

Lara Filipa Ferreira de Freitas

Avaliação do consumo de estatinas em Portugal entre 2000 e 2009

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Lara Filipa Ferreira de Freitas

Avaliação do consumo de estatinas em Portugal entre 2000 e 2009

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Lara Filipa Ferreira de Freitas

Avaliação do consumo de estatinas em Portugal entre 2000 e 2009

Trabalho original realizado por:

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

Orientador:

Professora Doutora Márcia Carvalho

Resumo

As dislipidemias, juntamente com o tabagismo e a hipertensão arterial, são um dos mais importantes factores de risco de doença cardiovascular. Esta é a principal causa de morte nos países industrializados e em Portugal. Neste contexto, é de grande interesse estudar um grupo de fármacos – os antidislipidémicos – com efeito benéfico na prevenção/redução desta morbi-mortalidade.

As estatinas, também conhecidas como inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A reductase (HMG-CoA reductase), são actualmente os fármacos mais usados na terapêutica medicamentosa das hiperlipidemias na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular. Estes fármacos têm uma elevada eficácia, são considerados bastante seguros e potencialmente benéficos para a prevenção da aterosclerose e suas complicações. Levam sobretudo à diminuição do LDL-colesterol (LDL-c) e, secundariamente, à redução dos triglicéridos (TG) e aumento do HDL-colesterol (HDL-c). Actualmente estão disponíveis no mercado português a lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e, muito recentemente, a pitavastatina.

Neste trabalho é feita uma revisão sobre as características farmacológicas das estatinas, no que diz respeito ao seu mecanismo de acção, farmacocinética, eficácia clínica, toxicidade, interacções medicamentosas, bem como as novas perspectivas terapêuticas. Outro objectivo deste trabalho foi o de avaliar a evolução do consumo de fármacos antidislipidémicos, especialmente de estatinas, em Portugal Continental no período de 2000 a 2009.

Abstract

Lipid disorders, along with smoking and hypertension are one of the most important risk factors for cardiovascular disease. This is the main cause of death in industrialized countries and in Portugal. In this context, is of great interest to study a group of drugs - lipid-lowering agents – with beneficial effect in the prevention/reduction of morbidity and mortality.

Statins, also known as hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) inhibitors are currently the most widely used drug in drug therapy of hyperlipidemia in primary and secondary prevention. They have a high efficiency, are considered quite safe and potentially beneficial for the prevention of atherosclerosis and its complications. Statins are prescribed mainly to the decrease LDL-cholesterol (LDL-c) and, secondarily, to reduce triglycerides (TG), increase HDL-cholesterol (HDL-c). Currently available in the Portuguese market includes lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin and pitavastatin.

This paper aims to review the pharmacological properties of statins, with regard to its mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy, toxicity, drug interactions, as well as new therapeutic perspectives. Another objective of this study was to evaluate the evolution in the consumption of lipid-lowering drugs, especially statins, in Portugal between 2000 and 2009.

Agradecimentos

À Professora Doutora Márcia Carvalho pela disponibilidade e orientação na realização da minha monografia, pela paciência e dedicação sempre constantes.

Aos meus pais, porque sem eles não seria possível a concretização deste curso e por me ajudarem em todas as etapas da minha vida.

Aos meus padrinhos pelo apoio incondicional e por acreditarem em mim.

Aos meus amigos pelo incentivo, companheirismo, dedicação e acima de tudo presença constante nesta experiência.

E a todos que colaboraram, de alguma forma, para que este desafio pudesse ser conquistado.

Índice Geral

Resumo	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos	iii
Índice de Figuras	vi
Índice de Tabelas	vii
Índice de Gráficos.....	viii
Lista de Abreviaturas.....	ix
I. INTRODUÇÃO	1
II. DISLIPIDEMIAS	3
2.1. Lípidos e lipoproteínas	3
2.2. Tipos de dislipidemias	7
2.3. Dislipidemias e doença cardiovascular.....	8
2.4. Fármacos antidislipidémicos	11
2.4.2. Fibratos	12
2.4.3. Inibidores selectivos da absorção de colesterol.....	13
2.4.4. Outros	14
2.4.4.1. Ácido nicotínico	14
2.4.4.2. Resinas sequestradoras de ácidos biliares	16
2.4.4.3. Ésteres etílicos 90 do ácido ómega 3.....	17
2.4.4.4. Associação de multivitaminas, ácido linoleico e lecitina.....	17
2.4.4.5. Associações medicamentosas	18
III. ESTATINAS	20
3.1. Aspectos históricos	20
3.2. Mecanismo de acção farmacológica.....	23
3.3. Farmacocinética.....	25

3.4. Uso terapêutico	28
3.4.1. Efeito hipolipemiante	28
3.4.2. Efeitos pleiotrópicos	30
3.5. Efeitos adversos	35
3.6. Interações medicamentosas.....	36
IV. EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE ESTATINAS EM PORTUGAL.....	41
4.1. Enquadramento e objectivo do estudo.....	41
4.2. Metodologia.....	41
4.2.1. Dados	41
4.2.2. Critérios de avaliação	41
4.3. Resultados.....	42
4.3.1. Evolução anual do consumo total de fármacos antilipidémicos	42
4.3.2. Evolução anual do consumo de estatinas por substância activa	43
4.3.3. Evolução anual do consumo de estatinas por região de saúde	45
V. DISCUSSÃO	47
VI. CONCLUSÃO	51
VII. BIBLIOGRAFIA	53
VIII. ANEXOS	60

Índice de Figuras

Figura 1. Estrutura de uma lipoproteína (adaptado de Rensen et al., 2001).....	3
Figura 2. Resumo das principais vias envolvidas no metabolismo das lipoproteínas (adaptado Rensen et al., 2001).....	6
Figura 3. Deposição de gordura e bloqueio da artéria coronária (adaptado de http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/9377.htm).....	9
Figura 4. Estrutura química das estatinas (adaptado de Campo e Carvalho, 2007 e Schachter, 2004).....	22
Figura 5. Semelhança estrutural entre a mevastatina e o substrato HMG-CoA (adaptado de Endo, 2010).....	24
Figura 6. Mecanismo de acção das estatinas (adaptado de Schachter, 2004).	25
Figura 7. Diagrama da biossíntese de colesterol com conseqüente isoprenilação das proteínas Rho e Ras (adaptado de Sadowitz et al., 2010).....	32

Índice de Tabelas

Tabela 1. Características das principais lipoproteínas.....	4
Tabela 2. Classificação das dislipidemias segundo Fredrickson.....	7
Tabela 3. Causas comuns de hiperlipidemias secundárias	8
Tabela 4. Fármacos antidislipidémicos e respectivos efeitos no perfil lipídico	11
Tabela 5. Farmacocinética das estatinas (baseada numa dose oral de 40 mg)	27
Tabela 6. Comparação da eficácia de diferentes estatinas e os respectivos efeitos no perfil lipídico	30
Tabela 7. Principais interações com fármacos que apresentam a via de biotransformação do CYP3A4 e 2C9	37
Tabela 8. Interações estatinas/medicamentos que podem levar a rabdomiólise.....	40

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Evolução do consumo de fármacos antilipidémicos em Portugal Continental entre 2000 e 2009.....	42
Gráfico 2: Evolução do consumo de estatinas em Portugal Continental entre 2000 e 2009	43
Gráfico 3: Evolução do consumo total de estatinas por região de saúde de Portugal Continental entre 2000 e 2009.....	45

Lista de Abreviaturas

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
CIMI	Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde
CK	Creatinina cinase
CYP	Citocromo P450
DC	Doenças cardiovasculares
DCI	Denominação Comum Internacional
DCV	Doença cerebrovascular
DIC	Doença isquémica coronária
eNOS	Enzima óxido nítrico sintetase
EPCs	Células endoteliais progenitoras circulantes
ESC-HF Pilot	<i>EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPP	Farnesil-pirofosfato
GGPP	Geranylgeranyl-pirofosfato
HDL	Lipoproteínas de alta densidade ou <i>high density lipoprotein</i>
HDL-c	HDL-colesterol
HHS	<i>Helsinki Heart Study</i>
HMG-CoA	Hidroximetilglutaril-coenzima A
IDL	Lipoproteínas de densidade intermédia ou <i>intermediate density lipoprotein</i>
JUPITER	<i>Justification for the Use of Statin in Primary Prevention</i>
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade ou <i>low density lipoprotein</i>
LDL-c	LDL-colesterol
LPL	Lipoproteína lipase
NO	Óxido nítrico
OCDE	Organização de Cooperação e Desenvolvimento Económico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPAR- α	Proliferadores peroxissomais
SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
SNS	Serviço Nacional de Saúde

SPC	Sociedade Portuguesa de Cardiologia
TG	Triglicéridos
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade ou <i>very low density lipoprotein</i>
VSMC	Células musculares lisas vasculares

I. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DC) são a principal causa de mortalidade em Portugal. Segundo o Instituto Nacional de Estatística, as DC foram responsáveis por 38,4% das mortes ocorridas em Portugal em 2002 e 31,9% em 2009 (Carrilho e Patrício, 2010). Apesar do número de óbitos por DC ter diminuído, os valores continuam elevados, daí ser extremamente importante adoptar medidas de prevenção e identificar as causas. Além disso são importantes causas de morbilidade, invalidez e anos potenciais de vida na população portuguesa (Carrilho e Patrício, 2010; Fiuza, 2008).

Diversos estudos epidemiológicos envolvendo doentes dislipidémicos evidenciaram uma relação directa entre o risco de desenvolvimento de doença isquémica coronária (DIC) e lesões ateroscleróticas, devido aos altos níveis de lípidos sanguíneos, geralmente na forma de lipoproteínas (Bellosta *et al.*, 2000; Sadowitz *et al.*, 2010; Sharma *et al.*, 2009, Singh e Deedwania, 2009). A elevação dos níveis plasmáticos de colesterol LDL (LDL-c), a redução dos níveis de colesterol HDL (HDL-c) e também o aumento de triglicéridos (TG) são factores de risco para eventos cardiovasculares (Sharma *et al.*, 2009; Singh e Deedwania, 2009). Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), a hipercolesterolemia seria, em 2002, responsável por 56% da DIC e por 18% da doença cerebrovascular (DCV), bem como por 7,9% da mortalidade mundial (WHO, 2002). Uma revisão sistemática da literatura sobre a incidência e a prevalência da hipercolesterolemia em Portugal permitiu concluir que a hipercolesterolemia é um problema prevalente entre a população portuguesa (Costa *et al.*, 2003).

As dislipidemias, também conhecidas por hiperlipidemias ou hiperlipoproteinemias, são doenças resultantes de perturbações a nível do metabolismo lipídico (Wannmacher e Costa, 2004). No tratamento das dislipidemias, inicialmente aplica-se uma terapia não farmacológica em que é necessária a adopção de estilos de vida saudáveis para diminuir os factores de risco em doentes de elevado risco e com valores de colesterol total e LDL-c elevados. Caso as medidas não farmacológicas não sejam suficientes e os valores se mantenham elevados torna-se imperativo o recurso a fármacos antidislipidémicos (Colaço e Barros, 2007). Destes, as estatinas são os agentes

hipolipimiantes mais eficazes e melhor tolerados para reduzir o LDL-c, sendo por essa razão consideradas como fármacos de primeira linha na maior parte dos casos. Estes efeitos são resultantes da actividade inibidora das estatinas sobre a enzima hidroximetilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), enzima limitante da biossíntese do colesterol (Campo e Carvalho, 2007).

Estudos recentes sugerem que as estatinas podem promover efeitos independentes da redução dos níveis de lípidos, denominados de efeitos pleiotrópicos, que incluem a melhoria da função endotelial, a inibição da agregação plaquetária, a diminuição da proliferação e migração das células musculares lisas vasculares, a diminuição da inflamação vascular e a estabilização da placa aterosclerótica. Muitos destes efeitos pleiotrópicos são mediados pela inibição de isoprenóides, os quais servem como ligantes lipídicos para moléculas envolvidas em processos de sinalização celular (Sadowitz *et al.*, 2010).

Atendendo que as estatinas causaram uma revolução na prevenção e no tratamento da hipercolesterolemia, sendo actualmente os fármacos mais prescritos para o tratamento desta doença, o presente trabalho pretende avaliar a evolução temporal do consumo de fármacos antilipidémicos, sobretudo de estatinas, em Portugal no período de 2000 a 2009.

II. DISLIPIDEMIAS

2.1. Lípidos e lipoproteínas

As duas principais gorduras presentes no sangue são o colesterol e os TG, notáveis reservatórios energéticos mas difíceis de transportar na corrente sanguínea devido à sua insolubilidade em água (Galton *et al.*, 2005). Assim, para serem transportados ligam-se a partículas de elevado peso molecular que existem no plasma, as lipoproteínas (Guimarães *et al.*, 2006).

As lipoproteínas plasmáticas são partículas esféricas macromoleculares que contêm no seu interior lípidos hidrofóbicos (TG e ésteres de colesterol) e, no exterior, uma monocamada de lípidos anfipáticos (fosfolípidos e colesterol) associados a proteínas específicas denominadas apoproteínas (ou apolipoproteína ou apo) (Galton *et al.*, 2005; Rensen *et al.*, 2001). As apo são a porção proteica das lipoproteínas e participam no metabolismo dos lípidos contidos nas lipoproteínas e desempenham um papel na relação estrutural e funcional entre as lipoproteínas (German *et al.*, 2006; Marques da Silva, 2002). Existem cinco grupos de apoproteínas, denominados A a E, mas esta é uma área que se encontra em investigação e têm sido descobertos novos tipos de apoproteínas (Gaw *et al.*, 2004). A estrutura das lipoproteínas é apresentada na Figura 1.

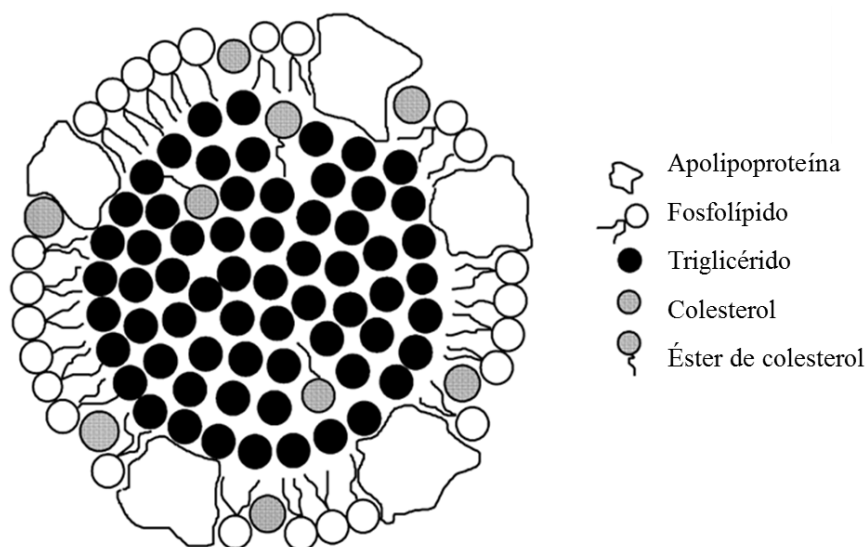


Figura 1. Estrutura de uma lipoproteína (adaptado de Rensen *et al.*, 2001).

As lipoproteínas podem ser classificadas de acordo com a sua densidade em cinco classes distintas (Belo *et al.*, 2009; Gaw, 2004; German *et al.*, 2001; Rensen *et al.*, 2001). Por ordem crescente de densidade, que é inversamente proporcional ao diâmetro das lipoproteínas, temos:

- os quilomicra;
- as lipoproteínas de muito baixa densidade (*very low density lipoprotein*, VLDL);
- as lipoproteínas de densidade intermédia (*intermediate density lipoprotein*, IDL)
- as lipoproteínas de baixa densidade (*low density lipoprotein*, LDL);
- e as lipoproteínas de alta densidade (*high density lipoprotein*, HDL).

Na tabela seguinte apresentam-se as características das principais lipoproteínas.

Tabela 1. Características das principais lipoproteínas (adaptado de Belo *et al.*, 2009; Goodman e Gilman, 2005; Rensen *et al.*, 2001)

Lipoproteína	Densidade (g/mL)	Diâmetro (nm)	Local de síntese	Apolipoproteínas
Quilomicra	<0,96	75-1200	Intestino	A-I,II, IV B-48 C-I,II,III E
VLDL	0,96-1,006	30-80	Fígado	B-100 C-I, II, III E
IDL	1,006-1,019	25-35	Catabolismo das VLDL	Semelhante às VLDL
LDL	1,019-1,063	19-25	Catabolismo das ILDL	B-100
HDL	1,063-1,210	5-12	Fígado, intestino	A-I, II, IV C-I,II, III D E

Os quilomicra são responsáveis pelo transporte de lípidos da dieta para a circulação sanguínea e a sua formação aumenta com a quantidade de TG absorvidos. As VLDL plasmáticas transportam os TG do fígado para os tecidos extra-hepáticos. As LDL são responsáveis pelo transporte de colesterol do fígado para outros tecidos e, por fim, as

HDL transportam o colesterol dos tecidos periféricos e outras lipoproteínas para o fígado (Rensen *et al.*, 2001).

As diferentes classes de lipoproteínas possuem composições diferentes que estão relacionadas com a sua densidade. Assim, a densidade da lipoproteína é tanto maior quanto maior for a percentagem de proteínas e menor a percentagem de lípidos (particularmente de triglicéridos). As apoproteínas participam no metabolismo dos lípidos contidos nas lipoproteínas; algumas podem ser ligandos de receptores membranares celulares, como a apo E e a apo B-100, e outras podem regular a actividade de enzimas, como a apo C-II e a apo C-III, que estão envolvidas, respectivamente, na activação e inibição da lipoproteína lipase (LPL), e a apo A-I, que está envolvida na activação da lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) (Belo *et al.*, 2009).

Para posteriormente se poder compreender a terapêutica mais apropriada e a acção dos fármacos é fundamental entender o metabolismo das lipoproteínas que está representado na Figura 2. O metabolismo lipoproteico ocorre sobretudo através de dois mecanismos, a nível endógeno e a nível exógeno, dependendo se transportam lípidos de origem dietética ou hepática.

Na via exógena, as gorduras de origem alimentar são absorvidas no intestino e transportadas pelas lipoproteínas circulantes. Nas células epiteliais do intestino, os triglicéridos formam os quilomicra que entram na circulação. Após entrarem na circulação, já nos capilares do tecido adiposo e muscular, activam a lipoproteína lipase (LPL) e os triglicéridos dos quilomicra são hidrolisados em ácidos gordos livres e depois depositados nos tecidos periféricos. Pela acção da LPL formam-se quilomicra remanescentes, mais pobres em triglicéridos e ricos em colesterol, que são posteriormente captados pelos hepatócitos por endocitose e degradados nos lisossomas (Guimarães *et al.*, 2006; Rensen *et al.*, 2001; Marques da Silva, 2002).

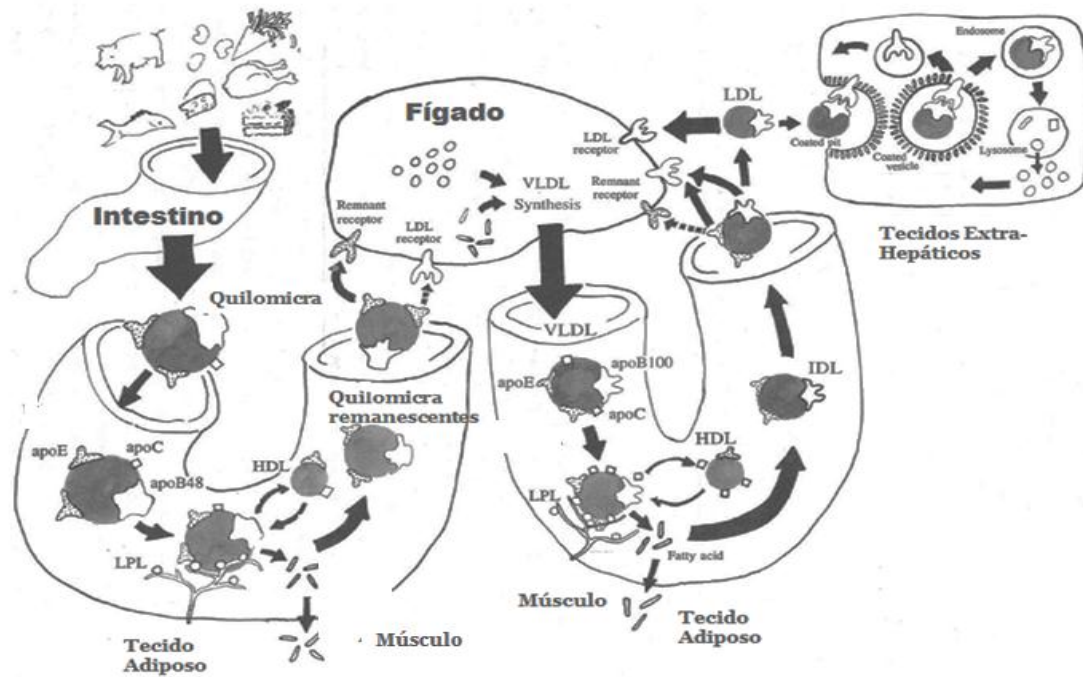


Figura 2. Resumo das principais vias envolvidas no metabolismo das lipoproteínas (adaptado Rensen *et al.*, 2001)

Na via endógena, quando as VLDL sintetizadas no fígado a partir dos triglicéridos entram na circulação libertam os triglicéridos junto do epitélio capilar, por mecanismo semelhante ao dos quilomicra, sendo hidrolisadas pela LPL e convertidas em partículas cada vez mais pequenas e ricas em colesterol, as VLDL remanescentes ou IDL, que posteriormente são depuradas pelo fígado ou convertidas em LDL (Guimarães *et al.*, 2006). Assim, as VLDL são precursoras das IDL e estas das LDL. As LDL são a fonte de colesterol de células parenquimatosas extra-hepáticas. Por intermédio de receptores de LDL existentes nas células extra-hepáticas, as LDL são metabolizadas pelos lisossomas e o colesterol libertado é utilizado na síntese das membranas celulares e das hormonas esteróides. O fígado utiliza o colesterol das LDL para a produção dos ácidos biliares. Aproximadamente 30% da LDL é degradada em tecidos extra-hepáticos, enquanto os restantes 70% são degradados no fígado (Guimarães *et al.*, 2006; Rensen *et al.*, 2001; Marques da Silva, 2002).

É relevante considerar ainda o transporte reverso do colesterol realizado pelas HDL. As HDL sintetizadas e secretadas pelo fígado recebem o excesso de colesterol dos tecidos periféricos e transportam-no para o fígado para excreção (Goodman e Gilman, 2005).

2.2. Tipos de dislipidemias

As dislipidemias, também conhecidas por hiperlipidemias ou hiperlipoproteínemias, são doenças resultantes de perturbações a nível do metabolismo lipídico que leva a uma alteração na concentração das lipoproteínas plasmáticas (Guimarães *et al.*, 2006).

Os vários tipos de dislipidemias podem ser classificados de acordo com a classificação fenotípica das hiperlipoproteínemias elaborada, em 1967, por Fredrickson baseada nos padrões de elevação dos lípidos e lipoproteínas. Em 1970 foi revista por uma comissão da OMS e hoje continua a constituir um alvo de referência (Galton *et al.*, 2005).

Nesta classificação estão enunciados os principais distúrbios do transporte lipídico, com base na lipoproteína que se encontra acumulada. As dislipidemias podem ser classificadas do tipo I ao V como apresentado na tabela 2, sendo os tipos IIa, IIb e IV os mais comuns, enquanto o tipo III tem uma frequência intermédia (1: 5000 indivíduos) e os tipos I e V são raros (Galton *et al.*, 2005; McCrindle, 2003).

Tabela 2. Classificação das dislipidemias segundo Fredrickson (adaptado de Galton *et al.*, 2005).

Tipo (fenótipo)	Lipoproteína acumulada	Lípido acumulado
I	Quilomicra	Triglicéridos (e colesterol)
IIa	LDL (β)	Colesterol
IIb	LDL (β) e VLDL (pre- β)	Colesterol e Triglicéridos
III	IDL	Colesterol e Triglicéridos
IV	VLDL (pre- β)	Triglicéridos (e colesterol)
V	VLDL (pre- β) e Quilomicra	Triglicéridos (e colesterol)

As dislipidemias podem ser classificadas pelas concentrações lipídicas: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou hiperlipidemia mista.

Uma outra classificação mais prática é a classificação de acordo com a etiologia, pois elucidada a origem e o tratamento das prováveis causas. As dislipidemias são categorizadas em primárias ou genéticas ou então em secundárias ou adquiridas (Galton *et al.*, 2005).

As primárias são consequência de causas genéticas (também chamadas hiperlipoproteinemias monogénicas) ou da associação de factores genéticos e ambientais (também designadas poligénicas). As hiperlipoproteinemias primárias podem ser subdivididas em hipertrigliceridémia familiar, hiperlipidemias combinada familiar, dislipoproteinemia β , hipercolesterolémia familiar e hipolipoproteinemia α (Melo e Silva *et al.*, 2007; Guimarães *et al.*, 2006; Jellinger *et al.*, 2000).

As dislipidemias secundárias como são adquiridas podem ser provocadas por diversos factores, entre os quais doença (obesidade, hipotiroidismo, diabetes mellitus, insuficiência renal crónica, doença hepática obstrutiva ou doença de Crushing), consumo excessivo de álcool ou efeito de fármacos (contraceptivos orais, diuréticos) (Guimarães *et al.*, 2006). As alterações lipídicas principais são apresentadas na tabela seguinte.

Tabela 3. Causas comuns de hiperlipidemias secundárias (adaptado de Jellinger *et al.*, 2000).

Causa primária	Alteração predominante
Obesidade	Triglicéridos ↑; Colesterol N ou ligeiramente ↑; HDL ↓
Diabetes mellitus	Triglicéridos ↑↑; Colesterol N ou ligeiramente ↑; HDL ↓
Insuficiência renal crónica	Triglicéridos ↑; Colesterol N ou ligeiramente ↑; HDL ↓
Excesso de álcool	Triglicéridos ↑; HDL ↑
Hipotiroidismo	Triglicéridos N ou ligeiramente ↑; Colesterol ↑
Síndrome nefrótico	Triglicéridos ↑↑; Colesterol ↑↑; HDL ↓

2.3. Dislipidemias e doença cardiovascular

As dislipidemias, nomeadamente a elevação dos níveis plasmáticos do LDL-c, a redução dos níveis de HDL-c, bem como o aumento dos TG, são factores de risco para a ocorrência de doença cardíaca coronária. A determinação do colesterol total e do perfil lipídico em jejum dá-nos informação sobre o risco de DC (Jellinger *et al.*, 2000; Melo e Silva *et al.*, 2007; Sposito *et al.*, 2007).

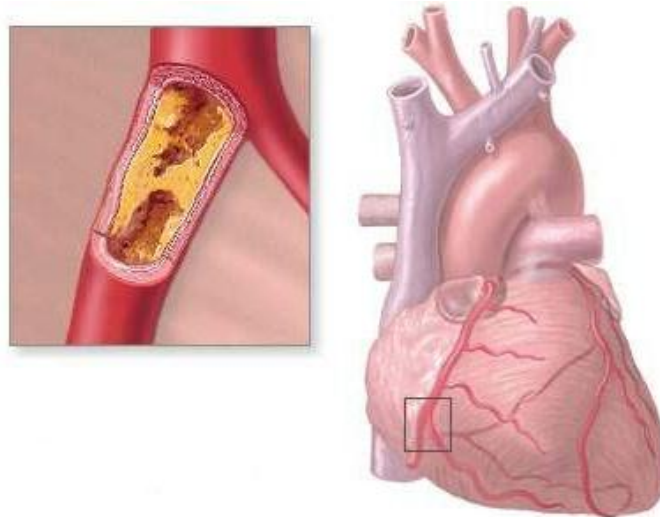


Figura 3. Deposição de gordura e bloqueio da artéria coronária (adaptado de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/9377.htm>)

Tal como referido anteriormente, as DC representam a principal causa de morte a nível mundial e são também uma importante causa de morbilidade. Este é um importante problema de saúde pública em que a incidência das DC tem vindo a aumentar (Fiuza *et al.*, 2008). O relatório da OMS revela que a principal causa de morte em 2008 foi a doença isquémica coronária (DIC) com 12,2% de mortes e prevê que em 2030 o número de mortes aumente para 14,4%. Em segundo lugar encontram-se as doenças vasculares cerebrais (DVC) com 9,7% de mortes, e estima-se que em 2030 o valor atinja os 12,7% (WHO, 2008).

Diversos estudos epidemiológicos, nomeadamente o *Framingham Heart Study*, *Stockholm Prospective Study*, *Oslo Heart Study*, *Multiple Risk Factor Intervention Trial* e *Prospective Cardiovascular Münster* (PROCAM) demonstraram uma relação directa entre os altos níveis de lípidos sanguíneos e o aparecimento de novos casos de doença coronária, sobretudo aterosclerose (Galton *et al.*, 2005).

Actualmente existe vasta evidência científica que aponta que a redução do colesterol plasmático (em particular do LDL-c) pode prevenir, estacionar ou mesmo fazer regredir a doença aterosclerótica, sendo um factor importante na prevenção primária e secundária de DC (Teixeira *et al.*, 2007). Entende-se por prevenção primária a prevenção do primeiro acidente cardiovascular e por prevenção secundária a prevenção

dos acidentes subsequentes. Considera-se que num adulto os níveis plasmáticos de colesterol se encontram elevados quando o valor é igual ou superior a 240 mg/dL, sendo que os valores ideais deverão ser inferiores a 200 ou 220 mg/dL. Se tiver outro factor de risco associado, como tabagismo ou hipertensão arterial, o risco de desenvolver DC é muito superior. Com base neste conhecimento, vários países implementaram estratégias baseadas na prevenção primária e secundária para reduzir a incidência de eventos cardiovasculares e estabeleceram normas de orientação clínica para a detecção e tratamento de dislipidemias (Anexo I) (Teixeira *et al.*, 2007).

A Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) recomenda a quantificação dos níveis séricos de colesterol total, HDL-c, LDL-c e TG para a definição do perfil lipídico dos pacientes. A SPC, em conjunto com a *4th Joint European Societies Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*, aconselha como objectivo terapêutico, na generalidade, valores de colesterol total inferiores a 190 mg/dL (\approx 5 mmol/L) e de LDL-c inferiores a 115 mg/dL (\approx 3 mmol/L). No grupo da população de alto risco, que possuam patologias como diabetes tipo 2 e DC estabelecida, os valores de colesterol total devem ser inferiores a 175 mg/dL (\approx 4,5 mmol/L), mas, se possível, inferiores a 155 mg/dL (\approx 4 mmol/L). Em relação aos valores de LDL-c devem ser inferiores a 100 mg/dL (\approx 2,5 mmol/L), mas se possível inferiores a 80 mg/dL (\approx 2 mmol/L) (Melo e Silva *et al.*, 2007).

O controlo dos factores de risco é uma arma potente para a redução das complicações fatais e não fatais associadas às doenças cardiovasculares. Entre os principais factores de risco citam-se a hiperlipidemia, tabagismo, hipertensão arterial, obesidade, sedentarismo, diabetes mellitus tipo 2, idade e história familiar de doença coronária (Schaefer, 2010).

As hipóteses para se modificar os factores de risco recomendam o uso de medidas não farmacológicas, tais como uma dieta equilibrada, o controlo do peso, interrupção de hábitos tabágicos e exercício físico regular. A redução do peso corporal e o exercício físico são medidas importantes uma vez que levam a uma melhor tolerância à glucose e à redução da tensão arterial. No entanto, estas não são suficientes na maioria dos casos e torna-se imprescindível o recurso a medidas farmacológicas (Goodman e Gilman,

2005). Estas medidas são fundamentais para se usufruir de uma boa qualidade de vida e reduzem de forma evidente a morbimortalidade, tanto em indivíduos pré-sintomáticos como em doentes (Guimarães *et al.*, 2006).

2.4. Fármacos antidislipidémicos

A introdução de terapêutica farmacológica deve ter por base a avaliação do risco cardiovascular global. É fundamental a terapia farmacológica particularmente em indivíduos com hipercolesterolemia familiar que possuem um elevado risco para DC em consequência dos níveis elevados de colesterol plasmático. Outro motivo para ter especial atenção a este tipo de dislipidemia é o facto de se encontrarem expostos a níveis elevados de colesterol desde a infância. Por isso, é igualmente relevante a terapêutica farmacológica em indivíduos jovens assintomáticos (Rato, 2010).

Em 1970, existiam apenas 3 classes de fármacos: as resinas sequestradoras de ácidos biliares (por exemplo, a colestiramina), os fibratos (por exemplo, o clofibrato) e os derivados do ácido nicotínico (por exemplo, a niacina). A descoberta dos inibidores da síntese do colesterol (estatinas) veio revolucionar a terapêutica medicamentosa das dislipidemias e actualmente são a classe de agentes mais prescrita na prática clínica (Galton *et al.*, 2005). Na tabela 4 são descritos os principais fármacos usados na terapêutica farmacológica das dislipidemias e os respectivos efeitos no perfil lipídico.

Tabela 4. Fármacos antidislipidémicos e respectivos efeitos no perfil lipídico (adaptado de Rato, 2010).

Fármacos	Colesterol total	LDL-c	HDL-c	TG
Estatinas	↓ 15-30%	↓ 18-55%	↑ 5-15%	↓ 7-30%
Ácido nicotínico	↓ 25%	↓ 5-25%	↑ 15-35%	↓ 20-50%
Fibratos	↓ 15%	↓ 5-20%	↑ 10-20%	↓ 10-50%
Resinas	↓ 20%	↓ 15-30%	↑ 3-5%	= ou ↑
Ezetimiba*	--	↓ 18%	↑ 1%	↓ 8%
Ezetimiba**	--	↓ 21%	↑ 3%	↓ 11%

Ezetimiba* - Em monoterapia

Ezetimiba** - Efeitos médios adicionais quando co-administrado com uma estatina comparativamente aos obtidos com a estatina em monoterapia

2.4.1. Estatinas

As estatinas, também conhecidas como inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), são actualmente o grupo de fármacos mais usado na terapêutica medicamentosa das dislipidemias. Desde que foram aprovadas para uso no tratamento da hipercolesterolemia pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1987, diversos estudos clínicos vêm demonstrando que estes medicamentos são capazes de reduzir eventos cardiovasculares, quer na prevenção primária quer na prevenção secundária da doença arterial coronariana (Sadowitz *et al.*, 2010). Estes fármacos actuam por inibição competitiva da HMG-CoA redutase, enzima limitante da síntese do colesterol, condicionando uma redução do LDL-c e VLDL.

Dada a sua relevância, as estatinas serão estudadas de forma detalhada no capítulo seguinte.

2.4.2. Fibratos

Em 1962, Thorp e Waring descobriram que o clorofenoxi isobutirato de etilo reduz os níveis de lípidos em ratos e, posteriormente, em 1967, os EUA aprovaram o uso de um novo fármaco, o clofibrato, como hipolipidémico (Goodman e Gilman, 2005). O clofibrato e outros fármacos que surgiram posteriormente estão relacionados quimicamente ao ácido fíbrico, sendo por isso também são denominados de derivados do ácido fíbrico (Steiner, 2005).

A partir do clofibrato surgiram outros fármacos derivados tais como o benzafibrato, fenofibrato, ciprofibrato, gemfibrozil e etofibrato que se tornaram essenciais a nível clínico (Galton *et al.*, 2005; Steiner, 2005). Os derivados do clofibrato diferem do clofibrato no facto de possuírem maior potência e menor incidência de efeitos adversos, sobretudo de litogenicidade (Guimarães *et al.*, 2006).

Vários estudos demonstraram os benefícios cardiovasculares da terapia com fibratos. O *Helsinki Heart Study* (HHS) mostrou uma redução de 71% de doença coronária em

pacientes que tomam o gemfibrozil quando comparados aos pacientes que receberam placebo (Sharma *et al.*, 2009).

Os fibratos estão indicados sobretudo no tratamento de hipertrigliceridémias e no controlo das dislipidemias mistas (Guimarães *et al.*, 2006; *Prontuário terapêutico*, 2011).

Os fibratos têm um mecanismo de acção complexo. Actuam por estimulação dos receptores α activados pelos proliferadores peroxissomais (PPAR- α), levando ao aumento da β -oxidação dos ácidos gordos no fígado e redução da produção de TG e das VLDL. Actuam também por aumentar a produção e acção da lipoproteína lipase (LPL) e redução da apoproteína CIII (Apo CIII), mecanismos esses que estimulam a lipólise dos TG das VLDL e dos quilomicra (Steiner, 2005).

A administração prolongada de fibratos reduz de forma acentuada os TG (20-40%), diminui ligeiramente o LDL-c (10-25%) e aumenta o HDL-c (10-25%) (Fiegenbaum e Hutz, 2006; Guimarães *et al.*, 2006).

Apesar de serem compostos habitualmente bem tolerados apresentam efeitos adversos, designadamente dores abdominais, náuseas, vómitos, mialgias, exantema, alterações da função hepática e dos parâmetros hematológicos (*Prontuário Terapêutico*, 2011). Em associação com estatinas, aumentam o risco de miopatia e de rabdomiólise (Xavier, 2005; Guimarães *et al.*, 2006).

2.4.3. Inibidores selectivos da absorção de colesterol

O fármaco ezetimiba é o mais utilizado e o primeiro a surgir na classe de fármacos denominada de inibidores selectivos da absorção de colesterol. Foi aprovado pela FDA em Outubro de 2002 e é usado em monoterapia ou combinado com outros grupos de fármacos usados em dislipidemias (Jeu e Cheng, 2003).

São fármacos inibidores selectivos da absorção intestinal de colesterol, quer seja de origem biliar, quer tenha proveniência na dieta, aparentemente sem interferirem com a

absorção dos ácidos gordos nem das vitaminas lipossolúveis. Este mecanismo mantém o colesterol no lúmen intestinal para excreção e leva ao decréscimo hepático de colesterol e à diminuição dos níveis plasmáticos de LDL-c (Slim e Thomson, 2008; Guimarães *et al.*, 2006; Davis, 2004).

Depois de absorvido por via oral, a ezetimiba sofre conjugação com o ácido glucurónico a nível da parede intestinal e origina um composto similar à ezetimiba e que, tal como esta, tem a função de inibir a absorção de colesterol. O efeito bloqueador da absorção de colesterol é aumentado pois a ezetimiba e o seu derivado (glucoronido) sofrem recirculação entero-hepática (Davis, 2004; Slim e Thomson, 2008).

A ezetimiba pode ser utilizada em monoterapia (eficácia limitada), ou preferencialmente em associação com uma estatina (Bissonnette *et al.*, 2006). Estudos farmacocinéticos revelaram que o metabolismo da ezetimiba não afecta a actividade das enzimas do citocromo P450 e não são conhecidas interações com outros medicamentos, tais como estatinas, fibratos, digoxina, varfarina e contraceptivos orais (Davis, 2004).

A segurança e tolerabilidade do ezetimiba foram avaliadas em estudos clínicos em mais de 4700 pacientes e controlados com placebo. Depois de obtidos os resultados, concluiu-se que a ezetimiba é geralmente bem tolerada. Os efeitos adversos mais comuns (observados em cerca de 10% dos pacientes) foram infecções respiratórias, cefaleias, artralgias, dores nas costas e infecções virais (Jeu e Cheng, 2003).

2.4.4. Outros

2.4.4.1. Ácido nicotínico

Um dos fármacos mais antigos para o tratamento das dislipidemias é o ácido nicotínico (vitamina B3), também denominado niacina ou ácido piridino-3-carboxílico (Goodman e Gilman, 2005). Foi em 1955 que Rudolf Altschul descobriu que o ácido nicotínico reduzia os níveis de colesterol plasmático em indivíduos com hipercolesterolemia e passou a ser o primeiro fármaco a ser utilizado em alterações lipídicas e na prevenção da morbimortalidade cardiovascular (Rato, 2010; Carlson, 2005). Este fármaco é o

único que tem a capacidade de reduzir significativamente a lipoproteína (a) (Backes *et al.*, 2005; Carlson, 2005).

O ácido nicotínico em doses farmacológicas aumenta os níveis de HDL-c (em cerca de 15 a 35%) e diminui os níveis de TG (em 20 a 50%) e os níveis de LDL-c (em 5 a 25%) (Santos, 2005).

O seu mecanismo de acção ainda não está bem estabelecido mas pensa-se que exista dois mecanismos envolvidos na redução dos níveis de TG. Um dos mecanismos descreve que o ácido nicotínico inibe a diacilglicerol aciltransferase, enzima limitante na síntese dos TG, e, como consequência, há diminuição da formação das VLDL e das LDL. Os níveis de HDL-c ficam aumentados, devido à diminuição da transferência do colesterol das HDL para as LDL e à diminuição do catabolismo da apo A1. O segundo mecanismo realizado pelo ácido nicotínico envolve a inibição da lipase do tecido adiposo e consequente libertação de ácidos gordos do tecido adiposo, o que limita a síntese de TG hepáticos devido à falta de substrato (Vaccari *et al.*, 2007).

Trata-se de um fármaco relativamente económico mas, em contrapartida, tem diversos efeitos adversos que limitam o seu uso na terapêutica de dislipidemias, particularmente o *flush* cutâneo (Santos, 2005; Galton *et al.*, 2005; Carlson, 2005). A vermelhidão da pele resulta da libertação de prostaglandinas, o que pode ser evitado pela administração prévia de aspirina. A tolerância ao *flush* cutâneo desenvolve-se rapidamente. Outra solução é o uso de preparações de libertação retardada de ácido nicotínico; o único inconveniente é o custo elevado e a sua inocuidade já foi posta em causa (Santos, 2005; Galton *et al.*, 2005). Outros efeitos adversos do ácido nicotínico são: anomalias da função hepática, hiperglicemia, hiperuricemia. O seu uso está contra-indicado em doentes com úlcera péptica, doenças hepáticas e artrite gotosa (Guimarães *et al.*, 2006).

Muitos doentes não toleram as doses elevadas de ácido nicotínico necessárias para controlar o LDL-c, necessitando de associação de estatinas, nomeadamente nos casos de dislipidemia mista com baixos níveis de HDL-c. Diversos estudos epidemiológicos, nomeadamente o *Familial Atherosclerosis Treatment Study* (FATS), *Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol* (ARBITER) e

HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS), demonstraram a vantagem da combinação destes fármacos na atenuação do desenvolvimento de aterosclerose e na redução de eventos coronários (Borges, 2005; Carlson, 2005).

2.4.4.2. Resinas sequestradoras de ácidos biliares

A colestiramina é um fármaco que em conjunto com o colestipol faz parte do grupo das resinas permutadoras de aniões, de grande peso molecular, insolúveis em água, sendo também designadas de sequestradoras ou quelantes de ácidos biliares. Estas resinas promovem a excreção dos ácidos biliares porque não são absorvidas no tubo digestivo e ligam-se aos ácidos biliares no lúmen intestinal, inibindo a sua circulação entero-hepática (Guimarães *et al.*, 2006). Ao diminuírem a reabsorção de ácidos biliares no intestino levam a um decréscimo das reservas de ácidos biliares a nível hepático e consequentemente um incremento da conversão de colesterol em ácidos biliares, aumento da síntese de colesterol e de VLDL (Rato, 2010).

A colestiramina é o fármaco mais usado neste grupo e está indicado em hipercolesterolémias. Os efeitos adversos mais frequentes incluem a sensação de desconforto abdominal, flatulência, dispepsia, náuseas, vômitos, obstipação, anorexia, exantema, deficiências nas vitaminas A, D e K e, sempre que se administram doses elevadas e em uso continuado, podem provocar acidose hiperclorémica (Prontuário Terapêutico, 2011). A nível bioquímico podem ocorrer efeitos adversos tais como o aumento dos TG, da fosfatase alcalina e das transaminases (Guimarães *et al.*, 2006).

As resinas sequestradoras de ácidos biliares têm a capacidade de reduzir os níveis de LDL-c entre 15 e 30% e são usadas sobretudo em associação com as estatinas em hipercolesterolémias graves (Dunbar e Rader, 2004). A terapêutica combinada pode reduzir o risco de doença coronária em cerca de 50% dos casos (Guimarães *et al.*, 2006).

2.4.4.3. Ésteres etílicos 90 do ácido ómega 3

Os ésteres etílicos 90 do ácido ómega 3 estão indicados no tratamento de hipertrigliceridemias, dislipidemias mistas e como tratamento adjuvante na prevenção secundária pós-enfarte do miocárdio. Também podem ser usados como substitutos dos fibratos, niacina ou estatinas em pacientes que sejam intolerantes. Os efeitos adversos mais frequentes são dispepsia, náuseas, dores abdominais, erupções cutâneas, tonturas e cefaleias (Prontuário Terapêutico, 2011).

O ácido ómega 3 faz parte do grupo dos ácidos gordos insaturados que diminuem a síntese hepática de VLDL, o que leva a uma redução dos TG. Têm igualmente benefícios cardiovasculares, desde reduzir a viscosidade do sangue a promover um relaxamento do endotélio e tem efeitos antiarrítmicos. A utilização de 1 grama por dia de cápsulas contendo ómega 3 pode reduzir os eventos cardiovasculares em cerca de 10% (Sposito *et al.*, 2007).

2.4.4.4. Associação de multivitaminas, ácido linoleico e lecitina

As dislipidemias podem estar associadas a carências vitamínicas. As vitaminas antioxidantes A, C e E podem de certa forma estar envolvidos na prevenção da aterosclerose por inibirem a oxidação das LDL, diminuindo a sua aterogenicidade e, conseqüentemente, o risco de doença arterial coronária. No entanto, os estudos são ainda insuficientes para comprovar a sua eficácia (Sposito, 2007; Boni *et al.*, 2010).

Esta formulação está indicada no tratamento de avitaminoses (A, E e B6) e pode ser indicado como adjuvante no tratamento de dislipidemias em associação com outros fármacos.

O medicamento comercializado com estes princípios activos é o Geriso®, e no índice terapêutico consta que tem efeitos adversos, apesar de ser muito bem tolerado. Como contém lecitina, se for administrado por via oral pode desencadear uma ligeira dilatação do volume abdominal, náuseas e diarreia. Já foram relatados casos de neuropatia sensorial periférica devido à presença da vitamina B6 (ou piridoxina), mas apenas

aquando da sua administração prolongada. As vitaminas A e E e o ácido linoleico também podem levar ao aparecimento de efeitos adversos a nível gastrointestinal. Sabe-se apenas que está contra-indicado em grávidas porque pode prejudicar o desenvolvimento fetal, caso seja administrado em altas doses no primeiro trimestre da gravidez. Se for administrado continuamente em doses elevadas pode provocar hipervitaminose A (Prontuário Terapêutico, 2011).

2.4.4.5. Associações medicamentosas

As associações medicamentosas são usadas principalmente quando um medicamento usado isoladamente não tem o efeito desejado (Backes *et al.*, 2005). Nos casos de hipercolesterolemia familiar grave pode recorrer-se à associação de resinas e ácido nicotínico ou de resinas e estatinas. Nas dislipidemias mistas (hipertrigliceridemias e hipercolesterolemia) poderá recorrer-se à associação de ácido nicotínico e estatinas (Guimarães *et al.*, 2006).

O uso combinado de uma estatina com a ezetimiba apresenta grande benefício, com redução substancial nos níveis de LDL-c e menos efeitos adversos (Bissonnette *et al.*, 2006).

A associação de estatinas com fibratos é utilizada quando há um elevado risco cardiovascular e em casos de dislipidemias mistas, colesterol e TG elevados. O uso desta associação tem outras vantagens, diminui os níveis de TG e aumenta os níveis de HDL-c. Neste tipo de associação é fundamental ter em atenção os efeitos adversos causados por interações de farmacocinética, nomeadamente miopatia e rabdomiólise. A taxa de risco de rabdomiólise é mais elevada quando as estatinas são associadas com o gemfibrozil, 10 a 15 vezes maior em relação ao benzafibrato ou fenofibrato. O uso de estatinas com fibratos está relacionado a um custo elevado e a complexidade, para além do risco elevado de hepatite e potencializa as interações com outros fármacos, principalmente os que são metabolizados pelo CYP2C8 (Corsini *et al.*, 2005; Xavier, 2005).

As estatinas também podem ser associadas a inibidores da absorção do colesterol, nomeadamente a ezetimiba. Segundo Bissonnette e colaboradores (2006) a terapia com esta associação é muito mais eficaz na redução do LDL-c do que em monoterapia com estatinas e melhora o perfil lipídico em pacientes com hiperlipidemias e portadores de diabetes e/ou síndrome metabólica. O estudo teve como resultados, a redução de LDL-c (em 30,05%), colesterol total (em 20,84%) e TG (em 10,16%). Numa população de 1141 pacientes, 32 relataram efeitos adversos, entre ao quais incluía diarreia, obstipação e tonturas. Utilizando uma dose de 10 mg por dia de ezetimiba associado às estatinas (em diversas dosagens), revelou-se seguro e bem tolerado (Bissonnette *et al.*, 2006).

Outros estudos que alcançaram resultados favoráveis, foi a associação das estatinas com a niacina, particularmente com a niacina de libertação intermediária. Esta revelou-se mais segura do que a associação das estatinas com fibratos e permite a elevação dos níveis de HDL-c e a redução dos níveis de LDL-c, TG e as LDL-c. O estudo *FATS* demonstrou que a associação de niacina com estatinas leva a uma redução de 80 a 90% na mortalidade e eventos cardiovasculares. O mesmo foi demonstrado no estudo *HATS* em que se associou a sinvastatina com a niacina, verificando-se diminuição em 90% de mortes, AVC e enfarte do miocárdio (Borges, 2005).

III. ESTATINAS

3.1. Aspectos históricos

Em 1971, o microbiologista Akira Endo, investigador de uma companhia farmacêutica japonesa, a Sankyo, após um estudo sobre o metabolismo fosfolipídico nos EUA, especulou que os fungos poderiam segregar inibidores da síntese de colesterol. Mais tarde, como intuito de encontrar antibióticos mais eficazes, teve como projecto analisar a actividade inibidora da biossíntese de colesterol, avaliando de forma regular a influência do caldo de cultura de 6000 extractos de fungos sobre a síntese de colesterol, utilizando como modelo membranas de fígado de rato que convertiam acetato radioactivo em colesterol. A partir da espécie *Penicillium citrinum*, um fungo que atinge a laranja japonesa, Endo identificou dois compostos, o ML-236A e ML-236B, e demonstrou que o composto ML-236B, posteriormente denominado de compactina ou mevastatina, em baixas concentrações inibia competitivamente a HMG-CoA redutase, enzima chave na síntese do colesterol endógeno (Endo, 2010; Stossel, 2008).

Estudos posteriores com a mevastatina conduzidos por Endo em colaboração com dois investigadores norte-americanos, Michael Brown e Joseph Goldstein, utilizando uma cultura de fibroblastos de pacientes com hipercolesterolemia familiar, demonstraram que a regulação da HMG-CoA redutase era parcialmente ou completamente perdida. O que aconteceu foi que a mevastatina inibiu fortemente a síntese de esteróis a partir da acetil-CoA, tal como esperado. Em 1976 publicaram a descoberta e a caracterização da primeira estatina, a mevastatina (Beppu, 2010; Endo, 2010). No entanto, estudos realizados com a mevastatina comprovaram que esta causava problemas intestinais em cães e toxicidade hepática em ratos.

Face aos resultados obtidos pela empresa Sankyo, outras empresas farmacêuticas iniciaram a busca por outra estatina. Uma das empresas mais interessadas foi a Merck, e em Julho de 1976, Roy Vagelos, presidente da *Merck Research Laboratories*, assina um acordo com Sankyo e obtém também amostras de mevastatina. Em 1979 isolaram uma estatina com estrutura química semelhante à mevastatina (grupo 6'-metílico adicional) a

partir do fungo *Aspergillus terreus* que foi denominada de mevinolina ou lovastatina (Beppu, 2010; Campo e Carvalho, 2007).

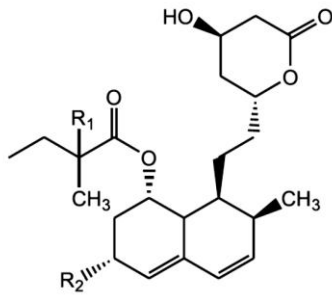
Finalmente em 1979, Endo continuando o seu trabalho sobre inibidores da redutase, descobriu outra estatina, a monacolina K, e confirmou que a monacolina K e a lovastatina eram o mesmo composto (Stossel, 2008). Os estudos em modelos animais e clínicos mostraram que esta estatina possuía propriedades iguais à anterior mas com menor toxicidade. Em 1987, a lovastatina foi aprovada para uso terapêutico pela FDA, constituindo assim a primeira estatina disponível no mercado (Endo, 2010; Campo e Carvalho, 2007).

A primeira geração de estatinas, que inclui a lovastatina, a pravastatina e a sinvastatina, é composta por metabolitos fúngicos com estrutura química semelhante (ver Figura 4). A segunda geração desses fármacos inclui a atorvastatina, a fluvastatina, a rosuvastatina e a cerivastatina, sendo todos compostos sintéticos. A lovastatina e a sinvastatina são pró-fármacos, ou seja, necessitam ser biotransformadas para serem convertidas em metabolitos activos (Beppu, 2010; Campo e Carvalho, 2007).

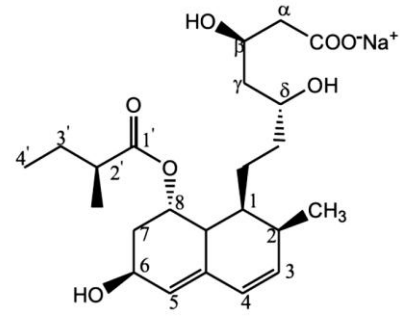
A estrutura das estatinas pode ser dividida em três partes: um análogo de HMG-CoA, um anel hidrofóbico que auxilia na ligação à enzima HMG-CoA redutase e cadeias laterais, sendo estas últimas responsáveis pela solubilidade e consequentemente pelas suas características farmacocinéticas (Schachter, 2004).

Em Agosto de 2001, a cerivastatina foi retirada do mercado devido à ocorrência de casos fatais de rabdomiólise em vários pacientes. Estes casos foram descritos quando se administrou doses excessivas de cerivastatina ou em doses normais de cerivastatina associadas a fibratos (Campo e Carvalho, 2007). Em Agosto de 2003 foi aprovada pela FDA a rosuvastatina, uma estatina que foi lançada para concorrer pelo mercado da atorvastatina. Outra estatina – a pitavastatina – foi recentemente aprovada pela FDA, em Agosto de 2010 (Infomed, 2011).

Estatinas naturais

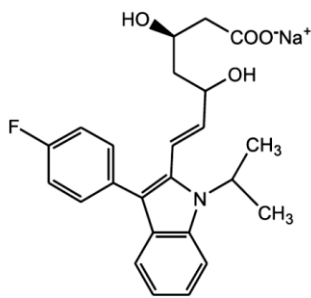


Mevastatina $R_1=R_2=H$
 Lovastatina $R_1=H; R_2=CH_3$
 Simvastatina $R_1=R_2=CH_3$

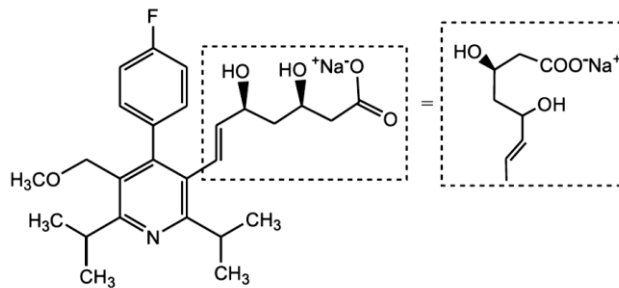


Pravastatina

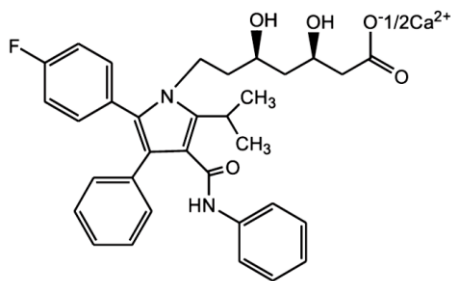
Estatinas sintéticas



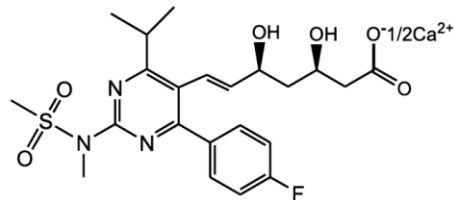
Fluvastatina



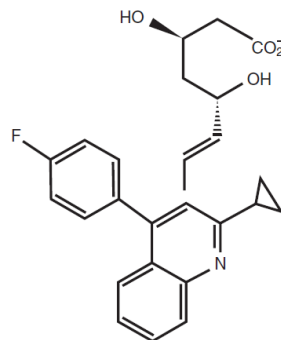
Cerivastatina (retirada do mercado em 2001)



Atorvastatina



Rosuvastatina



Pitavastatina

Figura 4. Estrutura química das estatinas (adaptado de Campo e Carvalho, 2007 e Schachter, 2004).

3.2. Mecanismo de acção farmacológica

O colesterol é um constituinte fundamental da membrana celular e um precursor essencial na síntese de hormonas esteróides, vitaminas e ácidos biliares. Apesar de ter um papel importante, o colesterol em quantidades excessivas no sangue torna-se um factor de risco relevante para a doença cardiovascular. Mais de dois terços do colesterol é produzido a nível hepático, sendo o restante ingerido na dieta. Assim, embora uma dieta pobre em gordura possa contribuir para a redução plasmática do colesterol, a inibição da produção hepática deste é o principal mecanismo para a sua redução. Por isso, é fundamental abordar o metabolismo lipoproteico do colesterol e todos os processos envolvidos, de forma a compreender o mecanismo de acção das estatinas (Campo e Carvalho, 2007).

A primeira etapa da síntese do colesterol é iniciada pela condensação de três moléculas de acetil-CoA que vão formar a hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA), sendo estas reacções catalisadas pelas enzimas tiolase e HMG-CoA sintase. Em seguida ocorre a redução de HMG-CoA em mevalonato, com consumo de duas moléculas de NADPH, sendo esta etapa catalisada pela HMG-CoA redutase. Esta é a reacção limitante na biossíntese de colesterol no organismo. Posteriormente, o mevalonato é fosforilado em diversas reacções sucessivas por acção de cinases e descarboxilado originando unidades isoprenóides, o isopentenil-pirofosfato. São consumidas seis moléculas de isopentenilpirofosfato para formarem o esqualeno. Na etapa final ocorre a oxidação e ciclização do esqualeno, através de reacções complexas que geram o lanosterol. A última etapa da via compreende vinte reacções onde o lanosterol é convertido em colesterol. Em suma, a síntese de colesterol é uma síntese redutiva, compreendendo mais de trinta reacções e um imenso uso de energia (Rosenthal e Glew, 2009).

As estatinas funcionam inibindo competitivamente e reversivelmente a enzima limitante na biossíntese do colesterol, a HMG-CoA redutase, através da ligação do seu análogo de HMG-CoA à parte activa da enzima (Figura 5). Este análogo, juntamente com o grupo hidrofóbico, bloqueia o acesso do substrato HMG a essa região catalítica, inibindo assim a conversão de HMG-CoA a ácido mevalónico (Figura 6). A forte ligação

existente entre as estatinas e HMG-CoA redutase deve-se à presença entre elas de grande número de ligações de Van der Waals.

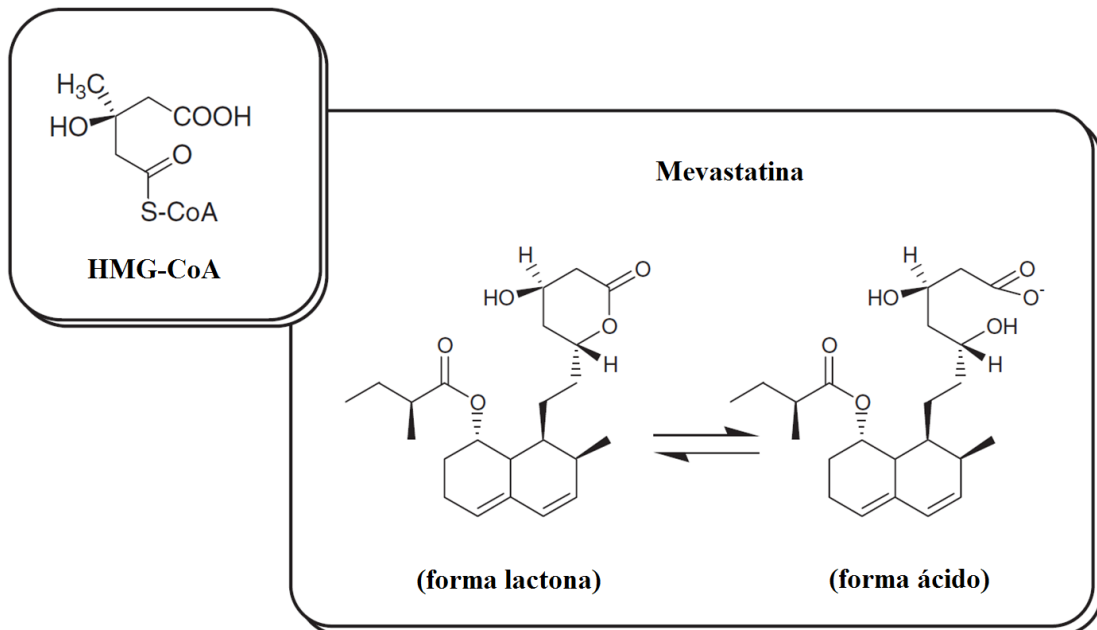


Figura 5. Semelhança estrutural entre a mevastatina e o substrato HMG-CoA (adaptado de Endo, 2010).

As estatinas, para além de diminuírem a produção de colesterol, também promovem a sua remoção, aumentando o número de receptores hepáticos das LDL e, conseqüentemente, aumentando a depuração das LDL da corrente sanguínea (Campo e Carvalho, 2007; Istvan e Deisenhofer, 2001).

As estatinas são todas hepatoselectivas mas têm uma permeabilidade tecidular e farmacocinética distintas. A nível da lipossolubilidade, as estatinas podem dividir-se em dois grandes grupos: as lipofílicas como a atorvastatina, sinvastatina, lovastatina e a fluvastatina e as hidrofílicas como a pravastatina e a rosuvastatina. Estas duas últimas como são mais hidrossolúveis, apresentam uma baixa penetração nas células não hepáticas e são mais selectivas para inibirem a enzima HMG-CoA redutase. Estas características permitem ter um início de acção mais rápido e atingir picos de concentração em menor tempo (Campo e Carvalho, 2007; Fonseca, 2005; Guimarães *et al.*, 2006).

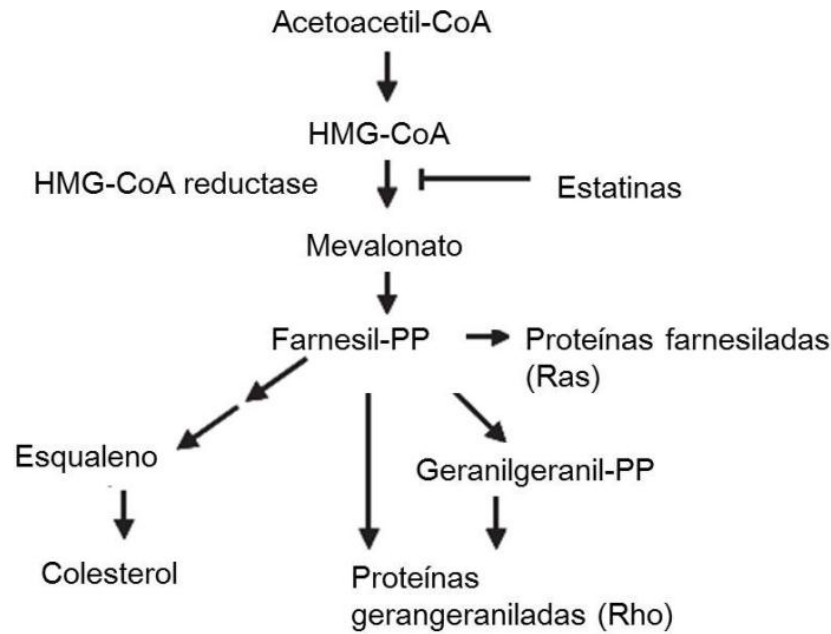


Figura 6. Mecanismo de acção das estatinas (adaptado de Schachter, 2004).

3.3. Farmacocinética

As estatinas apresentam o mesmo mecanismo acção, mas diferem em termos de estrutura química. A estrutura química afecta as propriedades farmacocinéticas das estatinas, especialmente o coeficiente de partilha (solubilidade), tempo de semi-vida plasmática, via hepática de metabolização e a eficácia na redução lipídica. Também podem apresentar diferenças a nível de interacções com outros fármacos que utilizem a mesma via metabólica (Fonseca, 2005; Schachter, 2004).

A maioria das estatinas são lipofílicas, com excepção da pravastatina e da rosuvastatina que são hidrofílicas (Tabela 5).

Após administração oral, todas as estatinas são absorvidas rapidamente e o pico máximo de concentração plasmática (T_{max}) é atingido no prazo de 4 horas após a administração oral (Tabela 5).

Em relação ao tempo de semi-vida, a lovastatina, a pravastatina e a sinvastatina têm semi-vidas que podem variar entre 1 a 3 horas, enquanto a atorvastatina, cerivastatina,

fluvastatina, pitavastatina e rosuvastatina, que são compostos sintéticos, apresentam semi-vidas superiores (Tabela 5). O tempo de semi-vida da rosuvastatina é tipicamente 19 horas, enquanto para a pitavastatina é de 11 horas (Schachter, 2004).

A biodisponibilidade das estatinas (com excepção da pitavastatina recentemente introduzida no mercado português) é geralmente baixa, indicativo de extenso metabolismo hepático de primeira passagem. Dado que o fígado é órgão alvo das estatinas, o efeito de primeira passagem poderá ser mais importante do que uma biodisponibilidade elevada para o efeito terapêutico (Schachter, 2004).

Normalmente a presença de alimentos aumenta absorção de estatinas. A absorção da lovastatina é mais eficaz se tomada com alimentos, enquanto a biodisponibilidade da atorvastatina, fluvastatina e pravastatina é diminuída (Schachter, 2004). Este efeito não é observado para a sinvastatina ou rosuvastatina.

Com excepção da pravastatina, as restantes estatinas ligam-se em grande extensão às proteínas plasmáticas, podendo originar interacções com outros compostos. Apesar da fracção livre de pravastatina ser elevada comparada às outras estatinas, a distribuição tecidual é limitada devido à sua natureza hidrofílica.

Como já foi referido, as estatinas são relativamente hepatoselectivas, sendo que a lipossolubilidade vai afectar a selectividade do fármaco ao local activo da enzima onde exerce o seu mecanismo de acção. O mecanismo de entrada para estatinas lipofílicas ocorre principalmente por difusão passiva através das membranas dos hepatócitos, enquanto as estatinas hidrossolúveis são transportadas para os hepatócitos por diversos transportadores hepáticos. Estas características justificam o facto de as estatinas hidrossolúveis serem mais hepatoselectivas (Schachter, 2004).

Enquanto a pravastatina é transformada enzimaticamente no citosol hepático, as outras estatinas passam por extenso metabolismo microssomal, particularmente pelo sistema enzimático citocromo P450. A isoenzima CYP3A4 é a principal responsável pelo metabolismo da lovastatina, atorvastatina, e sinvastatina. A fluvastatina é metabolizada pelo CYP2C9, enquanto a pravastatina, rosuvastatina e pitavastatina não são muito

afectadas pela metabolização via citocromo P450 (Schachter, 2004). A co-administração de agentes que interferem com o metabolismo das estatinas a nível das isoenzimas do citocromo P450 (por exemplo, antagonistas dos canais de cálcio, antifúngicos, antibióticos macrólidos, ciclosporina, inibidores de protease) pode afectar significativamente as concentrações plasmáticas e consequentemente, o potencial tóxico das estatinas (Fonseca, 2005).

A eliminação das estatinas ocorre principalmente por via biliar após metabolização hepática, embora uma pequena percentagem seja excretada pela urina (Schachter, 2004). Assim, é necessário ter especial atenção em casos de insuficiência hepática, pois pode ocorrer miopatia induzida pelas estatinas. A pravastatina e a rosuvastatina são eliminadas a nível biliar e renal. No entanto, as propriedades farmacocinéticas da pravastatina são alteradas se o indivíduo possuir disfunção hepática, enquanto com a rosuvastatina o mesmo não se verifica se possuírem disfunção hepática leve ou moderada (Schachter, 2004).

A tabela 5 sumariza as principais características farmacocinéticas das estatinas actualmente disponíveis no mercado português.

Tabela 5. Farmacocinética das estatinas (baseada numa dose oral de 40 mg) (adaptado de Bellostá *et al.*, 2004; Baker e Datta, 2011 e Schachter, 2004)

Parâmetro	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pitavastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Sinvastatina
T _{máx} (h)	2-3	0,5-1	2-4	<1	0,9-1,6	3	1,3-2,4
C _{máx} (ng/mL)	27-66	448	10-20	--	45-55	37	10-34
Biodisponibilidade (%)	12	19-29	5	51	18	20	5
Lipofilia	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Ligação proteica (%)	80-90	> 99	> 95	>99	43-55	88	94-98
Metabolismo (CYP)	3A4	2C9	3A4	2C8, 2C9	--	2C9, 2C19 (mínimo)	3A4
Metabólitos	Activos	Inactivos	Activos	Inactivos	Inactivos	Activos	Activos
T _{1/2} (h)	15-30	0,5-2,3	2,9	11	1,3-2,8	20,8	2-3
Excreção urinária (%)	2	6	10	79	20	10	13
Excreção fecal (%)	70	90	83	15	71	90	58

3.4. Uso terapêutico

3.4.1. Efeito hipolipemiante

Tal como foi descrito anteriormente, existem diversas medidas estabelecidas para prevenir as DC, que incluem a modificação dos factores de risco através de medidas farmacológicas e de medidas não farmacológicas (Wannmacher e Costa, 2004). Uma das medidas preventivas é a determinação global do risco de morte cardiovascular ou risco coronário a 10 anos através de tabelas SCORE - *Systematic Coronary Risk Evaluation*. Esta medida aplica-se a indivíduos adultos com idade superior a 40 anos, também para indivíduos com dois ou mais factores de risco ou em diabéticos. Neste método os doentes são estratificados em grupos de risco e, desta forma, pode-se identificar mais facilmente quais as medidas não farmacológicas a tomar, bem como as medidas farmacológicas (Marques da Silva, 2010).

De forma a reduzir os factores de risco, é essencial a adopção de um estilo de vida saudável antes da terapêutica farmacológica. Em doentes com valores de colesterol total e LDL-c elevados recomenda-se a alteração dos hábitos alimentares, despiste de causas secundárias e uma reavaliação 3 a 6 meses após a implementação das medidas adoptadas. Caso os valores continuem elevados, procede-se à implementação das medidas farmacológicas, representando as estatinas os fármacos de primeira escolha (Marques da Silva, 2010). No Anexo VI encontram-se as estatinas actualmente comercializadas e as respectivas dosagens.

As estatinas contrariam o processo de aterosclerose e, portanto, das DC. A terapia com estatinas diminui substancialmente o número de episódios coronários agudos (enfarte, angina instável), a necessidade de revascularizações e o número de mortes de causa coronária. A eficácia clínica das estatinas está amplamente comprovada e foi verificado que a par da diminuição da DIC, o tratamento com estatinas reduzia o número de AVC (Guimarães *et al.*, 2006).

Vários estudos de referência como o *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), o *Cholesterol and Recurrent Events* (CARE), o *Long-term Intervention with*

Pravastatinin Ischemic Disease (LIPID), o *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS), o *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS/TexCAPS), o *Heart Protection Study* (HPS) e o *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA), demonstraram que a diminuição do colesterol com o recurso a estatinas trazia grande benefício para a prevenção primária e secundária da DC.

Davidson e Toth (2004) demonstraram que a sinvastatina foi a única estatina eficaz na redução da mortalidade nos estudos clínicos 4S e HPS e reduz os níveis de LDL-c entre 25 a 50%. Na tabela do Anexo VII apresentam-se os resultados dos estudos de avaliação da eficácia das estatinas. A sinvastatina deve ser utilizada em doses de 40 mg em doentes de alto risco (diabéticos), independentemente dos níveis de LDL-c, sendo a única estatina indicada nestes casos.

A fluvastatina existe em duas formulações, uma de libertação modificada (80 mg) e a fluvastatina de libertação imediata. A formulação de libertação modificada revelou ser mais eficaz e segura que a outra formulação de fluvastatina. A fluvastatina de libertação modificada diminui em cerca de 35% os níveis de LDL-c e apresenta o mesmo efeito que a atorvastatina 10 mg e a sinvastatina 20 mg. A atorvastatina é um fármaco com tempo de semi-vida longo, podendo ser administrado em doses de 10 a 80 mg. A atorvastatina reduz os níveis de LDL-c entre 38 e 55% e é considerado um fármaco líder de prescrições a nível mundial. O estudo ASCOT demonstrou que a atorvastatina 10 mg é eficaz em pacientes com hipertensão e o estudo *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) mostrou que há benefícios ao utilizar em pacientes diabéticos. A pravastatina tem um tempo de semi-vida curto, podendo ser utilizada em doses de 10 a 80 mg e tem a capacidade de reduzir os níveis de LDL-c entre 25 e 40%. Esta é uma estatina com óptimos resultados em diversos estudos, comparando com as outras estatinas, demonstrou benefícios a nível das DC nos pacientes com doença coronária, em pacientes com elevado risco e em idosos. A lovastatina está disponível em diversas formulações e apresenta um tempo de semi-vida curto. Foram demonstrados diversos benefícios em estudos de prevenção primária, nomeadamente no estudo *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS/TexCAPS) e pode reduzir os níveis de LDL-c até 40%. A rosuvastatina está disponível em doses entre as 5

e 40 mg, possui um tempo de semi-vida longo, entre as 20 e as 24h. Comparada com a atorvastatina, com a mesma dose tem uma redução adicional de 8%. Este fármaco pode ser utilizado em doses de 20 mg em pacientes de alto risco em que se pretende reduzir os níveis de LDL-c em mais de 50% (Davidson e Toth, 2004). Shachter (2004) compara a eficácia entre as diversas estatinas e os respectivos efeitos no perfil lipídico, tal como se pode verificar na Tabela 6. Este estudo foi realizado em doentes com hipercolesterolemia com doses diárias de 40 mg atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina ou rosuvastatina e ainda 4 mg de pitavastatina.

Tabela 6. Comparação da eficácia de diferentes estatinas e os respectivos efeitos no perfil lipídico (adaptado de Schachter, 2004)

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Sinvastatina	Rosuvastatina	Pitavastatina
Redução LDL-c (%)	50	24	34	34	41	63	48
Aumento HDL-c (%)	6	8	9	12	12	10	s.d.
Redução TG (%)	29	10	16	24	18	28	23

Legenda: s.d. sem dados disponíveis

Foram realizados diversos estudos para avaliar o impacto das estatinas na prevenção primária e secundária. Nos estudos clínicos *A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden* (ASTEROID) e *Measuring Effects on intima media Thickness na Evaluation Of Rosuvastatin* (METEOR) foi utilizada a rosuvastatina (40 mg por dia) e os níveis LDL-c foram reduzidos para 64 e 78 mg/dL, respectivamente. A redução foi na ordem dos 50% e levou a uma regressão da doença coronária (O’Keefe *et al.*, 2009).

3.4.2. Efeitos pleiotrópicos

Além dos efeitos hipolipimiantes, as estatinas exercem muitos efeitos independentes da diminuição do colesterol sérico, conhecidos como pleiotrópicos. Entre estes efeitos

observados em estudos *in vitro*, em modelos animais e clínicos destacam-se: a melhoria da função das células endoteliais, a diminuição do stress oxidativo e da inflamação, a diminuição da migração e da proliferação das células musculares lisas vasculares, a atenuação da remodelação vascular e da miocárdica, o aumento da estabilidade das placas ateroscleróticas e a inibição da agregação plaquetária (Sadowitz *et al.*, 2010; Zhou e Liao, 2010). Além destes, as estatinas possuem efeitos benéficos no sistema imune, SNC e ósseo (Campo e Carvalho, 2007).

Muitos destes efeitos pleiotrópicos são resultado da actividade das estatinas na inibição da síntese de ácido mevalónico. Ao inibirem a síntese de ácido mevalónico as estatinas reduzem a síntese de isoprenóides como o farnesil-pirofosfato (FPP) e o geranylgeranyl-pirofosfato (GGPP) intermediários na cascata de reacções que resulta na formação de colesterol (Figura 7). Estes dois isoprenóides promovem a isoprenilação de proteínas com ligações lipofílicas e a sua activação na membrana celular. Duas das famílias de proteínas que necessitam desta isoprenilação para funcionarem correctamente são as Rho e as Ras. Estas proteínas regulam diversos processos celulares, como o crescimento celular, a morfogénese, a migração celular e a cinética celular. As estatinas ao inibirem a isoprenilação das proteínas Ras e Rho levam à inactivação e à acumulação destas proteínas no citoplasma, contribuindo estas alterações para alguns dos efeitos pleiotrópicos das estatinas (Campo e Carvalho, 2007; Sadowitz *et al.*, 2010) que serão referidos em seguida.

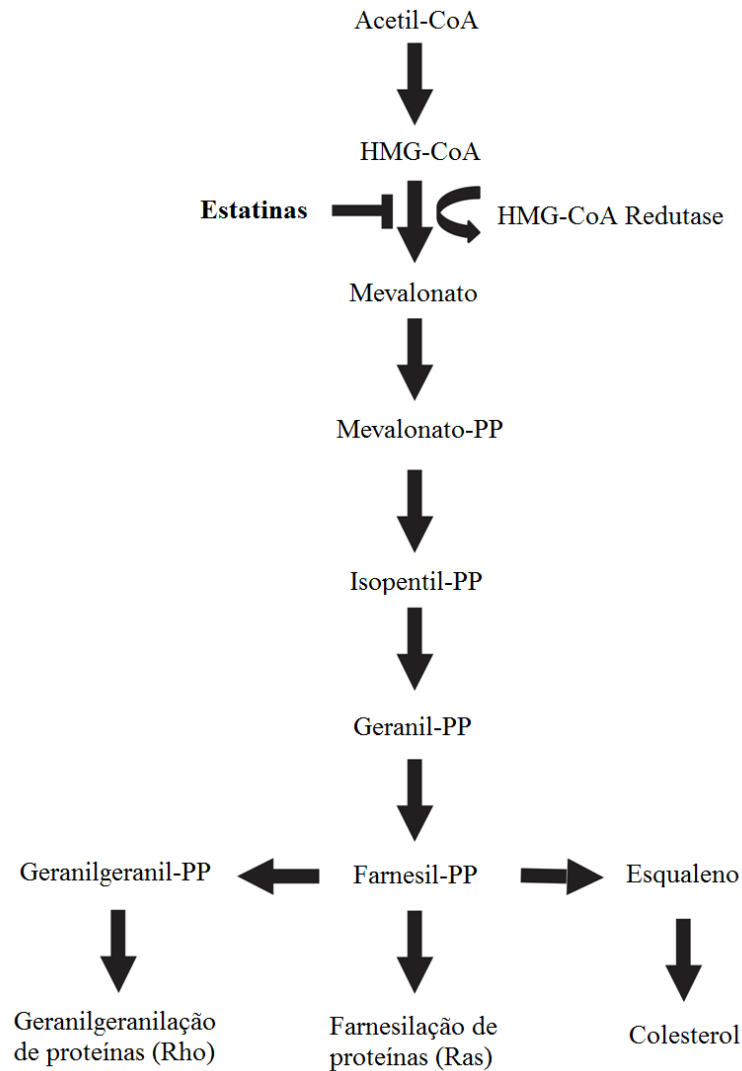


Figura 7. Diagrama da biossíntese de colesterol com consequente isoprenilação das proteínas Rho e Ras (adaptado de Sadowitz *et al.*, 2010).

- As estatinas e o endotélio vascular

O óxido nítrico (NO) é um importante mediador endotelial, com actividade anti-aterogénica que resulta do facto deste provocar vasodilatação, promover a angiogénese, inibir a agregação plaquetária e diminuir a proliferação de VSMC.

Vários estudos clínicos têm demonstrado que as estatinas podem melhorar a função endotelial em indivíduos com hipercolesterolemia e aterosclerose, por mecanismos dependentes e independentes do colesterol (Zhou e Liao, 2010). O mecanismo

dependente do colesterol resulta da diminuição deste a nível sanguíneo, melhorando a actividade vasomotora endotélio-dependente. No entanto, foi verificado que as estatinas melhoram a função endotelial mesmo antes de haver uma diminuição significativa do colesterol, sugerindo que efeitos adicionais à redução do colesterol estão envolvidos neste processo, principalmente o aumento de NO endotelial por estimulação e sub-regulação da enzima óxido nítrico sintetase (eNOS) (Sadowitz *et al.*, 2010; Campo e Carvalho, 2007).

Além disso, as estatinas podem melhorar a capacidade circulatória em indivíduos com doença arterial coronária como resultado da sua acção sobre as células endoteliais progenitoras (EPC). As estatinas promovem a mobilização, proliferação, migração e sobrevivência das EPC circulantes. Estas células aumentam a neovascularização induzida pela isquemia, aceleram a endotelização dos vasos após lesão e melhoram a função cardíaca após a isquemia. Estes efeitos na angiogénese são verificados apenas com doses baixas de estatinas (Zhou e Liao, 2010).

- As estatinas e o músculo liso vascular

A proliferação das células musculares lisas vasculares (VSMC) é uma etapa importante para a patogénese de diversas doenças vasculares proliferativas. Estudos clínicos recentes mostraram que as estatinas diminuem a proliferação de VSMC mediada por citocinas nas artérias coronárias e ainda inibem a proliferação patológica que se verifica na arteriopatia do transplante (Zhou e Liao, 2010; Sadowitz *et al.*, 2010).

- As estatinas e o miocárdio

A hipertrofia cardíaca é mediada, em parte, pelo stress oxidativo do miocárdio. Uma vez que a Rac1 é necessária para a actividade da NADPH oxidase, é provável que as estatinas inibam a hipertrofia cardíaca através de um mecanismo antioxidante envolvendo a inibição da isoprenilação da Rac1. As estatinas também exercem uma função protectora contra a lesão isquémica no miocárdio. Um dos principais mecanismos pelo qual as estatinas provocam este efeito protector é através do aumento da disponibilidade de NO, promovendo a vasodilatação que facilita o fluxo sanguíneo

do miocárdio em situações de hipoxia. Além disso, as estatinas inibem a activação plaquetária e podem também preservar o potencial de membrana mitocondrial nos cardiomiócitos em situações de stress oxidativo através de um processo dependente de NO (Zhou e Liao, 2010).

- As estatinas e as plaquetas

As plaquetas desempenham um papel crucial na síndrome coronária aguda, mediando a formação de trombos no local da ruptura da placa aterosclerótica e nas regiões vasculares lesadas. A hipercolesterolemia tem sido associada a uma maior reactividade plaquetar. Apesar das estatinas poderem diminuir a reactividade plaquetária reduzindo os níveis de colesterol, estudos recentes sugerem que alguns desses efeitos são independentes do colesterol. Por exemplo, no ensaio clínico *Justification for the Use of Statin in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) os doentes tratados com rosuvastatina demonstraram uma redução de tromboembolismo venoso, sendo este efeito provavelmente independente do colesterol uma vez que, a hipercolesterolemia não é um factor de risco para esta patologia (Zhou e Liao, 2010).

- As estatinas e a doença de Alzheimer

Estudos epidemiológicos recentes demonstraram que as estatinas podem exercer efeitos protectores sobre a doença de Alzheimer e outros tipos de demência. A doença de Alzheimer está relacionada com a acumulação da proteína β -amilóide no cérebro, causando neurotoxicidade e neurodegeneração. Os estudos realizados sugerem que há uma relação patofisiológica entre a proteína β -amilóide e os níveis séricos de colesterol, sendo que níveis aumentados desta proteína e da apolipoproteína E são factores de risco para a doença de Alzheimer. Desta forma, independentemente das estatinas parecerem induzir alterações na distribuição de colesterol celular no cérebro, tais efeitos exercidos pelas estatinas podem ser mediados via NO ou ApoE (Campo e Carvalho, 2007).

- As estatinas e neoplasias

As estatinas apresentam em estudos *in vivo* e *in vitro* propriedades de inibição de proliferação e indução de apoptose em células tumorais, resultando em retardamento do crescimento tumoral e inibição de processos metastáticos (Campo e Carvalho, 2007).

Além disso, as estatinas têm demonstrado capacidade de potencializar a actividade antitumoral de algumas citocinas e agentes quimioterápicos (por exemplo, cisplatina, 5-fluorouracil, paclitaxel e doxorubicina) (Campo e Carvalho, 2007).

3.5. Efeitos adversos

Normalmente a terapia com um tipo de estatina é bem tolerada e tem poucos efeitos adversos, havendo, no entanto, algumas diferenças na segurança entre os fármacos desta categoria (Schachter, 2004).

Os efeitos adversos mais comuns incluem distúrbios gastrointestinais, cefaleias, náuseas, dispepsia, rubor cutâneo, prurido, obstipação e diarreia. Entre os efeitos adversos raros, mas clinicamente relevantes, citam-se a hepatotoxicidade e anormalidades musculares (miopatia e rabdomiólise) (Fonseca, 2005).

O uso de estatinas tem sido relacionado ao aumento assintomático das concentrações de transaminases hepáticas (aspartato e alanina transaminases) e creatina fosfocinase (CK). Aumentos superiores a três vezes os valores normais foram descritos em 0,1 a 3% dos doentes. A elevação destas enzimas é dependente da dose e quase sempre reversível com a diminuição da dose ou com a interrupção do tratamento. Apesar disso foram descritos alguns casos de toxicidade hepática grave, tais como icterícia colestática (presença de coágulos de bÍlis nas passagens biliares do fÍgado), infiltração gorda ou cirrose (Fiegenbaum e Hutz, 2006; Guimarães *et al.*, 2006).

Cerca de 1 a 6% dos doentes tratados com estatinas referem mialgias e 1 a 5% referem artralguas. As miopatia ocorrem em 0,7% dos doentes e são manifestadas por dores

musculares, sensação de fraqueza e elevação da CK para valores cerca de dez vezes superiores ao normal (Guimarães *et al.*, 2006). Os sintomas podem evoluir para rabdomiólise se os pacientes continuarem a usar o medicamento (Fonseca, 2005).

A incidência de casos de rabdomiólise é baixa (aproximadamente 1 em 1000 pacientes tratados) e dependente da dose administrada (Schachter, 2004). A cerivastatina foi retirada do mercado em 2001 devido ao aparecimento de casos de rabdomiólise (sobretudo em doentes tratados com doses altas de cerivastatina em associação com gemfibrozil). O risco de miopatia aumenta quando se usam doses elevadas de estatinas nas doenças sistémicas, hipotiroidismo, idade avançada e doentes submetidos a cirurgia. Também o uso concomitante de estatinas com certos medicamentos, tais como eritromicina, ciclosporina, niacina e fibratos, aumenta o risco de miopatias (Guimarães *et al.*, 2006; Schachter, 2004).

3.6. Interações medicamentosas

Tal como referido anteriormente, as estatinas são fármacos bem tolerados, podendo, no entanto, ocorrer interações medicamentosas entre as estatinas e outros fármacos que utilizem as mesmas vias metabólicas. Como as estatinas apresentam muitas diferenças farmacocinéticas entre si, a possibilidade de causar interações também difere entre os fármacos deste grupo (Bellosta *et al.*, 2004). As interações mais preocupantes são com fibratos, ácido nicotínico, ciclosporina A, varfarina, inibidores da protease, antifúngicos imidazólicos, alguns antibióticos macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina) e antidepressivos (Paolletti *et al.*, 2002). O conhecimento das interações medicamentosas é de extrema importância, sendo que algumas estatinas podem ter menor potencial de interações e, conseqüentemente, de causar efeitos adversos. Em indivíduos considerados de alto risco para DC, mais precisamente indivíduos com doença coronariana, dislipidémicos, diabéticos, hipertensos, portadores de doença nefrótica, transplantados, idosos e portadores de HIV, é determinante um maior controlo de forma a evitar interações medicamentosas (Bellosta *et al.*, 2004). Essas interações são determinantes na segurança em pacientes com hipercolesterolemia, particularmente naqueles que requerem tratamento de longo prazo com fármacos que são substratos do CYP3A4 (Bellosta *et al.*, 2004; Paolletti *et al.*, 2002).

- Inibidores e indutores do sistema citocromo P450

Os indutores da isoenzima CYP3A4, tais como a troglitazona (agente antidiabético tiazolidinediona) e a rifampicina, diminuem as concentrações plasmáticas de estatinas. A fenitoína, outro indutor do CYP3A4, pode alterar a eficácia hipolipemiante da atorvastatina e da sinvastatina. Foi ainda descrito que a infusão da planta hipericão (*Hypericum perforatum*) diminui as concentrações plasmáticas de sinvastatina (Bellosta *et al.*, 2004).

A fluvastatina é metabolizada pelo CYP2C9 e sofre interações com o fluconazol (inibidor do CYP2C9) (Davidson e Toth, 2004). A tabela seguinte sumariza os fármacos indutores e inibidores enzimáticos que podem modificar o metabolismo das estatinas.

Tabela 7. Principais interações com fármacos que apresentam a via de biotransformação do CYP3A4 e 2C9 (adaptado de Marques, 2001)

Mecanismo de acção	Efeito	Fármacos/Substâncias
Inibição do CYP3A4	↑ concentração sérica de estatina	Macrólidos Imidazóis Fluoxetina Verapamil Sumo de toranja
Indução do CYP3A4	↓ concentração sérica de estatina	Fenitoína Barbitúricos Rifampicina Carbamazepina Griseoflúvina Troglitazona
Inibição do CYP2C9	↑ da concentração sérica de fluvastatina	Cetoconazol Fluconazol Amiodarona Cimetidina Cotrimoxazol Fluoxetina Ticlopidina Zafirlucaste
Indução do CYP2C9	↓ da concentração sérica de fluvastatina	Barbitúricos Carbamazepina

		Fenitoína Rifampicina
--	--	--------------------------

- Fibratos e ácido nicotínico

Em pacientes com dislipidemia mista, o uso combinado de estatinas e fibratos ou ácido nicotínico apresenta vantagens significativas em relação à monoterapia com estatinas. A interacção das estatinas com derivados do ácido fíbrico é relevante, pois podem ocorrer casos de miopatia com qualquer um destes medicamentos isoladamente e os seus efeitos tóxicos podem ser aditivos. A terapia combinada de cerivastatina e gemfibrozil foi responsável por muitas mortes. Também a combinação de praticamente todas as estatinas (com a excepção da fluvastatina) com o gemfibrozil originaram casos de rabdomiólise (Davidson, 2001). Tem sido proposto que estes efeitos adversos resultem de interacções farmacodinâmicas e farmacocinéticas (Fonseca, 2005).

Os fibratos podem comprometer a função hepática, elevando os níveis plasmáticos de estatinas, e, por isso, os pacientes com insuficiência hepática não devem utilizar esta associação. Além disso, a insuficiência renal ligeira pode aumentar o risco de miopatia, pois os fibratos são excretados maioritariamente por via renal (Bellosta *et al.*, 2004).

- Bloqueadores dos canais de cálcio

Muitos pacientes com hipercolesterolemia também têm pressão arterial elevada e podem estar a ser tratados com anti-hipertensores do tipo bloqueadores dos canais de cálcio. De particular importância é a interacção das estatinas com o mibefradil, que foi retirado do mercado mundial na sequência de diversas interacções medicamentosas graves. Foram ainda descritos casos de rabdomiólise com a associação de estatinas (atorvastatina, sinvastatina) e verapamil ou diltiazem, sendo por isso essencial haver uma atenção especial no uso combinado destes agentes (Bellosta *et al.*, 2004).

- Ciclosporina A

A ciclosporina A é um reconhecido inibidor da isoenzima CYP3A4, o que pode justificar o aumento nas concentrações séricas de estatinas observado em pacientes após transplantes. No entanto, o aumento da biodisponibilidade da fluvastatina (que é principalmente metabolizada pelo CYP2C9) e da pravastatina (que é eliminada por outras vias metabólicas) foi igualmente observado, o que sugere que outros mecanismos além da inibição do CYP3A4 possam estar envolvidos (Regazzi *et al.*, 2004; Goldberg e Roth, 1996). Foi descrito que a ciclosporina A aumenta a biodisponibilidade da pravastatina em 5 a 23 vezes por redução da eliminação biliar da estatina determinada pela interferência no sistema transportador através da membrana canalicular biliar ou ainda no sistema da glicoproteína P (Fonseca, 2005; Rato, 2010). Os relatórios da FDA revelam que a associação destes dois fármacos aumenta o risco de miopatia e rabdomiólise (Bellosta *et al.*, 2004).

- Varfarina

Outra interacção importante ocorre entre as estatinas e os agentes antitrombóticos, particularmente a varfarina devido à competição a nível das enzimas metabólicas do citocromo P450. O uso concomitante provoca um aumento da potência do efeito anticoagulante da varfarina, sendo necessário o uso de uma dose menor deste fármaco para obter o efeito terapêutico. Os relatórios da FDA mostram casos de rabdomiólise associado ao uso combinado de todas as estatinas com a varfarina (Bellosta, 2004).

Como as estatinas podem potenciar o efeito da varfarina, é aconselhável um maior controlo da coagulação, especialmente no início ou com a suspensão do tratamento (Prontuário Terapêutico, 2011).

Em suma, a associação de estatinas, eritromicina, ciclosporina A, gemfibrozil (e outros fibratos), ácido nicotínico ou antifúngicos azólicos pode induzir a elevação de transaminases e creatinina cinase (CK) (possível ocorrência de miopatia). O clopidogrel pode ter a sua actividade significativamente reduzida quando administrado com estatinas (em particular as que sofrem metabolização extensa pelo citocromo P450).

Tabela 8. Interações estatinas/medicamentos que podem levar a rabdomiólise (adaptado de Fonseca, 2005; Paoletti *et al.*, 2002; Shachter, 2004)

Fármacos	Atorvastatina	Cerivastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Sinvastatina
Ciclosporina A	+	+	-	+	+	+
Digoxina	+	+	+	+	+	+
Antibióticos macrólidos	+	-	-	+	+	+
Fibratos	+	+	+	+	+	+
Ácido Nicotínico	-	-	-	+	+	+
Varfarina	+	+	+	+	+	+
Antifúngicos	+	s.d.	s.d.	+	s.d.	+

Legenda: + interação reportada; - interação não reportada; s.d. sem dados disponíveis

IV.EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE ESTATINAS EM PORTUGAL

4.1. Enquadramento e objectivo do estudo

As estatinas são os medicamentos mais prescritos nos doentes com hipercolesterolemia, apresentando um elevado consumo com tendência a aumentar. Assim, o presente estudo pretende avaliar a evolução do consumo de fármacos antidislipidémicos, particularmente de estatinas, na população portuguesa no período de 2000 a 2009.

4.2. Metodologia

Realizou-se um estudo retrospectivo e descritivo sobre os fármacos antidislipidémicos dispensados em regime de ambulatório em Portugal Continental à população abrangida pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), no período de 1 de Janeiro de 2000 a 31 de Dezembro de 2009.

4.2.1. Dados

Utilizaram-se os dados fornecidos pelo INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., através do Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde (CIMI).

4.2.2. Critérios de avaliação

Os critérios de avaliação escolhidos recaíram no número de embalagens de fármacos antidislipidémicos dispensadas em farmácias comunitárias de Portugal Continental, no âmbito do SNS, por Região de Saúde e Denominação Comum Internacional (DCI) das respectivas substâncias activas para cada ano do período de análise (2000 a 2009).

4.3. Resultados

4.3.1. Evolução anual do consumo total de fármacos antilipidémicos

Os fármacos antilipidémicos comercializados em Portugal podem ser divididos em quatro classes principais: estatinas, fibratos, inibidores selectivos da absorção do colesterol, e outros fármacos antilipidémicos (como, por exemplo, as resinas sequestradoras de ácidos biliares) (Prontuário Terapêutico, 2011).

O gráfico 1 apresenta a evolução do consumo de fármacos antilipidémicos no nosso país entre 2000 e 2009. O Anexo II apresenta uma tabela com os valores absolutos para os consumos em embalagens de antilipidémicos por DCI, bem como o total de embalagens comercializadas no período em análise.

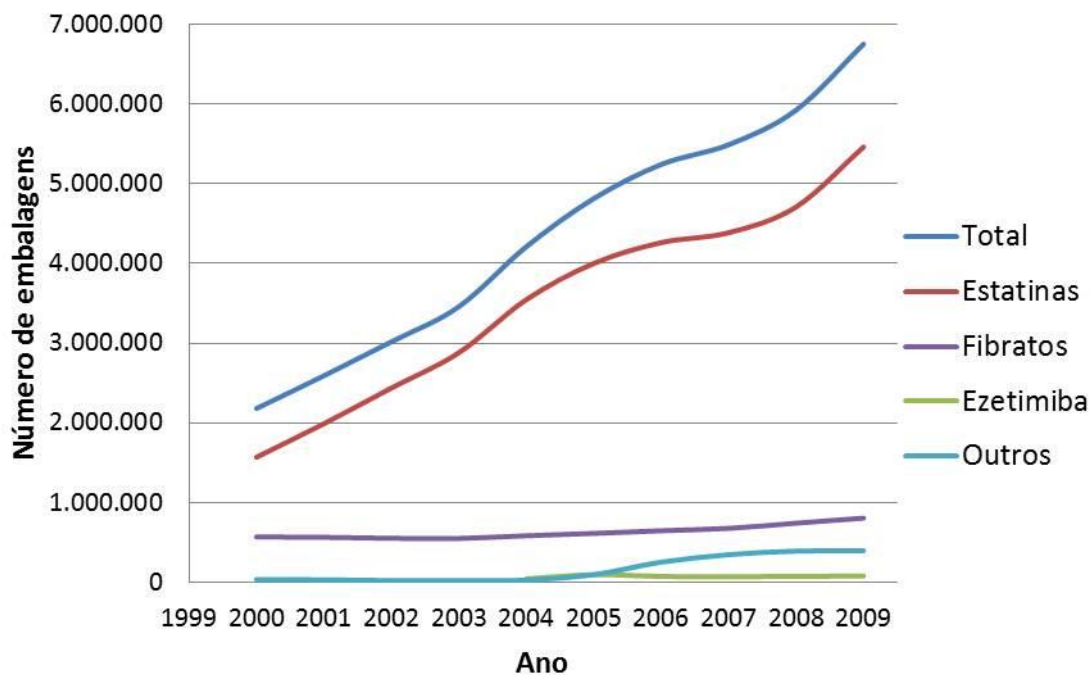


Gráfico 1. Evolução do consumo de fármacos antilipidémicos em Portugal Continental entre 2000 e 2009

O número de embalagens de antilipidémicos dispensadas em 2000 foi de 2.181.970 e em 2009 de 6.751.701, o que representa um aumento percentual de 209,4%.

De entre os fármacos antidislipidémicos, as estatinas representaram aproximadamente 80,2% do total de embalagens dispensadas em Portugal entre 2000 e 2009, seguido pelos fibratos que representaram cerca de 15,8%, outros fármacos com 3,1% e, por último, os inibidores selectivos da absorção do colesterol (sendo a ezetimiba o seu único representante) com apenas 0,9%.

As estatinas apresentaram um aumento particularmente expressivo, já que o valor de embalagens dispensadas triplicou entre 2000 e 2009. O crescimento médio anual foi de 15,1% nos anos considerados. Verificou-se igualmente um crescimento para as restantes classes de antidislipidémicos no período em análise.

4.3.2. Evolução anual do consumo de estatinas por substância activa

O gráfico 2 mostra a evolução do consumo de estatinas por substância activa entre 2000 e 2009. As estatinas actualmente comercializadas em Portugal são a sinvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e a pitavastatina. Esta última foi lançada no mercado português em finais de 2010 e, por isso, não existem dados no período em análise. A cerivastatina foi retirada do mercado mundial em 2001. O Anexo IV apresenta uma tabela com os valores absolutos para os consumos em embalagens de estatinas por DCI das respectivas substâncias activas para cada ano em análise.

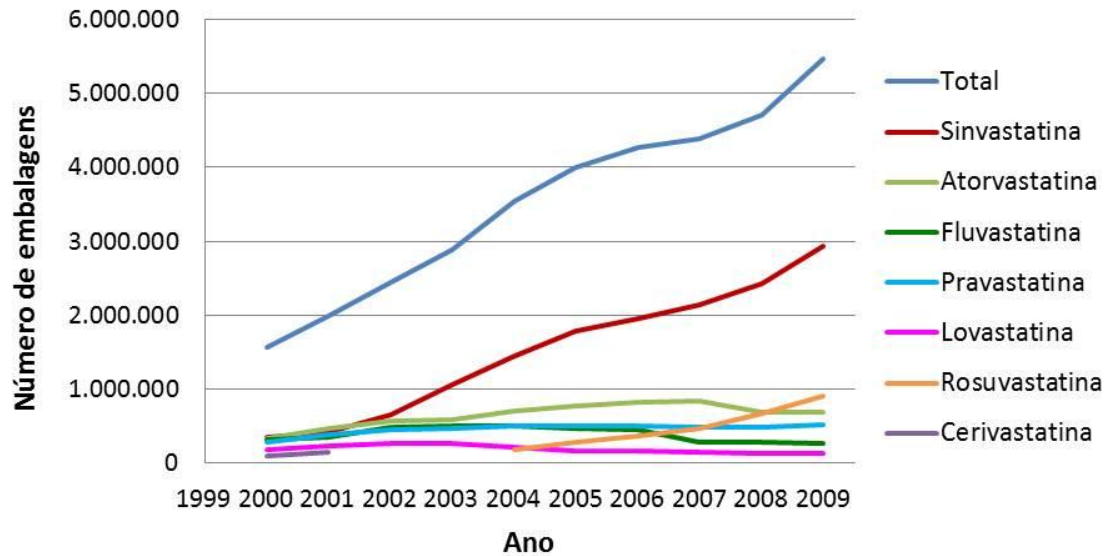


Gráfico 2. Evolução do consumo de estatinas em Portugal Continental entre 2000 e 2009

O número de embalagens de estatinas dispensadas no ano de 2000 foi de 1.570.870 e em 2009 atingiu o valor de 5.461.887, o que representa um aumento percentual de 247,7%.

A sinvastatina é largamente a substância activa mais dispensada, representando 39,4% do total de embalagens de estatinas dispensadas em Portugal entre 2000 e 2009. O número de embalagens de sinvastatina dispensadas em 2000 foi de 354.066 e em 2009 de 2.941.467, o que representa um aumento percentual de 730,8% em apenas 10 anos. O crescimento médio anual foi de 27,7% no período em análise.

A segunda substância activa mais dispensada foi a atorvastatina que representou 19,3% do total de embalagens de estatinas dispensadas em Portugal entre 2000 e 2009, bastante aquém da média que a sinvastatina representa no mercado. Apenas em 2001 a atorvastatina apresentou um valor de embalagens dispensadas superior ao da sinvastatina, na ordem dos 23,4%, enquanto aquela representava apenas 21,3%. Entre 2000 e 2007, o consumo de atorvastatina cresceu 156,2%, tendo contudo se verificado um decréscimo de 17,7% no número de embalagens dispensadas em 2008 e que se manteve inalterável em 2009.

A pravastatina, a fluvastatina e a lovastatina representaram, respectivamente, 14,2%, 12,9% e 6,6% do total de embalagens de estatinas dispensadas em Portugal no período do estudo. De notar, que contrariamente às restantes estatinas, verificou-se uma diminuição do consumo de fluvastatina (16,3%) e lovastatina (30,7%) entre 2000 e 2009.

No que se refere à rosuvastatina, verificou-se, desde a sua introdução no mercado em 2004, um aumento gradual e expressivo (crescimento médio anual de 39,1% entre 2004 a 2009) na dispensa deste fármaco, sendo de destacar que alcançou a segunda posição no ranking das estatinas mais dispensadas em 2009 (com 16,7% do total de embalagens de estatinas dispensadas nesse ano).

4.3.3. Evolução anual do consumo de estatinas por região de saúde

O gráfico 3 mostra o consumo total de estatinas por região de saúde de Portugal Continental. O Anexo III apresenta uma tabela com os valores absolutos para os consumos em embalagens de estatinas por região de saúde entre 2000 e 2009.

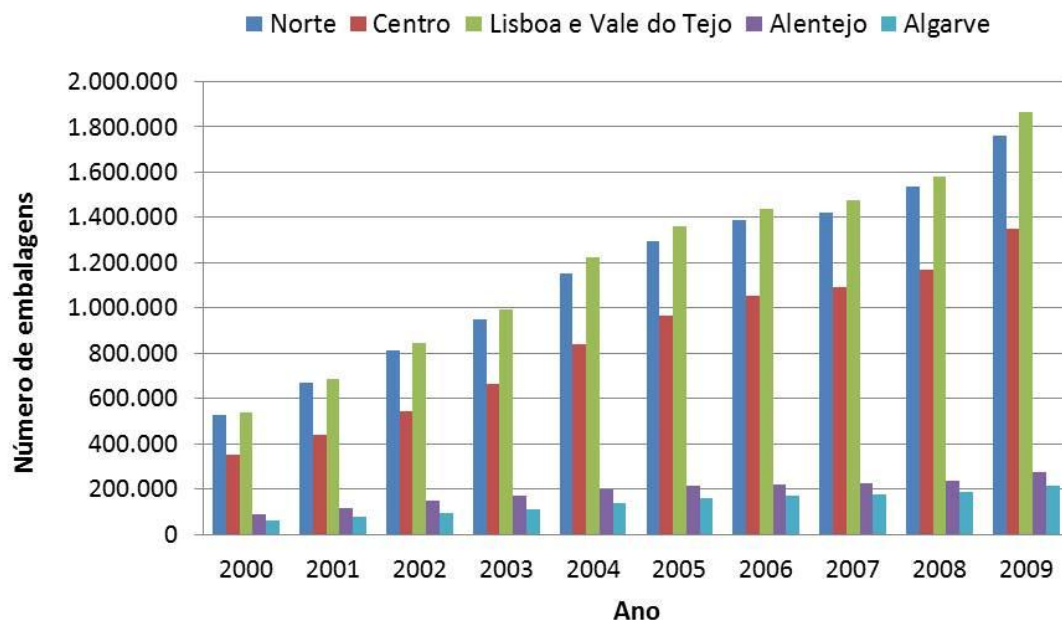


Gráfico 3. Evolução do consumo total de estatinas por região de saúde de Portugal Continental entre 2000 e 2009

O consumo de estatinas aumentou gradualmente em todas as regiões de saúde de Portugal Continental entre 2000 e 2009. As regiões de Lisboa e Vale do Tejo e do Norte de Portugal apresentaram os maiores consumos de estatinas, representando respectivamente 34,1% e 32,8% do total de embalagens de estatinas dispensadas, logo seguidas pela região do Centro, representando 23,7% do total de embalagens de estatinas dispensadas em Portugal nos anos considerados. As regiões do Alentejo e do Algarve apresentam valores muito inferiores aos das restantes regiões (5,5% e 3,9%, respectivamente).

Não se observaram grandes oscilações entre as regiões no que se refere às percentagens relativas de cada uma das substâncias activas, sendo a sinvastatina a mais dispensada em todas as regiões de saúde (35,4-40,6%). A atorvastatina e a pravastatina assumiram o segundo e terceiro lugar no ranking das estatinas mais consumidas (com excepção da região do Alentejo em que a pravastatina ficou em segundo lugar e da região de Lisboa e Vale do Tejo em que a fluvastatina ficou em terceiro lugar). No entanto, é importante realçar a rosuvastatina (comercializada a partir de 2004) que representou a segunda estatina mais prescrita em todas as regiões de saúde no ano de 2009.

A sinvastatina apresentou um aumento percentual que oscilou entre os 604,8% (para a região do Algarve) e os 809,7% (para a região do Centro), enquanto a fluvastatina e a lovastatina apresentaram um decréscimo percentual no período em análise (2000-2009).

V. DISCUSSÃO

A hipercolesterolemia é um factor bem conhecido e importante na patogénese das doenças cardiovasculares de natureza aterosclerótica. Apesar da dieta preconizada e do exercício físico aconselhado, nem sempre se consegue uma redução significativa das concentrações séricas de colesterol, pelo que frequentemente é recomendável o recurso a fármacos hipolipemiantes.

De acordo com os resultados do estudo aqui apresentado, o consumo de fármacos antilipidémicos aumentou entre 2000 e 2009, com um crescimento neste período de 209,4%. Uma análise aprofundada do grupo dos antilipidémicos evidencia níveis de consumo e de crescimento muito diferentes entre as diversas classes terapêuticas. De facto, o elevado aumento da utilização destes medicamentos deveu-se essencialmente ao incremento das estatinas (em média 15,1% ao ano). Os outros grupos de fármacos também tiveram uma utilização crescente, mas pouco expressiva. Salienta-se que apesar da tendência crescente dos fibratos entre 2000 e 2009, apenas o fenofibrato, entre as seis substâncias activas existentes no mercado, contribuiu para esta evolução com uma taxa de crescimento médio anual de 16,1%.

Estes resultados podem ser explicados pelo facto de as estatinas serem actualmente os fármacos de primeira linha no tratamento farmacológico das dislipidemias (Marques da Silva, 2010). As estatinas, tal como mencionado anteriormente, são mais eficazes e melhor toleradas na diminuição dos níveis de colesterol que outros fármacos que são mais antigos e menos eficientes. O aumento do consumo de estatinas pode ser justificado atendendo que os estudos realizados revelaram que estes fármacos são eficazes tanto em prevenção primária como em prevenção secundária da doença cardiovascular. Outro motivo prende-se com o facto de estes fármacos poderem ser usados em doses mais elevadas, pois a terapêutica com as estatinas pode ser iniciada com doses atenuadas e depois intensificar-se a dose, em situações em que não se consegue baixar os níveis de lípidos no sangue (Teixeira *et al.*, 2007). Os efeitos pleiotrópicos das estatinas, nomeadamente a modulação da função endotelial, remodelação da parede vascular, estabilização e reversão da lesão aterosclerótica,

acções anti-inflamatória, antioxidante e anti-trombótica, modulação da angiogénese, podem também contribuir para o aumento do seu uso.

Da análise detalhada das estatinas por substância activa constata-se que, embora com dinâmicas diferentes, as diversas estatinas tiveram uma utilização crescente, à excepção da cerivastatina (retirada do mercado por razões de segurança), da lovastatina (primeira estatina a entrar no mercado) a partir de 2003 e da fluvastatina a partir de 2004.

A sinvastatina foi largamente a substância activa mais dispensada, representando 39,4% do total de embalagens de estatinas dispensadas em Portugal entre 2000 e 2009. O crescimento médio anual foi de 27,7% no período em análise.

A segunda posição é ocupada pela atorvastatina que representou 19,3% do total de embalagens de estatinas dispensadas em Portugal entre 2000 e 2009, ainda bastante aquém do líder de mercado. Entre 2000 e 2007, o consumo de atorvastatina cresceu 9,77%, tendo contudo se verificado um decréscimo de 17,7% no número de embalagens dispensadas em 2008 e que se manteve inalterável em 2009 (descendo nesse ano para a terceira posição no ranking das estatinas mais dispensadas).

Quanto à pravastatina, e embora o seu consumo observe um aumento de 7,3% entre 2000 e 2009, a evolução da sua quota dentro da classe tem seguido uma tendência decrescente, ocupando em 2009 a quarta posição no mercado das estatinas em Portugal.

Em relação à rosuvastatina, verificou-se um aumento gradual e expressivo na dispensa deste fármaco a partir da entrada no mercado em 2004, com um crescimento médio anual de 39,1% entre 2004 a 2009. Em 2009 a rosuvastatina alcançou o segundo lugar no ranking das estatinas mais dispensadas, representado 16,7% do total de embalagens de estatinas dispensadas nesse ano.

Os resultados do nosso estudo estão de acordo com o estudo realizado por Teixeira *et al.* (2007) sobre a utilização e despesa dos antidiispidémicos em Portugal entre o período de 1 de Janeiro de 1995 e 30 de Junho de 2004. Este estudo revelou que em Portugal o uso de medicamentos antidiispidémicos aumentou entre 1995 e 2004,

devido sobretudo ao incremento das estatinas que teve um crescimento médio anual de 34,5%. No grupo das estatinas, a lovastatina foi a substância activa mais consumida até 1997, tendo sido ultrapassada nesse ano pela sinvastatina. Foi observada uma utilização crescente de todas as estatinas, com excepção da cerivastatina e da lovastatina (a partir de 2003). Em relação aos fibratos, o seu consumo foi constante, embora tenha ocorrido um ligeiro decréscimo em 1997. Este decréscimo foi justificado no estudo pela modificação no padrão de utilização dos antilipídicos, substituindo-se as estatinas pelos fibratos. Os outros grupos de fármacos pertencentes à classe dos antilipídicos foram cada vez menos utilizados no período em estudo com um uso quase residual.

No estudo aqui apresentado foi igualmente avaliado o consumo total de estatinas por região de saúde de Portugal Continental, tendo-se constatado que o consumo destes fármacos aumentou gradualmente em todas as regiões nos anos considerados. As regiões com maior consumo de estatinas são as de Lisboa e Vale do Tejo e do Norte de Portugal, logo seguidas pela região do Centro. As regiões do Alentejo e do Algarve apresentaram valores muito inferiores aos das restantes regiões. Estas diferenças inter-regiões observadas no número de embalagens dispensadas podem ser interpretadas com base no número de habitantes por região. Segundo o Instituto Nacional de Estatística, o número de habitantes em Portugal Continental, no período de 2000 a 2009, é cerca de 10 milhões de habitantes. As regiões de Lisboa e Vale do Tejo e do Norte são as regiões que mais significativamente contribuem para os efectivos populacionais, com cerca de 3 milhões de habitantes em cada região, sendo claramente superior ao número de habitantes nas restantes regiões (Carrilho e Patrício, 2010).

O perfil de consumo foi semelhante entre as regiões no que se refere às percentagens relativas de cada uma das substâncias activas, sendo a sinvastatina a mais dispensada em todas as regiões de saúde, seguida pela atorvastatina e pravastatina. Esta tendência foi alterada em 2009, ano em que a rosuvastatina (comercializada a partir de 2004) ascendeu à segunda posição no ranking das estatinas mais prescritas em todas as regiões.

Os resultados do presente estudo evidenciam que as estatinas são um grupo com grande relevância e de importância crescente dentro da terapêutica farmacológica actual das dislipidemias, enquanto que os outros grupos de fármacos pertencentes à classe dos antidislipidémicos tiveram uma presença cada vez mais diminuta. Este padrão de utilização é semelhante ao observado noutros países da OCDE (Dickson e Jacobzone, 2003).

Segundo o relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), o consumo de antidislipidémicos na Europa tem vindo a aumentar progressivamente até 2011. Portugal apresentou em 2009 valores na ordem das 90,3 mil embalagens dispensadas por dia, enquanto no Reino Unido foram dispensadas 121,1 mil embalagens e em Espanha 74 mil embalagens (OCDE, 2010). Apesar do aumento da utilização de estatinas, o seu nível em Portugal parece, ainda, estar muito aquém do verificado noutros países da União Europeia. A Noruega, França e a Holanda são os países com os maiores níveis de utilização destes medicamentos, com mais do dobro do consumo verificado em Portugal (Walley *et al.*, 2004). À semelhança de outros países mediterrânicos (como Itália e Espanha), a menor utilização em Portugal pode reflectir uma morbilidade inferior, com menos doentes tratados, utilização de doses mais baixas, ou maior descontinuação terapêutica (Teixeira *et al.*, 2007).

O aumento da utilização das estatinas acompanha as normas de orientação clínica para o tratamento da dislipidemia, com objectivos que visam atingir menores concentrações de LDL-c e a redução da morbi-mortalidade em prevenção primária e secundária da doença coronária. Este crescimento pode ser, também, resultado da evidência de vários estudos clínicos que vieram demonstrar a sua eficácia clínica ou o desenvolvimento de novas indicações terapêuticas, juntamente com a extensiva promoção desta classe de medicamentos por parte da indústria farmacêutica (Teixeira *et al.*, 2007). As políticas de saúde nacionais, nomeadamente a comparticipação das estatinas e a introdução e promoção de genéricos, poderão ter contribuído igualmente para esta evolução crescente.

VI. CONCLUSÃO

A dislipidemia é um factor de risco de doenças cardiovasculares epidemiologicamente bem estabelecido, sendo a hipercolesterolemia um problema com elevada prevalência sobretudo no mundo ocidental. A adequada utilização de fármacos antidislipidémicos, ao potenciar a prevenção e o tratamento destas doenças, tem assim uma elevada e crescente importância dentro da terapêutica actual, quer pela repercussão sobre a saúde pública, quer pela afectação de recursos financeiros no sector da saúde.

As estatinas são os fármacos de primeira linha (mais usados e eficazes) no tratamento das hiperlipidemias em prevenção primária e secundária, com o propósito de diminuir os níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol e reduzir os riscos de DC. Actuam inibindo competitivamente a enzima HMG-CoA redutase, uma enzima limitante da biossíntese do colesterol. As estatinas são bastante eficazes e muito bem toleradas, sendo, contudo, imperioso o uso adequado destes fármacos devido ao seu crescente consumo e à sua relevância na saúde pública. Com a entrada no mercado de estatinas, diversos estudos evidenciaram uma modificação no padrão de utilização dos antidislipidémicos e uma maior racionalização na utilização destes fármacos.

À semelhança do verificado noutros países europeus, também no nosso país as estatinas apresentam um elevado consumo com tendência a aumentar que acompanha a alteração das normas de orientação clínica para o tratamento da dislipidemia. No entanto, o nível de utilização por habitante em Portugal situa-se ainda entre os níveis mais baixos dos países da União Europeia.

Para além dos efeitos hipolipemiantes bem conhecidos das estatinas, estudos mais recentes vieram sugerir que estas possuem outros benefícios clínicos independentes da diminuição do colesterol. Estes efeitos, também designados de efeitos pleiotrópicos, são responsáveis pelos resultados favoráveis que se têm verificado com o uso das estatinas noutras patologias incluindo neoplasias, degenerescência macular, sépsis, osteoporose, doença de Alzheimer, HIV, doenças auto-imunes, entre outras.

Atendendo à introdução no mercado português de uma nova substância activa no grupo das estatinas – a pitavastatina – e ao importante impacto destes fármacos na despesa farmacêutica global, torna-se imprescindível avaliar a evolução no consumo das estatinas em Portugal durante os próximos anos.

VII. BIBLIOGRAFIA

Abate, N. e Chandalia, M. (2006). Other than potency, are all statins the same? *Current Atherosclerosis Reports*, 8, pp. 26-27.

Backes, J. M. *et al.* (2005). Optimal lipid modification: the rationale for combination therapy. *Vascular Health and Risk Management*, 1 (4), pp. 317-331.

Baker, W. L. e Datta, R. (2011). Pitavastatin: a New 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor for the Treatment of Hyperlipidemia. *Advances in Therapy*, 28 (1), pp. 13-27.

Bellosta, S. *et al.* (2000). Statin Therapy and Prevention of Stroke. *Current Atherosclerosis Reports*, 2, pp. 181-182.

Bellosta, S. *et al.* (2004). Safety of Statins: Focus on Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Circulation Journal of the American Heart Association*, 109 (III), pp. 51-55.

Belo, L. *et al.* (2009). Aspectos analíticos na gravidez normal e na patológica: modificações metabólicas e fisiológicas desencadeadas pela gravidez e suas implicações. Lidel.

Beppu, T. (2010). A historical perspective on the discovery of statins. *Proceedings Japan Academy*, 86 (5), pp. 484-490.

Bissonnette, S. *et al.* (2006). Efficacy and tolerability of ezetimibe 10 mg/day coadministered with statins in patients with primary hypercholesterolemia who do not achieve target LDL-C while on statin monotherapy: A Canadian, multicentre, prospective study – the Ezetrol ® Add-On Study. *Centre Cardiovasculaire de Laval*, 22 (12), pp. 1035-1044.

Boni, A *et al.* (2010). Vitaminas antioxidantes e prevenção da arteriosclerose na infância. *Revista Paulista de Pediatria*, 28 (4), pp. 373-380.

Borges, J. L. (2005). Combinação de fármacos na abordagem das dislipidemias: associação entre estatinas e niacina. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85 (V), pp. 36-41.

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

Carlson, S. A. (2005). Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *Journal of Internal Medicine*, 258, pp. 94-114.

Carrilho, M. J. e Patrício, L. (2010). A Situação Demográfica Recente em Portugal, *Revista de Estudos Demográficos*, 28 (5), pp.101-145.

Colaço, M. e Barros, M. O. (2007). O uso de estatinas em prevenção primária. *Boletim do Centro de Informação do Medicamento. Ordem dos Farmacêuticos*, pp.1-2.

Corsini, A. *et al.* (2005). Pharmacokinetic Interactions Between Statins and Fibrates. *The American Journal of Cardiology*, 96, pp. 44-49.

Costa, J. *et al.* (2003). Incidência e Prevalência da Hipercolesterolemia em Portugal: Uma revisão sistemática da literatura. Parte II. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 22 (5), pp. 683-702.

Davidson, M. H. (2001). Safety profiles for HMG-CoA reductase inhibitors. *Drugs*, 61, pp. 1917-1926.

Davidson, M. H. e Toth, P. P. (2004). Comparative effects of lipid-lowering therapies. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 47 (2), pp.73-97.

Davis, H. R. (2004). Ezetimibe: first in a new class of cholesterol absorption inhibitors. *International Congress*, 1262, pp. 243-246.

Istvan, E. S. e Deisenhofer, J. (2001). Structural mechanism for statin inhibition of HMGCoA reductase. *Science*, 292, pp. 1160–1164.

Dickson, M. e Jacobzone, S. (2003). Pharmaceutical use and expenditure for cardiovascular disease and stroke: A Study of 12 OECD Countries. *OECD Health Working Papers*, 1, pp. 5-77.

Dunbar, R. L. e Rader, D. J. (2004). Therapeutic strategies for the treatment of dyslipidemia. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 1 (2), pp. 169-175.

Endo A. (2010). A historical perspective on the discovery of statins. *Proceedings of Japan Academy*, 86, pp. 484-493.

Fiegenbaum, M. e Hutz, H. M. (2006). Farmacogenética de fármacos hipolipimiantes. *Simpósio: Farmacogenética*, 39 (4), pp. 543-53.

Fiuza, M. *et al.* (2008). Síndrome metabólica em Portugal: prevalência e implicações no risco cardiovascular - Resultados do Estudo VALSIM. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 27, pp 1497.

Fonseca, F. A. H. (2005). Farmacocinética das estatinas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85, (V), pp. 9-13.

Galton, D. *et al.* (2005). *Dislipidémia*. 1ª Edição. Algés, Euromédice, pp 8-101.

Gaw, A. *et al.* (2004). *Statins. The HMG-CoA Reductase Inhibitors in Perspective*. 2ª Edição. London and New York, Martin Dunitz, pp. 15-16.

German, J. B. *et al.* (2006). Lipoproteins: When size really matters. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 11, pp. 171-183.

Goldberg, R. e Roth, D. (1996). Evaluation of fluvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in renal transplant recipients taking cyclosporine. *Transplantation*, 62, pp. 1559-1564.

Goodman, L.S. e Gilman, A. (2005). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10ª edição. Brasil, McGraw-Hill, pp.731-748.

Guimarães, S., Moura, D., Silva, P. (2006). *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*, 5ª edição. Porto Editora, 472-482.

Infomed - INFARMED [Em linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>>. [Consultado em 07/07/2011].

Jellinger, P. S. (2000). AACE Lipid Guidelines. *Endocrine Practice*, 6 (2), pp. 164-183.

Jeu, L. e Cheng, J. W. M. (2003). Pharmacology and Therapeutics of Ezetimibe, a Cholesterol-Absorption Inhibitor. *Clinical Therapeutics*, 25, pp. 2352-2387.

Marques, F. B. (2001). Fármacos inibidores da reductase da HMGCoA. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 17, pp. 141- 144.

Marques da Silva, P. (2002). Dislipidemias. *Temas Cardiológicos*. Linda-a-Velha, Vale & Vale editores, Lda, pp. 6-16.

Marques da Silva, P. (2010). Terapêutica redutora intensiva do colesterol: a certeza da segurança. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29 (9), pp. 1405-1416.

McCordle, B. W. (2003). Drug therapy of hyperlipidemia. *Progress in Pediatric Cardiology*, 17, pp. 141-150.

Melo e Silva, A. *et al.* (2007). Recomendações Portuguesas para a Prevenção Primária e Secundária da Aterosclerose. *Sociedade Portuguesa Aterosclerose*, 2ª edição, pp. 1-115.

OCDE - Health Status. [Em linha]. Disponível em <http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT>. [Consultado em 10/08/2011].

O'Keefe, J.H. *et al.* (2009). Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases: A Practical Evidence-Based Approach. *Mayo Clinic Proceedings*, 84(8), pp. 741-757.

Paoletti, R. *et al.* (2002). Pharmacological interactions of statins. *Atherosclerosis Supplements*, 3, pp. 35- 40.

Prontuário Terapêutico - Antidislipídicos - INFARMED. [Em linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt/prontuario/framenavegaarvore.php?id=106>>. [Consultado em 10/08/2011].

Rato, Q. (2010). Terapêutica farmacológica das dislipidemias. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29 (7), pp. 67-73.

Regazzi, M. B. *et al.* (1993). Altered disposition of pravastatin following concomitant drug therapy with cyclosporine A in transplant recipients. *Transplantation Proceedings*, 25, pp. 2732-2734.

Rensen, P. C. N. *et al.* (2001). Recombinant lipoproteins: lipoprotein-like lipid particles for drug targeting. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47, pp. 251-276.

Rosenthal, M. D. e Glew, R. H. (2009). *Medical biochemistry: Human metabolism in health and disease*. John Wiley & Sons, Inc, pp. 184.

Sadowitz, B. *et al.* (2010). Statin Therapy - Part I: The Pleiotropic Effects of Statins in Cardiovascular Disease. *Vascular and Endovascular Surgery*, 44 (4), pp. 241-251.

Santos, R. D. (2005). Farmacologia da niacina ou ácido nicotínico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85 (V), pp.17-18.

Schachter, M. (2004). Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: na update. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 19, pp. 117-125.

Schaefer, E. J. (2010). Northern light: a commentary on the 2009 Canadian Guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in adults. *Clinical Chemistry*, 56 (4), pp. 502-504.

Sharma, R. *et al.* (2009). Thinking beyond low-density lipoprotein cholesterol: strategies to further reduce cardiovascular risk. *Vascular Health and Risk Management*, 5 (9), pp. 793-799.

Singh, V. e Deedwania, P. (2009). Reducing morbidity and mortality in high risk patients with statins. *Vascular Health and Risk Management*, 5 (5), pp. 495-507.

Slim, H. e Thomson, P. D. (2008). Ezetimiba-related myopathy: A systematic review. *Journal of Clinical Lipidology*, 2 (5), pp. 328-334

Sposito, A. C. *et al.* (2007). IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 88 (I), pp. 3-19.

Steiner, G. (2005). Fibrates and coronary risk reduction. *Atherosclerosis*, 182, pp. 199-207.

Stossel, T. P. (2008). The discovery of statins. *Cell*, 134, pp. 903-905.

Teixeira, I. J. *et al.* (2007). Medicamentos Antidislipídicos: Utilização e Despesa em Portugal (1995-2004). *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 28 (5): 475-493.

Vaccari, C. S. *et al.* (2007). Revisiting niacin: reviewing the evidence. *Journal of Clinical Lipidology*, 1, pp. 248-255.

Xavier, H. T. (2005). Associação de medicamentos: estatinas e fibratos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85 (V), pp. 34-35.

Walley, T. *et al.* (2004). Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. *British Medical Journal*, 328, pp. 385-386.

Wannmacher, L. e Costa, A. F. (2004). Estatinas: uso racional na cardiopatia isquémica. *Uso racional de medicamentos*, 1 (10), pp. 1-6.

WHO (2008). The top 20 causes of death in 2030. *World health statistics 2008*. Switzerland, World Health Organization, pp. 30.

WHO (2002). The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: World Health Organization.

Zhou, Q. e Liao, J. K. (2010). Pleiotropic Effects of Statins: Basic Research and Clinical Perspectives. *Circulation Journal*, 74 (5), pp. 818-823.

VIII. ANEXOS

Anexo I. Normas de orientação clínica para a detecção e tratamento de dislipidemias

EM AUDIÇÃO E TESTE DE
APLICABILIDADE
ATÉ 30 DE OUTUBRO DE 2011

NORMA DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Francisco
Henrique
Moura
George

Digitally signed by
Francisco Henrique Moura
George
DN: c=PT, ou=Ministério da
Saúde, ou=Direção-Geral
da Saúde, cn=Francisco
Henrique Moura George
Date: 2011.10.10 15:53:44
+01'00'



NÚMERO: 019/2011

DATA: 28/09/2011

ASSUNTO: **Abordagem terapêutica das dislipidemias**
PALAVRAS-CHAVE: **Dislipidemias**
PARA: **Médicos do Sistema Nacional de Saúde**
CONTACTOS: **Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)**

Nos termos da alínea c) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 66/2007, de 29 de maio, na redação dada pelo Decreto Regulamentar nº 21/2008, de 2 de dezembro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta do Departamento da Qualidade na Saúde, emite a seguinte

I – NORMA

1. O diagnóstico das dislipidemias realiza-se pela avaliação laboratorial, no sangue e em jejum, do colesterol total (c-total), colesterol das HDL (c-HDL), colesterol das LDL (c-LDL) e dos triglicéridos.
2. Para além da terapêutica farmacológica é importante o registo, no processo clínico, da adesão a modificações do estilo de vida, como:
 - a) dieta redutora de lípidos e favorecedora da redução do risco cardiovascular;
 - b) exercício físico aeróbio regular;
 - c) paragem dos hábitos tabágicos.
3. É objetivo terapêutico nas pessoas com um risco cardiovascular absoluto moderado (SCORE \geq 1% a < 5%), a adoção de estilo de vida saudável e controlo analítico de c-total inferior a 190 mg/dl¹ e c-LDL inferior a 115 mg/dl (evidência grau 2B).
4. É objetivo terapêutico nas pessoas assintomáticas e com um risco global cardiovascular alto (SCORE \geq 5% a < 10%, assim como as pessoas com dislipidemia familiar aterogénica e hipertensão de grau 3), procurar obter um controlo analítico de c-total inferior a 175 mg/dl e um c-LDL inferior a 100 mg/dl (evidência grau 1B).
5. É objetivo terapêutico nas pessoas com risco cardiovascular muito alto (doença cardiovascular definida, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 com lesão de órgão-alvo, doença renal crónica moderada a grave ou um nível de SCORE \geq 10%), procurar obter um valor do c-total inferior a 155 mg/dl e um c-LDL inferior a 70 mg/dl (evidência grau 2A). Se não for possível atingir o valor alvo de c-total e c-LDL, é desejável uma redução igual ou superior a 50% do diferencial para o respetivo valor alvo.
6. Apesar de não serem definidos objetivos terapêuticos específicos para o c-HDL e triglicéridos, concentrações de c-HDL inferior a 40 mg/dl no homem ou inferior a 45 mg/dl na mulher e de triglicéridos superior a 150 mg/dl são considerados marcadores de risco cardiovascular

¹ Equivalências de todos os valores desta Norma referidos como mg/dl em mmol/l estão em tabela no Anexo – Quadro II

- acrescido, podendo ser encarados como objetivos terapêuticos secundários e influenciadores da opção antilipidémica escolhida.
7. Nas pessoas com risco cardiovascular alto e muito alto, mercedores de tratamento farmacológico, deve privilegiar-se o tratamento precoce com uma estatina de modo a atingir os objetivos terapêuticos indicados no ponto 5 da presente Norma (evidência grau 1B). Quando os objetivos terapêuticos não são alcançados, deve-se substituir por outra estatina mais potente, respeitando a respetiva equivalência de doses. As indicações para outros medicamentos antilipidémicos, isto é, de outras classes farmacológicas são, em muitos casos, escassas e parcelares (evidência grau 3).
 8. A opção terapêutica dentro de cada classe da medicação antilipidémica deverá obedecer a critérios de efetividade (o que implica que certas escolhas devam ser justificadas sempre que se considerem ser a melhor alternativa para o doente, exemplos: reações indesejáveis, menor número de tomas possível. Caso contrário, deve-se privilegiar a opção terapêutica de menor custo para igual eficácia, salvaguardando o cumprimento das orientações de boa prática clínica).
 9. Em prevenção secundária, a terapêutica antilipidémica com estatinas é fundamental nas pessoas com risco absoluto de eventos fatais a 10 anos igual ou superior a 5% (risco cardiovascular alto) ou 10% (risco cardiovascular muito alto) e na maioria das pessoas com diabetes (evidência grau 2C).
 10. No caso particular das pessoas com síndrome coronária aguda deve ser preferida uma terapêutica intensiva, com estatinas, redutora do colesterol, tendo em conta a presença de comorbilidades e a terapêutica concomitante (evidência grau 1).
 11. As pessoas submetidas a terapêutica farmacológica antilipidémica devem ser reavaliadas em cada consulta:
 - a) quanto à sua adesão a estilo de vida saudável;
 - b) quanto aos parâmetros laboratoriais:
 - i. em cada trimestre, de modo a monitorizar e obter os objetivos terapêuticos propostos, farmacológicos e não farmacológicos, eventuais reajustes de tratamento, efeitos adversos e avaliação na redução do risco global cardiovascular;
 - ii. em cada ano, atingidos que sejam os objetivos terapêuticos propostos.
 10. O rastreio de uma dislipidemia está indicado, se coexistirem outros fatores de risco cardiovascular, em todos os homens com idade ≥ 40 anos e em todas as mulheres com idade ≥ 50 anos ou na pós-menopausa.
 11. Deve realizar-se avaliação do perfil lipídico em:
 - a) pessoas com evidência de aterosclerose independentemente do leito vascular afetado;
 - b) pessoas com diabetes tipo 2, independentemente da idade;

- c) pessoas com história familiar de doença cardiovascular prematura ou de dislipidemia familiar.

12. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.

II - CRITÉRIOS

- a) O diagnóstico de dislipidemia deve ser confirmado por uma segunda avaliação laboratorial em jejum do colesterol total, colesterol das HDL e triglicéridos, realizada com um intervalo de mínimo de 4 semanas, antes de se iniciar qualquer terapêutica. Importa excluir causas secundárias e frequentes de dislipidemia, como:
- excesso de consumo de álcool;
 - diabetes tipo 2;
 - obesidade;
 - fármacos, como corticosteroides, psicotrópicos e outros.
- b) Em prevenção primária devem ser considerados fatores de risco concomitantes, passíveis de serem modificados, estruturando-se plano de modificação de estilo de vida, como a atividade física, cumprimento de dieta nutricionalmente variada, equilibrada e adequada (evidência grau 2C).
- c) Em prevenção secundária o início imediato da terapêutica farmacológica antidislipidémica deve ser acompanhado de um planeamento da modificação de estilo de vida.
- d) A escolha de um fármaco antidislipidémico deve ter em conta:
- a expressão das alterações laboratoriais da dislipidemia;
 - o efeito farmacológico a prosseguir;
 - a facilidade de administração;
 - o perfil de efeitos adversos;
 - o perfil de segurança a longo prazo;
 - os efeitos nos objetivos vasculares e na mortalidade total;
 - a relação custo-eficácia (efetividade).
- e) Devem constituir prioridade na prevenção cardiovascular:
- as pessoas com doença aterosclerótica clinicamente evidente;
 - as pessoas assintomáticas com um risco global cardiovascular alto ($SCORE \geq 5\%$ e $< 10\%$) e muito alto ($SCORE \geq 10\%$), devido:
 - à presença simultânea de múltiplos fatores de risco;
 - diabetes *mellitus* tipo 2 ou diabetes tipo 1, com microalbuminúria;
 - doença renal crónica moderada ou grave (taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1.73 m²);

- aumento marcado de alguns fatores de risco individuais, com afetação dos órgãos alvo, de que são exemplos as dislipidemias familiares e a hipertensão arterial de grau 3.
 - iii. os familiares de pessoas com doença cardiovascular prematura ou risco cardiovascular muito alto.
- g) O uso da terapêutica antidislipidémica sem uma estatina só deve ser utilizada no caso de existir contra-indicações ou intolerância à estatina.
- f) O uso da terapêutica antidislipidémica combinada de uma estatina com outro fármaco antidislipidémico pode estar indicado (apesar das indicações de outros medicamentos antidislipidémicos serem fragmentadas, muitos dos estudos aleatorizados com estes medicamentos não mostraram benefícios cardiovasculares consistentes) nas situações em que não existe controlo com estatina em monoterapia, a saber:
- i. a ezetimiba está indicada como terapêutica adjuvante em pessoas com hipercolesterolemia primária. As resinas permutadoras de iões apresentam indicações terapêuticas similares;
 - ii. os fibratos estão indicados no tratamento das dislipidemias mistas com hipertrigliceridemia;
 - iii. o ácido nicotínico, isolado ou associado ao laropirant, está indicado no tratamento da dislipidemia mista combinada e da hipercolesterolemia primária;
 - iv. os ésteres etílicos de ácido ómega-3 estão indicados no tratamento da hipertrigliceridemia endógena e nas dislipidemias de tipo IIb/III , quando o controlo dos triglicéridos é insuficiente.
- g) O uso por rotina de alimentos enriquecidos em estanois e esteróis vegetais não estão recomendados na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular.

III – AVALIAÇÃO

- a) A avaliação da implementação da presente Norma é contínua e executada a nível local, regional e nacional.
- b) A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- c) A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.

- d) A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde e da Administração Central do Sistema de Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- e) A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores, que constam nos bilhetes de identidade que se encontram em anexo à presente Norma e dela fazem parte integrante:
- i. % pessoas com c-LDL inferior a 130mg/dl, em adultos de idade igual ou superior a 40 anos e com c-LDL avaliado no semestre
 - ii. % pessoas com hipertensão arterial, sob compromisso de vigilância, com c-LDL inferior a 130 mg/dl, em adultos de idade igual ou superior a 40 anos e com c-LDL avaliado no semestre
 - iii. % pessoas com diabetes tipo 2, sob compromisso de vigilância, com c-LDL igual ou inferior a 100mg/dl, em adultos de idade igual ou superior a 40 anos e com c-LDL avaliado no semestre

IV - FUNDAMENTAÇÃO

- a) Dados epidemiológicos recentes confirmam a elevada prevalência de fatores de risco cardiovasculares na população portuguesa, reafirmando a necessidade dos profissionais de saúde em prestar atenção particular à prevenção cardiovascular e de pôr em prática todas as medidas, farmacológicas ou não, tendentes a reduzir o risco cardiovascular. A avaliação do risco deve dar preferência ao algoritmo de risco SCORE, desenvolvido pelas sociedades científicas europeias relacionadas com a prevenção cardiovascular.
- b) Em prevenção primária deve privilegiar-se uma estratégia que permita reconhecer e dar prioridade às pessoas com um risco global cardiovascular alto e muito alto.
- c) As pessoas assintomáticas e sem doença clínica evidente devem ser informadas do seu risco absoluto a 10 anos de eventos cardiovasculares fatais, da proposta e da necessidade de intervenção, farmacológica ou não, dos potenciais benefícios e riscos daí decorrentes e da necessidade de cumprimento da opção terapêutica proposta. Estas mesmas medidas são também extensivas às pessoas em prevenção secundária. Todas as pessoas portadoras de doença clínica aterosclerótica devem ser consideradas em prevenção secundária, com um risco cardiovascular alto e merecedoras de imediata intervenção terapêutica, sem prejuízo das correções de estilo de vida que se adequem.

V - APOIO CIENTÍFICO

a) Mário Espiga de Macedo (coordenação científica), Carlos Silva Vaz (coordenação executiva), Alberto Melo e Silva, Carlos Canhota, Evangelista Rocha, José Manuel Silva, Luís Duarte Costa, Paula Alcântara, Pedro Marques da Silva.

b) A presente Norma foi visada pela Presidência da Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas.

c) A versão de teste da presente Norma vai ser submetida à audição de:

- i. Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica Geral;
- ii. Sociedade Portuguesa de Aterosclerose;
- iii. Sociedade Portuguesa de Cardiologia;
- iv. Sociedade Portuguesa de Hipertensão Arterial;
- v. Sociedade Portuguesa de Medicina Interna.
- vi. Coordenação do Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares.

d) A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, ao abrigo de protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.

e) Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.

f) Durante o período de audição só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio disponível no site desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.

BIBLIOGRAFIA

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486-97.

Fletcher B, Berra K, Ades P, Braun LT, Burke LE, Durstine JL, Fair JM, et al.; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Stroke; Preventive Cardiovascular Nurses Association. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. Circulation. 2005; 112: 3184-209.

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, et al.; European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); International Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA); European Heart Network (EHN). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive

summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007; 14 Suppl 2: E1-40

Grundey SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation. 2004; 110: 227-39. Errata in: Circulation. 2004; 110(6): 763.

Gupta A, Guyomard V, Zaman MJ, Rehman HU, Myint PK. Systematic review on evidence of the effectiveness of cholesterol-lowering drugs. Adv Ther. 2010; 27: 348-64

NICE clinical guideline 67. Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008 (reissued 2010).

Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Eur Heart J. 2011; 32: 1769-818.

Silva PM, Silva JM, Gil VM; Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Prevenção cardiovascular: recomendações para a abordagem do risco vascular associado às dislipidemias. Recomendações da Sociedade Portuguesa de Cardiologia em colaboração com a Sociedade Portuguesa de Aterosclerose e o apoio da Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica Geral. Rev Port Cardiol. 2002; 21: 1201-9.

Sociedade Portuguesa de Aterosclerose. Recomendações portuguesas para a prevenção primária e secundária da aterosclerose. Lisboa: SPA, 2008.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

ANEXO

Quadro I - Classificação das dislipidemias de Fredrickson-Levy

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

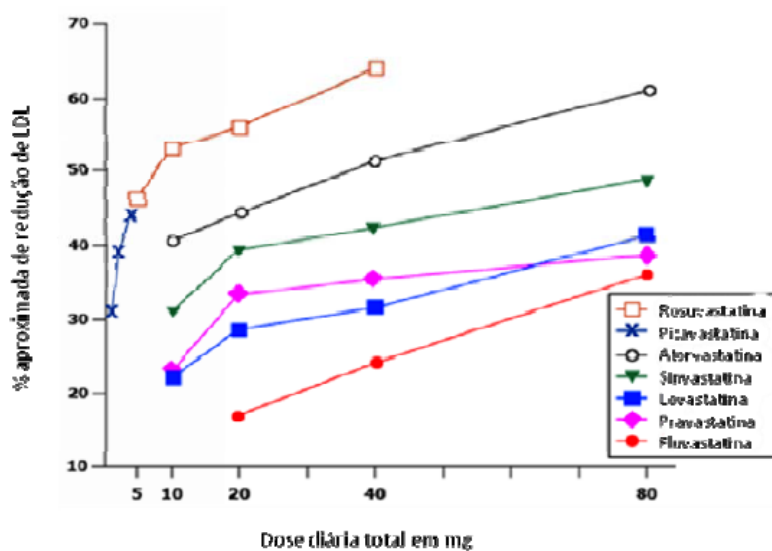
A classificação de Fredrickson-Levy agrupa as alterações segundo os padrões das alterações dos níveis de lipoproteínas. Uma classificação geralmente usada baseia-se nas características herdadas. (J Sequeira Duarte, Lisboa 2006).

Quadro II - Tabela de equivalência de mg/dl com mmol/l

mg/dl	mmol/l
40	1,02
70	1,79
100	2,56
115	2.94
150	3.84
155	3.97
175	4.48
190	4.87

ANEXO

Comparação da eficácia das estatinas



Adaptado de UpToDate – Rosenson RS – Statins, side effects and administration

BILHETES DE IDENTIDADE DOS INDICADORES

Designação	Percentagem de inscritos adultos com 40 anos ou mais anos de idade, com colesterol LDL inferior a 130 mg/dl e com c-LDL avaliado no semestre		
Tipo de Indicador	QUALIDADE TÉCNICA / EFETIVIDADE	Entidade Gestora	ACES
Tipo de falha		Período aplicável	Ano
Objetivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do Indicador	Indicador que exprime a percentagem de doentes inscritos, com último resultado de colesterol LDL inferior a 130 mg/dl		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Percentagem
Responsável pela monitorização	ACES/ARS	Fórmula	A / B x 100
		Output	Percentagem de utentes
Prazo Entrega Reporting	Dia 26 do mês n+1	Valor de Referência	a definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	a definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Crítérios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Denominador - Ter o último registo de colesterol LDL inferior a 130mg/dl, no período em análise - Ter pelo menos 1 registo de colesterol LDL em cada semestre do período em análise <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter 40 ou mais anos de idade no período em análise - Ter inscrição no ACES no período em análise; 		
Observações			
Fator crítico			
Variáveis	Definição	Fonte Informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	Número de inscritos com 40 ou mais anos de idade, com registo de colesterol LDL inferior a 130mg/dl	SI USF/UCSP	Nº de inscritos
B - Denominador	Número de inscritos com 40 ou mais anos de idade com colesterol LDL avaliado	SI USF/UCSP	Nº de inscritos

Designação	Percentagem de pessoas com hipertensão arterial, sob compromisso de vigilância, com c-LDL inferior a 130 mg/dl, em adultos de idade igual ou superior a 40 anos e com c-LDL avaliado no semestre		
Tipo de Indicador	QUALIDADE TÉCNICA / EFETIVIDADE	Entidade Gestora	ACES
Tipo de falha		Período aplicável	Ano
Objetivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do Indicador	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Percentagem
Responsável pela monitorização	ACES/ ARS	Fórmula	A / B x 100
		Output	Percentagem de utentes
Prazo Entrega Reporting	Dia 25 do mês n+1	Valor de Referência	a definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	a definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Critérios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Denominador - Ter o último registo de colesterol LDL inferior a 130mg/dl, no período em análise - Ter pelo menos 1 registo de colesterol LDL em cada semestre do período em análise <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter diagnóstico de hipertensão ativo (K86, K87) - Ter compromisso de vigilância no período em análise - Ter inscrição no ACES no período em análise - Ter 40 ou mais anos de idade no período em análise 		
Observações			
Fator crítico			
Variáveis	Definição	Fonte Informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	Número de inscritos vigiados com 40 ou mais anos de idade, com hipertensão arterial, e registo de colesterol LDL inferior a 130mg/dl	SI USF/UCSP	Nº de inscritos
B - Denominador	Número de inscritos hipertensos com 40 ou mais anos de idade com c-LDL avaliado	SI USF/UCSP	Nº de inscritos

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Designação	Percentagem de pessoas adultas com idade igual ou superior a 40 anos, com diabetes tipo 2, sob compromisso de vigilância, com colesterol LDL igual ou inferior a 100 mg/dl no semestre		
Tipo de Indicador	QUALIDADE TÉCNICA / EFETIVIDADE	Entidade Gestora	ACES
Tipo de falha		Período aplicável	Ano
Objetivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do Indicador	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Percentagem
Responsável pela monitorização	ACES/ ARS	Fórmula	A / B x 100
		Output	Percentagem de utentes
Prazo Entrega Reporting	Dia 25 do mês n+1	Valor de Referência	a definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	a definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Critérios de inclusão	Numerador: - Denominador - Ter o último registo de colesterol LDL igual ou inferior a 100mg/dl, no período em análise - Ter pelo menos 1 registo de colesterol LDL em cada semestre do período em análise Denominador: - Ter diagnóstico de Diabetes tipo 2 (T90) - Ter compromisso de vigilância no período em análise - Ter inscrição no ACES no período em análise - Ter 40 ou mais anos de idade no período em análise		
Observações			
Fator crítico			
Variáveis	Definição	Fonte Informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	Número de inscritos adultos com idade igual ou superior a 40 anos, com diabetes tipo 2, sob compromisso de vigilância, com colesterol LDL \leq 100 mg/dl avaliado no semestre	SI USF/UCSP	Nº de inscritos
B - Denominador	Número de inscritos com diabetes com 40 ou mais anos de idade com c-LDL avaliado	SI USF/UCSP	Nº de inscritos

Anexo II. Evolução do consumo, em número de embalagens, de antidiislipídemicos por DCI, bem como o total de embalagens comercializadas no âmbito do SNS.

Estatinas										
DCI	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Atorvastatina	328.782	466.814	563.778	584.818	703.690	778.436	818.039	842.300	693.463	694.185
Cerivastatina	102.650	146.237	1	0	0	0	0	0	0	0
Fluvastatina	309.986	347.559	483.875	510.060	500.239	476.367	451.197	289.316	276.227	259.322
Lovastatina	185.381	225.985	266.860	264.998	212.846	171.282	160.738	144.866	132.086	128.550
Pravastatina	290.005	381.516	461.174	461.672	495.548	496.378	508.222	495.104	490.862	525.282
Rosuvastatina	0	0	0	0	179.403	290.586	362.072	470.375	680.393	913.081
Sinvastatina	354.066	423.076	662.966	1.059.777	1.454.211	1.787.970	1.961.484	2.144.523	2.436.188	2.941.467
Total	1.570.870	1.991.187	2.438.654	2.881.325	3.545.937	4.001.019	4.261.752	4.386.484	4.709.219	5.461.887

Fibratos										
DCI	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Bezafibrato	175.288	165.980	146.677	134.843	125.715	115.527	110.363	102.293	96.020	88.809
Ciprofibrato	97.629	102.103	94.973	87.089	78.424	76.039	70.349	64.149	60.074	54.339
Clofibrato	2.690	131	0	0	0	0	0	0	0	0
Etofibrato	34.081	40.271	37.938	28.910	22.607	14.816	11.837	10.470	8.995	7.725
Fenofibrato	161.680	166.839	196.225	228.385	293.918	347.017	399.707	450.470	529.331	610.679
Gemfibrozil	100.468	91.564	78.943	73.008	66.341	62.213	56.799	52.296	49.820	46.429
Total	571.836	566.888	554.756	552.235	587.005	615.612	649.055	679.678	744.240	807.981

Inibidores selectivos da absorção do colesterol										
DCI	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Ezetimiba	0	0	0	0	47.229	98.647	75.759	74.008	75.856	82.212
Total	0	0	0	0	47.229	98.647	75.759	74.008	75.856	82.212

Outros										
DCI	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Colestipol	3.794	3.525	3.158	2.752	1.910	1.401	1.120	1.005	524	43
Colestiramina	4.675	4.679	4.686	5.373	6.275	6.391	6.895	7.068	7.784	7.989
Ácido nicotínico	0	0	0	0	0	5.644	9.267	7.076	6.124	5.302
Benfluorex	15.987	17.600	17.119	16.976	22.041	25.206	28.742	29.863	34.193	37.705
Ésteres etílicos 90 do ácido omega-3	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Multivitaminas + Ácido linoleico + Lecitina	11.899	6.583	67	0	0	0	0	0	0	0
Probucof	58	64	0	0	0	0	0	0	0	0
Sinvastatina + Ezetimiba	0	0	0	0	0	60.103	209.854	304.361	345.644	348.580
Rutosido + Nicotinamida + Iodeto de prolónio + Metionina	2.851	1.244	4	0	0	0	0	0	0	0
Total	39.264	33.695	25.034	25.101	30.226	98.745	255.878	349.375	394.269	399.621
Total antidiislipídemicos	2.181.970	2.591.770	3.018.444	3.458.661	4.210.397	4.814.023	5.242.444	5.489.545	5.923.584	6.751.701

Anexo IV. Evolução do consumo em embalagens de estatinas por DCI das respectivas substâncias activas por regiões de saúde

	DCI	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Alentejo	Atorvastatina	13.651	21.877	28.445	29.890	34.626	37.221	36.839	37.241	31.055	30.430
	Cerivastatina	5.237	7.479	-	-	-	-	-	-	-	-
	Fluvastatina	20.618	22.578	30.657	31.960	29.830	26.979	25.447	15.959	14.973	13.387
	Lovastatina	12.199	16.996	20.329	21.972	17.021	13.081	11.929	11.039	10.130	10.215
	Pravastatina	21.504	29.201	33.740	33.978	33.700	33.568	33.928	35.103	33.811	34.011
	Rosuvastatina	-	-	-	-	8.366	15.321	18.929	24.532	32.248	44.322
	Sinvastatina	17.483	20.136	33.826	53.050	72.587	86.289	90.635	101.506	114.420	139.708
Total Alentejo	90.692	118.267	146.997	170.850	196.130	212.459	217.707	225.380	236.637	272.073	
Algarve	Atorvastatina	15.474	20.628	23.355	23.788	30.484	39.936	35.858	38.638	29.650	29.859
	Cerivastatina	3.252	4.698	-	-	-	-	-	-	-	-
	Fluvastatina	9.591	9.975	14.684	15.131	16.311	16.699	15.315	9.333	7.706	7.614
	Lovastatina	7.134	7.907	9.801	9.396	7.824	6.905	6.522	5.952	5.194	4.837
	Pravastatina	9.728	12.405	14.637	15.960	17.774	18.215	19.207	18.504	18.354	18.980
	Rosuvastatina	-	-	-	-	6.224	11.651	17.604	22.606	29.301	37.750
	Sinvastatina	16.441	19.987	30.097	43.833	58.724	68.190	73.534	80.438	94.844	115.870
Total Algarve	61.620	75.600	92.574	108.108	137.341	161.596	168.040	175.471	185.049	214.910	
Centro	Atorvastatina	73.023	101.047	121.088	129.353	163.481	181.839	196.863	205.694	171.319	170.734
	Cerivastatina	25.721	37.037	-	-	-	-	-	-	-	-
	Fluvastatina	65.838	73.771	107.722	114.622	112.506	110.190	107.380	71.842	69.151	64.230
	Lovastatina	42.944	53.783	63.463	65.211	54.020	44.730	43.337	38.798	34.973	33.296
	Pravastatina	63.746	83.178	104.273	109.625	121.884	126.544	132.960	131.130	131.926	140.964
	Rosuvastatina	-	-	-	-	49.074	78.122	93.793	114.936	160.222	208.200
	Sinvastatina	80.504	91.942	145.536	244.496	336.524	426.508	477.926	527.600	601.565	732.378
Total Centro	351.776	440.758	542.082	663.307	837.489	967.933	1.052.259	1.090.000	1.169.156	1.349.802	
Lisboa e Vale do Tejo	Atorvastatina	124.721	179.452	223.691	229.867	270.733	295.248	308.451	317.220	257.235	264.997
	Cerivastatina	36.704	53.308	-	-	-	-	-	-	-	-
	Fluvastatina	103.735	118.536	169.490	179.065	173.778	162.017	147.684	92.564	87.501	83.890
	Lovastatina	54.682	67.928	83.450	84.057	63.979	50.241	45.974	39.916	36.133	36.262
	Pravastatina	87.769	113.551	134.215	132.138	137.719	131.992	130.224	123.018	120.400	130.245
	Rosuvastatina	-	-	-	-	65.525	102.746	127.404	171.879	247.410	337.879
	Sinvastatina	130.685	155.028	235.342	366.984	509.367	620.184	676.152	730.828	831.411	1.009.807
Total Lisboa e Vale do Tejo	538.296	687.803	846.188	992.111	1.221.101	1.362.428	1.435.889	1.475.425	1.580.090	1.863.080	
Norte	Atorvastatina	101.913	143.810	167.199	171.920	204.366	224.192	240.028	243.507	204.204	198.165
	Cerivastatina	31.736	43.715	1	-	-	-	-	-	-	-
	Fluvastatina	110.204	122.699	161.322	169.282	167.814	160.482	155.371	99.618	96.896	90.201
	Lovastatina	68.422	79.371	89.817	84.362	70.002	56.325	52.976	49.161	45.656	43.940
	Pravastatina	107.258	143.181	174.309	169.971	184.471	186.059	191.903	187.349	186.371	201.082
	Rosuvastatina	-	-	-	-	50.214	82.746	104.342	136.422	211.212	284.930
	Sinvastatina	108.953	135.983	218.165	351.414	477.009	586.799	643.237	704.151	793.948	943.704
Total Norte	528.486	668.759	810.813	946.949	1.153.876	1.296.603	1.387.857	1.420.208	1.538.287	1.762.022	
Total Estatinas	1.570.870	1.991.187	2.438.654	2.881.325	3.545.937	4.001.019	4.261.752	4.386.484	4.709.219	5.461.887	

Anexo V. Evolução do consumo em embalagens de antidiislipidémicos por regiões de saúde

	DCI	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Alentejo	Ácido nicotínico	-	-	-	-	-	339	609	403	269	226
	Atorvastatina	13.651	21.877	28.445	29.890	34.626	37.221	36.839	37.241	31.055	30.430
	Benfluorex	74	71	93	128	97	84	113	184	150	96
	Bezafibrato	8.074	7.222	6.322	5.731	4.970	4.568	4.579	4.067	3.747	3.759
	Cerivastatina	5.237	7.479	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ciprofibrato	4.243	4.450	3.783	3.355	2.721	2.586	2.323	2.017	1.634	1.485
	Clofibrato	73	3	-	-	-	-	-	-	-	-
	Colestipol	273	261	200	184	98	110	93	72	32	4
	Colestiramina	276	302	247	206	240	337	298	277	340	333
	Etofibrato	1.554	1.767	1.739	1.316	846	468	350	304	269	225
	Ezetimiba	-	-	-	-	1.951	4.470	3.166	2.966	3.116	3.547
	Fenofibrato	7.546	6.874	7.990	10.138	14.001	15.907	18.017	20.714	24.711	28.119
	Fluvastatina	20.618	22.578	30.657	31.960	29.830	26.979	25.447	15.959	14.973	13.387
	Gemfibrozil	5.550	4.791	3.656	2.987	2.550	2.348	2.049	1.765	1.652	1.580
	Lovastatina	12.199	16.996	20.329	21.972	17.021	13.081	11.929	11.039	10.130	10.215
	Multivitaminas+Ácido linoleico + Lecitina	398	273	6	-	-	-	-	-	-	-
	Pravastatina	21.504	29.201	33.740	33.978	33.700	33.568	33.928	35.103	33.811	34.011
	Probucol	5	6	-	-	-	-	-	-	-	-
	Rosuvastatina	-	-	-	-	8.366	15.321	18.929	24.532	32.248	44.322
	Rutosido+Nicotinamida + Iodeto de prolónio+Metionina	249	80	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinvastatina	17.483	20.136	33.826	53.050	72.587	86.289	90.635	101.506	114.420	139.708	
Sinvastatina + Ezetimiba	-	-	-	-	-	2.714	9.247	13.587	15.785	15.772	
Total Alentejo	119.007	144.367	171.033	194.895	223.604	246.390	258.551	271.736	288.342	327.219	
Algarve	Ácido nicotínico	-	-	-	-	-	270	355	223	147	146
	Atorvastatina	15.474	20.628	23.355	23.788	30.484	39.936	35.858	38.638	29.650	29.859
	Benfluorex	192	373	489	432	497	385	399	356	415	344
	Bezafibrato	3.365	3.125	2.817	2.538	2.407	2.498	2.412	1.968	1.764	1.515
	Cerivastatina	3.252	4.698	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ciprofibrato	2.179	1.965	1.677	1.517	1.249	1.181	1.122	1.029	1.005	889
	Clofibrato	19	6	-	-	-	-	-	-	-	-
	Colestipol	369	327	175	78	70	70	77	54	38	4
	Colestiramina	218	249	186	294	362	367	305	349	402	390
	Etofibrato	792	981	826	713	522	410	409	305	260	262
	Ezetimiba	-	-	-	-	1.779	4.106	3.672	3.530	3.669	3.674
	Fenofibrato	3.235	3.407	5.046	6.214	7.676	8.754	8.977	10.492	11.976	14.167
	Fluvastatina	9.591	9.975	14.684	15.131	16.311	16.699	15.315	9.333	7.706	7.614
	Gemfibrozil	3.478	3.120	2.633	2.475	2.250	2.000	1.873	1.664	1.726	1.546
	Lovastatina	7.134	7.907	9.801	9.396	7.824	6.905	6.522	5.952	5.194	4.837
	Multivitaminas + Ácido linoleico + Lecitina	1.631	914	6	-	-	-	-	-	-	-
	Pravastatina	9.728	12.405	14.637	15.960	17.774	18.215	19.207	18.504	18.354	18.980
	Probucol	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-
	Rosuvastatina	-	-	-	-	6.224	11.651	17.604	22.606	29.301	37.750
	Rutosido+Nicotinamida + Iodeto de prolónio + Metionina	186	118	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinvastatina	16.441	19.987	30.097	43.833	58.724	68.190	73.534	80.438	94.844	115.870	
Sinvastatina+Ezetimiba	-	-	-	-	-	2.230	8.622	13.236	15.434	16.855	
Total Algarve	77.284	90.192	106.429	122.369	154.153	183.867	196.263	208.677	221.885	254.702	

	DCI	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	
Centro	Ácido nicotínico	-	-	-	-	-	1.598	2.343	1.667	1.234	1.085	
	Atorvastatina	73.023	101.047	121.088	129.353	163.481	181.839	196.863	205.694	171.319	170.734	
	Benfluorex	5.142	5.657	5.360	5.053	5.738	5.672	6.367	6.555	7.911	8.948	
	Bezafibrato	37.177	36.461	32.758	32.050	30.903	28.611	26.727	24.113	22.589	20.863	
	Cerivastatina	25.721	37.037	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Ciprofibrato	25.322	26.086	24.251	23.158	21.432	21.649	20.721	18.649	17.616	15.835	
	Clofibrato	505	48	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Colestipol	589	563	630	642	449	427	361	321	146	9	
	Colestiramina	1.008	1.089	1.041	1.168	1.519	1.603	1.856	1.906	1.827	1.681	
	Ésteres etílicos 90 do ácido omega-3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	Etofibrato	10.273	12.660	12.531	9.455	7.258	4.551	3.490	3.054	2.473	2.070	
	Ezetimiba	-	-	-	-	10.514	21.442	14.882	14.723	15.418	17.486	
	Fenofibrato	41.570	42.824	50.816	58.472	73.950	86.755	98.690	112.249	132.996	153.284	
	Fluvastatina	65.838	73.771	107.722	114.622	112.506	110.190	107.380	71.842	69.151	64.230	
	Gemfibrozil	17.212	15.722	14.102	12.885	12.069	11.893	11.098	10.097	9.317	8.751	
	Lovastatina	42.944	53.783	63.463	65.211	54.020	44.730	43.337	38.798	34.973	33.296	
	Multivitaminas+Ácido linoleico + Lecitina	509	406	2	-	-	-	-	-	-	-	
	Pravastatina	63.746	83.178	104.273	109.625	121.884	126.544	132.960	131.130	131.926	140.964	
	Probuco	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Rosuvastatina	-	-	-	-	49.074	78.122	93.793	114.936	160.222	208.200	
Rutosido+Nicotinamida + Iodeto de prolónio + Metionina	820	321	-	-	-	-	-	-	-	-		
Sinvastatina	80.504	91.942	145.536	244.496	336.524	426.508	477.926	527.600	601.565	732.378		
Sinvastatina + Ezetimiba	-	-	-	-	-	16.704	55.335	74.550	86.223	83.041		
Total Centro		491.903	582.599	683.573	806.190	1.001.321	1.168.838	1.294.129	1.357.884	1.466.906	1.662.857	
Lisboa e Vale do Tejo	Ácido nicotínico	-	-	-	-	-	2.021	3.718	3.009	2.723	2.419	
	Atorvastatina	124.721	179.452	223.691	229.867	270.733	295.248	308.451	317.220	257.235	264.997	
	Benfluorex	3.159	3.336	3.060	2.691	3.271	3.977	4.782	5.260	5.100	5.127	
	Bezafibrato	60.735	56.257	49.811	45.195	42.162	38.135	36.926	34.638	33.393	32.355	
	Cerivastatina	36.704	53.308	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Ciprofibrato	39.997	42.071	39.081	35.142	30.946	28.850	26.177	24.074	22.665	21.100	
	Clofibrato	921	34	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Colestipol	1.063	928	873	728	460	322	237	207	123	6	
	Colestiramina	1.600	1.549	1.716	1.849	2.245	2.106	2.395	2.257	2.635	2.554	
	Ésteres etílicos 90 do ácido omega-3	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	
	Etofibrato	11.591	12.092	10.461	7.899	6.322	4.478	3.928	3.588	3.086	2.857	
	Ezetimiba	-	-	-	-	17.698	39.956	32.920	33.082	34.732	38.655	
	Fenofibrato	54.161	54.764	63.044	73.544	98.037	116.994	134.558	149.568	173.157	201.821	
	Fluvastatina	103.735	118.536	169.490	179.065	173.778	162.017	147.684	92.564	87.501	83.890	
	Gemfibrozil	30.504	27.002	23.112	21.943	19.541	17.504	15.610	14.733	14.291	13.976	
	Lovastatina	54.682	67.928	83.450	84.057	63.979	50.241	45.974	39.916	36.133	36.262	
	Multivitaminas+Ácido linoleico + Lecitina	9.006	4.699	39	-	-	-	-	-	-	-	
	Pravastatina	87.769	113.551	134.215	132.138	137.719	131.992	130.224	123.018	120.400	130.245	
	Probuco	31	19	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Rosuvastatina	-	-	-	-	65.525	102.746	127.404	171.879	247.410	337.879	
Rutosido+Nicotinamida + Iodeto de prolónio + Metionina	1.525	638	2	-	-	-	-	-	-	-		
Sinvastatina	130.685	155.028	235.342	366.984	509.367	620.184	676.152	730.828	831.411	1.009.807		
Sinvastatina + Ezetimiba	-	-	-	-	-	21.719	81.053	122.539	137.112	150.073		
Total Lisboa e Vale do Tejo		752.589	891.192	1.037.387	1.181.102	1.441.783	1.638.490	1.778.193	1.868.382	2.009.107	2.334.023	

	DCI	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Norte	Ácido nicotínico	-	-	-	-	-	1.416	2.242	1.774	1.751	1.426
	Atorvastatina	101.913	143.810	167.199	171.920	204.366	224.192	240.028	243.507	204.204	198.165
	Benfluorex	7.420	8.163	8.117	8.672	12.438	15.088	17.081	17.508	20.617	23.190
	Bezafibrato	65.937	62.915	54.969	49.329	45.273	41.715	39.719	37.507	34.527	30.317
	Cerivastatina	31.736	43.715	1	-	-	-	-	-	-	-
	Ciprofibrato	25.888	27.531	26.181	23.917	22.076	21.773	20.006	18.380	17.154	15.030
	Clofibrato	1.172	40	-	-	-	-	-	-	-	-
	Colestipol	1.500	1.446	1.280	1.120	833	472	352	351	185	20
	Colestiramina	1.573	1.490	1.496	1.856	1.909	1.978	2.041	2.279	2.580	3.031
	Etofibrato	9.871	12.771	12.381	9.527	7.659	4.909	3.660	3.219	2.907	2.311
	Ezetimiba	-	-	-	-	15.287	28.673	21.119	19.707	18.921	18.850
	Fenofibrato	55.168	58.970	69.329	80.017	100.254	118.607	139.465	157.447	186.491	213.288
	Fluvastatina	110.204	122.699	161.322	169.282	167.814	160.482	155.371	99.618	96.896	90.201
	Gemfibrozil	43.724	40.929	35.440	32.718	29.931	28.468	26.169	24.037	22.834	20.576
	Lovastatina	68.422	79.371	89.817	84.362	70.002	56.325	52.976	49.161	45.656	43.940
	Multivitaminas+Ácido linoleico + Lecitina	355	291	14	-	-	-	-	-	-	-
	Pravastatina	107.258	143.181	174.309	169.971	184.471	186.059	191.903	187.349	186.371	201.082
	Probucof	22	28	-	-	-	-	-	-	-	-
	Rosuvastatina	-	-	-	-	50.214	82.746	104.342	136.422	211.212	284.930
	Rutosido+Nicotinamid a + Iodeto de prolónio + Metionina	71	87	2	-	-	-	-	-	-	-
Sinvastatina	108.953	135.983	218.165	351.414	477.009	586.799	643.237	704.151	793.948	943.704	
Sinvastatina + Ezetimiba	-	-	-	-	-	16.736	55.597	80.449	91.090	82.839	
Total Norte	741.187	883.420	1.020.022	1.154.105	1.389.536	1.576.438	1.715.308	1.782.866	1.937.344	2.172.900	
Total Antidislipídicos	2.181.970	2.591.770	3.018.444	3.458.661	4.210.397	4.814.023	5.242.444	5.489.544	5.923.584	6.751.701	

Anexo VI. Nomes comerciais de estatinas comercializados em Portugal Continental em 2011 disponíveis no Prontuário Terapêutico do INFARMED

Substância activa	Nome comercial	Dosagem/ Composição
Atorvastatina	Zarator	10; 20 e 40 mg
Fluvastatina	Lescol	40 mg
	Lescol XL	80 mg
	Cardiol 20	20 mg
	Cardiol 40	40 mg
	Cardiol XL	80 mg
	Canef	40 mg
	Canef 80 mg	80 mg
Lovastatina	Mevinacor	20 mg
	Tecnolip	20 mg
	Lipus	20 mg
	Mevlor	20 mg
	Lipdaune	20 mg
Pravastatina	Pravacol	20 e 40 mg
	Sanaprav	20 e 40 mg
Rosuvastatina	Crestor	5; 10 e 20 mg
	Visacor	5; 10 e 20 mg
Sinvastatina	Zocor	20 mg
	Wensan	10 mg
	Sinpor	20 mg
	Dislipina	20 e 40 mg
	Jabastatina	10; 20 e 40 mg
	Simvacol	20 mg

Anexo VII. Resultados de estudos de avaliação do efeito das estatinas (Davidson e Toth, 2004)

Study	Design	Patient Characteristics	Treatment Groups	Results
<i>PRIMARY PREVENTION</i>				
AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)	Multicenter, DB, PC, 5.6-year follow-up	6605 men and women; LDL 151 mg/dL; age 58 y	Diet with placebo or lovastatin 20–40 mg/d	36% reduction in first major coronary event; 33% reduction in PTCA and CABG
WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)	Multicenter, DB, PC, 5-year follow-up	6595 men; no history of MI; LDL 192 mg/dL; age 55 y	Diet with placebo or pravastatin 40 mg/d	30% reduction in nonfatal MI or CHD death; 22% reduction in death from any cause
<i>SECONDARY PREVENTION</i>				
4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)	Multicenter, DB, PC, 5.4-year follow-up	4444 men and women; angina or previous MI; cholesterol 261 mg/dL; LDL 187 mg/dL; age 60 y	Diet with placebo or simvastatin 40 mg/d	Reduction in total mortality; 34% reduction in fatal and nonfatal MI and sudden cardiac death; 37% reduction in any coronary event
ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm)	Multicenter, DB, PC, 3.36-year follow-up	10,305 men and women; ≥ 3 additional CV risk factors, no history of CHD; median LDL 131 mg/dL; median age 63 y	Diet with placebo or atorvastatin 10 mg/d	36% reduction in nonfatal MI and fatal CHD; 27% reduction in fatal and nonfatal stroke; 21% reduction in total cardiovascular events; 29% reduction in total coronary events
CARE (Cholesterol and Recurrent Events)	Multicenter, DB, PC, 5-year follow-up	4159 men and women; previous MI; mean LDL 139 mg/dL; age 59 y	Diet with placebo or pravastatin 40 mg/d	
HPS (Heart Protection Study)	Multicenter, DB, PC, 5-year follow-up	20,536 adults; coronary disease, other occlusive arterial disease, diabetes, or HTN	Diet with placebo or simvastatin 40 mg/d	
LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease)	Multicenter, DB, PC, 6.1-year follow-up	9014 men and women; angina or previous MI; median LDL 150 mg/dL; age 62 y	Diet with placebo or pravastatin 40 mg/d	

Abbreviations: CABG, coronary artery bypass graft; CHD, coronary heart disease; CV, cardiovascular; DB, double-blind; HTN, hypertension; LDL, low-density lipoprotein; MI, myocardial infarction; PC, placebo-controlled; PTCA, percutaneous transluminal angioplasty.