

Maria Deolinda da Costa e Silva Amaral

**UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DAS ESTATINAS:
INDICAÇÕES, NOVAS PERSPETIVAS E EFEITOS LATERAIS
A CURTO E LONGO PRAZO**



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Maria Deolinda da Costa e Silva Amaral

**UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DAS ESTATINAS:
INDICAÇÕES, NOVAS PERSPETIVAS E EFEITOS LATERAIS
A CURTO E LONGO PRAZO**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Maria Deolinda da Costa e Silva Amaral

Utilização Terapêutica das Estatinas: Indicações, Novas Perspetivas e Efeitos Laterais a Curto e Longo Prazo

Trabalho original realizado por:

(Maria Deolinda da Costa e Silva Amaral)

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

Orientador: Professor Doutor Sérgio Gonçalves

RESUMO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade a nível mundial. Resultam essencialmente de fatores de risco de estilos de vida inapropriados e de fatores de risco modificáveis, sendo as dislipidemias os fatores de risco que mais contribuem para as doenças coronárias.

Com a descoberta dos inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A reductase, as estatinas passaram a ser os fármacos antidislipidémicos de primeira escolha para a redução do colesterol plasmático na prevenção primária e na prevenção secundária das doenças cardiovasculares.

As estatinas atuam através da inibição da HMG-CoA reductase, resultando na redução da biossíntese do colesterol. São fármacos eficazes, seguros e bem tolerados, com efeitos adicionais benéficos para além daqueles obtidos pela simples redução do colesterol, ou seja, efeitos pleiotrópicos. Estes efeitos resultam da inibição da síntese de intermediários isoprenóides da via do mevalonato (e da biossíntese do colesterol), e incluem efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e antioxidantes, verificando-se ainda melhorias na doença de Alzheimer, da função endotelial, estabilidade da placa aterosclerótica, entre outros. Estudos minuciosos têm vindo a demonstrar que a atividade cardioprotetora exercida pelas estatinas é resultante da combinação destes efeitos.

Assim sendo, as estatinas, independentemente da sua ação sobre o perfil lipídico, podem representar novas perspectivas no futuro, tornando-se numa classe de fármacos igualmente úteis noutras patologias, reduzindo a morbilidade e a mortalidade.

Porém, não estão isentas de riscos e podem surgir interações quando utilizadas concomitantemente com outros fármacos, assim como efeitos laterais a curto e longo prazo. Os efeitos laterais mais importantes com o uso das estatinas são a elevação assintomática das transaminases que originam hepatotoxicidade, a neuropatia periférica, a elevação da creatina fosfocinase dez vezes acima do valor normal e miopatia com

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

progressão para rabdiomiólise. Contudo, é de salientar que os benefícios atribuídos às estatinas superam, de um modo geral, os efeitos nocivos.

Atualmente as estatinas comercializadas em Portugal são: a sinvastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina e a pitavastatina.

Esta monografia consiste numa revisão bibliográfica sobre as estatinas. São evidenciadas as suas características farmacológicas e farmacocinéticas, os seus efeitos laterais a curto e longo prazo e as perspectivas futuras devido aos seus efeitos pleiotrópicos.

Palavras-chave: Dislipidemias, Lipoproteínas, Colesterol, Estatinas, Efeitos Pleiotrópicos

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality worldwide. Those diseases result primarily from improper lifestyle risk factors and modifiable risk factors, in which dyslipidemias are the risk factor that contribute the most to heart disease.

With the discovery of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, statins have become the first choice of lipid-lowering drug for lowering plasma cholesterol in primary prevention and secondary prevention of cardiovascular diseases.

Statins act by inhibiting HMG-CoA reductase, resulting in the reduction of cholesterol biosynthesis. The drugs are effective, safe and well tolerated with beneficial effects in addition to those obtained simply by reducing cholesterol, i.e., pleiotropic effects. These effects result from the inhibition of synthesis of isoprenoid intermediates from the mevalonate pathway (and cholesterol biosynthesis) and include anti-inflammatory, immunomodulators and antioxidants effects, as well as improvements in Alzheimer's disease, endothelial function, atherosclerotic plaque stability, among others. Detailed studies have been demonstrated that the cardioprotective activity performed by the statins results from the combination of these effects.

Therefore, the statins, regardless of its effect on the lipid profile, may represent new perspectives in the future, becoming a class of drugs equally useful in other diseases, reducing the morbidity and mortality.

However, they are not risk-free, and there may be interactions when used concomitantly with other drugs, as well as side effects in the short and long term. The most important side effects with the use of statins are asymptomatic elevation of transaminases that cause hepatotoxicity, peripheral neuropathy, elevated creatine phosphokinase ten times above the normal value and myopathy with progression to rhabdomyolysis. However, it is noted that the benefits assigned to the statins outweigh, in general, harmful effects.

Currently the statins sold in Portugal are: simvastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin and pitavastatin.

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

This monograph consists of literature review on statins. It will be highlighted its pharmacological and pharmacokinetic characteristics, its side effects in the short and long term and the future prospects due to their pleiotropic effects.

Keywords: Dyslipidemias, Lipoproteins, Cholesterol, Statins, Pleiotropic effects

AGRADECIMENTOS

Gostaria de aproveitar este espaço para agradecer a todos os professores do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa, e a todas as outras pessoas que, de uma forma direta ou indireta, contribuíram para a concretização deste meu percurso académico.

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Sérgio Gonçalves, excelente professor, pela sua competência, apoio, aconselhamento e disponibilidade, essenciais para a realização desta tese.

Agradeço ao meu marido, e à minha querida filha, que são a razão do meu viver, por acreditarem na minha capacidade de conclusão deste projeto, pelo amor, apoio incondicional, motivação, paciência, compreensão, força e por estarem sempre ao meu lado.

Aos meus pais, a quem expresso a minha maior gratidão por tudo o que sou, pelo amor e carinho e pelas palavras de incentivo.

Às minhas amigas de curso, nomeadamente à Maria Antonieta Soares, que pelas experiências e momentos partilhados, contribuíram para que fossem cinco anos inesquecíveis.

Um sincero obrigado a todos, este projeto só foi possível com a vossa ajuda!

ÍNDICE GERAL

Resumo	i
Abstract	iii
Agradecimentos	v
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas	ix
Índice de Abreviaturas	x
I. INTRODUÇÃO	1
II. DISLIPIDEMIAS	3
2.1. Aspectos gerais	3
2.2. Classificação das dislipidemias	3
2.3. Lípidos, lipoproteínas e apoproteínas	5
2.4. Metabolismo lipoproteínas	7
ii.iv.i. Via exógena	7
ii.iv.ii. Via endógena	7
ii.iv.iii. Transporte reverso do colesterol	9
2.5. Colesterol	9
ii.v.i. Biossíntese do colesterol	11
III. ESTATINAS	13
3.1. Aspectos históricos	13
3.2. Estatinas naturais/sintéticas	14
3.3. Indicações terapêuticas	15
3.4. Mecanismo de ação	16
3.5. Farmacocinética	17
iii.v.i. Absorção	18
iii.v.ii. Distribuição	18
iii.v.iii. Metabolização	18
iii.v.iv. Excreção	19
iii.v.v. Tempo de semi-vida	19
iii.v.vi. Lipofilia	19
iii.v.vii. Dose efeito (dose-resposta)	20

3.6. Ensaio clínico	20
iii.vi.i. Estudos prevenção primária	21
iii.vi.ii. Estudos prevenção secundária	21
3.7. Posologia	22
3.8. Interações	23
3.9. Efeitos laterais a curto e longo prazo	25
iii.ix.i. A curto prazo	26
iii.ix.ii. A longo prazo	26
iii.ix.ii.i. Rabdomiólise	27
iii.ix.ii.ii. Neuropatia periférica	29
iii.ix.ii.iii. Diabetes	30
3.10. Associações terapêuticas	30
iii.x.i. Estatinas e inibidores da absorção de colesterol	31
iii.x.ii. Estatinas e sequestradores dos ácidos biliares - resinas	32
iii.x.iii. Estatinas e fibratos	32
iii.x.iv. Estatinas e ácido nicotínico (niacina)	33
3.11. Novas perspectivas terapêuticas	33
iii.xi.i. Efeitos pleiotrópicos	33
iii.xi.i.i. Regulação da função endotelial	34
iii.xi.i.ii. Neovascularização	35
iii.xi.i.iii. Redução do risco perioperatório	35
iii.xi.i.iv. Estabilidade da placa aterosclerótica	35
iii.xi.i.v. Coagulação	36
iii.xi.i.vi. Propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras	36
iii.xi.i.vii. Doença de Alzheimer	38
iii.xi.i.viii. Neoplasias	38
iii.xi.i.ix. Diabetes tipo 2	39
iii.xi.i.x. Idosos	39
iii.xi.ii. Outros efeitos	40
IV. CONCLUSÃO	42
V. BIBLIOGRAFIA	44

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura das lipoproteínas	5
Figura 2. Classificação das lipoproteínas	6
Figura 3. Lipoproteínas do “bom” e do “mau” colesterol	8
Figura 4. Mecanismo dos lípidos e lipoproteínas	9
Figura 5. Estrutura química do colesterol	9
Figura 6. Etapas da síntese do colesterol e local da afinidade das estatinas pelo sítio ativo da HMG-CoA redutase	12
Figura 7. Estrutura química das estatinas inibidoras da enzima HMG-CoA redutase ..	15
Figura 8. Mecanismo de ação das estatinas	17
Figura 9. Equivalência terapêutica das diversas estatinas entre a redução do LDLc versus doses	20
Figura 10. Hepatotoxicidade associada ao uso das estatinas	26
Figura 11. Miopatia associada ao uso das estatinas	27

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Classificação das dislipidemias segundo Fredrickson-Levy	4
Tabela 2. Valores referência para o colesterol e triglicerídeos	10
Tabela 3. Caraterísticas farmacocinéticas das estatinas	17
Tabela 4. Subgrupos de doentes mais suscetíveis para efeitos adversos	25

LISTA DE ABREVIATURAS

ACAT- acil-CoA	Colesterol aciltransferase
Acetil CoA – acetil	coenzima A
ADRAC	As Reações Adversas a Medicamentos do Comité Consultivo
Apo	Apoproteína
ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente vascular cerebral
BHE	Barreira hematoencefálica
CPK	Creatinafosfocinase
CK	Creatina quinase
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
DAC	Doença arterial coronária
DAP	Doença arterial periférica
DC	Doença coronária
DCV	Doença cardiovascular
DRC	Doença renal crónica
DVC	Doença vascular cerebral
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EPCs	Células progenitoras circulantes
FDA	Food and Drug Administration
HDL	Lipoproteína de elevada densidade, do inglês <i>high density lipoprotein</i>
HDLc	HDL-colesterol
HMG-CoA redutase	hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase
IDL	Lipoproteína de densidade intermédia, do inglês <i>intermediate density lipoprotein</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade, do inglês <i>low density lipoprotein</i>
LDLc	LDL-colesterol

LPL	Lípase lipoproteica
NO	Oxido nítrico
OATPs	Organic Anion Transporting Polypeptides
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C reativa
Q10	Ubiquinona Q10
TG	Triglicerídeos
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade, do inglês <i>very low density lipoprotein</i>

I. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as causas mais comuns de morbidade e de mortalidade a nível mundial. Devem-se essencialmente à acumulação de gorduras na parede dos vasos sanguíneos e podem dar origem à aterosclerose, uma doença caracterizada pela formação de ateromas na parede das artérias. No âmbito das DCV podem ser incluídas: a doença coronária (DC), o acidente vascular cerebral isquémico (AVC) e a doença arterial periférica (DAP) (Reiner *et al.*, 2011).

Entre os diversos fatores que provocam as doenças cardiovasculares contam-se os fatores de risco modificáveis e hábitos de vida inapropriados, como o tabagismo, a obesidade, o sedentarismo, os fatores dietéticos, a pressão arterial elevada, a diabetes mellitus, e a dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). A dislipidemia é o fator de risco de maior relevância e a sua avaliação é baseada no perfil lipídico do doente e no resumo global destes fatores. Nos fatores de risco não modificáveis estão incluídos a história pessoal e familiar de DCV, a idade e o sexo (Perdigão, 2011).

O colesterol, quando em níveis elevados, é considerado nocivo para o sistema cardiovascular e pode ter origem na dieta alimentar, mas também pode ser sintetizado no fígado a partir da Acetil-coenzima A (Acetil CoA). No caso de existirem níveis elevados de colesterol e de LDL (lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low density lipoprotein*), e quando as medidas não farmacológicas não são suficientes para controlar a hipercolesterolemia, deve-se recorrer à administração de fármacos hipolipemiantes como as estatinas, reduzindo assim a incidência de doença arterial coronária (DAC) e de doença vascular cerebral (DVC) (Berwanger *et al.*, 2007; Portal da Saúde 2014; Salway, 2004, Xavier *et al.*, 2013).

As estatinas são medicamentos seguros, de primeira escolha para o tratamento da hipercolesterolemia. Estes fármacos são inibidores competitivos específicos da enzima hidróxi-3-metil-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), enzima controladora da síntese do colesterol. E (Berwanger *et al.*, 2007).

Apresentam efeitos pleiotrópicos benéficos independentemente da redução dos níveis de colesterol (Markel, 2014). Atenuam a inflamação vascular, reduzem a formação de placas de ateromas, melhoram a função endotelial vascular e têm ação protetora no miocárdio (Morrissey *et al.*, 2009). Porém, a longo prazo, as estatinas podem provocar efeitos adversos, como por exemplo miopatia e rabdomiólise (Bersot, 2012).

Podemos prever que, num futuro próximo, haja o desenvolvimento de novas moléculas para novas aplicações terapêuticas com capacidade de favorecer o efluxo do colesterol celular e ao mesmo tempo exercerem efeitos anti-inflamatórios, diminuindo concomitantemente a aterosclerose e os casos de DCV (Reiner *et al.*, 2011).

É essencial que haja um decréscimo no número de casos de DAC, pois foi comprovado estatisticamente que, em Portugal, as doenças arteriais cardiovasculares representam cerca de 40% dos óbitos (Portal da Saúde, 2014).

Em 2008, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a doença cardiovascular foi responsável por 17,3 milhões de mortes, o que corresponde a 30% de todas as mortes globais, em que 7,3 milhões foram devidos a doença arterial coronária e 6,2 milhões a acidentes vasculares cerebrais. A OMS prevê que o número de mortes continue a aumentar e que em 2030 morram cerca de 23,3 milhões de pessoas (WHO, 2008).

Esta dissertação tem como objectivo abordar a utilização terapêutica dos fármacos hipolipemiantes pertencentes à classe das estatinas, o seu mecanismo de ação, interações, os efeitos pleiotrópicos, os efeitos laterais a curto e longo prazo, bem como as novas perspectivas terapêuticas.

II. DISLIPIDEMIAS

2.1. Aspectos gerais

As dislipidemias são alterações metabólicas qualitativas ou quantitativas dos lípidos no nosso sangue, as quais podem ocorrer em diferentes fases do metabolismo lipídico e que, conseqüentemente, alteram os níveis séricos das lipoproteínas (Bourbon, 2015). Estas podem ser de diferentes tipos, manifestando-se quer através de um aumento dos níveis plasmáticos de triglicerídeos (TG), quer através de um aumento do colesterol, ou ambos, ou mesmo por diminuição dos níveis plasmáticos de HDL (lipoproteína de elevada densidade, do inglês *high density lipoprotein*) (SPC, 2015).

As dislipidemias estão vinculadas a fatores de risco das doenças ateroscleróticas, podendo ou não apresentar sintomas, sendo que o tratamento exige alterações de estilo de vida, como por exemplo adoção de uma dieta apropriada – pobre em colesterol e gorduras saturadas, abstenção do consumo de álcool –, incremento do exercício físico e o uso de medicamentos hipolipemiantes, tais como as estatinas (Berwanger *et al.*, 2007).












2.2. Classificação das dislipidemias

As dislipidemias são classificadas de acordo com a sua etiologia como primárias ou secundárias. As primárias podem ter origem em causas genéticas e em fatores ambientais, que interferem com o mecanismo de síntese, na degradação ou na remoção das lipoproteínas circulantes. As secundárias podem estar relacionadas com outras doenças – tais como o hipotireoidismo, a obesidade, a diabetes mellitus e a insuficiência renal crónica –, com o uso abusivo de álcool ou com a toma de diversos medicamentos, como por exemplo corticosteroides, betabloqueadores e diuréticos (Guimarães *et al.*, 2006; Izar, 2011).

As dislipidemias primárias ou familiares podem ser classificadas, segundo a classificação fenotípica de Fredrickson com a distinção de 5 fenótipos de

hiperlipoproteínas, a qual é baseada no padrão de lipoproteínas utilizando métodos de eletroforese ou ultracentrifugação. Tem a vantagem de oferecer uma linguagem universal entre os investigadores e clínicos, facilitando deste modo o diagnóstico, aspecto genético e epidemiológico. Esta classificação foi revista pela OMS em 1970 e é considerada como uma referência, embora não abranja todas as situações patológicas (Campos, 2005).

Tabela 1. Classificação das dislipidemias segundo Fredrickson-Levy (adaptado de NEDO - Núcleo de Endocrinologia Diabetes e Obesidade).

fenótipos	Lipoproteína elevada	colesterol sérico	triglicérides sérico	aterogenicidade	Prevalência
I	Quilomicrons	Normal a 		Não descrito	Raro
IIa	LDL		Normal	+++	Comum
IIb	LDL e VLDL			+++	Comum
III	IDL			+++	Intermediário
IV	VLDL	Normal a 		+	Comum
V	VLDL e quilomicrons	Normal a 		+	Raro

Laboratorialmente, as dislipidemias podem ser classificadas como:

1. Hipercolesterolemia isolada quando o colesterol total (CT) está elevado (LDLc aumentado) → ≥ 160 mg/dl (Xavier *et al.*, 2013).
2. Hipertrigliceridemia isolada, quando os triglicérides (TG) estão aumentados, aumento das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), e das lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), quilomicras, ou ambos) → ≥ 150 mg/dl (Xavier *et al.*, 2013).
3. Hiperlipidemia mista, quando os valores de CT e dos TG estão aumentados LDLc → ≥ 160 mg/dl e TG se ≥ 150 mg/dl (Xavier *et al.*, 2013).
4. HDLc baixo, quando se encontra com os níveis de referência diminuídos isoladamente, ou em associação com o aumento dos níveis de LDLc e/ou de TG → Homens < 40mg/dl e Mulheres < 50 mg/dl (Xavier *et al.*, 2013).

2.3. Lípidos, lipoproteínas e apoproteínas

Os lípidos são biomoléculas orgânicas insolúveis em água, mas solúveis em solventes apolares. Estes estão presentes nos nossos tecidos, fazendo parte dos componentes estruturais e funcionais das membranas celulares e atuam como hormonas ou precursores hormonais, sendo ainda fonte energética e de reserva para o organismo. Os principais grupos de lípidos presentes no plasma são colesterol, ester de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos e ácidos gordos não esterificados. Os lípidos ao serem insolúveis em água não se misturam no plasma (meio aquoso) e o seu transporte na corrente sanguínea revela-se difícil. A alternativa que o organismo encontra é unir ou conjugar lípidos com proteínas, formando complexos, constituídos por quantidades variáveis de colesterol e seus ester de, chamados lipoproteínas. Estas lipoproteínas são solúveis no meio aquoso e facilitam assim o transporte dos lípidos (Motta, 2009).

As lipoproteínas são partículas esféricas que funcionam como uma “cápsula” de proteção e possuem conteúdo lipídico no seu interior. Têm uma camada interior com um núcleo hidrofóbico, constituído por lípidos apolares, triglicéridos e ester de colesterol, que permite a dissolução dos lípidos, e têm ainda uma camada externa hidrófila, constituída por compostos polares, tais como proteínas solúveis, apoproteínas, porção hidrófila dos fosfolípidos, e colesterol livre. As lipoproteínas ricas em TG são as maiores e menos densas. A estrutura das lipoproteínas é fundamental para o transporte dos lípidos através da corrente sanguínea (Motta, 2009; Rang *et al.*, 2007).

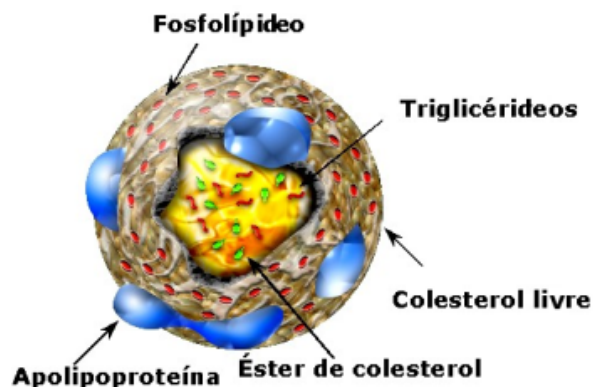


Figura 1. Estrutura das lipoproteínas (adaptado de <http://sobregorduras.blogspot.com>).

De acordo com a densidade em ultracentrifugação, a proporção relativa dos lípidos centrais e o tipo de apoproteínas, as lipoproteínas são subdivididas em quilomicras, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), lipoproteínas de elevada densidade (HDL), e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (Motta, 2009; Rang *et al.*, 2007).

As quilomicras (origem intestinal) e as VLDL (origem hepática) são ricas em TG e caracterizam-se como as lipoproteínas de maior tamanho e as menos densas. As LDL, HDL, IDL e apoproteínas A são ricas em colesterol. A relação entre LDL e HDL é um fator importante para o risco de cardiopatia isquémica, uma vez que aumenta quanto maior for a concentração de LDLc e menor a concentração de HDLc (Motta, 2009; Rang *et al.*, 2007).

Resumidamente, existem 4 classes de lipoproteínas divididas em 2 grupos: Quilomicras e VLDL → ricas em TG; LDL; HDL → ricas em Colesterol (e as IDL) (Xavier *et al.*, 2013).

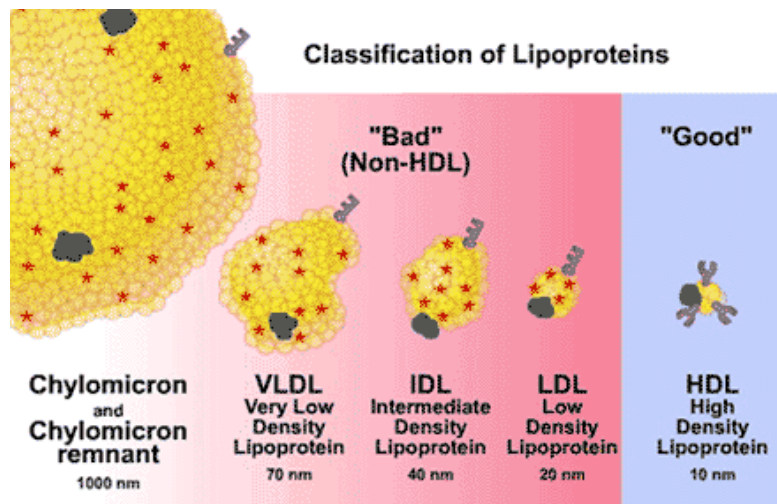


Figura 2. Classificação das lipoproteínas (adaptado de http://www.medscape.org/viewarticle/416521_3).

As apoproteínas são os constituintes proteicos das lipoproteínas e são proteínas solúveis no plasma devido à sua parte proteica hidrófila. São mediadoras de onde e quando as lipoproteínas se fixam e interagem com os tecidos. Têm diferente composição química e diferentes tamanhos. Existem diversas apoproteínas, com funções diferentes mas, as de

maior importância são a apoproteína A (apo A). A apo A está associada ao HDLc, porque facilita o transporte de colesterol dos tecidos para o fígado e a apoproteína B (apo B) associada à ligação do LDLc aos receptores celulares, e pode ser responsável pela aterosclerose. As suas diferenças constituem fatores essenciais na integridade estrutural das lipoproteínas, na sua agregação e secreção. As apoproteínas para além da sua função estrutural, servem de ligandos para os receptores das lipoproteínas específicas (apo B e apo E) e são cofatores enzimáticos. (Las Casas *et al.*, 2006).

2.4. Metabolismo lipoproteínas

O metabolismo das lipoproteínas pode ser dividido em duas vias, via exógena, quando tem origem em lípidos presentes na dieta e fatores ambientais, e, via endógena, se tem origem no fígado. O equilíbrio entre estas duas vias é de extrema importância para a concentração de colesterol plasmático (Shepherd, 2001).

ii.iv.i. Via exógena

Pela via exógena, os lípidos (triglicéridos, fosfolípidos e colesterol), com origem na dieta e fontes biliares, são absorvidos e depois são secretados pelas células epiteliais do intestino delgado para a circulação linfática na forma de quilomicras, num processo dependente da apo B (Shepherd, 2001). Posteriormente, já na circulação, os quilomicras são hidrolisados pela lipase lipoproteica (LPL) e pela lipase hepática. Com este processo os quilomicras e as VLDL ficam mais pobres em TG, mais pequenos, mais densos e mais ricos em colesterol. Os ácidos gordos resultantes pelas hidrólises dos TG são captados pelo fígado e são armazenados no músculo e no tecido adiposo (Ramos, 2009).

ii.iv.ii. Via endógena

Pela via endógena, o colesterol é sintetizado pelo fígado e tecidos extra-hepáticos, entra na circulação pelas lipoproteínas, ou é secretado para a biliar (Shepherd, 2001). O fígado é uma das principais fontes de lipoproteínas, tais como as VLDL que são compostas principalmente por TG, colesterol, e por apo B, apo E, apo C, adquiridas a partir de

partículas de HDL. As VLDL entram na circulação capilar e são hidrolisadas pela LPL e, tal como no mecanismo dos quilomicras, tornam-se mais pequenas e mais densas, dando origem a VLDL remanescentes ou IDL. Cerca de dois terços das IDL são captadas pelo fígado através dos receptores apo B e apo E e são degradadas. O outro terço transforma-se em LDL pela ação da lipase hepática (SBC, 2015).

As LDL, que resultam do catabolismo das VLDL e dos remanescentes, são removidas da circulação sanguínea pelos recetores (glicoproteínas) que reconhecem as apo B ou apo E, mas também por receptores depuradores que reconhecem as LDL que sofreram oxidação. As LDL são consideradas “mau colesterol”, visto que quando em excesso no sangue provocam depósitos de gordura nas artérias com as consequentes DCV. Estas são as principais transportadoras de colesterol e de aminoácidos, libertando-os no interior das células dos tecidos (Ramos, 2009).

As HDL, consideradas o “bom colesterol”, são sintetizadas no intestino e no fígado e têm origem nos quilomicras e nas VLDL que sofreram a ação da LPL. A sua composição é constituída por fosfolípidos e por apo A. O papel mais importante destas lipoproteínas reside no transporte reverso do colesterol, ou seja, carregam o excesso de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado (SBC, 2015).

Lipoproteínas variam em tamanho e composição

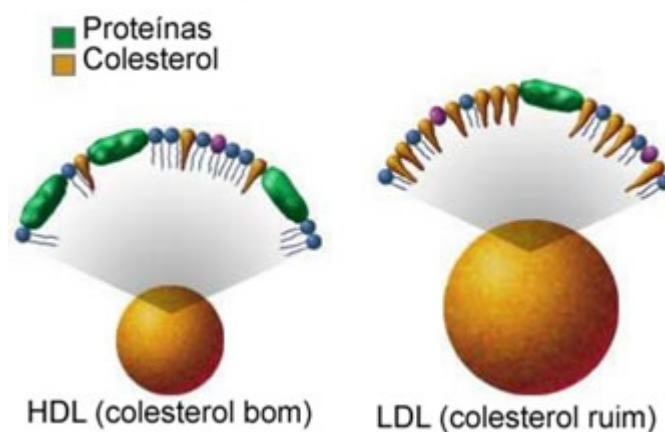


Figura 3. Lipoproteínas do “bom” e do “mau” colesterol (adaptado de <http://www.mundoeducacao.com/quimica/quimica-colesterol.htm>).

ii.iv.iii. Transporte reverso do colesterol

O colesterol não esterificado, que se encontra nos tecidos periféricos, é captado pelas HDL e é transferido por estas para o fígado, diretamente, ou então são transferidos os ésteres de colesterol para outras lipoproteínas como as VLDL. Uma vez no fígado este colesterol pode ser reutilizado noutras vias metabólicas ou excretado na biliar (SBC, 2015).

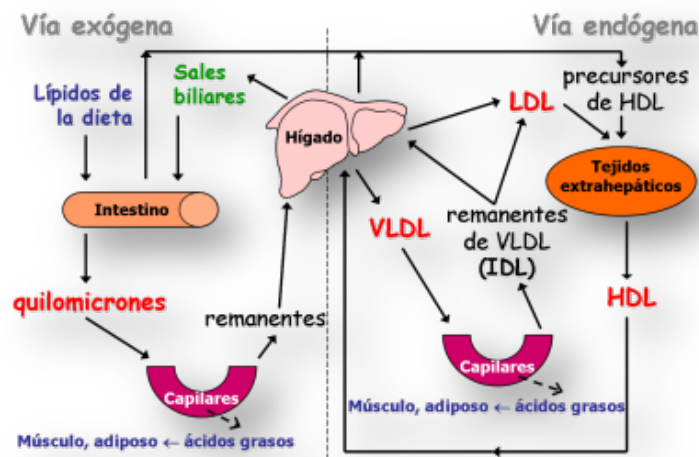


Figura 4. Mecanismo dos lipídios e lipoproteínas (adaptado de <http://biomodel.uah.es/model2/lip/inicio.htm>).

2.5. Colesterol

O colesterol é um álcool com 27 átomos de carbono e esqueleto tetracíclico (Carey, 2008).

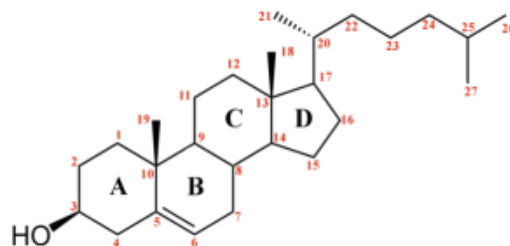


Figura 5: Estrutura química do colesterol (adaptado de <http://lacienciaesdetodos.wordpress.com>).

É uma substância lipídica essencial para a formação das membranas celulares e é precursor das hormonas esteroides, da vitamina D e dos ácidos biliares. Pode ser obtido pela absorção das fontes de colesterol presentes na dieta, mas também pode ser sintetizado pelo organismo, pelas células do fígado e do intestino, e pode ser convertido em ácidos biliares ou em colesterol esterificado pela enzima acil-CoA: colesterol aciltransferase (ACAT). O colesterol é uma molécula hidrófoba e é transportado na corrente sanguínea na forma de lipoproteínas plasmáticas, por serem compostas por proteínas hidrossolúveis na camada externa. Podemos considerar o “colesterol bom” (HDL) o que “limpa” e transporta o colesterol das artérias para o fígado para ser eliminado, e o “colesterol mau” (LDL) o que transporta o colesterol do fígado para os tecidos. Com base em diversos estudos epidemiológicos efetuados nas últimas décadas, foi comprovado que o colesterol elevado é o principal fator de risco modificável das DCV (Xavier *et al.*, 2013).

O colesterol elevado é assintomático, daí que devem ser feitas análises ao sangue, de forma a controlar os seus níveis. Se o colesterol LDL for elevado, pode acumular-se nas paredes internas das artérias, formar placas ateroscleróticas, e dificultar o fluxo sanguíneo. Estas placas obstruem as artérias e, quando se soltam, podem formar coágulos, provocando assim acidentes vasculares cerebrais. Contudo, se houver um equilíbrio nos níveis do colesterol (HDL e LDL) e redução do colesterol total, estes riscos podem diminuir, com alterações no estilo de vida, e, quando não for suficiente, com a ajuda de medicamentos hipolipemiantes (AHA, 2015; SPC, 2015).

Tabela 2. Valores de referência para o colesterol e triglicédeos (adaptado de <http://www.spc.pt/spc/Microsites/Passaporte/kit/passaporte/colesterol/valores.aspx>).

GORDURA NO SANGUE	COLESTEROL TOTAL	COLESTEROL LDL	COLESTEROL HDL	TRIGLICÉRIDOS
VALOR RECOMENDADO (mg/dl)	Menos de 190	Menos de 115	Homem - mais de 40 Mulher - mais de 50	Menos de 150

ii.v.i. Biossíntese do colesterol

A biossíntese do colesterol é de extrema complexidade. Quase todo colesterol endógeno é sintetizado no fígado a partir da conversão da enzima Acetil-CoA em HMG-CoA que se encontra no citoplasma e na mitocôndria dos hepatócitos. A enzima HMG-CoA redutase catalisa a formação do mevalonato a partir da HMG-CoA, necessitando de 2 moléculas de NADPH. Esta reação é limitante e é a chave que pode regular a velocidade da síntese do colesterol (Rivera *et al.*, 2006).

Após as várias etapas da biossíntese do colesterol, o lanosterol é finalmente convertido em colesterol através de várias reações. O colesterol formado pode ser convertido em esteroides de elevada importância biológica, como por exemplo a Vitamina D e hormonas sexuais, através de várias transformações bioquímicas (Carey, 2008).

Em regra, a biossíntese e o transporte do colesterol é regulada pelo controle de:

1. Actividade da HMG-CoA redutase;
2. Velocidade da síntese dos recetores LDL (o aumento da concentração intracelular suprime a síntese dos recetores LDL e vice versa);
3. Velocidade de esterificação do colesterol e consequente libertação da ACAT, que transforma o colesterol livre em esteres de colesterol e é regulada por fosforilações reversíveis e a longo prazo (Liaverias *et al.*, 2004).

As estatinas, são a classe de fármacos mais indicada para bloquear a síntese do colesterol, pois possuem afinidade pelo sítio ativo da HMG-CoA redutase, a enzima que catalisa a formação do mevalonato a partir da HMG-CoA, bloqueando desta forma a etapa limitante da síntese do colesterol (Istvan, 2001).

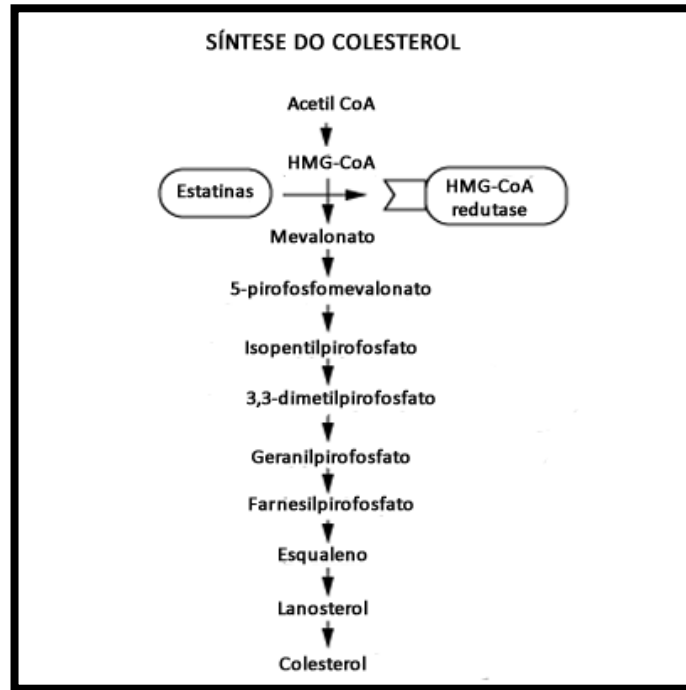


Figura 6. Etapas da síntese do colesterol e local da afinidade das estatinas pelo sítio ativo da HMG-CoA redutase (adaptado de <http://www.precepta.com.br/desafio/mecanismo-de-acao-das-estatinas/2/>).

III. ESTATINAS

3.1. Aspetos históricos

Em 1910, Windaus relaciona o colesterol com a aterosclerose ao verificar que os doentes tinham 20 vezes mais de concentração de colesterol nas placas ateroscleróticas da artéria aorta do que nas aortas dos indivíduos saudáveis. Durante vários anos foram efetuados estudos para tentar relacionar o colesterol com as doenças coronárias, assim como pesquisas de fármacos que contribuíssem para a normalização dos níveis do colesterol (Endo, 2010).

Em 1968, Akira Endo, bioquímico japonês com fascínio por cogumelos e fungos, inspirado por Alexander Fleming, interessa-se pela biossíntese do colesterol, mais precisamente por doentes com hipercolesterolemia. Em 1971, aquele investigador observou que culturas de fungos, cogumelos e bolores produziam antibióticos que inibiam a HMG-CoA redutase, ou seja, a enzima controladora da síntese de colesterol. Através de ensaios com estas culturas isola a substância citrina, a qual teve efeito na redução do colesterol sérico em ratos. Porém, a sua pesquisa não prosseguiu, uma vez que a citrina apresentava risco de nefrotoxicidade (Endo, 2010).

Em 1973 são isolados três metabolitos a partir de um caldo de culturas de *Penicillium citrinum*. A compactina, o metabolito mais activo e estruturalmente parecido com a HMG-CoA redutase, foi o primeiro inibidor da HMG-CoA competitivo. No entanto, nos ensaios para determinação da sua eficácia e toxicidade comprovou-se que não reduzia o colesterol sérico em ratos (Endo, 2010).

Em 1976, a mevastatina (compactina) foi a primeira estatina a ser desenvolvida no mundo, pelo laboratório Daiichi Sankyo. Apesar de não ser utilizada na terapêutica, serviu como ponto de partida para a produção de outras estatinas como a pravastatina, que foi produzida pelo mesmo laboratório (Daiichi Sankyo, 2015).

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

Após vários ensaios em animais foram observados efeitos adversos que foram responsáveis pelo abandono do projeto, designadamente o aparecimento de linfomas em cães quando a compactina era administrada em doses elevadas. Não obstante, a compactina despertou muito interesse devido à sua forte potência (Endo, 2010).

Em 1978, no laboratório Merck, Alberts e seus colaboradores, a partir de culturas de *Monascus ruber*, isolaram a molécula monacolina K e, a partir do fungo *Aspergillus terreus*, isolaram a molécula mevinolina com estrutura química semelhante à compactina. Estas duas moléculas mais tarde viriam a ter o nome de lovastatina (Endo, 2010).

Em 1987 a lovastatina é aprovada pela agência de Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*) e é comercializada a primeira estatina para tratamento da hipercolesterolemia (López, 2004).

A cerivastatina foi comercializada nos finais dos anos 1990 pela Bayer para concorrer com outra estatina – a atorvastatina –, e foi retirada voluntariamente do mercado em 2001 devido a interações medicamentosas (gemfibrozil) que resultaram em efeitos colaterais fatais de rabdomiólise (Bersot, 2012).

Posteriormente, foram aprovadas mais estatinas, como a rosuvastatina e a pitavastatina. Esta última foi a mais recente, tendo sido descoberta no Japão pela Nissan Chemical Industries, Ltd. e desenvolvida por Kowa Pharmaceuticals, em Tóquio. A pitavastatina foi aprovada pela FDA nos Estados Unidos em 2009, e introduzida no mercado pela Jaba Recordatti em meados de 2011 (Rcm Pharma, 2011).

Atualmente, as estatinas disponíveis em Portugal são: sinvastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina e pitavastatina (Furtado e Oliveira, 2014).

3.2. Estatinas naturais/sintéticas

As estatinas podem ser divididas em: i) naturais, derivadas de fermentação fúngica, como metabolitos secundários dos fungos e com menos efeitos secundários (e.g.,

mevastatina, lovastatina, pravastatina); e ii) sintéticas, que surgem de alterações de radicais na estrutura, de forma a aumentar a eficácia na interação com a enzima HMG-CoA, havendo alterações na formação de pontes de hidrogénio e modificações na lipossolubilidade, o que faz com que umas sejam mais hidrossolúveis e seletivas que outras: sinvastatina (derivado semi-sintético da lovastatina), fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina (Fonseca, 2005).

A pitavastatina é uma estatina de última geração, um sal de cálcio, com estrutura análoga à rosuvastatina e à atorvastatina, com forma ativa, boa biodisponibilidade, forte ligação às proteínas plasmáticas e tempo semi-vida longo, com cerca de 14 horas. Está comprovado em ensaios clínicos controlados, que a pitavastatina induz uma redução nos níveis de colesterol LDL e aumento no colesterol HDL, traduzindo um duplo efeito altamente interessante, uma vez que parece reduzir o risco relativo das DCV e de outras complicações (Rcm Pharma, 2011).

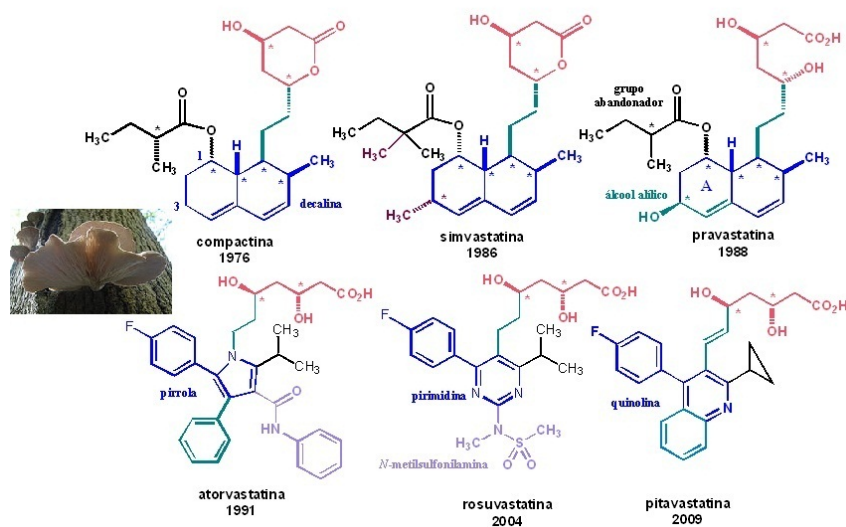


Figura 7. Estrutura química das estatinas inibidoras da enzima HMG-CoA redutase (adaptado de http://ejb-eliezer.blogspot.pt/2012/06/linha-do-tempo-da-quimica-medicinal_28.html).

3.3. Indicações terapêuticas

As estatinas são a classe de fármacos hipolipemiantes de escolha de primeira linha entre as várias classes de agentes redutores dos lípidos. São os fármacos antidislipidemicos

mais potentes, mais seguros, mais eficazes e mais bem tolerados. Estas têm efeito hipocolesterolémio, e por isso são indicadas na hipercolesterolemia e nas dislipidemias, sem prescindir dos cuidados dietéticos e do exercício físico. Os seus efeitos repercutem-se na prevenção de doenças cardiovasculares, na prevenção primária (em caso de colesterol LDL e TG elevados) e na prevenção secundária (se o doente já teve algum episódio cardiovascular). Têm sido desenvolvidos estudos que demonstram que, para além do papel preventivo, as estatinas têm ações biológicas adicionais, independentes da diminuição do colesterol, conhecidas como efeitos pleiotrópicos. Estes fármacos têm um papel antitrombótico, efeitos anti-inflamatórios e melhoram a função endotelial, o que permite prevenir a aterosclerose. Exercem também efeitos como imunomoduladoras e antioxidantes, bem como efeitos no metabolismo ósseo, na prevenção de fraturas, na incidência de diversas neoplasias, sendo ainda bastante úteis no tratamento de doenças neurodegenerativas, tais como o Alzheimer e a esclerose múltipla (Prontuário Terapêutico, 2013; Ramirez *et al.*, 2014).

3.4. Mecanismo de ação

As estatinas inibem a síntese do colesterol intracelular através da inibição competitiva e reversível da enzima HMG-CoA redutase pela ligação do seu análogo de HMG-CoA ao sítio ativo da enzima. Este processo ocorre com a mimetização do substrato natural e bloqueio do acesso do substrato HMG-CoA a esse sítio catalítico, inibindo assim a formação de ácido mevalónico. Por outro lado, verifica-se ainda que as estatinas aumentam a expressão dos recetores das LDL na superfície dos hepatócitos. Estes recetores, como responsáveis pela remoção das LDL, fazem com que diminua a concentração de LDLc na corrente sanguínea. Estudos indicam que diminuem o LDLc por terem efeito na remoção dos precursores das LDL (IDL e VLDL) e por reduzirem a síntese hepática de VLDL. Ademais, têm também algum efeito no aumento das HDL, na diminuição da concentração de algumas lipoproteínas circulantes contendo apo B e partículas ricas em TG (Bersot, 2012; Marshall *et al.*, 2013; Rivera *et al.*, 2006).

De salientar que, tudo indica que o mecanismo de ação das estatinas não se limita à redução e remoção do colesterol, mas também à redução da síntese de outras

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

substâncias, como a produção de citosinas pró-inflamatórias, o que pode explicar os efeitos pleiotrópicos das estatinas (Pereira, 2006).

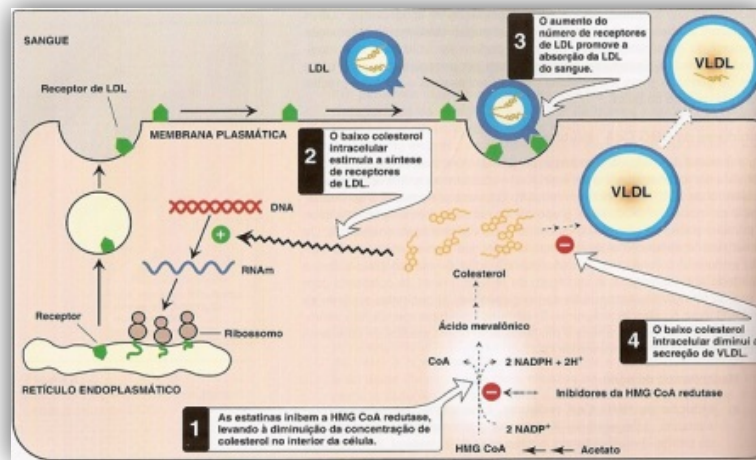


Figura 8. Mecanismo de ação das estatinas (adaptado de <http://slideplayer.com.br/slide/48877/>).

3.5. Farmacocinética

As estatinas atuam primariamente no fígado e são incorporadas no tecido hepático para biotransformação através de um sistema especial de transporte. Devido às diferenças nas suas estruturas moleculares, as estatinas têm permeabilidade tecidual e propriedades farmacocinéticas diferentes que interferem na sua absorção, biodisponibilidade, capacidade de ligação a proteínas plasmáticas, excreção, solubilidade, tempo semi-vida plasmática e eficácia na redução lipídica (Fonseca, 2005).

Tabela 3. Características farmacocinéticas das estatinas (adaptado de Fonseca *et al.*, 2006).

Estatina	Semi-vida (h)	Ligação às proteínas (%)	Metabolismo CYP450	Metabólitos	Excreção fecal (%)
Rosuvastatina	20	88	2C9, 2C19 (pouco)	Ativos (pouco)	90
Atorvastatina	15-30	80-90	3A4	Ativos	70
Lovastatina	2-3	>95	3A4	Ativos	83
Sinvastatina	2-3	94-98	3A4	Ativos	58
Fluvastatina	4,7	>99	2C9	Inativos	90
Pravastatina	1,3-2,8	43-55	Não	Inativos	71
Pitavastatina	11-18		2C9 (pouco)		

iii.v.i. Absorção

Todas as estatinas são absorvidas rapidamente após a sua administração oral alcançando a máxima concentração plasmática em 4 horas. A sua taxa de absorção pode variar entre 20% e 98% consoante o tipo de estatina, sendo certo que a ingestão de alimentos pode alterar a absorção de algumas estatinas diminuindo a sua biodisponibilidade – e.g., da fluvastatina, da pravastatina e atorvastatina –, pelo que essa ingestão exerce influência para alcançar um adequado efeito terapêutico (Ramirez *et al.*, 2014; Reiner *et al.*, 2011).

As estatinas mais recentes representam vantagens mais significativas na biodisponibilidade oral, que se traduzem em cerca de 40% a 51% no caso da pitavastatina, enquanto que a atorvastatina é de apenas 12%, o que se manifesta na necessidade de uma mais baixa dosagem na primeira em relação a esta última (Infarmed, 2015).

iii.v.ii. Distribuição

Cerca de 95% das estatinas e seus metabolitos estão fortemente ligados às proteínas plasmáticas e podem atravessar a barreira hematoencefálica e a placenta, com exceção da pravastatina. A pravastatina, está cerca de 50% ligada às proteínas, portanto mais livre no plasma. Há uma pequena quantidade que pode passar para o leite materno, porém devido às suas propriedades mais hidrófilas não é facilmente distribuída pelos tecidos (Infarmed, 2015; Ramirez *et al.*, 2014).

iii.v.iii. Metabolização

Depois de absorvidas, as estatinas sofrem efeito primeira passagem no fígado. A metabolização hepática dá-se via isoenzimas do citocromo P450 (CYPs), expressas no fígado e no intestino, nomeadamente a CYP3A4 (no caso das estatinas sinvastatina, lovastatina e atorvastatina), a CYP2C9 (para a fluvastatina), a CYP2D6 e a CYP1A2, estas últimas de menor importância. As estatinas pravastatina, rosuvastatina e pitavastatina, por sua vez, apresentam pouco metabolismo hepático. Devido à

metabolização no fígado menos de 5% a 20% alcança a circulação geral, resultando numa disponibilidade baixa dos componentes originais. A lovastatina e a sinvastatina são administradas na forma de lactonas (menos solúveis em água que as outras estatinas) como pró-fármacos e são depois enzimaticamente convertidas pela ação de esterases em hidróxiácidos ativos no fígado. As outras estatinas são administradas na forma ativa (Ramirez *et al.*, 2014; Reiner *et al.*, 2011).

iii.v.iv. Excreção

O fígado é a principal via de excreção das estatinas. Após sofrerem a biotransformação no fígado, as estatinas e seus metabolitos são excretadas pela bÍlis para serem eliminadas através das fezes (Ramirez *et al.*, 2014). Cerca de 10% a 20% são excretadas via urinária e o restante pelas fezes. As estatinas que são eliminadas pela via hepática são as indicadas em caso de doença renal crónica (DRC) – e.g., fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina –, enquanto que as que têm algum significado na eliminação pela via renal devem ter a dose reduzida na insuficiência renal – e.g., pravastatina, rosuvastatina, sinvastatina e lovastatina – (Bersot, 2012). A rosuvastatina, por exemplo, apesar de ser 90% eliminada de forma inalterada nas fezes, cerca de 5% são eliminados pela urina (Infarmed, 2015).

iii.v.v. Tempo Semi-vida

Para quase todas as estatinas o tempo de semi-vida no plasma é de 2 a 3 horas. No caso da atorvastatina e rosuvastatina é de 14 a 20 horas, podendo alcançar um estado estacionário de concentração no plasma. Podem, por isso, ser tomadas a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos, e reduzem de uma forma eficaz o colesterol (Ramirez *et al.*, 2014; Infarmed, 2015).

iii.v.vi. Lipofilia

As estatinas são hepatoseletivas, daí que a lipofilicidade das estatinas é de extrema importância, porquanto é dela que depende a sua passagem entre as membranas por difusão passiva. Podemos então dividir as estatinas em dois grupos: as lipófilas que

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

penetram nas membranas celulares por difusão passiva (sinvastatina e atorvastatina) e as hidrófilas que penetram por difusão ativa (pravastatina e rosuvastatina) através de transportadores hepáticos, OATPs (*Organic Anion Transporting Polypeptides*) (Fonseca, 2005; Ramirez *et al.*, 2014).

iii.v.vii. Dose efeito (dose-resposta)

As estatinas diferem entre si, quer na farmacologia, quer na farmacodinâmica, mas todas reduzem o LDLc de modo dose-dependente. A redução varia com a estatina e com a dose utilizada (Pereira, 2006).

A figura abaixo fornece os dados sobre as doses das diferentes estatinas necessárias para reduzir os níveis de LDLc até 60%, sendo possível verificar que, ao dobrar a dose existe uma redução média adicional no LDLc entre 6% a 7% (Xavier, 2013).

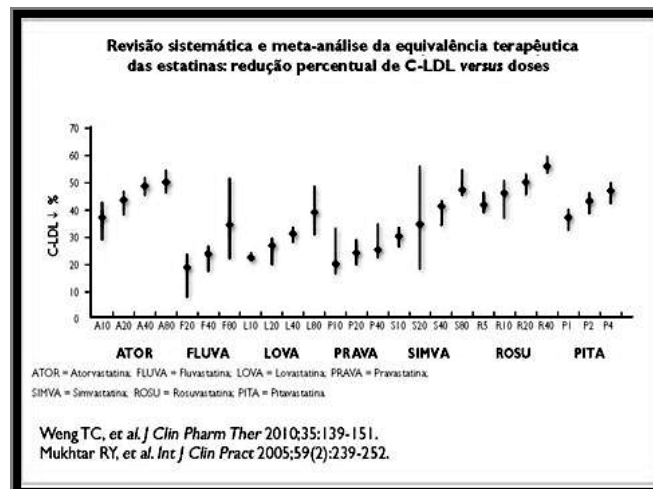


Figura 9. Equivalência terapêutica das diversas estatinas entre a redução do LDLc versus doses (adaptado de Norma da Direção Geral da Saúde 019/2011).

3.6. Ensaios clínicos

As estatinas têm sido os fármacos com mais ensaios clínicos, com maior número de indivíduos, para a prevenção de DCV e nos quais se observam resultados favoráveis na redução da morbidade e mortalidade. As diretrizes atuais baseiam-se em estudos clínicos de prevenção primária e secundária que demonstraram incontestavelmente que

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

as estatinas diminuem os episódios de problemas coronários, como o enfarte do miocárdio, AVC e mortalidade total (Bassan, 2004).

iii.vi.i. Estudos prevenção primária

O estudo WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) foi um estudo efetuado em indivíduos do sexo masculino a utilizar pravastatina a 40 mg/dia, com acompanhamento durante 5 anos, tendo ficado demonstrado que existia uma redução significativa do enfarte do miocárdio e de morte por causas cardiovasculares (Shepherd, 1995). O estudo AF/TEXCAPS (The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) foi efetuado em homens e mulheres com níveis médios de LDLc e níveis abaixo de HDLc, apresentando dados que confirmavam efeitos benéficos a longo prazo na redução do LDLc e que a lovastatina a 20mg e a 40mg reduzia o risco de primeiros eventos coronários agudos (Downs, 2001).

iii.vi.ii. Estudos prevenção secundária

O estudo 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), publicado em 1994, foi o primeiro estudo em que se utilizou uma estatina como tratamento hipolipemiante e o qual comprovou a diminuição de eventos coronários, procedimentos de revascularização, de mortalidade por DAC e da mortalidade geral. Este estudo fez a comparação de doentes a tomar sinvastatina com doentes a tomar placebo, sendo que a dose inicial administrada foi de 20 mg/dia e posteriormente de 40 mg/dia a 37% dos doentes (Kaiser, 1998).

Os estudos CARE (Cholesterol and Recurrent Events) e LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) compararam a ação da pravastatina *versus* placebo. Posteriormente, o HPS (UK Heart Protection Study) comparou a sinvastatina a 40mg/dia com placebo em mais de 20 mil indivíduos de diversos grupos que até então tinham sido pouco representados nos estudos, como mulheres, idosos, doentes com níveis baixos de LDLc. Todos estes estudos refletem a eficácia das estatinas, com a particularidade de que nos doentes com LDLc baixo foi observado um efeito benéfico adicional além da redução do colesterol (Diniz, 2008).

Seguiram-se outros estudos que sugerem a contra indicação de dosagens elevadas em doentes estáveis. O estudo CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) demonstrou que nos indivíduos diabéticos tipo 2, a atorvastatina, na dose de 10 mg/dia, reduzia em 35% os eventos cardiovasculares, e o estudo TNT (Treating to New Targets) comprovou que a atorvastatina, na dose de 80mg/dia, tinha um efeito redutor de eventos cardiovasculares muito mais acentuado, mas que por outro lado aumentava os efeitos colaterais (Diniz, 2008).

O ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes) é o estudo de maior impacto nas diretrizes atuais. Neste estudo, ficou atestada a eficácia da atorvastatina a 10mg em indivíduos hipertensos não dislipidemicos, e foi verificada a redução da taxa de morte coronariana e enfarte agudo do miocárdio não-fatal em relação ao grupo randomizado para placebo num período de 5 anos. De notar que, devido à aderência de 87% do grupo tratado com a atorvastatina, por ter sido observada a redução do EAM e de AVC, o estudo foi interrompido precocemente para 3,3 anos (Bassan, 2004).

Os estudos PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation Infection Therapy) e MIRACL (Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study), por outro lado, sugerem que a atorvastatina é a indicada no tratamento de doentes com eventos cardiovasculares agudos e que deve ser iniciada ainda em internamento, em doses altas de 80 mg/dia de atorvastatina em detrimento da pravastatina na dose de 40mg/dia (Diniz, 2008).

Foram realizados ainda outros estudos, entre eles o estudo JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) – mencionado mais adiante – e, seguramente, devido ao grande interesse pelas estatinas e seus efeitos adicionais benéficos, muitos outros estudos se seguirão.

3.7. Posologia

A escolha da estatina e da dose deve levar em conta o risco calculado do doente e as metas de LDLc a alcançar. O tratamento deve ser iniciado com uma dose inicial baixa recomendada de forma a baixar o LDLc em 20-30%. Caso não seja atingida a resposta

lipídica desejável, a dose deve ser ajustada. Em casos de risco cardiovascular baixo ou moderado, aconselha-se o início do tratamento com sinvastatina a 20 mg e, no caso de risco alto ou muito alto, com sinvastatina a 40mg (Furtado e Oliveira, 2014).

Uma vez que a síntese hepática do colesterol varia ao longo do dia e atinge o pico máximo à noite, a maior parte das estatinas devem ser tomadas à noite de forma a maximizar o seu efeito. Assim, o tratamento deve ser efetuado após o jantar, com uma dose diária de 20 mg, no caso das estatinas lovastatina, sinvastatina e pravastatina, devendo a dose ser de 20 a 40 mg no caso da fluvastatina e, se necessário, atingir as 80 mg por dia, de preferência divididas em duas tomas de 40 mg cada. A atorvastatina e a rosuvastatina podem ser tomadas a qualquer hora do dia, devendo a atorvastatina ser iniciada com 10 mg atento o seu tempo semi-vida longo, enquanto que a rosuvastatina, dado o seu tempo semi-vida de cerca de 20 horas, deve ser iniciada entre 5 a 10mg e se necessário ir aumentando a dose (Bersot, 2012).

De uma forma geral, não devem ser excedidos 40 mg de sinvastatina e 20 mg de atorvastatina e de rosuvastatina, uma vez que a redução de LDLc seria pouco notável e provocaria consequentemente mais efeitos colaterais (Diniz *et al.*, 2008).

As estatinas mais potentes, como a atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina, demonstraram uma diminuição robusta dos níveis de TG, especialmente em doses elevadas e em doentes com TG aumentados (Reiner *et al.*, 2011).

Nas crianças, em caso de hipercolesterolemia familiar heterozigótica, a sinvastatina, lovastatina e atorvastatina são as estatinas que podem ser prescritas a partir dos 11 anos de idade, podendo a pravastatina ser prescrita a partir dos 8 anos de idade. (Bersot, 2012).

3.8. Interações

As diferentes estatinas, quando utilizadas concomitantemente com outros fármacos que utilizem a mesma via metabólica, podem ter interações medicamentosas diferentes. A efetividade das estatinas pode ficar comprometida na presença de interações

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

farmacológicas que reduzam a disponibilidade dos OATP-C ou polimorfismos genéticos que diminuam a sua expressão (Fonseca, 2005).

Quando as estatinas são combinadas com fibratos ocorre um maior risco de miopatia (fraqueza, dores musculares, câimbras), com ou sem rhabdomiólise, principalmente em doentes com disfunção renal. Os casos de rhabdomiólise parecem estar associados à administração concomitante de inibidores do citocromo P450, tais como eritromicina, ciclosporina, gemfibrozil (e outros fibratos), ácido nicotínico, (vitamina B3), anti-retrovirais e antifúngicos azólicos. Nas miopatias, a interação com estes fármacos, pode induzir a um aumento das transaminases e da enzima creatinafosfocinase (CPK), enzima que serve de biomarcador na identificação de danos musculares (De Lucia, 2008).

Nos doentes em que a creatina quinase (CK) seja dez vezes superior ao limite normal e, nos casos em que haja uma elevação das transaminases que exceda três vezes o limite de referência, o tratamento deve ser suspenso (ARS, 2006).

As estatinas lovastatina, sinvastatina e atorvastatina são metabolizadas pelo sistema P450 do fígado através da isoenzima CYP3A4 e, por conseguinte, os fármacos fluoxetina, cetoconazol, itraconazol, ciprofloxacina, claritromicina, cimetidina, ciclosporina e outros, que utilizam esse mesmo sistema, interagem com essas estatinas (Prontuário Terapêutico, 2013).

As estatinas podem diminuir ou aumentar a ação dos fármacos. Por exemplo, o clopidogrel, antiagregante plaquetar, parece ter a sua ação reduzida principalmente quando administrado concomitantemente com as estatinas que sofrem a maior parte de metabolização pelo sistema citocromo P450 do fígado. Por outro lado, a varfarina, anticoagulante, tem o seu efeito aumentado, principalmente no início ou na suspensão do tratamento (Prontuário Terapêutico, 2013). As estatinas podem aumentar também a concentração sérica da digoxina, de estrogénios e de progestógenos, encontrando-se estes últimos presentes nos contraceptivos (De Lucia, 2008).

A mais recente estatina, pitavastatina, e a pravastatina por não serem metabolizadas pelas isoenzimas do citocromo P450, têm menos interações com outros fármacos, o que

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

faz com que sejam indicadas em doentes idosos, polimedicados e nos doentes hipocoagulados (ARS, 2006; Rcm Pharma, 2011).

Nos doentes transplantados, as estatinas são também recomendadas como agentes hipolipemiantes de primeira linha. Nestes doentes, devem ser prescritas com muita precaução e iniciadas em doses baixas, com um ajuste de dose cuidadoso e adequada monitorização dos doentes. Todavia, devido às interações com outros fármacos, deve-se dar preferência à pravastatina ou fluvastatina, principalmente em doentes a tomar a ciclosporina (Reiner *et al.*, 2011).

3.9. Efeitos laterais a curto e longo prazo

As estatinas são bem toleradas, com uma boa margem de segurança, quando utilizadas a curto ou longo prazo.

O uso das estatinas deve ser ponderado em casos de disfunção hepática, insuficiência renal, hipotiroidismo e idade avançada. Uma vez que não foi estabelecida a segurança das estatinas durante a gravidez, não é aconselhável o seu uso a grávidas, mulheres que pretendam engravidar ou durante a amamentação (Bersot, 2012).

Tabela 4. Subgrupos de doentes mais suscetíveis para efeitos adversos (adaptado de Fonseca, 2009).

Idosos
Pequena estatura
Hipotiroidismo
Sexo feminino
Terapia imunossupressora concomitante
Terapia anti-retroviral concomitante
Uso de antibióticos (especialmente macrólidos) e antibióticos sistémicos
Outros fármacos com potencial de interações farmacocinéticas
Insuficiência renal crónica
Hepatopatia
Hipolipemiantes associados

iii.ix.i. A curto prazo

A curto prazo, podem ocorrer efeitos de *rash* cutâneo, manifestações alérgicas, dores de cabeça, dores abdominais, manifestações gastrointestinais, náuseas, dispepsia, flatulência, obstipação, disfunção sexual, perturbações psíquicas, de memória e insónia (Prontuário Terapêutico, 2013).

iii.ix.ii. A longo prazo

No entanto, os efeitos laterais a longo prazo, apesar de raros, podem ser graves e podem causar doença pulmonar intersticial, aumento da CK, hepatotoxicidade, com possível aumento das enzimas hepáticas aspartato e alanina transaminases. As alterações das transaminases podem ser discretas e reversíveis, mas também podem originar hepatite colestática. Os efeitos mais preocupantes são as miopatias (doenças musculares), com dores musculares reversíveis, mas que podem evoluir para casos de rabdomiólise com insuficiência renal associada podendo levar à morte (Reiner *et al.*, 2011). As mialgias são acompanhadas de sintomas de dor e fraqueza muscular, mas há ausência de valores elevados de CK, podendo ser apenas reduzida a dose da estatina. Porém, a miosite, por sua vez, pode ser fatal, pois para além dos sintomas musculares pode haver elevação de CK até dez vezes superior ao normal levando ao aparecimento de rabdomiólise (Fonseca, 2005).

Apesar de raros, os efeitos laterais a nível hepático e muscular são dose-dependentes, aumentando o risco com doses mais elevadas de estatinas, conforme podemos observar nas figuras infra:

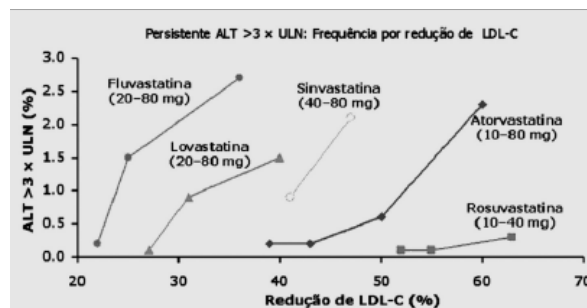


Figura 10. Hepatotoxicidade associada ao uso das estatinas (adaptado de Fonseca, 2005).

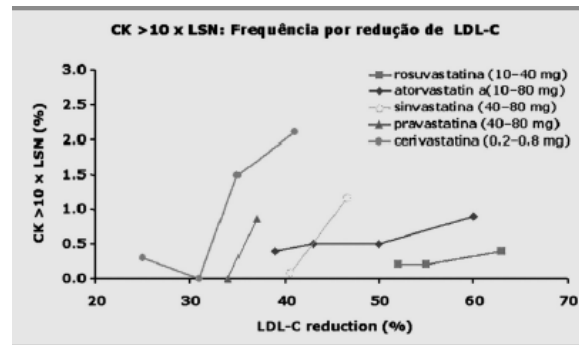


Figura 11. Miopatia associada ao uso das estatinas (adaptado de Fonseca, 2005).

iii.ix.ii.i. Rabdomiólise

Durante a 2ª Guerra Mundial foram descritos pelos médicos Bywaters e Beall, do *Hammersmith Hospital* em Londres, os quatro primeiros casos de vítimas de bombardeamentos que vieram a falecer por insuficiência renal aguda. Na autópsia, estes indivíduos apresentavam nos túbulos renais cilindros pigmentados, sendo mais tarde estabelecida a relação causal entre rabdomiólise e insuficiência renal. Ainda assim, a rabdomiólise fatal relacionada com estatinas continua a ser rara, sendo apenas descritos cerca de 0,15 casos por um milhão de doentes tratados anualmente (Magalhães, 2005).

Apesar de raro, o efeito adverso mais temido provocado pelas estatinas é a rabdomiólise, que consiste em necrose muscular com libertação de toxinas no sangue. Estes doentes apresentam sintomas musculares acentuados com os níveis de CPK 10 vezes acima do limite normal, podendo mesmo estar acima de 100.000 IU/L, com concomitante elevação da creatinina, presença de cilindros pigmentados, urina escura e mioglobinúria (Fonseca, 2005; Fonseca, 2009; Gama, *et al.*, 2005; Reiner *et al.*, 2011). Quando ocorre a lesão muscular direta ou indireta, dá-se a libertação de mioglobina para o sangue que depois é filtrada pelos rins, mas se surgir uma sobrecarga desta proteína tóxica o indivíduo poderá vir a sofrer de insuficiência renal aguda, com a consequente falência renal e morte (Gama, *et al.*, 2005; Reiner, *et al.*, 2013).

A fisiopatologia da mialgia causada pelas estatinas ainda não está bem esclarecida, mas acredita-se que são vários os mecanismos fisiopatológicos que podem contribuir para a miotoxicidade, entre eles, uma diminuição dos níveis celulares de isoprenóides e da

síntese de ubiquinona (responsável pela produção de energia celular dos miócitos que, uma vez alterada, pode induzir lesão muscular), indução da apoptose celular, alterações nos canais de cloro com diminuição da hiperpolarização a membrana celular e alterações da permeabilidade da membrana celular, bem como interações medicamentosas e interações metabólicas pré-existentes que podem predispor a miopatia (Magalhães, 2005).

O risco de miopatia com as estatinas é dose-dependente e a sua incidência aumenta quando as estatinas (e.g., lovastatina, sinvastatina, atorvastatina) são administradas concomitantemente com outros medicamentos que utilizem a mesma via metabólica, aumentando assim a concentração plasmática de estatina, como por exemplo os fibratos (gemfibrozil), imunossupressores (ciclosporina), antifúngicos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores de protease. A rabdomiólise é observada com maior incidência quando existem outros fatores de risco predisponentes para a miotoxicidade, nomeadamente doenças genéticas (e.g., doença de McArdle), doenças metabólicas, hipotireoidismo, viroses, toxinas, níveis elevados de álcool, politraumatismos, exercícios físicos extenuantes, idade avançada (> 80 anos) ou interação com outros fármacos (Fonseca, 2005; Gama *et al*, 2005).

A estatina que provocou mais casos fatais de rabdomiólise foi a cerivastatina, a qual foi retirada do mercado em 2001 por ter provocado 31 mortes em doentes idosos a usar estatina em associação com gemfibrozil (Gama *et al.*, 2005). O gemfibrozil sofre glicuronização e interfere com o metabolismo das estatinas, observando-se uma maior toxicidade muscular quando utilizado em simultâneo com a cerivastatina (Izar, 2011). Devido ao facto do gemfibrozil inibir a glicuronização e excreção biliar das estatinas, tal aumenta a probabilidade de ocorrer miopatia e rabdomiólise quando se usa aquela substância associada à sinvastatina, lovastatina e rosuvastatina (Fonseca, 2009). Por outro lado, as estatinas pravastatina ou fluvastatina parecem causar menos toxicidade muscular e, por conseguinte, são as mais recomendadas, mormente quando existe necessidade de terapia concomitante com fármacos inibidores do CYP3A4, visto que não sendo extensamente metabolizadas pelo CYP3A4 o risco de miopatia é considerado diminuto. No caso da associação da pravastatina ou fluvastatina (estatinas hidrófilas)

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

com um fibrato deve ser dada preferência ao fenofibrato, por ser o que menos inibe a glicuronização (Gama, *et al.*, 2005).

Nos grandes ensaios clínicos com o uso de estatinas foram descritos resultados de cerca de 2% a 11% de mialgias, as quais desapareceram com a interrupção do uso da estatina. Foi também observada uma elevação enzimática de CPK de cerca de 30%, não existindo contudo diferença entre os grupos em que foi utilizado o placebo ou a sinvastatina.

iii.ix.ii.ii. Neuropatia periférica

A neuropatia periférica é um dano no sistema nervoso periférico e os seus sintomas dependem do tipo de nervo lesado. Estes sintomas podem ser silenciosos do ponto de vista clínico, com manifestações de fraqueza muscular, formiguelo e dor nas mãos e pés, parestesias, entorpecimento e perturbações sensitivas e motoras (Ekman, 2011). O mecanismo da neuropatia periférica induzida por estatinas ainda é pouco conhecido, mas tudo indica que estará relacionado com as alterações da síntese de colesterol, a perturbação na membrana neuronal rica em colesterol ou a inibição da atividade da coenzima Q10 que pode originar lesão neuronal (Vaughan, 2005).

Existem estudos epidemiológicos que referem uma relação causal entre a neuropatia periférica e as estatinas, mas também existem outros estudos que comprovam que os doentes que a desenvolveram apresentavam já fatores predisponentes, como a diabetes mellitus e a insuficiência renal (Neiva, 2013).

A neuropatia periférica atribuída às estatinas é um efeito adverso raro que ocorre em 1/10000 indivíduos e segundo a ADRAC (As Reações Adversas a Medicamentos do Comité Consultivo) foram registados 281 casos. Destes casos, 136 foram associados à sinvastatina, 108 à atorvastatina, 26 à pravastatina e 11 à fluvastatina. Os estudos permitem concluir que a neuropatia periférica é dependente da dose e do tempo, sendo que o uso das estatinas por mais de dois anos provoca efeitos nocivos neurológicos, podendo mesmo causar danos irreversíveis (WHO, 2005).

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

Assim sendo, a WHO recomenda que a terapia com estatinas seja bem analisada e suspensa nos indivíduos que apresentem distúrbios sensoriais ou motores (WHO, 2005).

Embora existam casos registados e um estudo epidemiológico efetuado na Dinamarca por Gaist e seus colaboradores no qual são evidenciadas alterações neurofisiológicas em nervos periféricos de indivíduos que usaram estatinas a longo prazo, existem também outros estudos que referem o efeito protetor das estatinas em doentes com neuropatia diabética. Com efeito, um estudo iraniano comprovou os efeitos benéficos da atorvastatina em doentes com polineuropatia diabética, exercendo uma redução do dano tecidual no nervo ciático devido à diminuição das citocinas e óxido nítrico. Este estudo demonstrou ainda que, em ratos, a ação imonomoduladora das estatinas provocava um efeito positivo ao reduzir a dor neuropática (Gaist, *et al.*, 2002; Neiva, 2013).

iii.ix.iii. Diabetes

Algumas evidências, como no estudo de JUPITER, sugerem que as estatinas em doses elevadas podem elevar a glicemia em doentes, com elevado risco de ocorrência futura de diabetes. A terapêutica não deve ser interrompida devido ao benefício protetor cardiovascular que se sobrepõe ao risco, mas deve ser implementada nestes doentes uma monitorização adequada tanto clínica como bioquimicamente de acordo com as orientações nacionais (Prontuário Terapêutico, 2013; Reiner, 2011).

3.10. Associações terapêuticas

Quando não é obtida uma resposta satisfatória a uma terapêutica dietética ou a um fármaco para reduzir o LDLc, pode-se sempre recorrer à associação de fármacos, existindo no entanto opiniões divergentes quanto a esta associação.

A monoterapia com as estatinas parece ser suficiente para que sejam atingidos os níveis recomendados de concentração plasmática de LDLc, em casos de doentes de risco elevado ou doentes com níveis muito elevados de LDLc, mas existem também estudos que demonstram a necessidade da associação com outros agentes terapêuticos, como no

caso de doentes com dislipidemias mistas, doentes intolerantes a estatinas ou que não toleram as doses mais elevadas das estatinas (Reiner *et al.*, 2011).

Se, para algumas opiniões, o aumento da dose das estatinas pode não ser a solução, porque para além de comprometer a adesão do doente ao tratamento existe um maior risco de desenvolvimento de miotoxicidade e hepatotoxicidade, para outros, o aumento da dose é o mais indicado para um melhor proveito dos efeitos pleiotrópicos. Por outro lado, a terapia combinada com fármacos de mecanismos de ação diferentes e aditivo apresentam vantagens, pois atuam nas diferentes etapas da biossíntese do colesterol (Sousa, 2011). O resultado de uma terapia tripla de estatinas, niacina e resinas pode reduzir até 70% os níveis de LDLc (Bersot, 2012).

iii.x.i. Estatinas e inibidores da absorção de colesterol

Apesar de ainda estar a ser estudada a eficácia clínica dos inibidores seletivos de absorção (Sousa, 2011), existem estudos com resultados favoráveis quando estes são associados a estatinas. Assim, foi demonstrado que a estatina em associação com uma ezetimiba reduzia o LDLc em mais de 50% (SPA, 2015). Por conseguinte, é alargado o controlo dos lípidos, reduzindo o colesterol exógeno e endógeno, ou seja, a ezetimiba reduz o colesterol que é absorvido no trato digestivo e a estatina inibe a produção de colesterol produzido pelo organismo. Da co-associação resulta um mecanismo complementar para a redução de colesterol, sendo que a ezetimiba inibe a absorção intestinal do colesterol e aumenta a biossíntese do colesterol e, em contrapartida, a estatina inibe a biossíntese do colesterol e aumenta a absorção intestinal do colesterol (Bersot, 2012). A ezetimiba atua no intestino, fixando-se na borda em escova no intestino delgado e inibe a absorção de colesterol pelos enterócitos levando a um menor aporte de colesterol do intestino para o fígado; e a estatina diminui a síntese hepática (Infarmed, 2015; Schulz, 2006).

Esta terapia de combinação pode ser uma opção conveniente e muito mais prática para a redução do LDLc, com eficácia e boa tolerabilidade, diminuindo os efeitos colaterais associados às doses elevadas de estatinas como a hepatotoxicidade e a miopatia (Shepherd, 2001).

iii.x.ii. Estatinas e sequestradores dos ácidos biliares – resinas

Os ácidos biliares são derivados do colesterol e são necessários para a digestão e absorção do colesterol. As resinas de troca iônica são utilizadas como segunda opção e são fármacos não absorvíveis pelo trato gastrointestinal que interagem com os sais biliares e colesterol, bloqueando sua absorção entero-hepática. Estas formam complexos com os ácidos biliares, os quais são eliminados pelas fezes impedindo a recirculação. Com a redução da absorção há um decréscimo de colesterol intracelular no hepatócito e um acréscimo do número de recetores para as LDL (Schulz, 2006).

A colestiramina, colestipol ou colesevelam em associação com as estatinas reduzem adicionalmente o LDLc cerca de 10% a 20%. Apesar de não existirem muitos ensaios clínicos com resultados em DCV que comprovem os resultados adicionais da combinação das estatinas com os sequestradores dos ácidos biliares foi demonstrado através da angiografia coronária que reduzem a aterosclerose (Reiner *et al.*, 2011).

iii.x.iii. Estatinas e fibratos

Os fibratos diminuem a produção de triglicérides e a síntese hepática das VLDL, aumentando, por outro lado, os recetores hepáticos para as LDL e o HDLc (Schulz, 2006).

Os fibratos, como o fenofibrato, bezafibrato ou ciprofibrato, quando associados às estatinas, são eficazes na redução do LDLc, na hipertrigliceridemia e na hipocolesterolemia HDL. No entanto, os fibratos e as estatinas, quando administrados isoladamente e em doses elevadas, podem provocar miopatia, sendo o risco mais acrescido quando são co-administrados. De todos os fibratos, o fenofibrato é o mais seguro para interagir com as estatinas e o gemfibrozil é o que representa um maior risco podendo ser superior a quinze vezes do que com qualquer um dos outros fibratos (Reiner *et al.*, 2011).

iii.x.iv. Estatinas e ácido nicotínico (niacina)

O ácido nicotínico ou niacina é uma vitamina solúvel do complexo B que, em doses elevadas, oferece propriedades hipolipemiantes, reduz os triglicérides, a síntese das VLDL, a síntese de apo B e das LDL e aumenta o HDLc (Bersot, 2012). No estudo Coronary Drug Project verificou-se que o uso de niacina reduzia eventos coronários e mortalidade total. Mais recentemente, foi demonstrado que a niacina quando combinada com outros fármacos hipolipemiantes atenua a progressão da aterosclerose coronária (Santos, 2005). A niacina pode aumentar o efeito das estatinas, mas também o risco de miopatia, não devendo por isso ser excedidas as doses máximas recomendadas (Bersot, 2012).

3.11. Novas perspectivas terapêuticas

iii.xi.i. Efeitos pleiotrópicos

Pelas estimativas da OMS o número de casos mortais por doenças cardiovasculares para 2030 é assustador, fazendo todo o sentido lutar contra a prevalência destes números. Uma vez que a dislipidemia é a principal responsável pelas DCV, os especialistas em cardiologia são unânimes em defender o desenvolvimento de novas terapias para o seu controlo, de forma a colmatar necessidades que os fármacos disponíveis não conseguem preencher. Apesar de algum sucesso com os fármacos existentes, há ainda cerca de 47% a 84% de doentes a nível mundial que não consegue atingir as metas lipídicas preconizadas pelas atuais diretrizes. São necessários fármacos, com maior eficácia, segurança, adesão à terapêutica e maior custo/eficácia para que não seja abandonada a terapêutica, e, por outro lado com menos efeitos colaterais (Rcm Pharma, 2011).

São também atribuídos muitos efeitos benéficos às estatinas, alguns dependentes da biodisponibilidade do colesterol (SPC, 2015), mas outros independentes da diminuição dos níveis plasmáticos de colesterol, conhecidos como pleiotrópicos. Estes efeitos abrem novas perspectivas à terapêutica cardiovascular e à de outras patologias, fazendo prever que as estatinas não venham a ser classificadas apenas como fármacos hipolipemiantes. Evidências recentes demonstraram que a atorvastatina na dose de 80

mg teve uma resposta favorável nos síndromes coronárias agudas, levando a pressupor que o perfil farmacológico das estatinas poderá não estar ainda completo (Marques, 2001).

Supõe-se que tais efeitos sejam mediados pela inibição da síntese de intermediários isoprenóides, que servem como ligantes lipídicos para moléculas responsáveis por diversas vias de sinalização intracelular, a partir do mevalonato, precursor tanto do colesterol como destes compostos pró-inflamatórios (Campo *et al.*, 2007). Há menor ativação das proteínas Rho, Ras, provocada pela redução de mevalonato, o que faz com que haja melhor hemostasia, efeitos anti-inflamatórios, diminuição de stress oxidativo, regulação da função endotelial, estabilidade das placas ateroscleróticas e diminuição da resposta trombogénica. Produzem ainda efeitos benéficos no sistema imune, sistema nervoso central e ósseo (Fonseca, 2005, Campo *et al.*, 2007).

iii.xi.i.i. Regulação da função endotelial

As estatinas restauram e melhoram a função endotelial. O endotélio vascular é um tecido endócrino que regula o tónus arterial, de forma dinâmica a contratilidade (vasoconstrição e relaxamento) (Bersot, 2012). É o principal regulador da homeostasia vascular com efeitos vasoprotetores, como a vasodilatação, supressão do crescimento das células do músculo liso e inibição de respostas inflamatórias. As células endoteliais produzem substâncias vasodilatadoras como o óxido nítrico (NO). O NO protege os vasos sanguíneos das agressões endoteliais, inibe a agregação plaquetária e medeia o relaxamento vascular, fatores que contribuem para os processos aterogénicos (Campo *et al.*, 2007).

As estatinas melhoram a função endotelial, promovendo o equilíbrio entre as substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, aumentam a produção do óxido nítrico e inibem a síntese de endotelina-1, evitando assim a disfunção endotelial, que é uma manifestação precoce da aterosclerose (Davignon *et al.*, 2004; Pereira, 2006). Na estabilização da placa é observada uma substituição do *core* lipídico, por colagénio, bem como uma redução dos processos oxidativos e proliferativos (Colaço *et al.*, 2007).

iii.xi.i.ii. Neovascularização

A neovascularização é caracterizada pelo desenvolvimento de novos vasos num tecido. As estatinas aumentam a neovascularização do tecido isquémico, promovendo a proliferação, migração e a sobrevivência de células endoteliais circulantes e de células progenitoras endoteliais (EPC), derivadas da medula óssea. No entanto, este é um dado ainda controverso, pois em doses baixas induzem a angiogénese e em doses elevadas podem ter um efeito anti-angiogénico (Liao *et al.*, 2005).

iii.xi.i.iii. Redução do risco perioperatório

As estatinas produzem um efeito cardioprotetor confirmado numa melhora do desfecho cardiovascular pós-operatório, quer em cirurgias cardíacas ou não cardíacas, podendo diminuir até 4-5 vezes o risco de mortalidade pós-operatória. Os doentes sujeitos às grandes cirurgias vasculares não cardíacas podem evoluir para enfarte agudo do miocárdio (EAM) não fatal. Uma vez que, de entre vários fatores, o que poderá estar associado ao EAM é a rutura da placa com formação de trombos e oclusão vascular, é indicada uma terapêutica pré-operatória em todos os doentes sujeitos principalmente a grandes cirurgias (Pereira, 2006).

iii.xi.i.iv. Estabilidade da placa aterosclerótica

A placa aterosclerótica pode ficar vulnerável e com a sua rutura formar trombos e oclusão vascular. A rutura é o resultado do conjunto de diversos fatores intrínsecos e extrínsecos que colocam “stress” sobre a placa. No caso do EAM, a rutura pode ser provocada pela própria cirurgia, pela taquicardia e pela hipertensão arterial (Pereira, 2006).

Com o uso das estatinas, a placa aterosclerótica fica mais estável, sendo improvável a sua rutura. Isto é atribuído aos efeitos benéficos das estatinas antitrombóticos, antiplaquetários, diminuição do núcleo lipídico, modulação inflamatória, inibição da neovascularização modulação da atividade de células do sistema imunológico (reduzindo a infiltração de macrófagos, que migram e fagocitam as LDL oxidadas e

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

participam na formação de células espumosas e na formação das placas ateroscleróticas). As estatinas inibem a adesão de moléculas intercelulares (ICAM-1) que recrutam as células inflamatórias, reduzindo assim a inflamação nas placas ateroscleróticas (Bersot, 2012; Pereira, 2006).

iii.xi.i.v. Coagulação

Ficou bem evidente no estudo JUPITER que a rosuvastatina, para além da redução lipídica, conseguiu reduzir em 43% o efeito tromboembólico venoso nos doentes que se encontravam a usar 20 mg/dia de rosuvastatina durante um período médio de 1 a 9 anos em comparação com doentes a tomar placebo (Bersot, 2012).

As estatinas têm também acção antitrombótica graças à inibição da adesão e da agregação de plaquetas, bem como à inibição da resposta trombogénica e ao estímulo da fibrinólise, necessária para diminuir a incidência de eventos cardiovasculares (CV) provocados pelos níveis elevados de fibrinogénio no plasma (Pereira, 2006).

iii.xi.i.vi. Propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras

Os efeitos pleiotrópicos com origem inflamatória ou imunitária são os mais estudados, porquanto suprimem respostas inflamatórias em diversas patologias (Pereira, 2006). Na prática clínica, tem sido dada importância a determinados indicadores biológicos que servem como monitorização dos benefícios cardiovasculares atribuídos aos efeitos pleiotrópicos das estatinas. Todas as estatinas diminuem os níveis da proteína C reativa (PCR), marcador de resposta inflamatória aguda, que avalia o processo inflamatório crónico vascular (Sousa, 2006).

O estudo PROVE-IT evidencia que as estatinas em síndromes coronárias agudas tiveram maior efeito na diminuição da PCR e em maiores benefícios precoces do que propriamente na redução do LDLc (Sousa, 2011). Ficou também evidente no estudo CARE uma diminuição de PCR nos doentes pós-EAM que seguiram a terapêutica a longo prazo com pravastatina. Outro dos efeitos das estatinas é a modulação de

citocinas e moléculas de adesão, pois atuam na expressão molecular celular diminuindo o recrutamento, a adesão e a ativação (Ferreira *et al.*, 2006).

Para além de atuarem como anti-inflamatórias, as estatinas atuam como imunomoduladoras, na via de sinalização celular mediada pelas proteínas isopreniladas, Geranylgeranyl-PP e Farnesil-PP, provocando uma deficiente formação de intermediários na transcrição e transdução da sinalização intracelular. Ao mesmo tempo que as estatinas inibem a conversão da HMG-CoA em mevalonato, medeiam a inibição dos isoprenóides. As proteínas dependentes da isoprenilação Ras, Rho (envolvidas na maturação e divisão celular) deixam de ter expressão, acarretando uma menor proliferação celular (Ferreira *et al.*, 2006).

A aterosclerose é um processo inflamatório, com a presença de monócitos, macrófagos e linfócito T que secretam citocinas no ateroma (Liao *et al.*, 2005). A interação entre os linfócitos e o endotélio representa uma etapa crucial no processo aterogénico devido ao aumento de moléculas de adesão, como as P-selectina, E-selectina e a ICAM-1. As estatinas, ao inibirem a conversão da HMG-CoA em mevalonato, inibem os isoprenóides responsáveis pela ativação das Rho. Estas têm ação imunomoduladora, pois conseguem diminuir a ativação endotelial com a redução da adesão, migração e supressão da ativação linfocitária, exercendo desta forma a sua ação anti-inflamatória. Os efeitos pleiotrópicos de maior importância das estatinas são os efeitos anti-aterogénicos, ateroprotetores (Linarelli *et al.*, 2008).

Outro exemplo de sucesso com as estatinas são os doentes transplantados cardíacos, em que o uso da pravastatina associada a imunossupressores cardíacos reduziu a rejeição e aumentou a sobrevivência destes doentes em relação aos não medicados com a estatina (Ferreira *et al.*, 2006).

Assim, pelas ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras na inflamação é justificado o interesse no alargamento da prescrição das estatinas a outras patologias, nomeadamente artrite reumatóide, osteoporose, HIV, bem como nos doentes com insuficiência cardíaca, doentes transplantados e todos aqueles que apresentam fatores de risco associados à aterosclerose, como a hipertensão arterial e a diabetes (Fonseca, 2005).

iii.xi.i.vii. Doença de Alzheimer

Dados recentes sugerem que as estatinas possam ser protetoras do cérebro devido aos seus efeitos sobre as artérias, atuando de forma favorável nas doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer e outras demências. Estudos recentes referem que o uso das estatinas a curto prazo não teve efeitos adversos na memória e na cognição, tendo a longo prazo reduzido cerca de 29% a demência (Rcm Pharma, 2013). Na doença de Alzheimer verificam-se alterações neuropatológicas caracterizadas pela presença de placas neuríticas compostas pelo péptido β -amilóide insolúvel e emaranhados neurofibrilares que levam à neurodegeneração e ao desenvolvimento progressivo da demência (Silva *et al.*, 2010). O cérebro é rico em colesterol e tudo indica que existe uma relação patofisiológica entre os níveis de colesterol sérico e a proteína β -amilóide (Campo *et al.*, 2007), ou seja, o colesterol aumenta a produção da proteína β -amilóide e da apo E, e por sua vez as estatinas têm o efeito inverso porque diminuem a sua produção, e conseqüentemente o desenvolvimento da doença de Alzheimer (Silva *et al.*, 2010). As estatinas podem exercer efeitos nas alterações na distribuição de colesterol celular no cérebro, os quais podem ser mediados via NO ou apo E (Campo *et al.*, 2007). A solubilidade das estatinas é relevante, sendo as estatinas lipofílicas (e.g., sinvastatina e atorvastatina) mais eficazes para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) (Silva *et al.*, 2010). Todas as pesquisas revelam que os doentes com Alzheimer tratados com estatinas têm uma prevalência 60% mais baixa que os doentes não tratados com estatinas, mas os resultados ainda carecem de futuras investigações a fim de compreender melhor o efeito neuroprotetor das estatinas e alargar a sua aplicação para tratamento de outras doenças cerebrais, como a esclerose múltipla e a depressão (Campo *et al.*, 2007).

iii.xi.i.viii. Neoplasias

Sabe-se que os elevados níveis de colesterol sérico facilitam o desenvolvimento de metástases. Devido ao facto das estatinas reduzirem o colesterol, melhorarem a resposta imunitária, inibirem a proliferação celular e induzirem a apoptose, estas tornam-se úteis para contrariar os efeitos tumorais ao retardar o crescimento tumoral e inibir o processo metastático. Em ensaios clínicos, a sinvastatina, a pravastatina, a fluvastatina e a

cerivastatina exerceram efeitos citostáticos e a lovastatina tem produzido efeito nos processos metastáticos. O interesse científico tem predomínio sobre a lovastatina no que se refere aos efeitos positivos antiproliferativos e potenciais efeitos anti-tumorais de algumas citocinas e agentes quimioterápicos (e.g., cisplatina, 5-fluorouracil, paclitaxel e doxorubicina), que atuam de forma efetiva e sinérgica em diversos tipos de tumores, designadamente do estômago, pulmão, próstata, pâncreas, células de leucemia mieloide aguda, bexiga e carcinoma mamário (Campo *et al.*, 2007).

iii.xi.i.ix. Diabetes tipo 2

A dislipidemia diabética caracteriza-se normalmente por TG elevados, HDLc baixo e LDLc e CT elevados. Os riscos são os mesmos para os diabéticos sem DCV diagnosticada e para os não diabéticos com DCV diagnosticada, pelo que devido ao nível de risco de DCV, a *American Diabetes Association* recomenda novos níveis-alvo lipídicos terapêuticos para diabéticos, no LDLc e no HDLc, e dois níveis alvo para apo B de plasma total. Foram efetuados ensaios clínicos que demonstraram que as doenças vasculares e a mortalidade nos diabéticos tipo 2 era reduzida ao ser efetuada a prevenção das DCV com a administração da combinação de estatinas e fenofibrato. (Bersot, 2012). Os estudos CARDS e HPS indicam que a atorvastatina e a sinvastatina reduziram o risco de doenças coronárias, AVC e revascularizações. Baseado nestes factos, quando os níveis de LDLc não são reduzidos para <100mg/dl com medidas não farmacológicas, é aconselhada a terapia com estatinas a doentes com pelo menos um fator de risco cardiovascular e com idade superior a 40 anos (Colaço *et al.*, 2007).

iii.xi.i.x. Idosos

Nos idosos acima de 75 anos são ainda necessários ensaios clínicos controlados que validem os benefícios das estatinas na terapêutica da prevenção de doença cerebrovascular isenta de riscos. Quando as estatinas são administradas em monoterapia têm um risco baixo de toxicidade hepática e musculo-esquelética, mas em co-administração com outros fármacos que utilizem a mesma via de metabolização as estatinas podem acarretar riscos de interação. Na prescrição para idosos devem ser considerados não só os efeitos benéficos na prevenção de DCV, mas também a

qualidade e esperança de vida, bem como os efeitos pleiotrópicos adjacentes, mormente na inflamação, imunidade, mineralização óssea, função cerebral e cognitiva (Colaço *et al.*, 2007).

iii.xi.ii. Outros efeitos

Todos os ensaios clínicos com as estatinas parecem evidenciar que os efeitos benéficos se sobrepõem aos efeitos nocivos. Todavia, ainda há muito por conhecer, sendo necessária muita investigação de forma a deixar bem claro todos os aspetos que suscitam dúvidas (Camps, 2010).

A coenzima Q10 (ubiquinona) é uma quinona lipossolúvel e está relacionada com o metabolismo energético das células, sendo a produção de adenosina trifosfato (ATP) a sua principal função. Esta exerce também funções como antioxidante e está presente em quantidades significativas no coração. A capacidade de produção da Q10 pelo organismo pode ser afetada por doenças e pelo processo de envelhecimento, originando nas células um deficit de energia para desencadear as múltiplas funções. Estudos recentes demonstram um grau deficiente de coenzima Q10 em doentes com insuficiência cardíaca que se encontravam a usar estatinas. Ao inibir a síntese do ácido mevalónico, as estatinas inibem a produção de ubiquinona Q10, afetando a fosforilação oxidativa com diminuição da produção de ATP mitocondrial, o que representa efeito nocivo para o músculo cardíaco. Outros estudos referenciam que, doentes medicados com estatinas e com deficiência da coenzima Q10 desenvolveram miopatia e sintomas musculares, tendo contudo estes doentes apresentado melhoras através da suplementação de coenzima Q10 (Camps, 2010; Caso *et al.*, 2007). As estatinas não deixam de ser, neste caso, um paradoxo, pois por um lado diminuem a coenzima Q10, mas por outro lado diminuem a mortalidade por DCV.

A sépsis é um processo inflamatório sistémico de extrema gravidade que origina a produção de citocinas, adesão e migração de monócitos e de linfócitos T, apoptose e produção de NO. Devido à atividade de diversas vias de ativação celular e cascatas humorais, as estatinas poderiam ser uma opção por atuarem de diversas formas e tornarem-se úteis no tratamento e na sua prevenção. Têm sido efetuados estudos

experimentais, os quais têm fracassado em humanos, não validando, portanto, a hipótese da indicação terapêutica na sépsis. De todo o modo, estes estudos foram efetuados em doentes não sépticos, pelo que não é possível concluir quanto à rabdomiólise, o efeito colateral mais temido das estatinas. Ademais, uma vez que as estatinas são metabolizadas pelo fígado, seria previsível a rabdomiólise nos doentes com sépsis por estes sofrerem de disfunção hepática (Ritt *et al.*, 2006).

IV. CONCLUSÃO

As dislipidemias são alterações metabólicas lipídicas que provocam alterações nos níveis de lipídios e/ou lipoproteínas no sangue. O aumento dos lipídios no sangue, especialmente do colesterol e dos triglicerídeos, predispõem o aparecimento da arteriosclerose e outras doenças cardiovasculares que podem ser fatais.

Devem ser ponderados os diferentes fatores de risco, aconselhadas mudanças de estilo de vida e, se necessário, o recurso a uma terapêutica farmacológica, para que sejam atingidos os níveis de colesterol plasmático de acordo com os níveis recomendados pelas diretrizes estabelecidas.

As estatinas pertencem a um grupo farmacológico antidislipidémico de maior evidência científica relativamente à eficácia, o que as posiciona nos fármacos mais prescritos para a redução do colesterol. São inibidores competitivos da HMG-CoA redutase, mimetizam o substrato natural e bloqueiam a conversão da enzima HMG-CoA redutase em mevalonato, etapa limitante na biossíntese do colesterol. Algumas estatinas, para além de reduzirem principalmente o LDLc plasmático, reduzem ainda os TGs e aumentam o HDLc.

As estruturas moleculares das estatinas apresentam algumas diferenças que levam a que os seus efeitos terapêuticos sejam produzidos de maneira ligeiramente diferente. De forma a atingir as metas lipídicas pretendidas, a escolha da estatina é baseada na resposta interindividual em relação à terapêutica e à incidência de efeitos adversos, podendo contudo ser necessário recorrer à associação das estatinas com outros fármacos com características igualmente hipolipemiantes.

Vários ensaios clínicos comprovam que a terapêutica farmacológica com as estatinas é eficaz e segura, no entanto é aconselhável uma monitorização terapêutica adequada devido à possibilidade do aparecimento de interações quando as estatinas são utilizadas concomitantemente com outros fármacos que utilizem a mesma via metabólica.

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

Podem surgir efeitos laterais a curto e a longo prazo, como a hepatotoxicidade, neuropatia periférica e miopatias, as quais podem evoluir para rabdomiólise, que, por sua vez, poderá levar à morte.

São atribuídos às estatinas efeitos benéficos adicionais independentes da diminuição do colesterol, chamados pleiotrópicos. Estes efeitos incluem a melhoria da regulação endotelial, neovascularização, redução do risco perioperatório, estabilização da placa aterosclerótica, efeitos antioxidantes, propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras.

Por conseguinte, abrem-se novas perspectivas futuras para as estatinas no âmbito da sua utilização farmacológica, designadamente na terapêutica cardiovascular e de outras patologias como neoplasias e doenças degenerativas.

V. BIBLIOGRAFIA

AHA-American Heart Association. [Em linha]. Disponível em <http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/About-Cholesterol_UCM_001220_Article.jsp>. [Consultado em 14/03/2015].

ARS. Dislipidemias - Manual de boas práticas-2006. [Em linha]. Disponível em <<http://portal.arsnorte.minsaude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Conte%C3%BAdos/Doumentos/Dislipidemias.pdf>>. [Consultado em 31/03/2015].

Atenção Farmacêutica nas Dislipidemias. [Em linha]. Disponível em <<http://slideplayer.com.br/slide/48877/>>. [Consultado em 09/05/2015].

Bassan, R. (2004). Ensaio clínico recente em dislipidemia: lições do ASCOT-LLA, ALLHAT-LLP e HPS. *Biblioteca Virtual em Saúde*, 17(2), pp. 83-87.

Bersot, T. P. (2012). Terapia farmacológica para a hipercolesterolemia e a dislipidemia *In: Brunton, L. L., Chabner, A. B., Knollmann, C. B. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*, 12ª edição, Rio de Janeiro, McGraw-Hill, (31), pp. 877-905.

Berwanger, O., Guimarães, J., Moriguchi, E., Micheron, E. (2007). Dislipidemias *In: Rosito, A.G., Kuchenbecker, R., Berwanger, O., Barros, E. (Eds). Terapêutica Cardiovascular das evidências para a prática clínica. Artmed*, (6), pp. 108-113.

Bioquímica do colesterol, omega 3, omega 6, gorduras trans. [Em linha]. Disponível em <<http://sobregorduras.blogspot.pt/2011/06/lipoproteinas.html>>. [Consultado em 02/05/2015].

Bourbon, M. Dislipidemias familiares diagnóstico molecular. Instituto Nacional de Saúde. Lisboa: Ministério da Saúde. [Em linha]. Disponível em

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

<http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/ComInf/Noticias/Documents/2009/10_Outubro/DiaINSA09_DPS_MB.pdf>. [Consultado em 28/02/2015].

Campo, V. L. e Carvalho, I. (2007). Estatinas hipolipémicas e novas tendências terapêuticas. *Química Nova*, 30 (2), pp. 425-430.

Campo, E. (2005). Da classificação dos fenótipos de Fredrickson - perfis das lipoproteínas - ao entendimento dos genótipos. *Artigo de Revisão*, (18), pp. 189-198.

Camps, D. (2010). Controversias respecto al uso de estatinas en el síndrome coronario agudo. *Medicina Intensiva*. 34, (6)

Carey, F. A. (2008), Lipídios, *In: Química Orgânica 2*, 7ª Ed., São Paulo, McGraw Hill, (26) pp.1116-1117.

Caso, G., *et al.* (2007). Effect of coenzyme Q10 on Myopathic Symptoms in Patients Treated with Statins. (99), pp. 1409-1412.

Classification of Lipoproteins - Medscape Education. [Em linha]. Disponível em <http://www.medscape.org/viewarticle/416521_3>. [Consultado em 02/05/2015].

Colaço, M.; Barros, M. O. (2007) O uso das estatinas em prevenção primária. *Boletim do CIM – Centro de Informação do Medicamento. Ordem dos Farmacêuticos*. (Março/Abril 2007). pp.1-2.

Daiichi Sankyo Portugal, Lda. A primeira estatina. [Em linha]. Disponível em <<http://www.daiichi-sankyo.pt/historia/primeira-estatina.html>>. [Consultado em 29/01/2015].

Davignon, J. *et al.* (2004). Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Atherosclerosis: Evolving Vascular Biology and Clinical Implications*. [Em linha].

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

Disponível em <http://circ.ahajournals.org/content/109/23_suppl_1/III-27.full>. [Consultado em 02/04/2015].

De fármacos e suas descobertas. [Em linha]. Disponível em <http://ejb-eliezer.blogspot.pt/2012/06/linha-do-tempo-da-quimica-medicinal_28.html>. [Consultado em 09/05/2015].

De Lucia, R. (2008). Farmacologia Integrada, 5ª Edição, Clube de Autores Editora.

DGS - Norma nº 019/2011 de 28/09/2011 atualizada a 11/07/2013. [Em linha]. Disponível em <<http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0192011-de-28092011-atualizada-a-11072013.aspx>>. [Consultado em 09/05/2015].

Diniz, T. E. *et al.*, (2008). Como diagnosticar e tratar dislipidemias, *Revista Brasileira de Medicina, Dislipidemias*, Grupo Editorial Moreira JR, São Paulo, 65 (12), pp 38-48.

Downs, JR. *et al.*, (2001). Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Study Prevention (AFCAPS/TexCAPS): novas perspectivas sobre tolerabilidade do tratamento a longo prazo com lovastatina. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11348605>>. [Consultado em 15/04/2015].

Ekman, L. L. (2011). Neurociência Fundamentos para Reabilitação. 3ª ed, Elsevier Editora, Lda, Rio de Janeiro, p.245.

Endo, A., (2010). *A historical perspective on the discovery of statins*, Proceedings of the Japan Academy, Series B, Physical and biological sciences, 86(5), pp. 484-493.

Ferreira, G. A.; Sato, E.I. (2006). Efeitos pleitrópicos das estatinas. *Revista Sinopse de Reumatologia* (3), pp.85-88.

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

Fonseca, F. A. H. (2005). Farmacocinética das estatinas, *Revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85 (5). [Em linha]. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0066-782x2005002400003&script=sci_arttext>. [Consultado em 20/03/2015].

Fonseca, F.A.H. *et al.*, (2006). Farmacocinética das Vastatinas. Grupo Editorial Moreira Jr. pp. 1-4.

Fonseca, F. A. H. (2009). Estratificação de Risco e metas lipídicas para prevenção e tratamento da aterosclerose. *Revista Factores de Risco*. Publicação da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, 13, pp. 39-42.

Furtado, C., Oliveira, R. (2014). Análise ao consumo de antilipídicos entre 2000 e 2013, *Infarmed Noticias*, 52, pp. 14-15.

Gaist, D. *et al.*, (2002). Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology*, 58, (9), pp. 1333-1337.

Gama, M. P. R. *et al.*, (2005). Rabdomiólise devido ao uso de estatina em altas doses: relato de caso. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. São Paulo, 49, (4), pp. 604-609.

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=39115&tipo_doc=rcm>. [Consultado em 31/03/2015].

Istvan, E.S., Deisenhofer, J. (2001). Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=11349148>>. [Consultado em 02/04/2015].

Izar, M. C. O. (2011) Como diagnosticar e tratar dislipidemias, *Revista Brasileira de Medicina, Dislipidemias*, Grupo Editorial Moreira JR, São Paulo, 68 (3), pp 42-60.

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

Kaiser, S. E.; Alcantara, M. L. (1998). O Impacto dos Inibidores da HMG-CoA Redutase na Modificação da História Natural da Doença Coronária. *Arquivos Brasileiros Cardiologia*, Rio de Janeiro, 71 (2).

La ciencia es de todos - WordPress.com. [Em linha]. Disponível em <<http://lacienciaesdetodos.wordpress.com/tag/colesterol/>>. [Consultado em 02/05/2015].

Las Casas, R.F., *et al.* (2006). Avaliação do risco coronário: importância das apolipoproteínas. *Revista Brasileira de Medicina*, Grupo Editorial Moreira JR, São Paulo, 64 (4), pp.182-189.

Liao, J. K.; Laufs, U. (2005). Pleiotropic Effects Of Statins. (45), pp.89-118.

Liaverias, G., Alegret, M. (2004). Inibidores de la acil coenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT): mecanismos y perspectivas terapêuticas. *Clinica e Investigación en Aterosclerosis*, 16 (6), pp. 250-261.

Linarelli, M. C. B.; JR, H P. (2008). Estatinas: uma revisão sobre aspectos vasculares. *Revista de Ciências Médicas*, 17 (1), pp.43-52.

López, J. (2004). *Producción de Lovastatina a partir de Aspergillus terreus em un reactor de lecho fluidizado*, Universidad de Almería, Faculdade de Ciências Experimentales, Departamento de Ingeniería Química, Almería, p.10.

Magalhães, M. E. C. (2005). Mecanismos de rabiomiólise com as estatinas. *Arquivos Brasileiros Cardiologia*. São Paulo, 85, (5).

Marques, F. B. (2001). Fármacos inibidores da redutase da HMGC_oA. *Revista portuguesa de medicina geral e familiar*. (17), 2, pp. 141-148.

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

Marshall, W. J., *et al.* (2013). Lipídios, lipoproteínas e doenças cardiovasculares, *Química Clínica*, 7ª Ed., Elsevier Editora, Ltda., Rio de Janeiro, (14), p.253.

Markel, A. (2014). Statins and peripheral arterial disease. *Int. Angiol.*, *in press*.

Morrissey, R. P., Diamond, G.A., Kaul, S. (2009). Statins in acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(15), pp. 1425-1433.

Motta, T.V. (2009). Lipídios, Lipoproteínas e Apoproteínas. *Bioquímica Clínica para o Laboratório: Princípios e Interpretações*. 5ª edição, Medbook, (10), p.121.

Mundo Educação. Química do colesterol. [Em linha]. Disponível em <<http://www.mundoeducacao.com/quimica/quimica-colesterol.htm>>. [Consultado em 02/05/2015].

NEDO – Núcleo de Endocrinologia Diabetes e Obesidade. [Em linha]. Disponível em <http://www.nedo.pt/item.aspx?id_item=141&id_rubrica=14&id_seccao=5>. [Consultado em 02/05/2015].

Neiva, M. S. S. *et al.*, (2013). Estatinas e neuropatias periféricas: uma revisão da literatura. *Brasília Med*, 50, (2), pp. 118-121.

Papel de las lipoproteínas II: LDL y HDL - Biomodel. [Em linha]. Disponível em <<http://biomodel.uah.es.model2/lip/lipoprot-papel-esquema-htm>>. [Consultado em 02/05/2015].

Perdigão, C. (2011). Risco cardiovascular global. *In: Revista factores de risco*, 20, p.58.

Pereira, A.C.P.M. (2006). Redução do Risco Perioperatório: estatinas. *In: Ismar, C., Cantinho, F., Assad, A. Medicina Perioperatória*, Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, (7), pp.43-47.

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

Portal da Saúde. Doenças Cardiovasculares. [Em linha]. Disponível em <<http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/doencas/doencas+do+aparelho+circulatorio/doencascardiovasculares.htm>>.

[Consultado em 30/11/2014].

Precepta Portal de Medicina. [Em linha]. Disponível em <<http://www.precepta.com.br/desafio/mecanismo-de-acao-das-estatinas/2/>>.

[Consultado em 02/05/2015].

Prontuário Terapêutico (2013). Antidislipidémicos. INFARMED. [Em linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO/Prontu%20Terap%20Autico%20N.%20BA%2011%20-%202013.pdf>>.

[Consultado em 28/03/2015].

Ramos, H. M. (2009). Bioquímica dos lipídeos e lipoproteínas. *In*: Permanyer Portugal, *Dislipidemias em resumo*, 3ª ed., Edição do Gredis, (1), p.1.

Ramirez, N. (2014). Las estatinas: química, técnicas analíticas, biosíntesis y farmacocinética . 20 (1), pp. 49-63. [Em linha]. Disponível em <[http://bases.bireme.br/cgi-](http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=681751&indexSearch=ID)

[bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=681751&indexSearch=ID](http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=681751&indexSearch=ID)>. [Consultado em 22/03/2015].

Reiner, Z., *et al.* (2011). Recomendações da ESC/EAS para abordagem clínica das dislipidemias. *European Heart Journal* (32), pp. 1769-1818.

Ritt, L. E. F., *et al.* (2006). Estatinas na Sepse: Nova Arma Terapêutica no Arsenal da Medicina Intensiva?. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 18 (4), pp. 402-406.

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

Rivera, J., *et al.* (2006). Metabolismo del colesterol, *In: Rivera, J., et al Fundamentos de bioquímica metabólica*, 2ª Edição, Editorial Tebar (10), pp.129-135.

Rcm Pharma, (2011). Especialistas em Cardiologia apelam por fármacos inovadores no tratamento da dislipidemia. [Em linha]. Disponível em <<http://www.rcmpharma.com/actualidade/medicamentos/especialistas-em-cardiologia-apelam-por-farmacos-inovadores-no-tratamento-d>>. [Consultado em 02/04/2015].

Rcm Pharma, (2013). Estatinas podem reduzir risco de demência e perda de memória. [Em linha]. Disponível em <<http://www.rcmpharma.com/actualidade/medicamentos/02-10-13/estatinas-podem-reduzir-risco-de-demencia-e-perda-de-memoria>>. [Consultado em 04/04/2015].

Salway, J. (2004). *Metabolismo passo a passo*. 3ª edição, São Paulo, Artmed.

Santos, R. D. (2006). Farmacologia da niacina ou ácido nicotínico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 85 (5).

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Em linha]. Disponível em <<http://publicacoes.cardiol.br/abc/1996/6702/67020009.pdf>>. [Consultado em 13/03/2015].

Schulz, I. (2006). Tratamento das dislipidemias como e quando indicar a combinação de medicamentos hipolipemiantes. *Arquivos Brasileiros Endocrinologia e Metabologia*. 50, (2).

Shepherd, J. *et al.*, (1995). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7566020>>. [Consultado em 15/04/2015].

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

Shepherd, J. (2001). – The role of the exogeneous pathway in hypercholesterolaemia, *European Heart Supplements*, (3) supl E, pp. E2-E5.

Silva, A. F. *et al.* (2010). Uso das estatinas na doença de Alzheimer: uma revisão. *HURevista*. Universidade Federal de Juiz de Fora. 36 (3), pp. 239-244.

Sousa, J. C. (2006). Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas da Fisiopatologia à Clínica. Aspectos Fisiológicos. *Revista factores de risco*, (2), pp.48-53.

Sousa, J. C. (2011). Controvérsia nas Dislipidemias. Terapêutica intensiva com estatinas. *Revista factores de risco*, (20), pp. 34-42.

SPA – Sociedade Portuguesa de Aterosclerose. Recomendações portuguesas para a prevenção primária e secundária da aterosclerose. [Em linha]. Disponível em <http://www.spaterosclerose.org/img_upload/SPA_Consensus.pdf>. [Consultado em 21/03/2015].

SPC – Sociedade Portuguesa de Cardiologia. [Em linha]. Disponível em <<http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/dislipidemia>>. [Consultado em 24/02/2015].

SPC – Sociedade Portuguesa de Cardiologia. [Em linha]. Disponível em <http://www.spc.pt/DL/Publico/Folheto_Colesterol_1.pdf>. [Consultado em 14/03/2015].

SPC- Sociedade Portuguesa de Cardiologia. [Em linha]. Disponível em <<http://www.spc.pt/spc/Microsites/Passaporte/kit/passaporte/colesterol/valores.aspx>>. [Consultado em 02/05/2015].

Vaughan, T. B. *et al.*, (2005). Statin Neuropathy Masquerading as Diabetic Autoimmune Polyneuropathy. *DIABETES CARE*, 28,(8), p. 2082.

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

WHO-World Health Organization (2008). *Types of cardiovascular disease*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs317/en/index.html>>. [Consultado em 30/11/2014].

WHO Drug Information, (2005). World Health Organization, 19, (2), p.115.

Xavier, H.T. *et al.* (2013). V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 101 (4- supl 1) São Paulo.