastatina (Bedi *et al.*, 2016).

O anel de fluorfenilo é usual em todas as estatinas do tipo 2, as suas principais diferenças estão presentes na outra fração estrutural, em que a fluvastatina apresenta uma estrutura com um anel indol, contrariamente à atorvastatina e à rosuvastatina que apresentam uma estrutura de anéis em forma de pirimidina e pirrol. A cerivastatina

lipofílica apresenta uma estrutura com um anel de forma pirimidínica (Bedi *et al.*, 2016).

A rosuvastatina, apresenta um grupo único de etano sulfonamida polar o qual é muito hidrofílico e com baixa lipofilia (Egom and Hafeez, 2016).

Esta apresenta maior afinidade para a ligação à enzima HMG-CoA redutase, comparativamente às restantes estatinas, relacionando-se este facto com o aumento da sua eficiência na redução do colesterol LDL (Egom and Hafeez, 2016).

3.3. Indicações terapêuticas

As estatinas são utilizadas juntamente com uma alimentação equilibrada e com exercício físico adequado no tratamento de hipercolesterolemias, porque permitem uma redução no colesterol total, no colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), nos triglicéridos, permitindo apenas aumentar os níveis de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) (Bansal and Cassagnol, 2019).

3.4. Mecanismo de ação

As estatinas atuam na redução do colesterol celular inibindo seletivamente a enzima HMG-CoA redutase limitando a biossíntese do colesterol e reduzindo as concentrações de colesterol hepático (Sirtori, 2014).

Esta redução do colesterol intracelular promove um aumento da expressão do recetor LDL (LDL_R) na superfície dos hepatócitos, o que tem como consequência um aumento da captação do colesterol LDL no sangue e a diminuição das concentrações plasmáticas das lipoproteínas incluindo LDL e outras apoproteínas ApoB, incluindo as partículas ricas de triglicéridos (Mach *et al.*, 2019).

Para além destes efeitos, as estatinas também previnem a progressão da doença cardiovascular através dos seguintes mecanismos: estabilização da placa aterosclerótica, contribuem para a redução da inflamação, promovem uma melhoria da função endotelial e diminuem os fenómenos de trombogenicidade (Bansal and Cassagnol, 2019).

3.5. Farmacocinética

As estatinas do tipo 2, são administradas oralmente na forma de hidroxiácidos ativos contrariamente às estatinas do tipo 1, como a lovastatina e a sinvastatina que são administradas na sua forma de lactona inativa (Egom and Hafeez, 2016).

A percentagem de absorção das estatinas varia entre 30% e 98% e o tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima é de cerca de 4h após a administração (Egom and Hafeez, 2016).

No caso das estatinas do tipo 1, como a pravastatina e a fluvastatina, estas são absorvidas particularmente após a ingestão oral, enquanto que a lovastatina e a sinvastatina são absorvidas cerca de 30% a 50%, aquando da sua administração por via oral (Egom and Hafeez, 2016).

As estatinas lipófilas penetram nos hepatócitos por difusão passiva e mostram uma atividade eficiente em tecidos hepáticos e extra-hepáticos contrariamente às estatinas hidrófilas que sofrem uma captação a qual é mediada por um veículo sendo também mais seletivas para o fígado (Egom and Hafeez, 2016).

Quanto às propriedades lipofílicas, as estatinas apresentam baixa biodisponibilidade sistémica causada pelo extenso efeito de primeira passagem ao nível hepático. Apesar de este efeito ser desejável por o fígado ser o principal órgão alvo, a lipofilicidade

apresentada pelas estatinas permite-lhes penetrar passivamente nas células dos tecidos extra-hepáticos, acarretando assim potenciais efeitos secundários que podem ser prejudiciais (Egom and Hafeez, 2016).

	Pitavastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina	Sinvastatina	Pravastatina	Fluvastatina
Semivida	12	15-30	19	2-3	1,3-2,8	0,5-2,3
Ligação às proteínas	<99%	80-90 %	88%	94-98%	43-55%	>99%
Solubilidade	Lipófila	Lipófila	Hidrófila	Lipófila	Hidrófila	Lipófila
Metabolismo	CYP2C9	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A5	————	CYP2C9
Excreção	<2%	2%	10%	13%	20%	6%
Interação medicamentosa	Diclofenac Amiodorona Gemfibrozil	Macrólidos Verapamilo Ciclosporina	Diclofenac Amiodorona Gemfibrozil	Amiodorona Verapamilo Ciclosporina	Colchicine Gemfibrozil	Diclofenac Amiodorona Gemfibrozil

Tabela 1. Características farmacocinéticas das estatinas

3.5.1. Absorção

As estatinas são consideradas fármacos anfifílicos. Estas necessitam de entrar nas células, seja diretamente por interações com a membrana, como é o caso dos agentes lipófilos (sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina) ou com auxílio das proteínas transportadoras, no caso dos agentes hidrófilos, como a pravastatina . A rosuvastatina, contrariamente a todas as outras apresenta um comportamento intermédio (Sirtori, 2014).

As estatinas lipófilas entram nos hepatócitos por difusão passiva e apresentam uma atividade eficiente quer em tecidos hepáticos quer em tecidos extra-hepáticos podendo este ser um efeito desejável uma vez que, o fígado é o principal órgão alvo, no entanto pode também levar a efeitos secundários indesejáveis. As estatinas hidrófilas apresentam uma maior seletividade para o fígado, não penetrando tão facilmente em outros tecidos (Egom and Hafeez, 2016).

A absorção intestinal, varia consideravelmente entre valores de 30-85% (Sirtori, 2014).

3.5.2. Distribuição

Aproximadamente 90% das estatinas estão fortemente ligadas às proteínas plasmáticas, contrariamente à pravastatina que apenas apresenta uma ligação de 50% a estas estando, por isso, mais livre no plasma (Ramkumar *et al.*, 2016).

As estatinas hidrófilas como são exemplo, a pravastatina e rosuvastatina, estão amplamente limitadas ao fígado, contrariamente às estatinas lipófilas como são exemplo, a atorvastatina e sinvastatina permeiam mais facilmente os tecidos extra-hepáticos (Zhou and Liao, 2009).

A pravastatina, contrariamente a todas as outras estatinas, é excretada em pequena quantidade no leite materno, sendo por isso, contraindicada durante a amamentação (Infarmed, 2019).

3.5.3. Metabolização

As estatinas sofrem um efeito de primeira passagem pelo fígado e são predominantemente metabolizadas pelas isoenzimas do citocromo P₄₅₀ (CYP₄₅₀) (Sirtori, 2014).

O processo de metabolização hepática ocorre através das isoenzimas CYP_{3A4}, no caso da sinvastatina, lovastatina, cerivastatina, atorvastatina e o CYP_{2C9} como é o caso da fluvastatina são as que estão mais envolvidas no metabolismo oxidativo das estatinas (Egom and Hafeez, 2016).

As estatinas do tipo 1 sofrem uma oxidação pelas isoenzimas do CYP₄₅₀ enquanto que as estatinas do tipo 2 são eliminadas irreversivelmente pelos processos de β -oxidação e glucoronidação (Egom and Hafeez, 2016).

Existem, no entanto, algumas exceções como é o caso da pravastatina e da rosuvastatina, que sendo moléculas hidrófilas estão também sujeitas a uma manipulação metabólica mínima. Esta manipulação, explica assim de uma forma reduzida a atividade redutora do colesterol (Sirtori, 2014).

As estatinas que são metabolizadas pelo citocromo, são em grande parte dos casos, substratos do sistema CYP_{3A4}, que se encontra amplamente ativo (Sirtori, 2014).

3.5.4. Excreção

As estatinas são excretadas maioritariamente no fígado (Sirtori, 2014). Contrariamente a todas as outras estatinas, a rosuvastatina e a pravastatina são eliminadas entre 10% a 20% na urina enquanto as restantes são eliminadas pelas fezes (Ramkumar *et al.*, 2016).

3.5.5. Tempo de semivida

Quase todas as estatinas apresentam um tempo de semivida entre 2h a 4h, contrariamente à atorvastatina e à rosuvastatina que apresentam um tempo de semivida mais longo, aproximadamente de 20h e a sinvastatina que apresenta um tempo de semivida de 12h (Sirtori, 2014).

3.5.6. Lipofilia

De acordo com a sua solubilidade as estatinas podem ser classificadas em dois tipos: estatinas lipófilas e estatinas hidrófilas. Nas primeiras pode incluir-se, a atorvastatina, a sinvastatina, a lovastatina, a fluvastatina, a cerivastatina e a pitavastatina. Este tipo de estatinas são mais suscetíveis ao metabolismo exercido pelo sistema do citocromo P₄₅₀ (CYP₄₅₀), excetuando a pitavastatina que sofre um metabolismo limitado por esta via metabólica (Bedi *et al.*, 2016).

Quanto às estatinas hidrófilas, nas quais se inclui a pravastatina e a rosuvastatina sabe-se que estas não são significativamente metabolizadas pelas enzimas do citocromo P₄₅₀ (CYP₄₅₀) (Bedi *et al.*, 2016).

3.5.7. Dose-Efeito (Dose-Resposta)

As diferentes estatinas apresentam uma capacidade de reduzir o colesterol total e o colesterol LDL de um modo dose-dependente. Foram realizados vários estudos que permitiram concluir que há uma equivalência na redução do colesterol LDL das estatinas (Infarmed, 2016).

Qualquer que seja a estatina utilizada, sabe-se que em cada duplicação da dose há uma redução de aproximadamente 6% no colesterol LDL (Collins *et al.*, 2016).

3.6. Ensaio Clínicos

Os efeitos pleiotrópicos anti-inflamatórios foram testados na redução do risco perioperatório. Após uma cirurgia cardíaca seletiva, num estudo realizado com 1922 pacientes com ritmo sinusal, estes receberam 20mg de rosuvastatina versus placebo, podendo concluir-se que a terapêutica com a estatina não contribuiu para a prevenção da fibrilação arterial pós-operatória ou para os danos no miocárdio (Oesterle *et al.*, 2017).

Num outro estudo, com pacientes que também foram submetidos a uma cirurgia cardíaca, utilizou-se como tratamento a atorvastatina, mostrando esta não reduzir o risco da lesão renal aguda (Oesterle *et al.*, 2017).

O estudo de JUPITER, foi realizado em cerca de 17.802 pacientes que apresentavam níveis de colesterol abaixo de 130 mg/dL e valores de proteína C reativa (PCR) \geq 2,0mg/L. Sendo este um estudo de prevenção primária, em que foi utilizada a rosuvastatina versus placebo, concluiu-se que a estatina conseguiu reduzir o colesterol LDL em cerca de 50% e os valores de PCR em 37% (Oesterle *et al.*, 2017).

O HOPE-3, um estudo também de prevenção primária, utilizou a rosuvastatina 10mg não tendo como parâmetros de inclusão o colesterol LDL nem a proteína C reativa, concluindo-se assim que a estatina promoveu apenas uma redução no colesterol LDL de apenas 26,5% (Oesterle *et al.*, 2017).

Assim, pode concluir-se que o uso da rosuvastatina tanto foi benéfico nos grupos que apresentavam elevados valores de PCR como nos grupos que apresentavam valores moderados de PCR e contrariamente à rosuvastatina que só promoveu a redução dos níveis de PCR, o estudo HOPE-3 indica que o benefício apresentado pelas estatinas deve-se principalmente à redução do colesterol LDL (Oesterle *et al.*, 2017).

No caso do estudo A-Z, os pacientes envolvidos apresentavam síndrome coronário agudo e foi-lhes atribuído duas doses diferentes de sinvastatina versus placebo, por um período de 4 meses, podendo concluir-se, que a dose mais elevada da estatina foi a que promoveu uma maior redução no colesterol LDL, não promovendo alterações na PCR (Oesterle *et al.*, 2017).

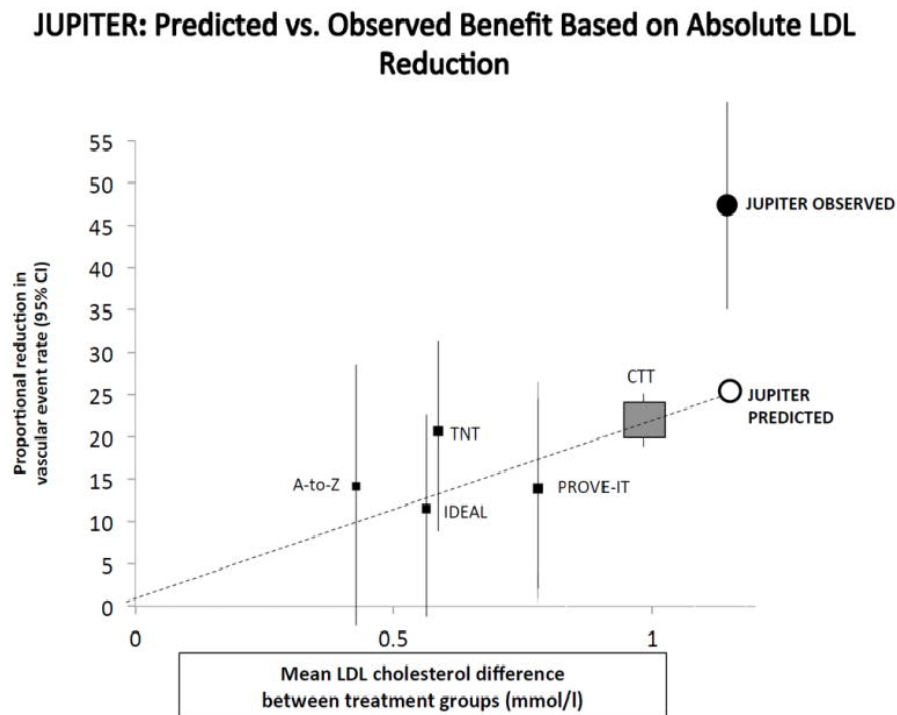


Figura 5. Taxa de eventos vasculares no estudo de JUPITER (Adaptado de (Oesterle *et al.*, 2017))

3.6.1. Estudos de prevenção primária

O estudo ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes trial lipid lowering arm), foi efetuado em cerca de 8463 pacientes do sexo masculino com hipertensão arterial elevada e sem doença coronária anterior e em 1942 pacientes do sexo feminino com hipertensão arterial elevada e também sem risco de doença coronária anterior, comparando a toma de atorvastatina 10mg por dia com o uso de placebo, mostrando assim uma eficácia na redução do risco de eventos cardiovasculares e nos acidentes vasculares cerebrais (Toth and Banach, 2019).

O estudo Heart Protection Study (HPS) foi efetuado em 20536 pacientes de alto risco (com diabetes, homens hipertensos com mais de 65 anos de idade, doença cardíaca prévia), comparando a toma de sinvastatina 40mg por dia com a toma de placebo, mostrando uma eficácia na redução de eventos cardiovasculares, na taxa de mortalidade e no número de enfartes de miocárdio (Toth and Banach, 2019).

O estudo de JUPITER (Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin) foi efetuado em 17802 pacientes, homens com mais de 50 anos e mulheres com mais de 60 anos sem episódios de doença arterial coronária e com níveis de colesterol LDL <130mg/dL comparando a toma de rosuvastatina 20mg por dia com a toma de placebo apresentando uma redução dos enfartes de miocárdio e na revascularização (Toth and Banach, 2019).

3.6.2. Estudos de prevenção secundária

O estudo 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) foi efetuado em 4444 pacientes com um historial de angina de peito e enfarte do miocárdio comparando a toma de sinvastatina 20mg por dia com a toma de placebo mostrando este uma redução na

recorrência de enfartes de miocárdio, morte coronária e revascularização cardíaca (Toth and Banach, 2019).

O estudo IDEAL (Incremental decrease in end points through aggressive lipid lowering study) foi realizado em 8888 pacientes do sexo feminino e do sexo masculino com historial de doença coronária, mostrando uma eficaz redução nos eventos cardiovasculares, na revascularização e na doença arterial periférica. Para este estudo foi feita a comparação da toma da atorvastatina a 80mg por dia e da sinvastatina em concentrações de 20mg e 40 mg por dia (Toth and Banach, 2019).

O estudo TNT (Treating to new targets trial) foi efetuado em 10003 pacientes com doença coronária e níveis de colesterol LDL compreendidos entre 130-250mg/dL, apresentando estes uma excelente redução nos enfartes do miocárdio. No presente estudo foi efetuada a comparação da atorvastatina em duas doses diferentes, inicialmente numa dose de 10mg por dia e no final numa dose de 80mg por dia (Toth and Banach, 2019).

3.7. Posologia

O processo de síntese de colesterol ocorre essencialmente à noite, por isso, recomenda-se que as estatinas com um tempo de semivida mais curto, como são exemplo a sinvastatina, a pravastatina e a fluvastatina sejam apenas administradas antes de dormir, para que o seu efeito possa ser maximizado (Bansal and Cassagnol, 2019).

No caso das estatinas com um tempo de semivida mais longo, como são exemplo a atorvastatina, a pitavastatina e a rosuvastatina, estas podem ser administradas quer de manhã, quer à noite, no entanto, recomenda-se um especial cuidado para a toma destas sempre à mesma hora diariamente (Bansal and Cassagnol, 2019).

Tal como as estatinas com um tempo de semivida longo, a lovastatina também pode ser administrada quer de manhã quer à noite, contando apenas com a diferença de que esta aumenta a sua atividade terapêutica com a alimentação (Bansal and Cassagnol, 2019).

Este tratamento deve ser iniciado com uma dose baixa de estatinas, de maneira a promover uma redução no colesterol entre 20-30%, caso não sejam alcançados os valores lipídicos recomendados, é necessário fazer um reajuste da dose, utilizando-se para isso, doses mais elevadas de estatinas (Bansal and Cassagnol, 2019).

No caso de pacientes idosos com mais de 75 anos de idade com doença cardiovascular aterosclerótica significativa, apenas é recomendado o uso de estatinas de intensidade moderada, uma vez que, as estatinas de alta intensidade apresentam um maior número de efeitos adversos e a eficácia das vias metabólicas está reduzida (Bansal and Cassagnol, 2019).

Em pacientes com doença renal crónica, recomenda-se o uso da atorvastatina, fluvastatina, pravastatina ou sinvastatina, uma vez que estas estatinas não sofrem eliminação renal e, por isso, não é necessário fazer um reajuste da dose (Bansal and Cassagnol, 2019).

Em caso de insuficiência hepática, apenas se podem usar a rosuvastatina e a pravastatina, uma vez que estas sofrem um baixo processo de metabolização pelo fígado comparativamente às restantes estatinas. Por isso, o tratamento deve ser iniciado com uma dose mais baixa e recomenda-se fazer o controlo dos níveis de colesterol durante os primeiros três meses, caso não se verifiquem alterações, é necessário fazer um reajuste da dose (Bansal and Cassagnol, 2019).

3.8. Interações

Quando as estatinas são coadministradas com fármacos que inibem o seu metabolismo, existe um aumento no risco de aparecimento de miopatias (Egom and Hafeez, 2016).

A atorvastatina, a sinvastatina e a lovastatina são estatinas metabolizadas pelo substrato CYP_{3A4} e quando existe uma administração conjunta com os inibidores fortes deste substrato, há um aumento até 5x mais no risco de aparecimento de miopatias (Egom and Hafeez, 2016).

Numa terapêutica simultânea com fortes inibidores do substrato CYP_{3A4} em que estes não podem ser evitados, o grupo de estatinas, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina e pitavastatina podem ser utilizadas (Egom and Hafeez, 2016).

A lovastatina, a sinvastatina e a atorvastatina são substratos da glicoproteína P, por isso, possíveis fármacos que interajam com este substrato, como é o caso da ciclosporina e do diltiazem podem aumentar os valores destas estatinas por ação deste mecanismo (Egom and Hafeez, 2016).

No caso da rosuvastatina, esta não é largamente metabolizada pela isoenzima CYP_{3A4}, uma vez que cerca de 10% desta estatina é metabolizado pela isoenzima CYP_{2C9}. A rosuvastatina não deve também ser administrada com fármacos como a ciclosporina e a varfarina, uma vez que, apresenta interações medicamentosas que são clinicamente significativas (Egom and Hafeez, 2016).

Apesar desta estatina não ser metabolizada pela isoenzima CYP_{3A4}, pode haver um aumento significativo dos seus níveis, se esta for combinada com fármacos inibidores da protease como o lopinavir ou o ritonavir (Egom and Hafeez, 2016).

A fluvastatina é metabolizada essencialmente pela isoenzima CYP_{2C9} (Egom and Hafeez, 2016).

A pitavastatina sofre uma metabolização mínima pelo citocromo, sendo as isoenzimas CYP_{2C8} e CYP_{2C9} as principais responsáveis pela sua metabolização (Egom and Hafeez, 2016).

Para além dos efeitos acima mencionados, sabe-se também que a concentração de estatinas é diminuída quando estas estão em contacto com os antiácidos (Bansal and Cassagnol, 2019).

3.9. Associações terapêuticas

A pravastatina é das estatinas que apresenta menos interações medicamentosas, no entanto deve ter-se especial cuidado em pacientes imunodeprimidos em pacientes que realizaram um transplante e em pacientes com HIV que usam os inibidores da protease (Ramkumar *et al.*, 2016).

Algumas das estatinas se forem prescritas juntamente com a ciclosporina devem ser prescritas em regimes de baixa dosagem e com uma vigilância clínica regular dos efeitos colaterais, devido à interação que apresentam (Ramkumar *et al.*, 2016).

3.9.1. Estatinas e inibidores da absorção do colesterol

Os inibidores da absorção do colesterol bloqueiam o recetor NPC₁ presente no intestino, inibindo também a absorção do colesterol dietético e biliar (Hari *et al.*, 2019).

A ezetimiba é um inibidor da absorção do colesterol usado juntamente com as estatinas para o tratamento da hipercolesteremia e como adjuvante na alimentação. Este fármaco é responsável por inibir a absorção do colesterol do duodeno bloqueando uma proteína

de transporte presente na borda em escova dos enterócitos sem afetar a absorção das vitaminas lipossolúveis, dos triglicérides ou dos ácidos biliares (Rang *et al.*, 2016).

Devido à sua alta potência em comparação aos sequestrantes dos ácidos biliares, a ezetimiba deve apresentar uma vantagem relativamente a estes, como por exemplo, realizar um tratamento suplementar às estatinas em pacientes com dislipidemias mais graves (Rang *et al.*, 2016).

3.9.2. Estatinas e sequestradores dos ácidos biliares- Resinas

A colestiramina, o colestipol e o colesevalam reduzem o colesterol por uma ligação aos ácidos biliares no intestino, impedindo assim a reabsorção do ácido biliar e o ciclo entero-hepático por um aumento da conversão do colesterol em ácidos biliares e por um aumento do número de recetores LDL hepáticos (Karr, 2017).

Foram feitos estudos que demonstraram que adição dos ácidos sequestrantes biliares a um grupo como as estatinas, os fibratos, a niacina ou até mesmo a ezetimiba, pode contribuir para uma redução significativa dos níveis de colesterol LDL, comparativamente à monoterapia. Outro estudo também demonstrou que a adição de colesevalam às estatinas ou até mesmo à ezetimiba pode também contribuir para a redução dos níveis do LDL-C nos adultos ou em crianças comparativamente à monoterapia (Karr, 2017).

Estes podem também aumentar os níveis de triglicérides e interferir com a absorção de algumas vitaminas lipossolúveis (Hari *et al.*, 2019).

Quanto aos efeitos adversos deste grupo de fármacos, sabe-se que são toleráveis, no entanto, recomenda-se especial atenção na prescrição a pacientes com obstrução biliar completa, uma vez que, há um risco acrescido para o aparecimento de uma nova

obstrução (Karr, 2017), podendo também haver risco de rabdomiólise e miopatias quando estes se encontram associados a estatinas (Hari *et al.*, 2019).

3.9.3. Estatinas e Fibratos

Os fibratos promovem uma redução no colesterol VLDL , que conseqüentemente vão reduzir os triglicerídeos, levando também à diminuição do colesterol LDL e ao aumento do colesterol HDL (Rang *et al.*, 2016).

A associação das estatinas com os fibratos para o tratamento das dislipidemias estão associados a um aumento de 5% do risco de causarem miopatias (Ramkumar *et al.*, 2016).

O gemfibrozil interage com algumas estatinas através da enzima do citocromo P₄₅₀, nomeadamente a enzima CYP_{3A4} e das vias de glucoronidação, devendo por isso, ser evitado (Ramkumar *et al.*, 2016).

Tais como os sequestrantes dos ácidos biliares, os fibratos reduzem ainda mais os níveis de LDL-C quando estão combinados com as estatinas ou com os fibratos sozinhos (Karr, 2017).

Aquando usados concomitantemente com as estatinas de alta intensidade, os fibratos podem aumentar o risco de miopatia e rabdomiólise. Estes estão também contraindicados em pacientes com doença hepática ou renal, em doentes com vesícula biliar preexistente e na amamentação (Karr, 2017).

3.9.4. Estatinas e Ácido nicotínico (Niacina)

O ácido nicotínico é uma vitamina, a qual é essencial para muitos processos metabólicos do organismo (Rang *et al.*, 2016).

Este ácido é convertido em nicotinamida, que posteriormente vai inibir a secreção hepática do VLDL, com uma consequente redução nos triglicerídeos e no LDL e um aumento do HDL (Rang *et al.*, 2016).

A niacina é geralmente usada para reduzir o colesterol LDL juntamente com as estatinas mais a ezetimiba em pacientes com risco cardiovascular extremamente elevado, como nos casos de hipercolesterolemia familiar homocigótica ou heterocigótica, mas não é usada como prevenção secundária (Chhetry and Jialal, 2019).

A niacina é responsável por aumentar os níveis de colesterol HDL e reduzir os níveis de VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade) que posteriormente reduz os níveis do LDL-C (Karr, 2017).

3.10. Efeitos laterais

Há algumas características no paciente que podem influenciar a segurança das estatinas tais como, alterações prejudiciais ao nível da função hepática e da função renal, historial de intolerância à estatina anterior, perturbações musculares, o uso simultâneo de fármacos que afetam o metabolismo das estatinas, um historial de acidente vascular cerebral hemorrágico e idosos com idade superior a 75 anos (Egom and Hafeez, 2016).

Para além dos efeitos acima mencionados as estatinas também apresentam outros efeitos, tais como, os eventos gastrointestinais, dores músculo-esqueléticas, infeções respiratórias, dores de cabeça, podendo também estar associadas a um aumento dos níveis da glicose no sangue e hemoglobina glicosilada (Karr, 2017).

3.10.1. A curto prazo

A curto prazo, podem ocorrer efeitos como dispneia, doença pulmonar intersticial, pancreatite provocadas por estatinas, insônia, vertigens, neuropatia periférica, disfunção sexual, irritabilidade, mudança de comportamento, cataratas, infecções do trato urinário, hematúria e albuminúria (Bansal and Cassagnol, 2019).

O aparecimento de rabdomiólise é um sintoma raro e é conhecido como um dos efeitos mais graves provocados pelas estatinas, uma vez que há um aumento acentuado da creatina quinase, insuficiência renal aguda e distúrbios eletrolíticos (Bansal and Cassagnol, 2019).

A rabdomiólise provocada pelas estatinas é a forma mais grave de miopatia, a qual apresenta os níveis de creatina quinase 40 vezes superiores ao limite superior ao normal, requerendo habitualmente hospitalização, uma vez que há necrose das fibras musculares levando à mioglobínúria, podendo também causar insuficiência renal aguda (Newman *et al.*, 2019).

O risco de aparecimento de rabdomiólise aquando do tratamento com as estatinas foi relatado primeiramente nos pacientes que realizaram transplante cardíaco e que usaram em terapêutica concomitante a lovastatina com ciclosporina (Newman *et al.*, 2019).

3.10.1.1. Rabdomiólise

A rabdomiólise é um dos efeitos músculo-esqueléticos mais grave, levando a um aumento da creatinina quinase acima do limite superior, estando, por isso, associada a mioglobínúria, insuficiência renal e a anormalidades eletrolíticas séricas (Ramkumar *et al.*, 2016).

O uso simultâneo de altas doses de estatinas com algumas classes de fármacos, como é o caso dos inibidores fortes do CYP_{3A4}, nos quais estão incluídos os macrólidos, os inibidores fortes da protease do HIV, os inibidores da protease da Hepatite C, o gemfibrozil, as ciclosporinas, os antifúngicos, anti-hipertensores e também os antiarrítmicos podem também estar associados ao aumento do risco de rabdomiólise (Karr, 2017).

Outros fatores, como o paciente apresentar uma idade igual ou superior a 65 anos, ter a função renal comprometida e ter um hipotireoidismo descontrolado, também contribuem para o risco de aparecimento de rabdomiólise (Karr, 2017).

3.10.2. A longo prazo

A toma de estatinas em doses elevadas pode estar associada a alguns efeitos colaterais, como é o caso dos efeitos músculo-esqueléticos, que envolvem as mialgias como efeito mais comum e as miosites como efeito mais raro (Bansal and Cassagnol, 2019).

Pode definir-se miopatia como uma dor ou fraqueza muscular inexplicável, associada a um aumento de creatina quinase em cerca de 10 vezes o limite superior ao normal (Newman *et al.*, 2019). No entanto este sintoma é raro em situações normais e pode ser resolvido rapidamente quando a terapia com estatinas é suspensa (Collins *et al.*, 2016).

O aparecimento de miopatia está normalmente associado à dose e pode também estar dependente dos níveis de estatina que estão em circulação no sangue (Collins *et al.*, 2016).

Os níveis de miopatia podem ser aumentados ligeiramente se as estatinas estiverem combinadas com alguns fármacos que interfiram com o seu metabolismo, como é o caso

dos inibidores do CYP₄₅₀, ciclosporinas e os antifúngicos azólicos ou em alguns pacientes, como são exemplo os de origem asiática que apresentam uma variação funcional no gene SLCO1B1 (Collins *et al.*, 2016).

Um outro efeito músculo-esquelético verificado é a toxicidade musculoesquelética por uma diminuição da concentração da coenzima Q₁₀ e dos produtos finais da via do mevalonato, os quais são essenciais na produção de energia muscular esquelética. Estes efeitos podem ocorrer de semanas a meses aquando do início da terapêutica. No caso da terapia ser descontinuada, os pacientes vão sentir-se mais aliviados e os níveis de CK vão também normalizar-se (Bansal and Cassagnol, 2019).

De todas as estatinas, a pravastatina e a fluvastatina são as únicas que têm menos efeitos colaterais ao nível dos músculos. No caso dos pacientes desenvolverem miopatias com o uso de outras estatinas recomenda-se que estes façam a troca por uma destas duas, uma vez que os sintomas desaparecem. Contrariamente, se o paciente desenvolver efeitos colaterais com uma destas duas estatinas, aconselha-se então a fazer uma redução da dose (Bansal and Cassagnol, 2019).

Quanto aos efeitos a nível hepático e renal, são mais raros, no entanto, sabe-se que estes são dose-dependentes, ou seja, um aumento de dose promove um aumento dos efeitos colaterais (Bansal and Cassagnol, 2019).

3.10.2.1. Neuropatia periférica

O papel das estatinas na indução da neuropatia periférica ainda não foi totalmente comprovado, mas sabe-se que estas podem alterar a função e a integridade das membranas celulares, entre as quais, o colesterol pode desempenhar um papel fundamental. Contudo, as estatinas, também inibem a coenzima Q₁₀, uma enzima

importante na respiração mitocondrial, que pode alterar a energia dos neurónios (Emad *et al.*, 2018).

Alguns fármacos como por exemplo, o metronidazol, amiodarona, enalapril, fenitoína, alopurinol e colchicine também podem estar associados ao aparecimento de neuropatia periférica (Emad *et al.*, 2018).

3.10.2.2. Diabetes

As estatinas podem ter alguns efeitos no metabolismo da glicose, podendo assim influenciar o desenvolvimento de diabetes em pacientes não diabéticos ou influenciar o controlo dos níveis de glicemia em pacientes diabéticos (Egom and Hafeez, 2016).

Os pacientes que tomam estatinas em elevadas dosagens apresentam uma maior predisposição para desenvolver diabetes, isto porque, estas inibem o processo de biossíntese do colesterol, sendo este passo fundamental para o desenvolvimento do transportador número 1 da glicose (GLUT-1), o qual é responsável por mediar a captação da mesma. Não havendo produção do transportador, a glicose não vai ser captada e, por isso, há um aumento dos seus níveis (Bansal and Cassagnol, 2019).

As estatinas lipófilas provocam uma diminuição na proteína GLUT-4 dos adipócitos, promovendo uma diminuição na captação da glicose, promovendo assim o aparecimento de hiperglicemia (Rochlani *et al.*, 2017).

No estudo de JÚPITER foi possível observar um aumento do risco de aparecimento de diabetes mellitus em pacientes que foram tratados com rosuvastatina (Toth and Banach, 2019). Neste estudo foi possível observar um aumento de 0,6% no risco de aparecimento de diabetes comparativamente com o grupo de placebo (Jialal and Singh, 2019).

No entanto, sabe-se também que os pacientes que desenvolveram diabetes mellitus com o uso de estatinas já são pré-diabéticos podendo, por isso, concluir-se que quanto maior é o número de fatores de risco para a síndrome metabólica, maior é o risco para o aparecimento de diabetes mellitus (Toth and Banach, 2019).

3.11. Novas perspectivas terapêuticas

3.11.1. Efeitos Pleiotrópicos

Os efeitos pleiotrópicos podem ser vistos como efeitos nocivos ou efeitos benéficos do medicamento. Os efeitos pleiotrópicos positivos mais importantes são, os efeitos anti-inflamatórios, os antiproliferativos, os efeitos antitrombóticos, tendo também como efeitos a melhoria da disfunção endotelial e neuroproteção (Bedi *et al.*, 2016).

Foram realizados alguns estudos em modelos animais e em humanos que demonstraram que a terapia com estatinas ajuda na redução da progressão da aterosclerose bem como também contribui para a estabilidade das lesões ateroscleróticas. Contudo existem algumas evidências limitadas que mostram que apenas existe uma redução da aterosclerose coronária na terapia com as estatinas (Egom and Hafeez, 2016).

Os efeitos pleiotrópicos numa cultura de células podem levar a alterações na expressão do óxido nítrico sintetase, na estabilidade da placa aterosclerótica, na produção das citocinas pró-inflamatórias, nas espécies reativas de oxigênio, na reatividade das plaquetas e também podem levar ao desenvolvimento de hipertrofia e fibrose cardíaca (Oesterle *et al.*, 2017).

Para além de contribuírem para a redução do colesterol LDL, as estatinas também apresentam outros efeitos que são benéficos, tais como a redução na formação de cálculos biliares que levam a uma diminuição na formação do colesterol hepático, que

por sua vez reduzem a agregação plaquetária podendo levar a uma trombose venosa menos profunda. Esta redução do colesterol, pode levar também a uma progressão da doença renal (Oesterle *et al.*, 2017).

3.11.1.1. Regulação da função endotelial

As estatinas melhoram a função endotelial em pacientes com hipercolesterolemia e aterosclerose, através de mecanismos dependentes e independentes de colesterol. Nos mecanismos dependentes de colesterol, os pacientes após a supressão do colesterol LDL, removem as partículas deste do plasma (Zhou and Liao, 2009).

Algumas das vezes, estes mecanismos de dependência melhoram a função endotelial mesmo antes de ocorrer uma redução significativa nos níveis séricos de colesterol (Zhou and Liao, 2009).

A disfunção endotelial é causada pela hipercolesterolemia e é caracterizada pela biodisponibilidade prejudicada do óxido nítrico derivado do endotélio (NO). As estatinas aumentam a produção de NO endotelial, em parte e aumentam a regulação da NO endotelial sintetase (eNOS), o que pode ser um efeito pleiotrópico das estatinas (Oesterle *et al.*, 2017).

O NO endotelial apresenta um papel importante na vasodilatação, na inibição da agregação plaquetária, na proliferação do músculo liso vascular e ainda apresenta interações endoteliais dos leucócitos (Oesterle *et al.*, 2017).

3.11.1.2. Neovascularização

Nos pacientes com oclusão da veia retiniana, ainda não se mostraram evidências que apoiassem um benefício terapêutico ou uma proteção com o uso de estatinas (Al-Janabi *et al.*, 2018).

Nos casos de pacientes com retinopatia diabética, a terapêutica com estatinas já evidenciou uma redução no avanço da doença e também permitiu uma melhora na resolução do edema macular diabético (DMO) (Al-Janabi *et al.*, 2018).

Num estudo realizado com 20 mg de sinvastatina, observou-se um atraso na progressão da retinopatia diabética em comparação com os pacientes que foram tratados com placebo (Al-Janabi *et al.*, 2018).

A combinação terapêutica de atorvastatina com fibratos também demonstrou reduzir significativamente o edema macular em pacientes diabéticos com RD não proliferativa (Al-Janabi *et al.*, 2018).

Assim sendo, sabe-se que o efeito observado na terapêutica combinada das estatinas com o fenofibrato, se deve a uma ação sinérgica que é independente do seu efeito na redução dos níveis de colesterol. Apesar de esta terapêutica apresentar um efeito positivo no DMO, a terapia com estatinas foi menos eficaz na prevenção de RD leve, não se tornando assim possível fazer uma recomendação acerca do início desta terapia nos pacientes que apresentam os níveis de lípidos normais (Al-Janabi *et al.*, 2018).

3.11.1.3. Redução do risco perioperatório

As estatinas evidenciam um efeito protetor no período perioperatório em situações de problemas cardíacos e durante as cirurgias não cardíacas. Aos pacientes com doença aterosclerótica não coronária recomenda-se a toma de estatinas como prevenção secundária, independentemente de estes realizarem ou não uma cirurgia não cardíaca (Passos *et al.*, 2017).

As estatinas levam à estabilidade da placa coronária a partir dos efeitos pleiotrópicos, os quais impedem a ruptura da placa e o infarto agudo do miocárdio no período

perioperatório. Alguns estudos sugerem que a terapia com estatinas durante o período perioperatório também possa estar associada a uma redução no risco de aparecimento de insuficiência renal aguda e a uma diminuição na taxa de mortalidade nos doentes que apresentam complicações pós-operatórias, ou que tenham síndromes de disfunção de vários órgãos (Passos *et al.*, 2017).

Com base nas diretrizes atuais, os pacientes com doença arterial periférica tem que receber tratamento com estatinas, e no caso de terem que ser submetidos a uma cirurgia vascular aberta ou até mesmo a uma intervenção endovascular o tratamento com estas deve permanecer (Passos *et al.*, 2017).

No caso dos pacientes que não recebam tratamento prévio, deve efetua-lo até duas semanas antes do período perioperatório, para que haja um efeito máximo de estabilização da placa e devem assim permanecer até um mês após a realização da cirurgia (Passos *et al.*, 2017).

3.11.1.4. Estabilidade da placa aterosclerótica

Alguns estudos apontam que a terapêutica com estatinas pode reduzir o volume da placa aterosclerótica, apesar de que a redução verificada é pequena mesmo quando se recorre a estatinas de doses mais altas (Bittencourt and Cerci, 2015).

Alguns autores consideram que o tratamento com estatinas particularmente as de dose mais alta e as que se utilizam a longo prazo desempenham um papel protetor na estabilidade da placa aterosclerótica (Du *et al.*, 2018).

Assim, a terapêutica com estatinas executa uma influência estabilizadora na composição da placa, aumentando a sua área de calcificação (Du *et al.*, 2018).

3.11.1.5. Coagulação

No estudo de JUPITER foi possível demonstrar o efeito antitrombótico, uma vez que, o tratamento com rosuvastatina esteve associado a uma diminuição do tromboembolismo. Contudo, este efeito, pode não estar associado à redução de colesterol, uma vez que, a hipercolesterolemia não é um fator de risco importante em casos de tromboembolismo venoso (Oesterle *et al.*, 2017).

3.11.1.6. Propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras

As células inflamatórias têm um papel bastante importante na patogênese da aterosclerose. A imunomodulação provocada pelas estatinas pode contribuir para alguns dos efeitos independentes do colesterol das estatinas (Wang *et al.*, 2008).

A aterosclerose é um processo inflamatório crônico, que se inicia com o excesso de colesterol LDL e é mediado por macrófagos ativados, por linfócitos T e por linfócitos B (Oesterle *et al.*, 2017).

As estatinas são fármacos anti-inflamatórios, que têm a capacidade de reduzir as citocinas inflamatórias e as moléculas de adesão, que posteriormente, vão atuar tanto na resposta imune inata quanto na resposta adaptativa (Oesterle *et al.*, 2017).

3.11.1.7. Doença de Alzheimer

Pode definir-se a doença de Alzheimer como um distúrbio neurodegenerativo, que é caracterizado patologicamente por atrofia cerebral, placas senis, emaranhados neurofibrilares e morte celular neuronal (Li *et al.*, 2018).

Alguns fatores como o metabolismo neuronal anormal, a desregulação da homeostase do colesterol no cérebro, os níveis elevados de colesterol e a presença da Apo E contribuem para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Por isso, fármacos como

as estatinas podem ser usados como preventivos no desenvolvimento desta patologia (Li *et al.*, 2018).

A doença de Alzheimer pode distinguir-se de duas maneiras distintas, a doença de Alzheimer de início precoce a qual está associada essencialmente a pessoas jovens e a doença de Alzheimer de início tardio que é a mais vulgar e está associada a pacientes com mais de 65 anos de idade. Por isso, pode considerar-se o envelhecimento como um dos principais causadores desta doença (Mejias-Trueba *et al.*, 2018).

A FDA, concluiu através de uma revisão da literatura que não está ainda estabelecido que as estatinas aumentem a incidência de demência, o comprometimento cognitivo leve ou um declínio no desempenho cognitivo. No entanto, esta também destaca que os benefícios cardiovasculares apresentados pelas estatinas superam os riscos por elas apresentados (Mach *et al.*, 2018).

No estudo PROSPER, avaliou-se a função cognitiva em seis momentos diferentes do estudo, usando-se para isso, quatro testes de desempenho neuropsicológico que permitiram concluir que não haviam diferenças no declínio cognitivo entre os grupos que usaram a pravastatina e os grupos que usaram o placebo, durante um período médio de 42 meses (Mach *et al.*, 2018).

Numa avaliação rigorosa dos efeitos sobre a função cognitiva, com cerca de 640 pacientes com idades compreendidas entre os 50 e os 90 anos e com historial de doença de Alzheimer leve a moderada receberam 80 mg de atorvastatina diariamente versus placebo durante 72 semanas. Pode concluir-se que os resultados desta avaliação foram a favor da terapia com estatina, uma vez que não foi apresentada qualquer tipo de diferença entre os grupos que receberam a estatina e o grupo placebo em qualquer um

dos resultados cognitivos avaliados, o que forneceu assim mais segurança ao tratamento (Collins *et al.*, 2016).

Num outro estudo randomizado, que envolveu 406 pacientes também com historial de doença de Alzheimer leve a moderada, o uso de sinvastatina numa dose de 20 mg/dia ou 40 mg/dia, versus um placebo num período de 18 meses, também permitiu concluir que houve falta de efeito nas medidas da função cognitiva (Collins *et al.*, 2016).

O uso terapêutico de sinvastatina e de atorvastatina em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada não mostrou efeito nos resultados cognitivos. Este aspeto foi apoiado por uma recente metanálise que envolveu 31 estudos e que acabou por concluir que havia um reduzido risco de demência com o uso das estatinas (Ward *et al.*, 2019).

Um estudo de coorte de base populacional, realizado com estatinas lipofílicas de alta potência submetidas a um tempo de exposição prolongado mostrou uma diminuição no risco de ocorrência de demência em pacientes com AVC (Ward *et al.*, 2019).

As estatinas lipófilas foram associadas a um maior risco de doença de Alzheimer comparativamente às estatinas hidrófilas, enquanto que a potência das estatinas não modificou o risco desta doença (Hughes, 2017).

Em contrapartida, um outro estudo retrospectivo populacional, permitiu observar um aumento no risco da doença de Alzheimer em pacientes que receberam estatinas derivadas dos fungos comparativamente aos pacientes que receberam as estatinas sintéticas (Ward *et al.*, 2019).

A sinvastatina foi associada a um risco aumentado para a doença de Alzheimer comparativamente à atorvastatina, enquanto que não se verificou nenhum risco claro para a pravastatina, a única estatina derivada de um fungo no estudo. No entanto o risco da sinvastatina não foi consistente e não atingiu qualquer significância (Hughes, 2017).

Contudo, alguns autores concluem que as variações modestas no risco da doença de Alzheimer que se observam entre as características das estatinas precisam de ser novamente avaliadas em estudos posteriores acerca do seu provável efeito neuroprotetor heterogêneo (Hughes, 2017).

3.11.1.8. Neoplasias

Foram realizados alguns estudos pré-clínicos que descobriram que a terapia com elevadas doses de estatinas poderiam estar associadas ao aparecimento de tumores no fígado de ratos (Egom and Hafeez, 2016).

Os estudos WOSCOPS e 4S acompanhados durante 10 anos e o estudo HPS acompanhado durante 11 anos mostraram que não havia um aumento nas mortes por cancro, portanto pode concluir-se que ainda não existem evidências convictas de que as estatinas possam aumentar ou diminuir o risco de cancro (Egom and Hafeez, 2016).

Não se verificaram efeitos na terapêutica com estatinas na incidência de morte por cancro, nem se verificaram evidências de que a redução dos níveis de LDL-C para níveis relativamente mais baixos aumentassem o risco de cancro (Newman *et al.*, 2019).

Num estudo clínico randomizado, em que se utilizou o registo nacional dinamarquês, concluiu-se que havia uma redução da mortalidade provocada pelo cancro mas que havia um aumento da mortalidade cardiovascular nos pacientes que iniciaram a terapia com estatinas antes de lhes ter sido diagnosticado o cancro (Newman *et al.*, 2019).

3.11.1.9. Diabetes tipo 2

A dislipidemia na diabetes é caracterizada por um conjunto de anormalidades lipoproteicas caracterizada por níveis elevados de triglicerídeos, baixos níveis de lipoproteínas de alta intensidade, havendo um aumento das partículas pequenas e densas das lipoproteínas de baixa intensidade (Jialal and Singh, 2019).

Os estudos HPS e CARDS com a atorvastatina e com a sinvastatina, promoveram uma redução entre 22% a 37% no risco de eventos cardiovasculares, nos quais também está envolvido o acidente vascular isquémico (Jialal and Singh, 2019).

No estudo de JÚPITER, no qual os pacientes utilizavam diariamente 20mg de rosuvastatina, foi possível observar que estes apresentavam um risco de aproximadamente 28% para desenvolver DM, no entanto, a redução nos níveis de LDL-C, dos eventos cardiovasculares e mortalidade continuavam presentes (Ward *et al.*, 2019).

O estudo CARDS, concluiu que uma baixa dose de atorvastatina, promoveu uma pequena progressão nos níveis de glicemia de pacientes diabéticos, no entanto, este facto não aumentou com o período de duração, nem afetou o risco de desenvolvimento de DCV (Ward *et al.*, 2019).

Uma metanálise recente mostrou que realizar a terapia com estatinas de dose intensiva, está associado a um risco mais elevado de desenvolvimento de DM tipo 2, comparativamente a uma dose mais moderada (Ward *et al.*, 2019).

A ocorrência de DM tipo 2 com início recente associado ao tratamento com estatinas parece ser mais frequente nos pacientes que já apresentam fatores de risco preexistentes,

tais como, os elevados índices corporais, hemoglobina glicosilada e também os níveis de glicemia em jejum comprometidos (Ward *et al.*, 2019).

Uma metanálise realizada com 17 estudos revelou que diferentes classes de doses de estatinas apresentam diferentes efeitos no aparecimento de DM. A pravastatina apresenta um risco menor, a atorvastatina está associada a um risco intermédio enquanto que a rosuvastatina apresenta um risco de 25% na incidência de DM (Ward *et al.*, 2019).

Foi realizado um tratamento com 40 mg/dia de atorvastatina a cerca de 10 000 pacientes, por um período de 5 anos e concluiu-se que este provocava entre 50 a 100 novos casos de DM tipo 2 de início recente. Contudo, este facto foi suportado pelo benefício das estatinas nas DCV, em pacientes de alto risco e nos pacientes que já apresentam DM (Ward *et al.*, 2019).

3.11.1.10. Idosos

Nos idosos, a terapêutica com estatinas só deve ser iniciada depois de ser realizada uma avaliação do potencial de benefícios versus o potencial de riscos com a medicação habitual para que a qualidade de vida destes não seja afetada (Leya and Stone, 2017).

Os idosos com mais de 75 anos de idade são um grupo muito heterogéneo, são polimedicados e apresentam algumas fragilidades e comorbidades, por isso, todos estes aspetos devem ser tidos em conta, antes de ser iniciado qualquer tipo de tratamento com estatinas (Strandberg, 2019).

Quando se iniciam os tratamentos paliativos, a terapêutica com estatinas deve ser suspensa (Strandberg, 2019).

No caso do tratamento ser efetuado mais tarde, em pacientes que sofram de insuficiências renal e cardíaca avançada ou até mesmo demência, a terapêutica preventiva é considerada desnecessária (Strandberg, 2019).

A campanha Choosing Wisely fez uma declaração sobre a terapêutica com estatinas em pacientes com mais de 75 anos mencionando que não havia evidências claras de que o colesterol alto leve a doenças cardíacas ou à morte neste tipo de população e outros estudos mostraram que os pacientes com níveis mais baixos de colesterol apresentam um maior risco de morte (Tom G. Bartol, 2018).

O estudo SAGE que incluiu 893 pacientes com idades compreendidas entre os 65 e 83 anos de idade com doença arterial coronária estável, mostrou que nos pacientes tratados com atorvastatina houve uma redução da mortalidade por todas as causas, verificando-se também uma tendência não significativa na redução dos principais eventos coronários (Wajngarten, 2018).

3.11.2. Outros Efeitos

Apesar de terem sido realizados alguns estudos em pacientes com doença renal crónica, as metanálises recentes permitem concluir que o tratamento com as estatinas reduzem o risco de eventos cardiovasculares nestes pacientes e também naqueles que apresentam doença renal leve (Mach *et al.*, 2018).

A proteinúria leve, normalmente em casos transitórios pode ser observada com baixa frequência no tratamento com elevadas doses de estatinas, no entanto, esta não está associada ao comprometimento da função renal. Este efeito pode ser causado porque há uma redução na reabsorção tubular da albumina, levando à inibição da enzima HMG-

CoA redutase e à redução da prenilação das proteínas que estão envolvidas no processo de endocitose (Mach *et al.*, 2018).

A elevação dos níveis das enzimas hepáticas é também um outro efeito que pode ocorrer após o início do tratamento com uma estatina (Mach *et al.*, 2018).

Nos pacientes que os níveis de alanina aminotransferase (ALT) se encontram elevados devido a uma esteatose ou doença hepática gordurosa não alcoólica, a terapia com estatinas não vai agravar a doença hepática, no entanto, recomenda-se especial cuidado nos pacientes que apresentem cirrose biliar primária pré-existente (Mach *et al.*, 2018).

Em pacientes assintomáticos não se recomenda a terapêutica com estatinas, uma vez que o controlo periódico das enzimas hepáticas não se justifica. No entanto, no caso deste controlo ser realizado, é possível identificar os pacientes que apresentam os níveis de transaminases elevados levando assim, aos médicos a suspenderem ou reduzirem o tratamento com estatinas, colocando os pacientes a um risco mais elevado de eventos cardiovasculares (Mach *et al.*, 2018).

O estudo HOPE-3 mostrou haver um aumento no risco da cirurgia às cataratas com o uso de estatinas (Mach *et al.*, 2018). Neste estudo que envolveu a terapêutica com rosuvastatina 10mg/dia , houve um aumento de 3,8% no risco de aparecimento de cataratas versus um aumento de 3,6% na terapêutica com placebo, o que acaba por excluir o efeito das estatinas no aparecimento de cataratas (Collins *et al.*, 2016).

No estudo de avaliação clínica expandida da lovastatina (EXCEL) realizado em cerca de 8032 pacientes, verificou-se que a toma de 20 a 40 mg de lovastatina uma ou duas vezes ao dia, mostrou não ter qualquer efeito significativo nas opacidades oculares, na

acuidade visual e na extração de cataratas, num período médio de 48 semanas (Mach *et al.*, 2018).

Um exame oftalmológico que incluiu cerca de 621 pacientes e que foi realizado aos 6 e 18 meses no Oxford Cholesterol Study, também mostrou não encontrar nenhuma diferença significativa nas opacidades das lentes entre os pacientes que receberam de forma aleatória 20mg/dia ou 40 mg/dia de sinvastatina versus placebo (Collins *et al.*, 2016).

Apesar de serem necessários mais estudos, sabe-se que os efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios das estatinas podem atrasar o desenvolvimento das cataratas (Mach *et al.*, 2018).

O estudo SPARCL evidenciou haver uma redução significativa no AVC isquémico com o uso de 80 mg de atorvastatina diários, em contrapartida, está também provoca um aumento no risco de aparecimento de AVC hemorrágico (Ward *et al.*, 2019).

Um estudo de coorte retrospectivo, que investigou a depressão, em pacientes que usavam as estatinas hidrófilas e lipófilas demonstrou que havia um aumento não significativo naqueles que utilizaram as estatinas lipófilas. No entanto, após a análise por subgrupos em que os pacientes iniciavam a terapia com estatinas como prevenção primária e secundária e até mesmo aqueles que apresentavam histórico de comorbidades psiquiátricas os resultados permaneceram inalterados (Ward *et al.*, 2019).

Um aumento assintomático na atividade das enzimas hepáticas combinado com níveis de bilirrubina aumentados, exigem descontinuação da terapia com estatinas e uma vigilância na função hepática (Ward *et al.*, 2019).

As evidências atuais, apontam que a terapia com estatinas em pacientes que apresentam doença hepática gordurosa não alcoólica é segura e pode também conceder um tratamento mais eficaz nos casos de hepatite viral e reduzir o risco de cirrose e de carcinoma hepatocelular (Ward *et al.*, 2019).

Dados recentes do registo Espanhol de hepatotoxicidade mostram que as estatinas são o grupo de medicamentos que mais frequentemente estão associados à lesão hepática crónica (Ward *et al.*, 2019).

A atorvastatina, é a que mais implicações apresenta apesar de que também se observou hepatotoxicidade nos pacientes que farmacologicamente utilizavam a sinvastatina e em menor grau, a fluvastatina, pravastatina e a rosuvastatina (Ward *et al.*, 2019).

A hepatite autoimune provocada por fármacos também foi possível de observar em pacientes que utilizavam estatinas, especialmente naqueles que usavam a atorvastatina, como um padrão clínico, bioquímico e também histológico parecido ao da hepatite autoimune não provocada por fármacos (Ward *et al.*, 2019).

Os pacientes com doença renal crónica não apresentam progressão da doença nem efeitos adversos com o uso de estatinas (Ward *et al.*, 2019).

A terapia farmacológica com estatinas não afetou o risco de eventos de insuficiência renal em adultos que não receberam diálise, no entanto, observou-se uma redução modesta na proteinúria e uma diminuição na taxa de filtração glomerular (Ward *et al.*, 2019).

4. Conclusão

As dislipidemias são alterações metabólicas lipídicas, caracterizadas pela alteração nas taxas normais das gorduras do sangue. O excesso dos níveis de lípidos no soro sanguíneo está associado a aterosclerose, que se caracteriza por uma doença inflamatória crônica na qual há formação de placas nas paredes dos vasos, obstruindo assim o fluxo sanguíneo.

Os fatores de risco associados às dislipidemias devem ser tidos em conta, assim como a modificação do estilo de vida, para que os níveis de colesterol estejam dentro dos níveis recomendados. No caso destas alterações não serem suficientes, deve recorrer-se à terapêutica farmacológica com o uso de fármacos antidislipidémicos para que os níveis de colesterol fiquem de acordo com os níveis estabelecidos pelas diretrizes.

Entre os fármacos antidislipidémicos, podem incluir-se as estatinas, que continuam sendo a primeira opção terapêutica na redução do colesterol LDL. As estatinas são inibidores competitivos e reversíveis da enzima HMG-CoA redutase que limitam a biossíntese do colesterol e reduzem a síntese do colesterol hepático. Existem ainda algumas estatinas que para além de promoverem uma redução do LDLc, ajudam também a reduzir os níveis de TGs e aumentar os níveis de HDLc.

As diferenças na estrutura química das estatinas afetam as suas propriedades farmacológicas, fazendo com que os efeitos produzidos também sejam diferentes. Para que a estatina escolhida seja a adequada e para que se atinjam os níveis lipídicos adequados, é necessário ter em conta a ação terapêutica individual bem como a incidência de efeitos adversos que esta causa, podendo ainda ser necessário juntar um outro fármaco antidislipidémico.

Alguns estudos clínicos sugerem que as estatinas são fármacos eficazes e seguros, contudo recomenda-se um acompanhamento terapêutico adequado, uma vez que podem surgir interações medicamentosas quando estas são usadas concomitantemente com outros fármacos que utilizam a mesma via metabólica.

As estatinas podem causar efeitos adversos a curto e longo prazo como neuropatia periférica, hepatotoxicidade e miopatias que se evoluírem podem causar rabdomiólise podendo assim levar à morte.

Para além dos efeitos de redução dos níveis de colesterol as estatinas apresentam também outros efeitos, os chamados efeitos " pleiotrópicos". Estes efeitos incluem a regulação da função endotelial, a neovascularização, a estabilidade da placa aterosclerótica, a redução do risco perioperatório, apresentando também propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras.

Assim, a terapêutica com estatinas abre novas perspectivas terapêuticas no que diz respeito à sua atividade terapêutica, na área cardiovascular mas também na incidência de neoplasias, doença de Alzheimer e outro tipo de doenças degenerativas.

5. Referências

- Aizawa, Y., Seki, N., Nagano, T., *et al.* (2015). Chronic hepatitis C virus infection and lipoprotein metabolism. *World J Gastroenterol*, 21, pp. 10299-10313.
- Al-Janabi, A., Lightman, S. e Tomkins-Netzer, O. (2018). 'Statins in retinal disease'. *Eye (Lond)*, 32, pp. 981-991.
- Bansal, A. B. e Cassagnol, M. (2019). Antilipemic Agents, HMG-CoA Reductase Inhibitors. *StatPearls*. Treasure Island (FL),pp.
- Bedi, O., Dhawan, V., Sharma, P. L., *et al.* (2016). Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 389, pp. 695-712.
- Bittencourt, M. S. e Cerci, R. J. (2015). Statin effects on atherosclerotic plaques: regression or healing? *BMC Med*, 13, pp. 260.
- Cardiologia, F. P. (2019). *Saúde no Coração* [Em linha]. Disponível em <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/dislipidemia/> [Consultado em: 29/07/2019].
- Chhetry, M. e Jialal, I. (2019). Lipid Lowering Drug Therapy. *StatPearls*. Treasure Island (FL),pp.
- Christie M. Ballantyne, J. H. O. K., Jr. & Antonio M. Gotto, Jr. (2010). *Fundamentos em Dislipidemia e Aterosclerose*
- Collins, D. R. J., Jobanputra, K., Frost, T., *et al.* (2017). Cardiovascular disease risk and prevention amongst Syrian refugees: mixed methods study of Medecins Sans Frontieres programme in Jordan. *Confl Health*, 11, pp. 14.
- Collins, R., Reith, C., Emberson, J., *et al.* (2016). Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 388, pp. 2532-2561.

- Du, X., Zhang, S. e Liu, L. (2018). Statin therapy contributes to plaque-stability by increasing the presence of calcification of plaque. *Int J Cardiol*, 271, pp. 24.
- Egom, E. E. e Hafeez, H. (2016). Biochemistry of Statins. *Adv Clin Chem*, 73, pp. 127-168.
- Emad, M., Arjmand, H., Farpour, H. R., et al. (2018). Lipid-lowering drugs (statins) and peripheral neuropathy. *Electron Physician*, 10, pp. 6527-6533.
- Hari, P., Khandelwal, P. e Smoyer, W. E. (2019). Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, pp.
- Howles, P. N. (2016). Cholesterol Absorption and Metabolism. *Methods Mol Biol*, 1438, pp. 177-197.
- Hughes, S. (2017). *Alzheimer's Risk May Vary Among Statins* [Em linha]. Medscape Disponível em https://www.medscape.com/viewarticle/890484#vp_2 [Consultado em: 04/09/2019].
- Infarmed. (2016). *Recomendações Terapêuticas- Estatinas* [Em linha]. Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde. Disponível em <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/ESTATINAS.pdf/0046f330-424e-49bc-a9a9-c4014b6d0144> [Consultado em: 30/08/2019].
- Infarmed. (2019). *Resumo das Características do Medicamento* [Em linha]. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34964&tipo_doc=fi [Consultado em: 12/08/2019].
- Jialal, I. e Singh, G. (2019). Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J Diabetes*, 10, pp. 280-290.

- Jorge, D. R. (2016). *Doenças Cardiovasculares* [Em linha]. Instituto Nacional de Saúde Disponível em <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/03/DoencasCardiovasculares.pdf> [Consultado em: 26/09/2019].
- Karr, S. (2017). Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am J Manag Care*, 23, pp. S139-S148.
- Kopin, L. e Lowenstein, C. (2017). Dyslipidemia. *Ann Intern Med*, 167, pp. ITC81-ITC96.
- Kumari, A. (2018). Cholesterol Synthesis. In: Press, A. (Ed.) *Sweet Biochemistry*.pp. 27-31.
- Leya, M. e Stone, N. J. (2017). Statin Prescribing in the Elderly: Special Considerations. *Curr Atheroscler Rep*, 19, pp. 47.
- Li, H. H., Lin, C. L. e Huang, C. N. (2018). Neuroprotective effects of statins against amyloid beta-induced neurotoxicity. *Neural Regen Res*, 13, pp. 198-206.
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., *et al.* (2019). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, pp.
- Mach, F., Ray, K. K., Wiklund, O., *et al.* (2018). Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*, 39, pp. 2526-2539.
- Mejias-Trueba, M., Perez-Moreno, M. A. e Fernandez-Arche, M. A. (2018). Systematic review of the efficacy of statins for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Med (Lond)*, 18, pp. 54-61.

Meor Anuar Shuhaili, M. F. R., Samsudin, I. N., Stanslas, J., *et al.* (2017). Effects of Different Types of Statins on Lipid Profile: A Perspective on Asians. *Int J Endocrinol Metab*, 15, pp. e43319.

Newman, C. B., Preiss, D., Tobert, J. A., *et al.* (2019). Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 39, pp. e38-e81.

Oesterle, A., Laufs, U. e Liao, J. K. (2017). Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*, 120, pp. 229-243.

Passos, C. S. M., Costa, M. A. d. e Santana, J. A. (2017). Avaliação cardiovascular perioperatória segundo as diretrizes da American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) e da European Society of Cardiology (ESC) /European Society of Anaesthesiology (ESA). *Revista Médica de Minas Gerais*, 27, pp. 11-25.

Quintas, A., Freire, A. P. e Halpern, M. J. (2008). *Bioquímica Organização Molecular da Vida* Lisboa

Ramkumar, S., Raghunath, A. e Raghunath, S. (2016). Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*, 32, pp. 631-639.

Rang, d. H. P., Flower, R. J., Henderson, G., *et al.* (2016). *Rang & Dale - Farmacologia*. Rio de Janeiro, Elsevier.

Rochlani, Y., Kattoor, A. J., Pothineni, N. V., *et al.* (2017). Balancing Primary Prevention and Statin-Induced Diabetes Mellitus Prevention. *Am J Cardiol*, 120, pp. 1122-1128.

Silva, C. B., Real, H., Borges, N., *et al.* (2018). *Dislipidemias: Caracterização e Tratamento Nutricional* [Em linha]. Disponível em

<https://www.apn.org.pt/documentos/ebooks/Dislipidemias07.pdf> [Consultado em: 22/08/2019].

Silva, E. A. d., Fernandes, D. R., Sandoval, A. C., *et al.* (2018). O uso das estatinas no tratamento da dislipidemia e o mecanismo da biossíntese do colesterol *Revista Científica FAEMA* Ariquemes

Silva, P. M. d. (2006). *25 Perguntas em Dislipidemias* Lisboa

Sirtori, C. R. (2014). The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*, 88, pp. 3-11.

Strandberg, T. E. (2019). Role of Statin Therapy in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients. *Curr Atheroscler Rep*, 21, pp. 28.

Tom G. Bartol, N. (2018). *Statins in the Elderly: Evidence-Based or Not?* [Em linha]. Medscape. Disponível em <https://www.medscape.com/viewarticle/893440> [Consultado em: 04/09/2019].

Toth, P. P. e Banach, M. (2019). Statins: Then and Now. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, 15, pp. 23-31.

Van Camp, G. (2014). Cardiovascular disease prevention. *Acta Clin Belg*, 69, pp. 407-411.

Wajngarten, D. M. (2018). *Avanços em cardiogeriatría: como utilizar estatinas nos idosos diante da falta de evidências?* [Em linha]. medscape Disponível em <https://portugues.medscape.com/verartigo/6502775> [Consultado em: 23/08/2019].

Wang, C. Y., Liu, P. Y. e Liao, J. K. (2008). Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med*, 14, pp. 37-44.

Ward, N. C., Watts, G. F. e Eckel, R. H. (2019). Statin Toxicity. *Circ Res*, 124, pp. 328-350.

Zhou, Q. e Liao, J. K. (2009). Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des*, 15, pp. 467-478.