

Carla Filipa de Sá Meireles

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2016

Carla Filipa de Sá Meireles

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

Carla Filipa de Sá Meireles

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Atesto a originalidade do trabalho,

Ass.: _____

(Carla Filipa de Sá Meireles)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção
do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob
a orientação da Professora Doutora Adriana
Pimenta e co-orientação da Professora Doutora
Rita Catarino.

Resumo

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte nos países desenvolvidos, continuando a ser um desafio para os sistemas de saúde, devido à sua prevalência e também aos recursos envolvidos. A origem das doenças cardiovasculares é, na maioria dos casos, aterosclerótica, sendo a dislipidemia um fator de risco importante, que contribui para o início, evolução, complicações e prognóstico destas doenças. Os fármacos do grupo das estatinas, também designados por inibidores da HMG-CoA redutase, são potentes inibidores da síntese de colesterol e são amplamente usados para tratar pacientes com hipercolesterolemia, sendo considerados antidislipidêmicos de primeira linha, recomendados na prevenção primária e secundária de eventos vasculares em pacientes de risco.

A sua eficácia nestas situações encontra-se estabelecida e documentada em estudos clínicos, sendo que possuem também diferentes efeitos pleiotrópicos, como os efeitos moduladores na função endotelial, no stress oxidativo, coagulação, estabilização das placas ateroscleróticas e na inflamação. Contudo, apesar dos estudos comprovativos da eficácia existente, a Agência Europeia dos Medicamentos e a Administração Federal de Alimentos e Medicamentos realçaram a existência de riscos associados às estatinas, tendo vindo a emitir alertas de segurança. Estas entidades apontam o efeito diabetogénico, as alterações cognitivas em alguns doentes e, principalmente, o aumento do risco de lesões musculares associadas à dose e às interações de alguns medicamentos com as estatinas.

Com vista a aferir o atual estado da arte acerca deste tema, foi feita uma revisão da literatura que considera os principais estudos científicos envolvendo estes fármacos e, como resultados principais, pode-se destacar que os benefícios das estatinas se sobrepõem claramente aos riscos apontados, sendo que se mostra indiscutível a redução de eventos coronários como resultado da atuação das estatinas.

Palavras-Chave: estatinas; doenças cardiovasculares; colesterol; prevenção primária; prevenção secundária; riscos das estatinas; benefícios das estatinas.

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in developed countries, continuing to be a challenge for the health systems, due to its prevalence and also to the involved resources. Cardiovascular diseases origin is, in almost cases, atherosclerotic and dyslipidemia is an important risk factor for the beginning, evolution, complications and prognostic of these diseases. Statins, also known as HMG-CoA reductase inhibitors, are potent inhibitors of cholesterol synthesis and largely used to treat patients with hypercholesterolaemia, considered as the first-line antidyslipidemic drugs in primary and secondary prevention of vascular events in patients at risk.

The effectiveness of statins is well established and documented in clinical studies and they also have pleiotropic effects such as the modulatory effects on endothelial function, oxidative stress, coagulation, plaque stability and inflammation. However, despite the existence of this supporting studies, the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration highlighted the risks associated with statins, having issued warnings about their safety for public health. These Authorities indicate the diabetogenic effect, cognitive impairment in some patients and mainly an increased risk of muscle damage as a result of the dose and interactions of some drugs with statins.

In order to assess the current state of the art on this subject a literature review was accomplished, considering the main scientific studies involving these drugs. As main results, it is pointed out that the benefits of statins clearly outweigh the risks, and there is also a clear evidence that the use of statins reduces the occurrence of coronary events.

Key-Words: statins; cardiovascular diseases; cholesterol; primary prevention; secondary prevention; risks of statins; benefits of statins.

Agradecimentos

No final desta etapa, que foi para mim desgastante mas muito gratificante e enriquecedora a todos os níveis, quero agradecer a todos que fizeram parte dos meus dias. Tive dias de tristeza e cansaço, outros de alegria e energia máxima, e aqui lembro e agradeço a todos que se cruzaram neste meu caminho e viveram comigo estas emoções tão diversas, que recordo já com saudade...

Agradeço em especial ao meu marido, por ter sido sempre o meu suporte incansável, pela compreensão, paciência e carinho mesmo nos dias mais complicados.

Agradeço aos meus pais e ao meu irmão todo o apoio e força que sempre me deram ao longo destes anos.

À minha orientadora Doutora Adriana Pimenta, por toda a ajuda desde o início até ao fim, porque sempre me senti apoiada e orientada por ela, no verdadeiro sentido da palavra. Foi sempre muito dedicada e preocupada. À minha co-orientadora Doutora Rita Catarino, pelas sugestões de enriquecimento do trabalho, importantes para um bom resultado final.

Ao coordenador do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa, Doutor João Carlos Sousa, pelas palavras sábias ao longo desta caminhada académica.

À Universidade Fernando Pessoa, que sempre irei recordar de coração aberto, o meu agradecimento por todos os momentos que me proporcionou, ao seu excelente e exemplar corpo docente, com quem aprendi muito e com muito gosto.

Por fim, para resumir a importância deste desafio na minha vida, podia escolher tantas frases do grande Fernando Pessoa, mas resolvi destacar esta, porque eu ousei fazê-la:

“É o tempo da travessia e se não ousarmos fazê-la teremos ficado para sempre à margem de nós mesmos” (Fernando Pessoa).

Índice

Índice de Figuras	v
Índice de Tabelas	vi
Abreviaturas	vii
I- Introdução.....	1
1.1- Fatores de risco de doença cardiovascular	2
1.2- Hipercolesterolemia e aterosclerose	6
1.3- Dislipidemias e metabolismo dos lípidos	9
1.4- Diagnóstico e tratamento das dislipidemias.....	12
II- Enquadramento.....	19
2.1 Metodologias utilizadas	19
III- Estatinas	21
3.1- Perspetiva histórica.....	21
3.2- Estrutura e mecanismo de ação das estatinas	23
3.3- Efeitos pleiotrópicos das estatinas	26
3.4- Farmacocinética das estatinas.....	29
3.5- Interações farmacológicas das estatinas	32
IV - Benefícios das Estatinas.....	35
4.1- Estudos de prevenção primária.....	35
4.2- Estudos de prevenção secundária	39
V - Riscos das Estatinas.....	45
5.1- Hepatotoxicidade	45
5.2- Miopatia.....	47
5.3- Alterações cognitivas.....	50
5.4- Diabetes	54
5.5- Herpes zoster	56
5.6- Gangliopatias ou neuropatias sensoriais e autonómicas.....	58
5.7- Insuficiência cardíaca	58
5.8- Riscos na gravidez.....	60
VI - Conclusão.....	61
VII- Referências bibliográficas	64

Índice de Figuras

Figura 1- Representação da formação da placa de ateroma	8
Figura 2- Estrutura química da compactina.....	22
Figura 3- Estrutura química da HMG-CoA.....	22
Figura 4- Estrutura química das estatinas.....	23
Figura 5- Mecanismo de ação das estatinas	25

Índice de Tabelas

Tabela 1- Classificação das dislipidemias	10
Tabela 2- Valores recomendados de lípidos plasmáticos	13
Tabela 3- Potência das estatinas	26
Tabela 4- Resumo das características da farmacocinética das estatinas	29
Tabela 5- Resumo do estado da arte de ensaios clínicos sobre prevenção primária cardiovascular.....	39
Tabela 6- Resumo do estado da arte de ensaios clínicos sobre prevenção secundária cardiovascular.....	44

Abreviaturas

AFCAPS/TexCAPS - *Air Force Coronary/Texas Atherosclerosis Prevention Study*

AIT - Acidente Isquémico Transitório

ALT - Alanina Aminotransferase

ASCOT-LLA - *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm*

ATP – Adenosina Trifosfato, do inglês *Adenosine Triphosphate*

AUC – Área Sob a Curva, do inglês *Area Under the Curve*

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CARDS - *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*

CARE - *Cholesterol and Recurrent Events*

CI – Intervalo de Confiança

CK - Creatina Cinase

CT – Colesterol Total

DGS - Direção Geral de Saúde

FDA - Administração Federal de Alimentos e Medicamentos, do inglês *Food and Drug Administration*

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade, do inglês *High Density Lipoprotein*

HMG-CoA - 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A

HPS - *Heart Protection Study*

HR – Razão de Risco, do inglês *Hazard Ratio*

IDL - Lipoproteína de Densidade Intermédia, do inglês *Intermediate Density Lipoprotein*

IMC – Índice de Massa Corporal

JUPITER - *Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*

LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês *Low Density Lipoprotein*

LIPID - *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease*

MEGA - *The Primary Prevention of Cardiovascular Disease with Pravastatin in Japan*

MHC I - Complexo Major de Histocompatibilidade I, do inglês *Major Histocompatibility Complex I*

OATP - Polipeptídeos Transportadores de Aniões Orgânicos, do inglês *Organic Anion Transporting Polypeptide*

OR – Razão de Probabilidades, do inglês *Odds Ratio*

PRIMO - *Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions*

PROSPER - *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*

PROVE IT–TIMI 22 - *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*

QM – Quilomícrons

4S - *Scandinavian simvastatin survival study*

RR – Risco Relativo

SAPHIRE - *South Korean Pitavastatin Heart Failure*

SEARCH - *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*

SPARCL - *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*

TG – Triglicerídeos

TNT - *Treating to New Targets*

UGT - UDP-Glucuronosiltransferase, do inglês *Uridine diphosphate-Glucuronosyltransferase*

VLDL – Lipoproteína de Muito Baixa Densidade, do inglês *Very Low Density Lipoprotein*

WHO - Organização Mundial de Saúde, do inglês *World Health Organization*

WOSCOPS - *West of Scotland Coronary Prevention Study*

I- Introdução

Dados da Organização Mundial de Saúde (WHO) revelam que, em 2012, ocorreram 56 milhões de mortes em todo o mundo e destas 38 milhões foram devido, principalmente, a doenças não transmissíveis, encontrando-se no topo da liderança as doenças cardiovasculares (17,5 milhões de mortes), o cancro (8,2 milhões de mortes) e doenças respiratórias crónicas (4 milhões de mortes). O número de mortes por estas doenças aumentou em todo o mundo desde 2000 (WHO, 2014). Assim, prevê-se que o número anual de mortes por doenças infecciosas diminua e que o número anual de mortes por doenças não transmissíveis aumente de 38 para 52 milhões, no ano de 2030.

Townsend *et al.* referem que as doenças cardiovasculares continuam a ser a causa de morte mais comum na Europa e, embora tenham diminuído substancialmente nos últimos 5 a 10 anos, estes autores apontam também desigualdades entre os países (Townsend *et al.*, 2015).

Segundo Ferreira, as doenças cardiovasculares são um grande desafio aos sistemas de saúde, devido à sua expressiva prevalência e aos recursos mobilizados no seu tratamento (Ferreira, 2012). Estas mantêm-se, consistentemente, nas últimas décadas, como a principal causa de morte em Portugal e no conjunto da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico, apesar de se verificar um progressivo decréscimo do seu peso relativo.

De acordo com Rocha e Nogueira, as doenças cardiovasculares são a primeira causa de morte em Portugal, tal como na Europa, mas a tendência das taxas de mortalidade nas últimas décadas mostra uma progressiva diminuição, apesar do envelhecimento da população (Rocha e Nogueira, 2015).

Relativamente à região mediterrânica persistem desigualdades geográficas em relação à mortalidade por doenças cardiovasculares. As taxas de mortalidade padronizadas são determinadas com recurso a uma população-padrão artificial para eliminar o efeito da

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

idade, permitindo estabelecer comparações entre regiões. Em 2011, as referidas taxas respeitantes às doenças cardiovasculares foram mais altas em Portugal do que em França e muito mais baixas do que em Malta, Grécia e Chipre. As diferenças por género são evidentes em todos estes países, com valores mais elevados no sexo masculino.

Ainda de acordo com Rocha e Nogueira, as taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares têm diminuído numa tendência progressiva nas duas últimas décadas em Portugal, bem como na maioria dos países europeus. Este declínio foi maior em Portugal (44%) em ambos os sexos, enquanto em França, Grécia, Itália e Espanha diminuiu cerca de um terço (Rocha e Nogueira, 2015).

1.1- Fatores de risco de doença cardiovascular

Nos últimos 25 anos, Portugal assistiu a uma melhoria significativa do estado de saúde dos seus cidadãos. Entre outros indicadores que evidenciaram melhorias estão as taxas de mortalidade pelas causas mais frequentes até aos 65 anos, nas quais se incluem as taxas de mortalidade por doença cardíaca isquémica ou por acidente vascular cerebral (AVC), ou seja, doenças cardiovasculares (Ribeiro *et al.* 2013).

A origem das doenças cardiovasculares é aterosclerótica, na maioria dos casos, sendo que os diversos fatores de risco podem ser modificáveis, como a hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, hipercolesterolemia, obesidade, tabagismo, sedentarismo, hábitos alimentares, alcoolismo e stress e não modificáveis, como o sexo, idade, história prévia e história familiar. Assim, todos os fatores referidos anteriormente contribuem para o início, evolução, complicações e prognóstico das doenças cardiovasculares. Estima-se que 75% das doenças cardiovasculares possam ser atribuídas aos fatores de risco modificáveis, ou seja, passíveis de prevenir, tratar e/ou controlar (Ribeiro *et al.* 2013).

De acordo com Mackay e Mensah, cerca de um quinto das doenças cardiovasculares, em todo o mundo, devem-se ao tabagismo. Perante este fator, as mulheres têm um risco superior aos homens para o desenvolvimento de doença cardiovascular (Mackay e Mensah, 2004). Segundo a *American Heart Association*, entre 1995 e 1999, cerca de

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

442398 pessoas, em média, morreram de doenças atribuíveis aos hábitos tabágicos nos Estados Unidos da América. Cerca de 33,5% destas mortes tiveram causa cardiovascular. Verifica-se que, um ano após o abandono do tabagismo, o risco diminui cerca de 50%. Após 15 anos, o risco relativo para morrer de doença coronária assemelha-se ao dos indivíduos não fumadores (American Heart Association, 2003).

Quanto à hipercolesterolemia, a WHO considera que os níveis elevados de colesterol são responsáveis por cerca de um terço de todas as doenças cardiovasculares, em todo o mundo. Ainda a *American Heart Association*, refere ser consensual que o aumento da concentração plasmática do colesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL), ao contrário do colesterol *High Density Lipoprotein* (HDL), aumenta o risco de doença coronária, bem como de AVC. De outra forma, independentemente do nível de colesterol total, se o nível de colesterol HDL for igual ou inferior a 37 mg/dL nos homens, ou a 47 mg/dL nas mulheres, existe também um maior risco.

Por outro lado, mesmo tendo níveis de colesterol total aumentados, se o nível de colesterol HDL for 53 mg/dL nos homens e 67 mg/dL nas mulheres, o risco cardiovascular é menor (American Heart Association, 2003).

Considera-se também que a inatividade física aumenta 1,5 vezes o risco para doença coronária e AVC, sendo responsável por 1,9 milhões de mortes em todo o mundo. Dessas, 20% são mortes de causa cardiovascular. Cerca de 150 minutos de exercício moderado, por semana, permite diminuir aproximadamente 30% do risco de doença coronária (Mackay e Mensah, 2004).

Ainda a obesidade é um fator importante, dado que o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes aumenta em proporção direta com o índice de massa corporal (IMC) (Beckman *et al.*, 2002).

Sabe-se que dois terços a três quartos dos diabéticos morrem de doença cardiovascular, sendo a mortalidade por causas cardiovasculares duas a quatro vezes superior, relativamente à população não diabética (Vaz *et al.*, 2005).

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Relativamente à hipertensão arterial, consideram-se valores de pressão arterial sistólica superiores ou iguais a 140 mm Hg e/ou valores de pressão arterial diastólica superiores ou iguais a 90 mm Hg. Contudo, nos doentes diabéticos, porque a aterosclerose progride mais rapidamente, considera-se haver hipertensão arterial quando os valores de pressão arterial sistólica são superiores ou iguais a 130 mm Hg e/ou os valores de pressão arterial diastólica são superiores ou iguais a 80 mm Hg. A hipertensão arterial está associada a um maior risco de doenças cardiovasculares, particularmente o AVC (Portal da Saúde, 2009).

Segundo o estudo de Noites *et al.*, o aconselhamento da dieta mediterrânica, em indivíduos com doença coronária conhecida, demonstrou efeitos na alteração de comportamentos alimentares, nomeadamente na diminuição da ingestão de hidratos de carbono e gorduras saturadas, refletindo-se na redução da massa gorda corporal. De igual modo, a realização de um programa suplementar específico de exercícios em casa, que promove um incentivo adicional para a implementação de hábitos saudáveis e ativa os neurónios recetores positivos de leptina, que estão envolvidos no controlo homeostático do balanço energético, aumentando a saciedade pós-prandial, levou a uma diminuição na ingestão de proteínas e alimentos ricos em colesterol, à redução da massa gorda corporal e ainda da gordura abdominal em indivíduos com doença coronária conhecida. Assim, são realçados os benefícios do aconselhamento da dieta mediterrânica na modificação dos comportamentos alimentares e da prática de atividade física regular programada, minimizando o desenvolvimento de doenças metabólicas e, conseqüentemente, o risco cardiovascular (Noites *et al.*, 2015).

Um estudo apresentado por Ribeiro *et al.* concluiu ainda que as doenças cardiovasculares e a generalidade dos fatores de risco concentram-se nos níveis socioeconómicos mais baixos, demonstrando que este nível pode determinar a presença de comportamentos e estilos de vida que podem ser responsáveis pelas doenças cardiovasculares. Considerando que os fatores de risco modificáveis são de extrema importância e apresentam desigualdades socioeconómicas, seria expectável que as políticas de saúde atuais se focassem nesta problemática, o que não se verifica, dado que não se tem conseguido

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

abordar nem dirigir programas específicos de acordo com as características socioeconômicas dos indivíduos (Ribeiro *et al.*, 2013).

Num estudo de controlo dos fatores de risco cardiovascular de Magalhães *et al.*, a dislipidemia revelou-se o fator de risco cardiovascular mais prevalente (74,2%) na população estudada. Um IMC superior a 25 kg/m² surgiu como o segundo fator de risco mais frequente na população estudada (71,5%), sendo que 19,9% dos doentes eram obesos (IMC \geq 30 kg/m²). No conjunto dos doentes, 62,5% apresentavam antecedentes de hipertensão arterial e, no momento da primeira avaliação, 25,8% apresentavam valores elevados. Na amostra, 34,4% dos doentes eram diabéticos e 55,7% destes apresentavam valores de hemoglobina glicada superiores a 6,5% no início do estudo, ou seja, considerados diabéticos não controlados. Ainda 46,5% tinham um estilo de vida sedentária e 28,5% eram fumadores (Magalhães *et al.*, 2013).

De acordo com Magalhães *et al.*, a importância do estudo de controlo dos fatores de risco é relevante por incluir os efeitos a longo prazo da implementação de programas de reabilitação cardíaca, abrangendo a evolução dos fatores de risco cardiovascular. O Programa de Reabilitação Cardíaca pode ser implementado com sucesso no tratamento dos doentes, verificando-se manutenção de ganhos ao longo dos meses subsequentes. No entanto, verifica-se uma quebra destes ganhos após terminar a fase supervisionada em regime hospitalar e, como tal, torna-se importante implementar novas estratégias que mantenham a adesão dos doentes durante todo o programa, nas suas diversas fases. É também importante elucidar os doentes que devem manter rigorosamente o cumprimento das medidas preventivas para diminuição dos fatores de risco e ainda responsabilizar o doente pelo seu tratamento e recuperação, dado que este depende maioritariamente das suas ações, com vista à prevenção da doença cardiovascular (Magalhães *et al.*, 2013).

Segundo Rose (cit. in Vaz *et al.* 2005) o conceito de fator de risco é absolutamente central, devido à sua vertente preventiva. Deste modo, torna-se cada vez mais essencial o conhecimento das potencialidades dos fatores de risco, como elementos que permitem prever o desenvolvimento da doença, e ainda como elementos de pré-diagnóstico e

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

pontos-chave sobre os quais se deve atuar, de modo a que as intervenções sejam efetivas ao máximo (Rose, 1992).

De acordo com Fletcher *et al.* (cit. in Vaz *et al.* 2005), os fatores de risco têm quatro utilizações principais, derivando destas a sua importância (Fletcher *et al.*, 1996):

- 1) predição da doença: a informação mais sólida para prever doença no doente individual, a partir da exposição a um determinado fator de risco;
- 2) determinação da etiologia da doença: através da determinação de elementos favoráveis à causalidade (temporalidade, força, dose-resposta, reversibilidade, consistência, plausibilidade biológica, especificidade e analogia);
- 3) diagnóstico da doença: havendo aumento da probabilidade desta com a presença do fator de risco específico, sendo mais útil em situações em que confere um risco substancial e a prevalência da doença está aumentada pelos achados clínicos;
- 4) prevenção da doença: pela remoção do fator de risco responsável.

Deste modo, é fundamental conhecer os fatores intervenientes e perceber qual o seu impacto no desenvolvimento de determinada condição ou doença cardiovascular, sendo que o conhecimento dos fatores de risco fornece informação essencial para intervir na saúde da população e permite a criação de campanhas universais contra os hábitos tabágicos, implementação de diversos rastreios, medição sistemática da pressão arterial nas consultas e uma maior atenção no global (Vaz *et al.*, 2005).

1.2- Hipercolesterolemia e aterosclerose

De acordo com Félix-Redondo *et al.*, o colesterol é uma molécula biológica essencial para a estrutura e função da membrana celular e ainda para a síntese de hormonas e vitaminas nos mamíferos. Contudo, os elevados níveis de colesterol estão implicados na aterosclerose, um processo degenerativo que afeta as artérias de médio e grande calibre e

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

é responsável pela maioria das doenças cardiovasculares. O processo começa com uma acumulação de ésteres de colesterol na camada interna das artérias, o que produz uma lesão, que com o passar do tempo leva a lesões mais avançadas, como as placas ateroscleróticas, cujo crescimento e ruptura, com subseqüentes trombozes, causam doença isquêmica. Este processo, para além do aumento dos níveis de colesterol, tem como fatores de risco o tabaco, a hipertensão e diabetes, que podem contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose, havendo aumento da permeabilidade endotelial, inflamação, oxidação e coagulação (Félix-Redondo *et al.*, 2013).

O colesterol pode ser obtido por absorção intestinal a partir dos alimentos, principalmente de origem animal, ou através dos sais biliares segregados pelo fígado e reabsorvidos pelo intestino, ou ainda por síntese celular de origem hepática, sendo que a capacidade de absorção intestinal e a síntese é determinada geneticamente e adapta-se às necessidades do organismo (Wang e Cohen, 2011).

O colesterol é transportado no plasma por lipoproteínas, que são macromoléculas constituídas por ésteres de colesterol, ésteres de ácidos gordos (triglicerídeos) e lípidos polares e apoproteínas em quantidade suficiente para garantir a solubilidade necessária ao transporte do colesterol no plasma.

O colesterol partilha o transporte no plasma com outras gorduras com função energética, como os ácidos gordos, por exemplo, sendo que a diferente composição de cada componente determina as propriedades físico-químicas das lipoproteínas. A classificação mais comum baseia-se na densidade, que determina a designação de quilomícrons (QM), *very low-density lipoproteins* (VLDL), *intermediate-density lipoproteins* (IDL), *low-density lipoproteins* (LDL), and *high-density lipoproteins* (HDL) (Pownall e Gotto, 2011).

O aparecimento e o desenvolvimento da aterosclerose é, tradicionalmente, visto como uma doença em que as gorduras da circulação se depositam, ao longo de anos e décadas, na parede das artérias e que acabam por formar um obstáculo ao fluxo de sangue numa determinada artéria, num determinado órgão (coração, cérebro, rim ou membros inferiores). Esta seria a última causa da trombose e da necrose dos tecidos afetados. No

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

entanto, a lesão de aterosclerose nas artérias não é uma simples obstrução mas um processo inflamatório. A placa de aterosclerose, plena de gorduras, de células sanguíneas e de elementos que formam a parede dos vasos, é capaz de, em qualquer momento, ver interrompida a sua progressão, por um evento agudo capaz de provocar a ruptura da placa, o contato do sangue com os seus constituintes, a ativação das plaquetas e o desenvolvimento da trombose, com a interrupção súbita do fluxo sanguíneo (Silva, 2014).

A aterosclerose afeta predominantemente as artérias de médio calibre (as artérias coronárias, as carótidas, as artérias renais, as artérias cerebrais e basilares e, também, a aorta – sobretudo na sua porção abdominal – e as artérias ilíacas e femorais) e caracteriza-se pela alteração da dilatação vascular, inflamação e acumulação de lípidos (colesterol e outros elementos de gordura), cálcio e restos celulares, por baixo da íntima. Estas lesões iniciais, constituídas essencialmente por células de origem inflamatória, contendo colesterol com origem nas LDL e noutras gorduras, são capazes de evoluir para outros tipos de lesões mais graves: a placa aterosclerótica ou placa de ateroma, como ilustra a Figura 1. Alguns dos constituintes presentes na placa, nomeadamente os lípidos, favorecem a ocorrência de trombose e de complicações agudas resultantes da redução súbita do fluxo de sangue e da chegada de oxigénio e nutrientes aos tecidos (Silva, 2014).

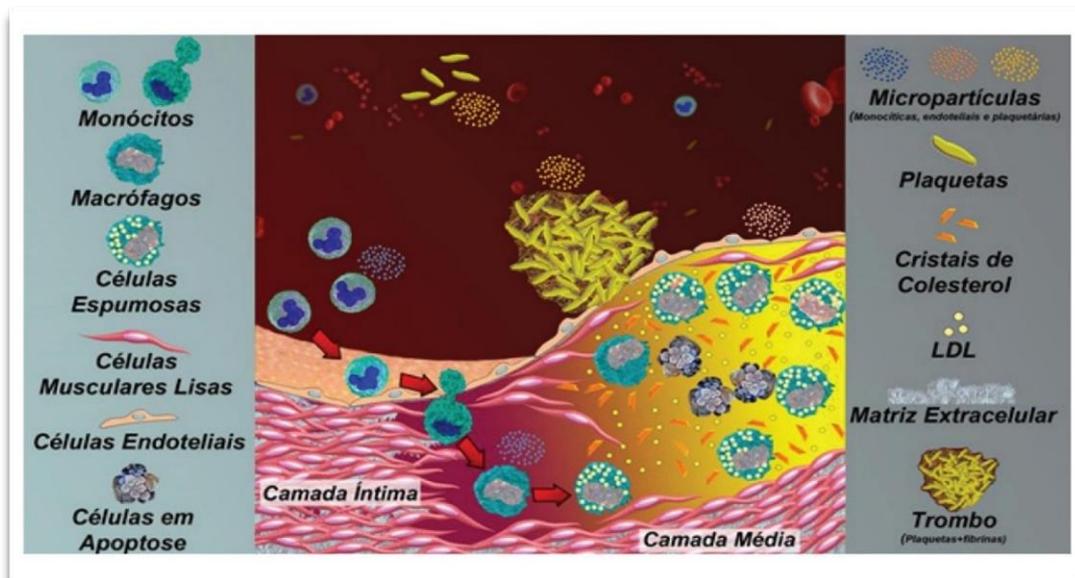


Figura 1- Representação da formação da placa de ateroma (Retirado de: França *et al.*, 2015)

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Segundo Linton *et al.*, as lesões ateroscleróticas iniciam-se com uma disfunção das células endoteliais, o que causa alteração da apoB das lipoproteínas e infiltração das células imunitárias, particularmente monócitos, no espaço subendotelial. Os macrófagos internalizam a apoB preservada que se transforma em células espumosas, formando uma camada de gordura. As vias inflamatórias dos macrófagos são também ativadas, causando maior stress oxidativo e aumento da secreção de citocina/quimiocinas, o que origina mais oxidação de LDL remanescente, ativação de células endoteliais, recrutamento de monócitos e formação de células espumosas (Linton *et al.*, 2015).

Por outro lado, o HDL, apoA-I e apoE endógena reduzem a formação de lesões, prevenindo a ativação de células endoteliais, a inflamação, o stress oxidativo e ainda promovendo o efluxo do colesterol das células espumosas. À medida que a lesão progride para placas fibróticas, como resultado da contínua inflamação, há estimulação da infiltração e da proliferação das células musculares lisas, que produzem a matriz extracelular, fornecendo uma barreira fibrosa estável entre os fatores protrombóticos das placas e as plaquetas. A inflamação não ultrapassada resulta na formação de placas vulneráveis e posteriormente de trombos que originam eventos cardiovasculares isquémicos (Linton *et al.*, 2015).

1.3- Dislipidemias e metabolismo dos lípidos

Segundo a Fundação Portuguesa de Cardiologia, dislipidemia é um termo usado para designar todas as anomalias quantitativas ou qualitativas dos lípidos no sangue. As dislipidemias podem ser de vários tipos, podendo manifestar-se por um aumento dos triglicéridos, um aumento do colesterol, uma combinação dos dois fatores anteriores (dislipidemia mista) ou uma redução dos níveis de colesterol HDL (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2016).

De acordo com Duarte, o metabolismo lipídico é um processo complexo e podem surgir muitas disfunções que irão dar origem a alterações das lipoproteínas. Estas disfunções podem ser decorrentes da dieta, defeitos genéticos, de outras patologias subjacentes,

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

medicamentos ou outros fatores (Duarte, 2010). De acordo com Santos, as dislipidemias podem ser consideradas primárias quando têm origem genética e secundárias quando são causadas por outras doenças (hipotireoidismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal crónica, icterícia obstrutiva) ou pelo uso de medicamentos (corticosteróides, beta-bloqueadores, doses elevadas de diuréticos). Além desta classificação, podem ser classificadas de outras formas, como ilustra a Tabela 1 (Santos, 2001).

Tabela 1: Classificação das dislipidemias (Adaptado de Santos, 2001)

Fenótipo	Lipoproteínas (principal alteração)				Lípidos (valores mais comuns)		Aparência do plasma ou soro
	QM	VLDL	IDL	LDL	CT (mg/dl)	TG(mg/dl)	
Tipo I	↑↑↑				160-400	1.500-5.000	Sobrenadante cremoso
Tipo IIa				↑a↑↑↑	> 240	< 200	Transparente
Tipo IIb		↑a↑↑		↑a↑↑↑	240-500	200-500	Turvo
Tipo III			↑↑a↑↑↑		300-600	300-600	Turvo
Tipo IV		↑a↑↑↑			< 240	300-1000	Turvo
Tipo V	↑a↑↑↑	↑a↑↑↑			160-400	1.500-5.000	Camada superior cremosa Camada inferior turva

Legenda: QM: Quilomicrons; VLDL: Lipoproteína de Muito Baixa Densidade; IDL: Lipoproteína de Densidade Intermédia; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos.

Esta classificação de Fredrickson não é etiológica e baseia-se nos padrões de lipoproteínas associados a concentrações elevadas de colesterol e/ou triglicerídeos (TG), não considerando o colesterol HDL. Esta permite diferenciar quando a elevação de TG provém de fontes alimentares (TG contidos nos QM) ou de partículas ricas em TG de origem endógena (VLDL produzida pelo fígado). No entanto, estabelecer o fenótipo das lipoproteínas plasmáticas, não substitui o diagnóstico da etiologia da dislipidemia. Segundo Santos (2001), a classificação de Fredrickson faz a distinção de seis tipos:

Tipo I – colesterol total (CT) normal ou pouco elevado, TG bastante elevados devido aos QM.

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Tipo IIa - aumento do CT e nível de TG normal. Há elevação do colesterol LDL.

Tipo IIb - elevação concomitante de CT e TG. Elevação de LDL e VLDL.

Tipo III - aumento de CT e TG e elevação da IDL.

Tipo IV- aumento dos TG e elevação das VLDL. O CT é normal ou pouco aumentado.

Tipo V - CT pouco aumentado e aumento importante dos TG por elevação dos QM (Santos, 2001).

O colesterol pode existir no organismo como colesterol livre ou esterificado, que predomina no córtex da suprarrenal, no plasma e na placa aterosclerótica. A larga maioria dos tecidos é capaz de sintetizar colesterol de novo a partir de acetil-coenzima A. Em condições fisiológicas, a quase totalidade do colesterol do organismo é produzida no fígado e na porção distal do intestino delgado. O restante provém da dieta ou da reabsorção do colesterol biliar, previamente excretado sob a forma de colesterol livre ou de ácidos biliares. A síntese endógena do colesterol começa com a formação de mevalonato, a partir da condensação de três moléculas de acetato. Após a formação de 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA), dá-se a sua redução em ácido mevalônico pela redutase da HMG-CoA. Posteriormente, este composto é transformado, por condensações sucessivas, em esqualeno, que após a sua ciclização em lanosterol é convertido em colesterol. O balanço de colesterol no organismo, que compreende a sua síntese e absorção, a sua utilização como substrato biológico e a sua excreção biliar e fecal é, em última análise, mantido e regulado pelo próprio colesterol. Assim, quando aumenta a sua excreção ou diminui a sua absorção, aumenta a sua síntese endógena. Pelo contrário, o maior aporte ou maior acumulação de colesterol nos tecidos leva à inibição da sua síntese (Silva, 2015).

A principal função do metabolismo lipoproteico centra-se no transporte de triglicérides e colesterol do intestino e do fígado para os locais de reserva e utilização metabólica. A via exógena compreende a absorção e o transporte das gorduras da dieta até ao fígado e tecidos, enquanto a via endógena abarca o transporte e metabolismo das VLDL produzidas no hepatócito. Existe ainda uma outra via, que suporta o transporte reverso do

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

colesterol e o metabolismo das HDL e está relacionada com a condução do colesterol, possivelmente em excesso, dos tecidos periféricos para o fígado (Silva, 2015).

Os lípidos são transportados no plasma sob a forma de lipoproteínas. Os triglicerídeos e os ésteres de colesterol, hidrófobos, vão constituir o núcleo central das lipoproteínas, enquanto o colesterol livre ou não esterificado e os fosfolípidos, mais hidrofílicos, vão conjuntamente com as apoproteínas localizar-se à superfície e constituir a interface entre o plasma e o núcleo, exclusivamente lipossolúvel (Silva, 2015).

O metabolismo das diferentes lipoproteínas é regulado e direcionado pela sua fração proteica. As apoproteínas, enquanto elementos estruturais fundamentais, promovem a estabilização e a solubilização das respetivas lipoproteínas, interagem com os fosfolípidos, reconhecem e ligam-se a recetores celulares específicos e regulam a atividade de algumas enzimas e outros elementos que condicionam e modulam o metabolismo lipídico (Silva, 2015).

Segundo Silva, um indivíduo adulto produz, em média, cerca de 9 mg/kg/dia de colesterol, variável com o teor do colesterol da dieta, mas cerca de duas a três vezes superior ao colesterol absorvido no intestino (Silva, 2015).

1.4- Diagnóstico e tratamento das dislipidemias

Segundo a norma da Direção Geral de Saúde (DGS), o diagnóstico de dislipidemia deve ser confirmado por uma segunda avaliação laboratorial, após jejum de 12 horas, do colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos, realizada com um intervalo mínimo de 4 semanas, antes de se iniciar qualquer terapêutica. Importa excluir causas secundárias e frequentes de dislipidemia, como o excesso de consumo de álcool, diabetes tipo 2, obesidade, hipotiroidismo, doenças renais ou hepáticas, fármacos como corticosteróides, psicotrópicos ou ciclosporina (DGS, 2013).

Os valores recomendados de lípidos plasmáticos pela Fundação Portuguesa de Cardiologia encontram-se na Tabela 2.

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Tabela 2: Valores recomendados de lípidos plasmáticos (Adaptado de Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2016)

	Valores recomendados
Colesterol Total	Inferior a 190 mg/dL
Colesterol LDL	Inferior a 115 mg/dL
Colesterol HDL	Superior a 40 mg/dL no homem Superior a 45 mg/dL na mulher
Triglicéridos	Inferior a 150 mg/dL

Os indivíduos submetidos a terapêutica farmacológica antidislipidémica devem ser reavaliados, em cada consulta, sobre a sua adesão a um estilo de vida saudável e quanto aos seus parâmetros laboratoriais que, se não controlados, devem ser reavaliados em cada trimestre, de modo a monitorizar e obter os objetivos terapêuticos propostos, farmacológicos e não farmacológicos, procedendo a eventuais reajustes no tratamento. Se estes estiverem controlados, basta uma avaliação em cada ano (DGS, 2013).

Segundo a Fundação Portuguesa de Cardiologia, o tratamento não farmacológico das dislipidemias passa por uma mudança de estilo de vida, ao nível da alimentação e do exercício, sendo recomendável:

- Reduzir a ingestão de alimentos de origem animal (carnes vermelhas, manteiga, queijos gordos);
- Evitar produtos de charcutaria e alimentos pré-cozinhados;
- Dar preferência a produtos frescos;

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

- Preferir a ingestão de proteínas animais ligadas ao peixe, carne de aves sem pele e carnes magras;
- Dar preferência ao azeite e outras gorduras polinsaturadas;
- Ingerir mais alimentos ricos em ómega 3 (sardinha, salmão, óleo de soja);
- Ingerir mais cereais integrais, vegetais, fruta e fibras solúveis, que facilitam a eliminação do colesterol;
- Cozinhar ao vapor ou grelhar os alimentos e evitar os fritos;
- Preferir molhos à base de iogurte e evitar natas e maioneses;
- Reduzir o consumo de chocolate e gema de ovo;
- Praticar uma atividade física regular;
- Abandonar hábitos tabágicos.

Em prevenção secundária, o início imediato da terapêutica farmacológica antilipidémica deve também ser acompanhado de um planeamento da modificação do estilo de vida. A escolha de um fármaco antilipidémico deve ter em conta os efeitos nos objetivos vasculares e na mortalidade total; a expressão das alterações laboratoriais da dislipidemia; o perfil de efeitos adversos e de interações medicamentosas e a relação custo-efetividade (DGS, 2013).

Devem, segundo a DGS, constituir prioridade na prevenção cardiovascular:

- os indivíduos com doença aterosclerótica clinicamente evidente;
- os indivíduos assintomáticos com um risco cardiovascular alto e muito alto, devido: à presença simultânea de múltiplos fatores de risco; a diabetes *mellitus* tipo 2 ou diabetes tipo 1; a doença renal crónica moderada ou grave; ao aumento marcado de alguns fatores de risco individuais, com afetação dos órgãos alvo, de que são exemplos as dislipidemias familiares e a hipertensão arterial grau 3;

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

- os familiares de indivíduos com doença cardiovascular prematura ou risco cardiovascular muito alto (DGS, 2013).

As estatinas são os fármacos de eleição, dado que são os únicos que demonstraram de forma robusta uma redução do risco de doença cardiovascular aterosclerótica (Vaz *et al.*, 2014).

Apesar das indicações de outros medicamentos antilipidémicos serem fragmentadas, dado que muitos dos estudos aleatorizados com estes medicamentos não mostraram benefícios cardiovasculares consistentes, pode estar indicado o uso da terapêutica combinada antilipidémica:

- ezetimiba, coadministrada com uma estatina, está indicada como terapêutica adjuvante em indivíduos com hipercolesterolemia primária não controlada apenas com a estatina; ou em monoterapia, quando as estatinas são contraíndicadas ou não são toleradas (apesar da falta de evidência na redução de eventos, com a monoterapia). As resinas permutadoras de iões apresentam indicações terapêuticas similares;

- os fibratos estão indicados no tratamento das dislipidemias mistas e das hipertrigliceridemias isoladas que não respondem a modificações efetivas do estilo de vida e do plano alimentar;

- o ácido nicotínico está indicado no tratamento da dislipidemia mista combinada e da hipercolesterolemia primária. Deve ser utilizado em associação com as estatinas, quando o efeito hipocolesterolemizante destas é considerado insuficiente, ou em monoterapia, se as estatinas são contraíndicadas ou não são toleradas;

- os ésteres etílicos de ácidos gordos ómega 3 estão indicados no tratamento da hipertrigliceridemia endógena em complemento do plano alimentar e nas dislipidemias de tipo IIb/III em combinação com estatinas, quando o controlo dos triglicédeos é insuficiente (DGS, 2013).

Concentrações de colesterol HDL inferiores a 40 mg/dL no homem ou inferiores a 45 mg/dL na mulher são considerados marcadores de risco cardiovascular acrescido. O

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

aumento do colesterol HDL em cerca de 10% pode ocorrer por alterações do estilo de vida, nomeadamente, o aumento da atividade física regular, a redução do excesso ponderal, a cessação tabágica e a ingestão moderada de álcool. Porém, não existe evidência de que o aumento do colesterol HDL pela terapêutica farmacológica previna a doença cardiovascular (DGS, 2013).

Segundo a DGS, no caso particular dos indivíduos com síndrome coronário agudo, deve ser preferida uma terapêutica intensiva com estatinas, redutora do colesterol. A utilização de alimentos enriquecidos em estanois e esteróis vegetais pode reduzir o colesterol total e o colesterol LDL em cerca de 10%. A escolha do veículo alimentar transportador dos fitosteróis deve ter em consideração o conteúdo calórico. No entanto, não existe evidência de que estas substâncias sejam eficazes na prevenção primária ou secundária da doença cardiovascular.

Não foi estabelecido se a redução da trigliceridemia para além da redução do colesterol LDL diminui o risco cardiovascular, sendo necessário maior investigação para validar a hipertrigliceridemia como fator de risco independente da doença cardiovascular.

Nos doentes com hipertrigliceridemia devem-se considerar todas as possíveis causas secundárias dessa situação (em particular, a obesidade, a diabetes *mellitus*, o consumo etanólico, a ingestão excessiva de hidratos de carbono simples, o hipotireoidismo e a doença renal – note-se que vários fármacos são também causadores ou fatores de agravamento de hipertrigliceridemia) e avaliar o risco cardiovascular global (DGS, 2013).

As alterações do estilo de vida são consideradas como a terapêutica principal da hipertrigliceridemia (igual ou superior a 150 mg/dL), nomeadamente, o aumento da atividade física regular, a redução do excesso ponderal, a redução/eliminação da ingestão de álcool, dos hidratos de carbono (particularmente a frutose, que se encontra em refrigerantes e frutas). A adoção e a manutenção de medidas de estilo de vida saudável são muito eficazes e podem diminuir os níveis de triglicédeos até 50% (DGS, 2013).

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

A adoção de medidas farmacológicas só deve ser considerada nos doentes que, apesar das mudanças de estilo de vida, mantêm níveis de triglicérides superiores a 200 mg/dL e risco cardiovascular alto.

Assim, na abordagem terapêutica das dislipidemias, os profissionais de saúde devem promover intervenções no estilo de vida, adequadas a cada pessoa, considerando-se nomeadamente: a adoção de uma dieta variada, nutricionalmente equilibrada, rica em legumes, leguminosas, verduras e frutas e pobre em gorduras (totais e saturadas); a prática regular e continuada de exercício físico, 30 a 60 minutos, quatro a sete dias por semana; o controlo e a manutenção de peso normal, isto é, IMC igual ou superior a 18,5 mas inferior a 25; e perímetro da cintura inferior a 94 cm, no homem, e inferior a 80 cm, na mulher; a restrição do consumo excessivo de álcool (máximo 2 bebidas/dia); a diminuição do consumo de sal (valor ingerido inferior a 5,8 g/dia); a cessação do consumo de tabaco (DGS, 2013).

É objetivo terapêutico, no indivíduo com um risco cardiovascular baixo a moderado, manter o valor de colesterol total inferior a 190 mg/dL e colesterol LDL inferior a 115 mg/dL e no indivíduo assintomático e com um risco cardiovascular alto, assim como no indivíduo com dislipidemia familiar aterogénica e hipertensão de grau 3 (igual ou superior a 180 e/ou igual ou superior a 110 mmHg), obter um valor de colesterol LDL inferior a 100 mg/dL. Quanto a indivíduos com risco cardiovascular muito alto (doença cardiovascular clinicamente evidente, diabetes tipo 2 ou tipo 1, com um ou mais fatores de risco cardiovascular e/ou lesão de órgão-alvo, doença renal crónica grave) devem obter um colesterol LDL inferior a 70 mg/dL. Se não for possível atingir o valor alvo de colesterol total e colesterol LDL, é desejável atingir uma redução igual ou superior a 50% do colesterol LDL (DGS, 2013).

Relativamente a doentes com risco cardiovascular baixo ou moderado e que não alcancem os objetivos terapêuticos com intervenções no estilo de vida, justifica-se a introdução de tratamento farmacológico, iniciando-se com uma estatina, no caso a sinvastatina e em dose adequada às alterações analíticas (DGS, 2013).

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Nos doentes com risco cardiovascular alto ou muito alto, merecedores de tratamento farmacológico, deve-se privilegiar o tratamento inicial com sinvastatina 40 mg. Deve-se considerar que quando os objetivos terapêuticos não são alcançados é necessário prescrever uma estatina até à dose máxima recomendada ou à dose mais elevada tolerada para atingir o nível alvo, mudando para uma estatina mais potente, se necessário. As indicações para a associação a outros medicamentos antilipídicos, isto é, de outras classes farmacológicas são, em muitos casos, escassas e parcelares. Contudo, quando os objetivos não são alcançados, a junção de ezetimiba, resina permutadora de iões ou niacina pode ser adequada, tal como já foi referido (DGS, 2013).

No caso da presença de hipertrigliceridemia superior a 200 mg/dL, devem ser recomendadas intervenções no estilo de vida. Se com esta abordagem não ocorrer redução da trigliceridemia devem ser consideradas as seguintes opções farmacológicas: nos casos de risco cardiovascular alto, as estatinas são os fármacos de primeira escolha por reduzirem o risco cardiovascular total e a hipertrigliceridemia; fibrato, niacina ou ácidos gordos ómega 3 também podem ser equacionados; na ausência de risco cardiovascular alto, para a redução da hipertrigliceridemia considerar os fibratos, a niacina ou os ácidos gordos ómega-3 (DGS, 2013).

No caso de hipertrigliceridemia muito elevada, isto é, superior a 880 mg/dL, o principal risco clínico é o de pancreatite. Nestes casos, são obrigatórias medidas de restrição dietéticas e o tratamento farmacológico (DGS, 2013).

II- Enquadramento

O presente estudo teve como objetivo principal a realização de uma revisão da literatura acerca dos efeitos das estatinas, medicamentos antilipídicos de primeira linha, recomendados na prevenção primária e secundária de eventos vasculares, como doença coronária e AVC em pacientes de risco, cuja eficácia se encontra claramente estabelecida e documentada em estudos clínicos mas que, também por via da evidência científica, parecem comportar riscos.

A partir da realização deste estudo, pretende-se aferir todas as vertentes que possam contribuir para o alargamento dos conhecimentos no âmbito da temática em análise.

Partindo deste objetivo principal, constituíram-se como objetivos secundários o estudo das estatinas a partir da sua evolução histórica e a sua caracterização, bem como a análise dos principais ensaios clínicos e estudos científicos existentes, envolvendo estes fármacos. Para além disso, pretende-se efetuar uma análise e discussão das evidências clínicas relativas à eficácia e perfil de segurança deste grupo terapêutico largamente usado nas últimas décadas.

2.1- Metodologias utilizadas

Para a elaboração deste trabalho de revisão, foi realizada uma pesquisa bibliográfica, no período decorrido entre outubro de 2015 e agosto de 2016, recorrendo à pesquisa de artigos científicos em motores de busca mais credíveis, como o Elsevier, Google Académico e uma grande parte no PubMed, obtendo-se artigos de jornais e revistas científicas. Foram ainda consultadas informações em sites de entidades importantes como a WHO, FDA, Fundação Portuguesa de Cardiologia e algumas revistas relevantes na área de cardiologia, como a Revista Factores de Risco e a Revista Portuguesa de Cardiologia. Também foram analisados livros e teses, obtidos na biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Dado que se trata de uma revisão bibliográfica, a pesquisa e seleção das referências bibliográficas mais adequadas, ao longo de cada capítulo, foi a metodologia adotada, usando como palavras-chave: *statins, cardiovascular diseases, cholesterol, benefits of statins, risks of statins, primary and secondary prevention*. Através destas palavras-chave foram selecionados os artigos encontrados, publicados entre 1992 e 2016, tendo em conta a relevância dos mesmos, o número elevado de participantes no caso dos estudos analisados, dando preferência aos artigos completos e originais. Foram rejeitados todos aqueles que não provinham de fontes credíveis ou não eram relevantes para o tema em concreto.

III- Estatinas

3.1- Perspetiva histórica

À medida que aumentava a evidência de que a elevação dos níveis de colesterol estava associada à doença coronária, foram começando as pesquisas de fármacos para reduzir os níveis séricos de colesterol. Entre a década de 1950 e 1960 procuravam-se moléculas que poderiam bloquear uma das vias da síntese do colesterol a partir da acetil-coenzima A. Muitas moléculas foram sintetizadas, sendo algumas efetivas em animais, mas não a nível clínico. O triparanol foi o primeiro fármaco usado para diminuir o colesterol, pela inibição da sua síntese, mas foi logo retirado do mercado, devido aos graves efeitos secundários, incluindo cataratas (Endo, 2010).

Em 1955 foi descoberto o ácido nicotínico, que era o único efetivo na redução do colesterol e dos triglicerídeos. Em 1958 foi comercializado o clofibrato e, nos anos sessenta, foram desenvolvidos muitos derivados deste, embora os efeitos fossem mínimos a moderados na redução do colesterol (Endo, 2010).

O bioquímico Akira Endo, em 1968, iniciou uma investigação no laboratório Sankyo em Tóquio, avaliando a atividade da enzima HMG-CoA redutase em culturas de fungos e descobriu que havia um componente que inibia as primeiras etapas da via de síntese do colesterol (Endo, 2010). O projeto de investigação prosseguiu com o rastreio da atividade desta enzima em milhares de culturas de fungos e em 1972 é isolada a citrinina, uma substância com uma potente atividade inibitória da HMG-CoA redutase e que baixava o colesterol nos ensaios em ratos. Contudo, a pesquisa foi suspensa devido à toxicidade renal (Endo, 2010).

Em 1973 foram isolados três metabolitos com atividade inibitória da síntese do colesterol *in vitro* e *in vivo*, sendo o mais ativo o ML-236B, mais tarde designado de compactina (Figura 2), a primeira estatina, com semelhanças estruturais relativamente à HMG-CoA (Figura 3), o substrato da reação da HMG-CoA redutase (enzima que controla a taxa de síntese do colesterol). A compactina revelou, então, ser um potente inibidor competitivo

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

da HMG-CoA redutase, muito específico e que mais tarde demonstrou não reduzir o colesterol em ratos, mas sim em cães, aves e macacos, e ainda com o problema de causar linfomas, o que levou a novas pesquisas (Endo, 2010).

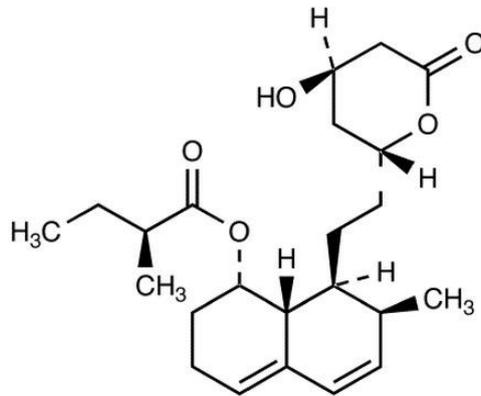


Figura 2- Estrutura química da compactina (Retirado de: Santa Cruz Biotechnology Home Page, 2016)

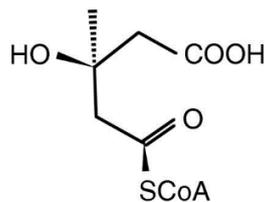


Figura 3- Estrutura química da HMG-CoA (Retirado de: Eric, 2014)

Foi em 1978 que investigadores da Merck isolaram uma estatina muito similar à compactina em termos de estrutura química, a mevinolina, a partir do fungo *Aspergillus terreus*. O bioquímico Endo continuou as suas pesquisas e em 1979 isolou outra estatina, designada monacolina K, a partir de culturas de *Monascus ruber*. Mais tarde confirmou-se que a mevinolina e a monacolina K eram o mesmo componente, que passou a chamar-se lovastatina (Endo, 2010).

3.2- Estrutura e mecanismo de ação das estatinas

Atualmente encontram-se disponíveis na terapêutica as estatinas lovastatina, sinvastatina e pravastatina (Figura 4), que são de origem fúngica, e a fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina (Figura 4), de origem sintética. As estatinas de origem fúngica são estruturalmente semelhantes e possuem um anel hidronaftaleno em comum. As restantes, de origem sintética, apresentam estruturas distintas que influenciam a sua solubilidade em meio aquoso (Costa *et al.*, 2016). A cerivastatina, uma estatina sintética representada na Figura 4, foi voluntariamente retirada do mercado em 2001, devido a relatos de casos fatais de rabdomiólise (Bitzur *et al.*, 2013).

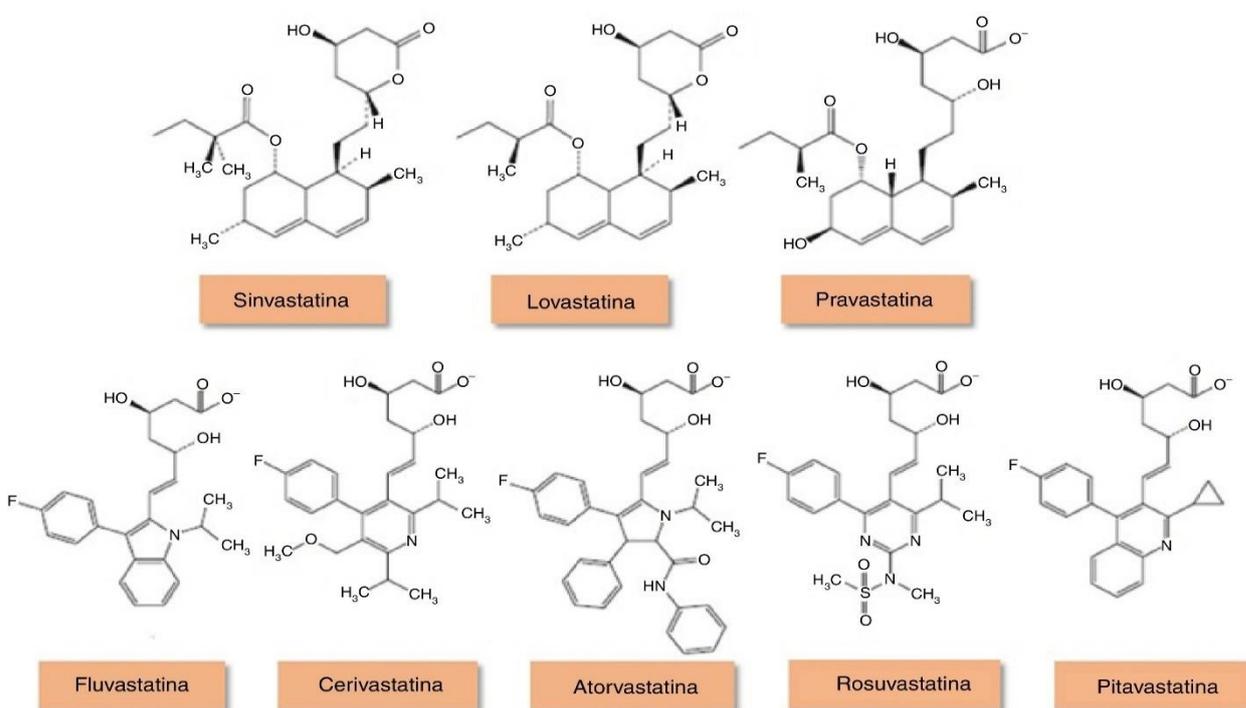


Figura 4- Estrutura química das estatinas (Retirado de: Costa *et al.*, 2016)

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

O desenho estrutural das estatinas foi modelado para atingir diferentes funcionalidades relacionadas com cada componente particular da molécula. A estrutura química das estatinas é constituída por dois componentes, o farmacóforo (função de inibição da HMG-CoA redutase, de modo reversível, competitivo e dependente da dose), que é um segmento de ácido dihidroxiheptanóico e um anel com diferentes substituintes. O anel é uma estrutura hidrofóbica complexa, covalentemente ligada ao farmacóforo, que também está envolvida nas interações de ligação à HMG-CoA redutase (Gazzerro *et al.*, 2012).

A estrutura do anel pode ser um naftaleno parcialmente reduzido (lovastatina, sinvastatina, pravastatina), um pirrol (atorvastatina), um indol (fluvastatina), uma pirimidina (rosuvastatina), ou uma quinolina (pitavastatina). Os substituintes nos anéis definem a solubilidade e as propriedades farmacológicas. Pode também agrupar-se as estatinas em tipo 1: naturais ou derivadas de fungos (lovastatina, sinvastatina, pravastatina) e tipo 2: as estatinas sintéticas. A diferença funcional entre estes dois tipos reside na sua capacidade de interagir e inibir a HMG-CoA redutase, sendo que as do tipo 2 formam interações mais fortes com a HMG-CoA redutase devido às suas características estruturais. Por exemplo, a atorvastatina e a rosuvastatina podem estabelecer pontes de hidrogénio adicionais. A rosuvastatina pode também estabelecer uma ligação polar entre o grupo metilsulfonamida e a HMG-CoA redutase, tornando a interação mais eficiente. A lovastatina, a sinvastatina, a atorvastatina e a fluvastatina são lipofílicas, enquanto a pravastatina e a rosuvastatina são hidrofílicas. As propriedades lipofílicas das estatinas são acompanhadas, à exceção da pitavastatina que é a estatina lipofílica com propriedades mais hidrofílicas, de baixa biodisponibilidade sistémica devido ao extenso efeito de primeira passagem a nível hepático e também estão associadas a mais efeitos secundários. Por sua vez, as estatinas hidrofílicas dependem de um processo de transporte ativo para entrar no hepatócito, tornando-as mais hepatoseletivas, dado que são excluídas de outros tecidos (Gazzerro *et al.*, 2012).

O colesterol não provém apenas da dieta, sendo também sintetizado no retículo endoplasmático liso, através de reações que são, numa das fases, catalizadas pela HMG-CoA redutase. Este é o passo limitante da reação e a primeira forma de bloquear a síntese do colesterol. A inibição da HMG-CoA redutase interrompe a conversão de HMG-CoA

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

a mevalonato e assim compromete a síntese endógena de colesterol, como ilustra a Figura 5 (Davidson e Jacobson, 2001).

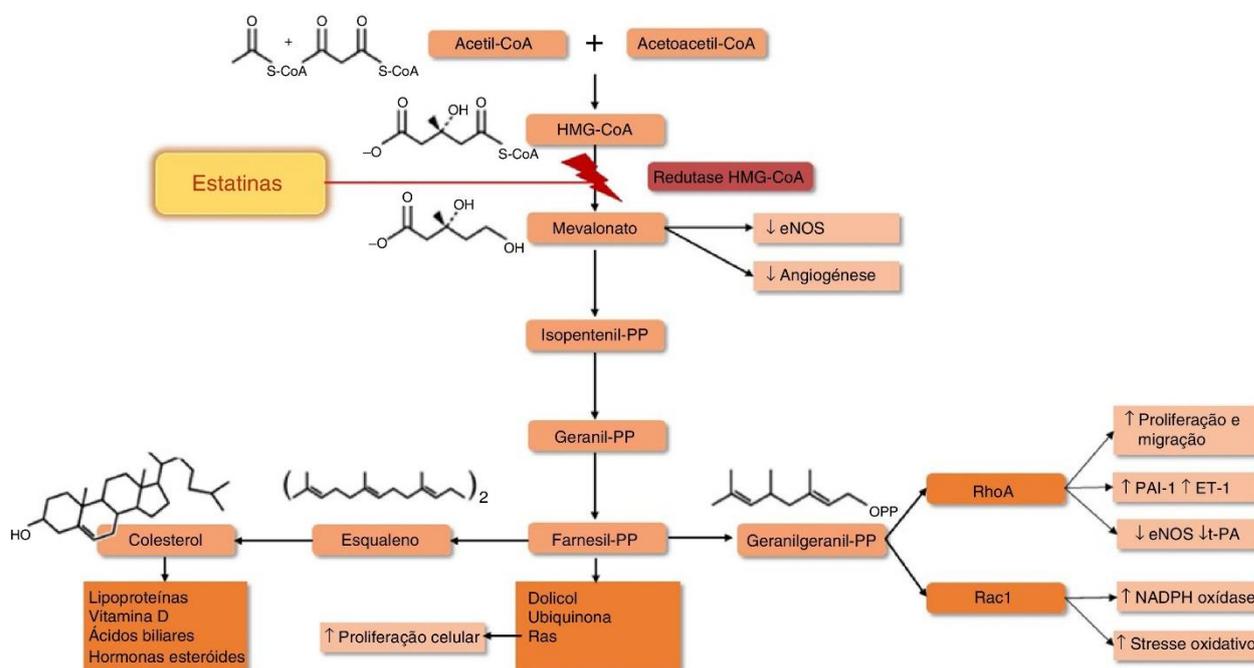


Figura 5- Mecanismo de ação das estatinas (Retirado de: Costa *et al.*, 2016)

As estatinas, também designadas por inibidores da HMG-CoA redutase, são potentes inibidores da síntese de colesterol e são amplamente usadas para tratar pacientes com hipercolesterolemia. Pela inibição da HMG-CoA redutase também ocorre diminuição das lipoproteínas em circulação e aumenta a sua recaptação hepática, pela regulação dos recetores do LDL. O efeito global das estatinas inclui maior degradação do colesterol LDL, inibição da oxidação do LDL, redução da acumulação e esterificação do colesterol e diminuição da secreção de lipoproteínas e síntese de colesterol (Danesh e Kanwar, 2004).

As estatinas diferem entre si em termos de eficácia no que diz respeito à redução do colesterol, sendo diferentes em termos de potência e, neste âmbito, são classificadas como estatinas de baixa, moderada e alta intensidade, como ilustra a Tabela 3.

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Tabela 3- Potência das estatinas (Adaptado de Stone *et al.*, 2013)

Intensidade	Redução do colesterol LDL	Estatinas e dosagem
Alta	≥50%	Atorvastatina 40 a 80 mg, Rosuvastatina 20 a 40 mg
Moderada	30 a <50%	Atorvastatina 10 a 20 mg, Rosuvastatina 5 a 10 mg, Sinvastatina 20 a 40 mg, Pravastatina 20 a 80 mg, Lovastatina 40 mg, Fluvastatina 40 mg 2xdia, Pitavastatina 2 a 4 mg
Baixa	<30%	Sinvastatina 10 mg, Pravastatina 10 a 20 mg, Lovastatina 20 mg, Fluvastatina 20 a 40 mg, Pitavastatina 1 mg

3.3- Efeitos pleiotrópicos das estatinas

As estatinas têm capacidade de reduzir a biossíntese do colesterol, principalmente no fígado, onde são seletivamente distribuídas, bem como de modular o metabolismo dos lípidos, devido ao efeito de inibição sobre a HMG-CoA redutase. Este grupo de fármacos tem efeitos antiateroscleróticos, diminuindo o colesterol LDL. Dado que o metabolismo do mevalonato gera isoprenóides vitais para diferentes funções celulares, desde a síntese do colesterol até ao controlo do crescimento e diferenciação celular, a inibição da HMG-CoA redutase tem efeitos pleiotrópicos benéficos, reduzindo significativamente os eventos coronários, na prevenção primária e secundária, sendo os componentes hipolipidémicos mais eficientes a diminuir a taxa de mortalidade em doentes cardíacos. Independentemente das suas propriedades hipolipidémicas, as estatinas interferem ainda na formação dos ossos e impedem o crescimento de células tumorais (Stancu e Sima, 2001).

Estes efeitos pleiotrópicos das estatinas, ou seja, os efeitos independentes da diminuição da síntese do colesterol, resultam da inibição da produção de isoprenóides, que são intermediários na via do mevalonato, importantes para modificações pós-translacionais de variadas proteínas. A lista de diferentes efeitos pleiotrópicos das estatinas continua a aumentar e inclui, entre outros, os efeitos moduladores na função endotelial, no stress

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

oxidativo, coagulação, estabilização das placas ateroscleróticas e na inflamação. É também uma área de interesse o facto de as estatinas terem efeitos benéficos na diabetes e suas complicações vasculares (Danesh e Kanwar, 2004).

Inibindo a HMG-CoA redutase, as estatinas exercem variados efeitos que incluem supressão da expressão de citocinas, indução de apoptose, inibição da proliferação celular e interferência na sinalização intracelular, além dos efeitos benéficos na progressão de nefropatias e doenças ósseas e melhoria na sensibilidade à insulina (Danesh e Kanwar, 2004).

Quanto ao papel antiinflamatório das estatinas, estas diminuem a proteína C reativa de alta sensibilidade, trazendo benefícios em doentes com síndrome coronário agudo ou lesão vascular e inflamação. Reduzem também a molécula de adesão endotelial (importante no processo inflamatório) e inibem o crescimento e proliferação dos macrófagos (Tandon *et al.*, 2005).

A apoptose, ou morte celular programada, é responsável por muitos processos fisiológicos e patológicos e diminui com o uso da pravastatina, no entanto, é induzida pela fluvastatina, sinvastatina, lovastatina e atorvastatina, o que pode ser benéfico para retardar a hiperplasia, causando estabilidade da placa aterosclerótica. Em termos de síntese de colagénio, a pravastatina aumenta a síntese de colagénio, que é um dos mecanismos responsáveis pela estabilidade das placas (Tandon *et al.*, 2005).

As estatinas têm também um papel imunomodulador, pela redução da proliferação das células T, redução da produção de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF) alfa, interleucina 1 beta, citocinas IL-8 e IL-6 associadas à imunidade natural. Adicionalmente, as estatinas podem quebrar o ciclo de stress oxidativo pela diminuição da libertação de mediadores inflamatórios e da peroxidação lipídica. Estes efeitos pleiotrópicos podem ajudar a reduzir a inflamação vascular (Tandon *et al.*, 2005).

Quanto à disfunção endotelial, esta tem relevância na progressão das doenças cardiovasculares e caracteriza-se pela baixa biodisponibilidade de óxido nítrico, oxidação do colesterol LDL na parede vascular e resposta inflamatória vascular, sendo que estes

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

processos são modulados pelo stress oxidativo vascular aumentado na dislipidemia. As estatinas melhoram a disfunção endotelial, quer pelo aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico que tem propriedades vasodilatadoras, antitrombóticas e antiproliferativas, quer pela diminuição da oxidação do LDL e da resposta inflamatória (Tandon *et al.*, 2005).

Pode ainda referir-se a ação antioxidante das estatinas, pelo aumento do óxido nítrico, pela redução da peroxidação lipídica e da produção de espécies reativas de oxigénio, promovendo a supressão de vias de oxidação distintas, que estão implicadas na aterogénese. Relativamente às placas de ateroma, as estatinas estabilizam-nas pelo aumento do conteúdo de colagénio, inibição das metaloproteinases, redução no conteúdo dos macrófagos e ésteres de colesterol, inibindo a infiltração de monócitos na parede das artérias. As sequelas trombóticas causadas pela rutura da placa são minimizadas pelas estatinas através da inibição da agregação plaquetária e manutenção de um balanço favorável entre os mecanismos protrombóticos e fibrinolíticos. As estatinas impedem também a trombogénese, pela inibição da via extrínseca da coagulação, inibindo a adesão e agregação plaquetar e melhorando o perfil reológico (Tandon *et al.*, 2005).

Uma vez que as estatinas são neuroprotetoras, parcialmente, por um mecanismo dependente do óxido nítrico e porque o óxido nítrico é inibidor do sistema simpático, assume-se que a administração crónica de estatinas pode regular o fluxo vagal e simpático no Sistema Nervoso Central. Adicionalmente, produzem efeitos benéficos na hipertensão, após isquémia cerebral e enfarte do miocárdio (Tandon *et al.*, 2005).

Relacionando os efeitos pleiotrópicos das estatinas e outros estados de doença, sabe-se que a atorvastatina altera beneficemente o perfil aterogénico e diminui a densidade das partículas do LDL em pacientes diabéticos; a fluvastatina diminui a proteinúria em pacientes com nefropatias; as estatinas diminuem o risco de demência em doentes com Alzheimer; a lovastatina induz apoptose e promove a rediferenciação das células no cancro da tiróide anaplástico e carcinomas de células escamosas; na osteoporose as estatinas estimulam a produção da proteína morfogenética óssea que é um potente regulador na diferenciação e atividade dos osteoblastos, sugerindo um efeito anabólico

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

nos ossos, podendo aumentar a densidade óssea; no tratamento do vitiligo podem ter efeito imunomodulador (Tandon *et al.*, 2005).

Para concluir, os efeitos pleiotrópicos das estatinas fazem com que estas apresentem vantagens em relação a outros fármacos, uma vez que são efetivas, bem toleradas e ainda proporcionam benefícios adicionais na doença cardiovascular e também noutros estados patológicos (Tandon *et al.*, 2005).

3.4- Farmacocinética das estatinas

As principais características farmacocinéticas das estatinas encontram-se resumidas na Tabela 4.

Tabela 4: Resumo das características da farmacocinética das estatinas (Adaptado de Gazzero *et al.*, 2012)

Fármacos	Tempo de semi vida (h)	Ligação Proteica (%)	Metabolismo (CYP)	Metabolitos	Excreção renal (%)
Rosuvastatina	20	88	2C9 (pouco)	Não	10
Atorvastatina	11-30	>98	3A4	Ativos	2
Lovastatina	2,5-3	96-98,5	3A4	Ativos	30
Sinvastatina	1,9-3	>95	3A4	Ativos	13
Fluvastatina	0,5-2,3	>98	2C9	Inativos	6
Pravastatina	0,8-3	43-54	Não	Inativos	60
Pitavastatina	11	96	2C9 (pouco)	Não	<2

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

As propriedades farmacocinéticas das estatinas são influenciadas por diversos fatores, como a administração na sua forma ativa (hidroxiácidos ativos) ou na forma de pró-fármaco (lactona), o grau de lipofilia/hidrofilia e as suas características de absorção, metabolização e excreção.

As estatinas são administradas oralmente na forma ativa, com exceção da lovastatina e sinvastatina, que necessitam de biotransformação prévia. Estas últimas são administradas como lactonas e depois são hidrolizadas à forma hidroxiácida ativa (Gazzerro *et al.*, 2012).

Quanto às suas características de lipofilia, a atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina e sinvastatina são lipofílicas e a rosuvastatina e pravastatina são hidrofílicas. Dentro das lipofílicas, pode-se referir que a pitavastatina é a que tem as propriedades mais hidrofílicas, entrando eficazmente nas células hepáticas e ao mesmo tempo evitando uma maior exposição sistémica (Rodriguez *et al.*, 2012).

A percentagem de absorção situa-se entre 30 e 98% e o tempo para atingir o pico de concentração plasmática (Tmax) é dentro de 4 horas após a administração. O tempo de semi-vida do composto inicial é de 0,5 a 4 horas, com exceção da atorvastatina e rosuvastatina, cujo tempo de semi-vida é de cerca de 20 horas e da pitavastatina de 11 horas. A absorção diária pode variar de acordo com a hora de administração e ingestão de alimentos, como por exemplo, a atorvastatina tem menor taxa de absorção se administrada à noite, a lovastatina é mais eficaz quando tomada em conjunto com alimentos, ao contrário da fluvastatina, atorvastatina e pravastatina, enquanto a absorção da rosuvastatina e da sinvastatina não é afetada pelas refeições (Gazzerro *et al.*, 2012).

Todas as estatinas, com exceção da pitavastatina, apresentam um extenso efeito de primeira passagem, mas o mecanismo de entrada no fígado pode diferir. As estatinas lipofílicas entram nos hepatócitos por difusão passiva, enquanto as hidrofílicas são mediadas por transportadores, o que torna as lipofílicas disponíveis a nível hepático e extra-hepático, enquanto as hidrofílicas são mais hepatoseletivas. Os polipeptídeos transportadores de aniões orgânicos (OATP) podem transportar substratos do sangue para os hepatócitos, em particular a pravastatina, pitavastatina, rosuvastatina e a atorvastatina

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

são substratos dos transportadores OATP. Nos hepatócitos, outros transportadores como as proteínas de resistência a múltiplos fármacos e a bomba de efluxo de sais biliares, podem envolver-se no efluxo de metabolitos. Estes mecanismos de transporte podem representar um passo crucial para o metabolismo e eliminação das estatinas (Gazzerro *et al.*, 2012).

Dado que o fígado é o órgão alvo das estatinas, um efeito de primeira passagem eficiente pode ser mais importante do que a elevada biodisponibilidade sistêmica. Como exemplos pode-se referir a pitavastatina que tem uma biodisponibilidade de 80%, enquanto a fluvastatina varia entre 19 e 29%. No plasma, as estatinas e os metabolitos encontram-se ligados às proteínas plasmáticas numa elevada extensão, com exceção da pravastatina, que é a única que apresenta uma baixa ligação às proteínas plasmáticas (50%), tendo por isso níveis em circulação livre superiores (Gazzerro *et al.*, 2012).

No fígado, as lactonas são hidrolizadas à sua forma ácida aberta, por ação das esterases ou paraoxonases. A forma ácida é convertida na sua lactona correspondente, pela via dependente da CoA e via glucuronidação pela UDP-glucuronosiltransferase (UGT), podendo os derivados do acil glucuronido e da acil CoA voltar a estatinas ácidas através de hidrólise. Adicionalmente, enquanto as estatinas ácidas abertas são irreversivelmente removidas por oxidação e glucuronidação, as formas de lactona rapidamente sofrem oxidação através de enzimas do citocromo P450, sendo a CYP3A4 a principal enzima a metabolizar as estatinas em metabolitos ativos responsáveis pela inibição da HMG-CoA redutase. A fluvastatina é metabolizada, principalmente, através da isoenzima CYP2C9, embora a CYP3A4 e a CYP2C8 possam também participar, produzindo metabolitos inativos. A rosuvastatina sofre metabolização através da isoenzima CYP2C9 e também CYP2C19. Por outro lado, a pravastatina é metabolizada por sulfatação e conjugação no citosol do fígado e no trato gastrointestinal, não sofrendo transformação nos sistemas enzimáticos CYP (Gazzerro *et al.*, 2012).

Outros fatores que podem influenciar o metabolismo das estatinas são a ingestão de alimentos, fatores genéticos e doenças associadas. Quanto à ingestão de alimentos, o consumo de pectina ou farelo de aveia, em conjunto com a lovastatina, pode diminuir a

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

sua absorção; o tratamento com fluvastatina conjuntamente com uma dieta de alto teor de gordura e sacarose causa toxicidade do músculo esquelético; o consumo de óleos ricos em gorduras polinsaturadas, através da ativação do citocromo P450, pode diminuir a semi-vida de algumas estatinas, tornando-as menos eficazes. No que respeita aos fatores genéticos, por exemplo, pacientes com polimorfismos na HMG-CoA redutase têm menor sensibilidade às estatinas. Por fim, a nível de doenças associadas, se houver disfunção renal grave, a cinética de eliminação das estatinas é alterada; se houver patologia hepática, há aumento da concentração plasmática, no caso da pitavastatina (Gazzerro *et al.*, 2012).

O fígado é responsável pela biotransformação de todas as estatinas, sendo mais de 70% dos metabolitos excretados pelo fígado, com subsequente eliminação nas fezes. A eliminação hepática é limitada pela sua recaptção e controlada pelos transportadores na membrana basolateral do fígado. Os transportadores de efluxo canalicular, como a P-glicoproteína e a proteína associada a resistência a múltiplos fármacos do tipo 2, são duas das principais bombas de efluxo dependentes de adenosina trifosfato (ATP) para a excreção das estatinas na biliar. Como exemplo, o efluxo biliar da rosuvastatina é mediado por múltiplos transportadores, enquanto a excreção urinária das estatinas, com exceção da pravastatina, é baixa. Contudo, quando a eliminação renal é baixa, a exposição das estatinas no fígado depende apenas da depuração e é independente da recaptção. Quando as estatinas como a pravastatina sofrem eliminação renal significativa, o aumento da concentração plasmática não compensa a reduzida atividade de recaptção hepática, resultando num efeito farmacológico mais fraco. A semi-vida de eliminação de todas as estatinas, com exceção da atorvastatina e pitavastatina, é muito curta e os fármacos não acumulam no plasma após administrações repetidas (Gazzerro *et al.*, 2012).

3.5- Interações farmacológicas das estatinas

As interações farmacológicas, envolvendo as estatinas, estão geralmente relacionadas com a inibição da atividade dos OATP, provocada por outros fármacos e a inibição ou indução do CYP3A4 por uma grande variedade de agentes farmacológicos.

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

O gemfibrozil, o fármaco mais vezes associado à miopatia induzida pelas estatinas, inibe a recaptação das formas hidroxiladas ativas pelo OATP e interfere com a transformação das estatinas pelo CYP e pelas glucuronidases. A co-administração do gemfibrozil com a rosuvastatina duplica a sua concentração devido à inibição do OATP sem, no entanto, interferir com a glucuroconjugação ou oxidação (que são vias importantes de metabolização de outras estatinas) (Gazzerro *et al.*, 2012).

Outros fibratos, com destaque para o fenofibrato, não interferem com a glucuroconjugação, apresentando menor risco de interação com as estatinas.

A maioria das interações resulta da inibição da enzima CYP3A4, dado que a ligação das estatinas e o seu metabolismo pode ser bloqueado por substâncias com maior afinidade para esta enzima. Consequentemente, a co-administração destas substâncias com uma estatina dependente do CYP3A4, provoca um aumento dos seus níveis plasmáticos e biodisponibilidade da estatina e do risco de efeitos secundários, sendo a sinvastatina e a lovastatina, seguidas da atorvastatina, as que possuem maior potencial de interações relevantes (Gazzerro *et al.*, 2012).

A administração do itraconazol (inibidor da CYP3A4) com a sinvastatina e a lovastatina aumenta os seus picos de concentração média e a área sob a curva (AUC), causando rabdomiólise, efeito este que é menor com a atorvastatina. Contudo, o itraconazol não interage com estatinas que não sejam substratos para a CYP3A4 (Gazzerro *et al.*, 2012).

Ainda se pode referir o efeito dos antagonistas dos canais de cálcio na interação com as estatinas, pela inibição da CYP3A4, havendo aumento da concentração plasmática aquando da co-administração de verapamilo (substrato da CYP3A4) com a sinvastatina ou lovastatina, bem como a atorvastatina.

Também o diltiazem, outro antagonista dos canais de cálcio, conjuntamente com a sinvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina e atorvastatina, aumenta os níveis plasmáticos das estatinas e o risco associado de rabdomiólise e hepatite (Gazzerro *et al.*, 2012).

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Vários macrólidos como a eritromicina, claritromicina, azitromicina, são potentes inibidores das isoenzimas CYP3A4 e, conseqüentemente, a co-administração pode aumentar a concentração plasmática das estatinas dependentes da CYP3A4. Há também um aumento da concentração plasmática das estatinas administradas em conjunto com os inibidores da protease (antirretrovirais para tratamento do Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), causando ainda dano no músculo esquelético (Gazzerro *et al.*, 2012).

Outras interações das estatinas verificam-se com a fexofenadina, digoxina, rifampicina, metotrexato, anti-inflamatórios não esteróides, ciclosporina, repaglinida, rosiglitazona, metformina, varfarina, acenocumarol. Também os fibratos, como o gemfibrozil, interagem com a família de enzimas de glucuronidação envolvidas no metabolismo das estatinas, aumentando a AUC da estatina, com exceção da sinvastatina, pravastatina, atorvastatina e rosuvastatina. A administração de ezetimiba em combinação com a sinvastatina melhora o perfil pro-aterogénico de doentes com diabetes tipo 2, doentes em diálise peritoneal de ambulatório e doentes com doença cardíaca (Gazzerro *et al.*, 2012).

As interações das estatinas com indutores do citocromo P450 traduzem-se em redução da concentração plasmática da estatina e, conseqüentemente, redução do efeito no colesterol, como por exemplo, a rifampicina ou a carbamazepina, que reduzem a AUC da sinvastatina (Gazzerro *et al.*, 2012).

IV - Benefícios das Estatinas

4.1- Estudos de prevenção primária

Diversos ensaios clínicos concluíram que a redução do colesterol LDL, conseguido com o uso de estatinas, pode diminuir a mortalidade, mesmo na ausência de doença cardiovascular, constituindo a denominada prevenção primária. Os ensaios clínicos mais relevantes envolvendo estes fármacos na prevenção primária cardiovascular são descritos de seguida e apresentados de forma resumida na Tabela 5.

Em 1995, o estudo de prevenção primária coronária escocês *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS), efetuado em 6595 homens com colesterol total superior a 250 mg/dL e sem enfarte do miocárdio anterior, mostrou pela primeira vez a eficácia das estatinas na prevenção primária, sendo que com a terapêutica usada durante 5 anos houve uma redução persistente nos resultados de doença cardiovascular. O ganho é de 5 anos livres de eventos, quando se começa a diminuição do colesterol LDL por volta dos 50 anos de idade, havendo mesmo alteração da história natural da doença. Este estudo foi um dos pioneiros nos ensaios com estatinas, tendo sido usada uma dose de 40 mg de pravastatina durante 5 anos, reduzindo significativamente o risco de enfarte do miocárdio ou morte devido a causa cardiovascular em 31% (95% intervalo de confiança (CI): 17-43%, $p < 0,001$), comparativamente com o placebo. Os benefícios eram logo manifestados e persistiam mesmo após ter terminado o tratamento. Observou-se ainda que não foi encontrado nenhum sinal de patologia oncológica com a terapêutica administrada e que houve uma redução no número de dias de internamento devido a eventos cardiovasculares (Shepherd *et al.*, 1995).

Em 1998, também o estudo *Air Force Coronary/Texas Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS/TexCAPS), dedicado à segurança a longo prazo, foi o primeiro ensaio de prevenção primária a demonstrar que homens ($n=5608$) e mulheres ($n=997$) com níveis médios de colesterol LDL e baixos níveis de colesterol HDL podem beneficiar significativamente do tratamento a longo prazo para reduzir o colesterol LDL. Uma dose

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

diária de 20 a 40 mg de lovastatina mostrou diminuir significativamente o risco de ter um primeiro evento coronário agudo (RR: 0,63; 95% CI, 0,50-0,79; $p < 0,001$), enfarte do miocárdio (RR: 0,60; 95% CI, 0,43-0,83; $p = 0,002$), angina instável (RR: 0,68; 95% CI, 0,49-0,95; $p = 0,02$), revascularização coronária (RR: 0,67; 95% CI, 0,52-0,85; $p = 0,001$), reduzindo também o C-LDL em 25% e aumentando o C-HDL em 6%. Após uma média de 5,2 anos de seguimento, verificou-se que o tratamento era bem tolerado e reduziu o risco de eventos coronários, sem aumentar o risco de cancro ou de mortes por causa não cardiovascular (Downs *et al.*, 1998).

Um outro estudo, designado *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA), publicado em 2003, forneceu igualmente evidência do uso das estatinas em 10305 hipertensos com níveis de colesterol inferiores ou iguais a 260 mg/dL e com mais 3 outros riscos cardiovasculares associados, com um seguimento de 5 anos, a tomar diariamente atorvastatina 10 mg ou placebo. As análises demonstraram que o benefício clínico começava após apenas um ano de tratamento, similar aos estudos de prevenção secundária com as estatinas. O estudo mostrou também uma redução significativa de enfarte e diminuição dos níveis médios de colesterol, mais significativa no primeiro ano. Estes dados confirmam e expandem os benefícios do tratamento com estatinas em pacientes com elevado risco de eventos cardiovasculares, tendo uma dose baixa de atorvastatina mostrado benefícios clínicos após um seguimento de 3,3 anos e menos efeitos adversos, tornando-se uma opção de tratamento atrativa. Provou-se ainda, neste estudo, que há uma intensa diminuição lipídica independente do grau de redução da pressão arterial, dado que o grupo que tomou atorvastatina e o grupo que tomou o placebo mostraram ambos um bom controlo da pressão arterial. O efeito da atorvastatina em hipertensos, neste ensaio clínico, é explicado provavelmente pelos efeitos pleiotrópicos das estatinas, que podem contribuir para alterar a progressão da aterosclerose, independentemente da redução do colesterol (Osende *et al.*, 2004).

O estudo ASCOT-LLA revela o efeito da atorvastatina, com uma redução de 36% (HR: 0,64, 95% CI, 0,50-0,83, $p = 0,005$) no *endpoint* primário (doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não fatal), após um seguimento de 3,3 anos. Após 11 anos de seguimento, verificou-se uma redução de 14% (HR: 0,86; 95% CI, 0,76-0,98) da mortalidade por todas

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

as causas e uma redução de 15% (HR: 0,85; 95% CI, 0,73-0,99) na mortalidade por causas não cardiovasculares, não se tendo verificado diferenças na morte por causas cardiovasculares. Houve ainda uma redução de 36% (HR: 0,64; 95% CI, 0,42-0,97) nas mortes devido a infeções e doenças respiratórias, o que faz sobressair o efeito das estatinas na infeção, tendo os estudos pré-clínicos mostrado que estas modulam a função dos neutrófilos, reduzindo a libertação de citocinas pró-inflamatórias, melhorando a função vascular, com propriedades antitrombóticas, tendo resultados possivelmente benéficos na pneumonia e sépsis (Sever *et al.*, 2003).

O estudo *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)* avaliou a eficácia da atorvastatina, numa dose diária de 10 mg, para prevenção primária de eventos cardiovasculares em 2838 pacientes com idades entre os 40 e os 75, com diabetes tipo 2, sem doença cardiovascular prévia e com níveis não elevados de colesterol LDL, com um seguimento médio de 3,9 anos. 127 pacientes que tomaram o placebo (2,46 por 100 pessoas-ano em risco) e 83 que tomaram atorvastatina (1,54 por 100 pessoas-ano em risco) tiveram pelo menos um evento cardiovascular *major* (taxa de redução de 37% [95% CI, 52–17], $p=0,001$). O tratamento tinha o objetivo de prevenir pelo menos 37 eventos vasculares *major* por cada 1000 pessoas tratadas durante 4 anos. Os eventos coronários agudos foram reduzidos em 36% (55-9), as revascularizações coronárias reduzidas em 31% (59-16) e a taxa de AVC em 48% (69-11). A atorvastatina reduziu a taxa de mortalidade em 27% (48-1, $p=0,059$), não se tendo verificado excesso de efeitos adversos no grupo da atorvastatina, revelando-se segura e eficaz na redução do risco do primeiro evento cardiovascular, incluindo AVC (Colhoun *et al.*, 2004).

O estudo *The Primary Prevention of Cardiovascular Disease with Pravastatin in Japan (MEGA)* foi o primeiro ensaio cego a avaliar o benefício das estatinas numa população asiática com risco para doença cardiovascular. Envolveu 3966 participantes com uma dieta saudável e 3866 participantes a quem se administrou pravastatina, numa dose diária de 10 a 20 mg e também a dieta saudável. O *endpoint* primário para o estudo foi a primeira ocorrência de doença coronária (enfarte do miocárdio fatal e não fatal, morte súbita, revascularização coronária). Após uma média de 5,3 anos de seguimento, verificou-se uma redução relativa de 33% nos eventos cardiovasculares com a pravastatina

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

relativamente ao grupo controlo (66 eventos *versus* 101 eventos respetivamente; HR: 0,67; 95% CI, 0,49-0,91, $p=0,01$). Apesar da redução do colesterol total (11%) e colesterol LDL (18%) ser moderada com uma dose baixa de pravastatina, neste ensaio a redução do risco de eventos cardiovasculares foi semelhante a outros ensaios de prevenção primária (Nakamura *et al.*, 2006).

O estudo *The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) incluiu 17802 indivíduos do sexo masculino (com idade superior a 50 anos) e feminino (com idade superior a 60 anos), aparentemente saudáveis, não diabéticos e sem doença cardiovascular, com um colesterol LDL inferior a 130 mg/dL e com níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade igual ou superior a 2,0 mg/L, aos quais foi administrada rosuvastatina numa dose diária de 20 mg, com um seguimento de 1,9 anos. Verificou-se uma diminuição de 50% no colesterol LDL e de 37% no nível de proteína C reativa. As taxas do *endpoint* primário foram de 0,77 e 1,36 por 100 pessoas-ano no grupo da rosuvastatina e do placebo, respetivamente (HR da rosuvastatina: 0,56; 95% CI, 0,46-0,69; $p<0,00001$), com taxas correspondentes de 0,17 e 0,37 para enfarte do miocárdio (HR: 0,46; 95% CI, 0,30-0,70; $p=0,0002$), 0,18 e 0,34 para AVC (HR: 0,52; 95% CI, 0,34-0,79; $p=0,002$), 0,41 e 0,77 para revascularização ou angina instável (HR: 0,53; 95% CI, 0,40-0,70; $p<0,00001$), 0,45 e 0,85 para o *endpoint* combinado de enfarte do miocárdio, AVC ou morte por causas cardiovasculares (HR: 0,53; 95% CI, 0,40-0,69; $p<0,00001$) e 1,0 e 1,25 para morte por qualquer causa (HR: 0,80; 95% CI, 0,67-0,97; $p=0,02$). Os efeitos consistentes foram observados em todos os subgrupos avaliados. No grupo da rosuvastatina não se verificou aumento significativo de miopatia ou cancro mas uma maior incidência de diabetes. Este estudo fornece assim informação adicional de que as estatinas previnem doenças cardiovasculares, mesmo em indivíduos com níveis de colesterol mais baixos (Ridker *et al.*, 2008).

A Tabela 5 resume o estado da arte dos ensaios clínicos sobre prevenção primária cardiovascular.

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Tabela 5: Resumo do estado da arte de ensaios clínicos sobre prevenção primária cardiovascular

Ano	Autor	Estudo	Amostra	Resultados
1995	Shepherd <i>et al.</i>	WOSCOPS	6595 homens com CT>250mg/dL, sem enfarte do miocárdio anterior	Redução significativa do risco de enfarte do miocárdio ou de morte por causa cardiovascular (31%)
1998	Downs <i>et al.</i>	AFCAPS/TexCAPS	5608 homens e 997 mulheres, com níveis médios de C-LDL e baixo C-HDL	Redução do risco de primeiro evento coronário agudo, enfarte do miocárdio, angina instável, revascularização. Redução de 25% do C-LDL e aumento de 6% do C-HDL
2003	Sever <i>et al.</i>	ASCOT-LLA	10305 hipertensos com níveis de colesterol ≤ 260 mg/dL	Redução de 36% na doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não fatal e de 36% nas mortes por infecções respiratórias
2004	Colhoun <i>et al.</i>	CARDS	2838 pacientes com diabetes tipo 2, sem níveis elevados de C-LDL e sem doença cardiovascular prévia	Redução de 37% nos eventos cardiovasculares <i>major</i> , 36% nos eventos coronários agudos, 31% nas revascularizações coronárias, 48% nos AVCs e 27% na taxa de mortalidade
2006	Nakamura <i>et al.</i>	MEGA	3966 indivíduos com dieta saudável e 3866 com dieta saudável e pravastatina	Redução relativa de 33% nos eventos cardiovasculares, redução de 11% do CT e 18% do C-LDL
2008	Ridker <i>et al.</i>	JUPITER	17802 indivíduos saudáveis não diabéticos, sem doença cardiovascular, com C-LDL <130mg/dL e proteína c reativa ≥ 2 mg/L	Redução de 50% no C-LDL, 37% na proteína c reativa, redução de enfarte do miocárdio, AVC e revascularização ou angina instável

4.2- Estudos de prevenção secundária

Em numerosos ensaios clínicos, foi constatado que as estatinas reduzem significativamente a mortalidade após a ocorrência de doenças cardiovasculares, sendo esta ação denominada prevenção secundária. A utilização das estatinas está associada a uma redução maior de risco absoluto na prevenção secundária, comparativamente com a

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

prevenção primária, pois os pacientes neste grupo de tratamento apresentam maior risco absoluto de morte. Além disso, as estatinas demonstraram ser efetivas na redução do risco de doença cardiovascular em pacientes de alto risco (como por exemplo os pacientes diabéticos) com níveis de colesterol LDL médios ou até mesmo abaixo da média.

São apresentados os ensaios clínicos mais relevantes que comprovam a eficácia clínica das estatinas em prevenção secundária e a Tabela 6 sumariza os resultados obtidos.

O estudo *Scandinavian simvastatin survival study* (4S), publicado em 1994, foi efetuado com o objetivo de avaliar os efeitos da redução do colesterol com a sinvastatina, na mortalidade e morbidade dos pacientes com doença coronária. Aos 4444 participantes com angina de peito ou enfarte do miocárdio anterior e níveis de colesterol de 213 a 310 mg/dL, a realizar dieta para reduzir o colesterol, foi administrada a sinvastatina ou placebo. Ao longo dos 5,4 anos de seguimento, verificou-se que a sinvastatina produziu alterações no colesterol total, no colesterol LDL e HDL, reduzindo 25% do colesterol total, 35% do colesterol LDL, e aumentando 8% o colesterol HDL, com efeitos adversos mínimos e uma redução do risco de 30% ($p = 0,0003$) atribuído a uma redução de 42% do risco de morte por doença coronária. Verificou-se ainda um efeito benéfico e consistente da sinvastatina independente da terapêutica concomitante com ácido acetilsalicílico, beta-bloqueadores ou antagonistas dos canais de cálcio, revelando que o tratamento a longo prazo com a sinvastatina é seguro e melhora a sobrevida dos pacientes com doença coronária (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994).

No estudo *The Cholesterol and Recurrent Events* (CARE) foram acompanhados 4159 pacientes que já tiveram um enfarte do miocárdio, com valor de colesterol total inferior a 240 mg/dL e colesterol LDL entre 115 e 174 mg/dL, para verificar a efetividade da redução do colesterol LDL na prevenção de eventos coronários após enfarte do miocárdio. A estes indivíduos foi administrada pravastatina numa dose diária de 40 mg *versus* placebo, com um seguimento de 5 anos. O *endpoint* primário era um evento coronário fatal ou um enfarte do miocárdio não fatal, sendo que os resultados evidenciam uma redução de 3 pontos percentuais na frequência do *endpoint* primário e uma redução de 24% no risco (95% CI, 9-36, $p=0,003$). Houve ainda uma redução de 26% ($p=0,005$) na

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

cirurgia de *bypass* coronário, 23% ($p=0,01$) na angioplastia coronária, 31% ($p=0,03$) na frequência de AVC. A pravastatina reduziu mais a taxa de eventos coronários nos indivíduos do sexo feminino do que no masculino e naqueles que possuíam níveis mais elevados de colesterol LDL antes do tratamento (Sacks *et al.*, 1996).

O estudo *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease* (LIPID) teve como objetivo avaliar os efeitos da redução substancial dos níveis de colesterol na redução da mortalidade por doença coronária, com 40 mg diários de pravastatina *versus* placebo. Este envolveu 9014 pacientes com história de enfarte do miocárdio ou angina instável e com níveis iniciais de colesterol total de um intervalo alargado, ou seja, entre 155 e 271 mg/dL e com um período médio de seguimento de 6,1 anos. Por outro lado, os resultados do estudo LIPID estendem os resultados dos estudos 4S e CARE, fornecendo forte evidência de que a redução do colesterol com a pravastatina, em pacientes com níveis iniciais alargados de colesterol e um historial de enfarte de miocárdio ou angina instável, reduz o risco de morte por doença coronária, doença cardiovascular e todas as causas combinadas. Adicionalmente, o risco de enfarte ou ataque cardíaco é também reduzido. Os resultados do LIPID apontam para uma redução relativa dos riscos de morte por doença coronária de 24% (95% CI, 12-35; $p<0,001$), de mortalidade total de 22% (95% CI, 13-31; $p<0,001$), enfarte do miocárdio de 29% ($p<0,001$), AVC de 19% ($p=0,048$), de revascularização coronária de 20% ($p<0,001$) (LIPID Study Group, 1998).

Foi efetuado um outro estudo, o *Heart Protection Study* (HPS), que envolveu 20536 adultos (40 a 80 anos) com doença coronária, outra doença arterial oclusiva ou diabetes, a tomar diariamente 40 mg de sinvastatina ou placebo, durante 5 anos. Os resultados demonstraram uma redução da mortalidade por todas as causas, devido a uma redução proporcional de 18% ($p=0,0005$) na taxa de morte coronária. Verificaram ainda uma redução marginal noutras mortes vasculares. As reduções muito significativas (de cerca de um quarto, com $p<0,0001$) verificaram-se na taxa do primeiro evento para enfarte de miocárdio não fatal ou morte coronária, para AVC e revascularização. Para a primeira ocorrência de qualquer um destes eventos vasculares *major*, houve uma redução definitiva de 24% na taxa de eventos (95% CI, 19-28; $p<0,0001$) (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002).

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

O estudo *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER), publicado no ano 2002, foi desenvolvido para determinar se a pravastatina na dosagem diária de 40 mg reduzia a morbidade e mortalidade coronária e cerebrovascular em pacientes idosos, com doença vascular pré-existente, ou com fatores de risco elevado para a doença. Os 5804 participantes, homens (n=2804) e mulheres (n=3000), com idade entre os 70 e 82 anos, com níveis de colesterol total entre 155 e 350 mg/dL e de triglicérides inferior a 200 mg/dL, foram seguidos durante sensivelmente 3 anos (Gruberg, 2002, Shepherd *et al.*, 2002). A administração da pravastatina permitiu uma redução do colesterol LDL em 34% e reduziu a morte por doença coronária em 24% (p=0,043), tendo este estudo alargado a estratégia de tratamento com a pravastatina, administrada a pessoas de meia-idade, a pacientes mais idosos (Shepherd *et al.*, 2002).

O estudo *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22* (PROVE IT–TIMI 22) envolveu 4162 pacientes que foram hospitalizados devido a um síndrome coronário agudo e teve como objetivo comparar o nível standard de diminuição do colesterol LDL para aproximadamente 100 mg/dL com o uso de 40 mg diários de pravastatina, com uma redução mais intensiva do colesterol LDL para aproximadamente 70 mg/dL com o uso de 80 mg diários de atorvastatina, como meio de prevenção de mortes e eventos cardiovasculares em pacientes com síndrome coronário agudo. O seguimento durou entre 18 e 36 meses. Nesta comparação, a terapia intensiva com 80 mg diários de atorvastatina resultou num nível médio de colesterol LDL de 62 mg/dL, enquanto com 40 mg diários de pravastatina este nível foi de 95 mg/dL. Com a atorvastatina houve uma redução de 16% na razão de risco do *endpoint* primário (morte por qualquer causa, enfarte do miocárdio, angina instável requerendo hospitalização, revascularização e AVC) (95% CI, 5-26; p=0,005). A dose mais elevada de atorvastatina traduziu-se em menor risco de morte entre pacientes recentemente hospitalizados devido a síndrome coronário agudo, reduzindo em 29% o risco de angina instável recorrente e em 14% a necessidade de revascularização, conferindo também proteção contra eventos cardiovasculares recorrentes (Cannon *et al.*, 2004).

Este estudo sugere ainda que os pacientes com síndromes coronários agudos, que tomam a dose elevada de atorvastatina, continuam a ter benefício na fase crónica da aterosclerose

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

quando a terapêutica é mantida. Verificou-se que ambas as estatinas eram bem toleradas, embora os efeitos secundários a nível hepático estivessem mais associados à dose elevada de atorvastatina (Cannon *et al.*, 2004).

O estudo *Treating to New Targets* (TNT) fornece evidência que o uso de atorvastatina em doses mais altas, para reduzir o colesterol LDL para valores inferiores a 100 mg/dL, está associado a benefícios em pacientes com doença coronária estável. A amostra englobava um total de 10001 pacientes com doença coronária evidente e níveis de colesterol LDL inferiores a 130 mg/dL, aos quais se administrou 10 ou 80 mg de atorvastatina por dia, com um seguimento médio de 4,9 anos, sendo o *endpoint* primário a ocorrência do primeiro evento cardiovascular *major*, definido como morte por doença coronária, enfarte do miocárdio não fatal, AVC fatal ou não fatal e ressuscitação após paragem cardíaca. Comparativamente com o grupo a quem se administrou 10 mg de atorvastatina, houve uma redução absoluta na taxa de eventos cardiovasculares *major* de 2,2% e uma redução relativa de 22% no risco (HR: 0,78; 95% CI, 0,69-0,89; $p < 0,001$) nos indivíduos a quem se administrou 80 mg de atorvastatina, havendo benefícios clinicamente evidenciados com esta dosagem de tratamento intensivo (LaRosa *et al.*, 2005).

O estudo *The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL) foi efetuado em 4731 pacientes que tiveram recentemente um AVC ou AIT, com níveis de colesterol LDL entre 100 e 190 mg/dL, aos quais se administrou uma dose diária de 80 mg de atorvastatina *versus* placebo. O *endpoint* primário era um primeiro AVC fatal ou não fatal. O valor médio de colesterol LDL durante o ensaio era de 73 mg/dL no grupo da atorvastatina e 129 mg/dL no grupo do placebo. Durante o seguimento de 4,9 anos, 11,2% dos pacientes a tomar atorvastatina e 13,1% dos pacientes a tomar placebo tiveram um AVC fatal ou não fatal (5 anos de redução absoluta no risco, 2,2%; HR ajustado: 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; $p = 0,03$). Contudo, no grupo da atorvastatina houve menos 56 AVCs isquémicos e mais 22 AVCs hemorrágicos. A redução absoluta de 5 anos no risco de eventos cardiovasculares *major* foi de 3,5% (HR: 0,80; 95% CI, 0,69-0,92; $p = 0,002$). Assim, demonstrou-se uma redução nos eventos cardiovasculares e incidência de AVC (Amarenco *et al.*, 2006). A Tabela 6 resume o estado da arte dos ensaios clínicos sobre prevenção secundária cardiovascular.

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Tabela 6: Resumo do estado da arte de ensaios clínicos sobre prevenção secundária cardiovascular

Ano	Autor	Estudo	Amostra	Resultados
1994	Scandinavian Simvastatin Survival Study Group	4S	4444 indivíduos com angina de peito ou enfarte do miocárdio, colesterol 213-310 mg/dL, a realizar dieta	Redução de 25% no CT, 35% no C-LDL, aumento de 8% no C-HDL, redução de 42% no risco de morte por doença coronária
1996	Sacks <i>et al.</i>	CARE	4159 pacientes que tiveram um enfarte do miocárdio, com CT<240mg/dL e C-LDL 115-174mg/dL	Redução de 24% no risco de enfarte não fatal e evento coronário fatal, 26% na cirurgia de <i>bypass</i> coronário, 23% na angioplastia coronária, 31% na frequência de AVC
1998	LIPID Study Group	LIPID	9014 pacientes com história de enfarte do miocárdio ou angina instável, CT 155-271mg/dL	Redução relativa de 24% do risco de morte por doença coronária, 22% de mortalidade total, 29% de enfarte do miocárdio, 19% de AVC, 20% de revascularização coronária
2002	Heart Protection Study Collaborative Group	HPS	20536 adultos com doença coronária, outra doença arterial oclusiva ou diabetes	Redução de 18% na taxa de morte coronária, ¼ na taxa do primeiro evento para enfarte de miocárdio não fatal ou morte coronária, AVC e revascularização, redução definitiva de 24% na taxa de eventos
2002	Shepherd <i>et al.</i>	PROSPER	5804 idosos com doença vascular, CT 155-350mg/dL e TG <200mg/dL	Redução do C-LDL em 34% e de morte por doença coronária em 24%
2004	Cannon <i>et al.</i>	PROVE IT-TIMI 22	4162 pacientes que foram hospitalizados devido a um síndrome coronário agudo	Redução de 16% no <i>endpoint</i> primário, 29% no risco de angina instável recorrente e 14% na necessidade de revascularização. Redução do C-LDL com terapia intensiva
2005	LaRosa <i>et al.</i>	TNT	10001 pacientes com doença coronária estável e C-LDL <130mg/dL	Redução absoluta de 2,2% na taxa de eventos cardiovasculares <i>major</i> e redução relativa de 22% no risco
2006	Amarenco <i>et al.</i>	SPARCL	4731 pacientes que tiveram AVC ou AIT, com C-LDL 100-190mg/dL	Redução de 56mg/dL no valor médio de C-LDL, 2,2% no risco absoluto de AVC e 3,5% no risco absoluto de eventos cardiovasculares <i>major</i>

V - Riscos das Estatinas

Atualmente, as estatinas são os fármacos hipolipidêmicos mais usados e os que apresentam melhor perfil de segurança. No entanto, para além dos benefícios demonstrados e de serem geralmente bem tolerados, são referidos riscos associados à sua utilização.

Os efeitos adversos mais frequentes são leves, como perturbações gastrointestinais ou descoloração da urina. Outros problemas mais importantes, embora raros, são a hepatotoxicidade e as mialgias/miopatias, que podem, em situações raras, progredir para rabdomiólise caracterizada por necrose muscular massiva, mioglobinúria e falência renal aguda. Estes efeitos secundários são normalmente devido à dosagem excessiva ou interações que inibem o metabolismo das estatinas (Gazzerro *et al.*, 2012).

Como efeito adverso das estatinas tem sido também referido na literatura a ginecomastia, cuja ocorrência é mais frequente em substâncias ativas com maior potência de inibição da enzima HMG-CoA redutase (Roberto *et al.*, 2012). É ainda referida a ocorrência de doença pulmonar intersticial, cujo mecanismo de dano pulmonar ainda não está bem definido (Fernández *et al.*, 2008).

São de seguida apresentados e discutidos os riscos associados à utilização destes fármacos.

5.1- Hepatotoxicidade

De acordo com a *Food and Drug Administration* (FDA), as estatinas atuam no fígado, órgão alvo da biossíntese de colesterol, podendo provocar danos hepáticos, que normalmente são raros. É importante monitorizar as enzimas hepáticas antes de iniciar o tratamento com as estatinas e, posteriormente, apenas se forem detetados sinais e sintomas clínicos de lesão hepática como fadiga, perda de apetite, desconforto abdominal, urina escura, amarelecimento da pele e zona ocular. Contudo, a monitorização periódica

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

de rotina das enzimas hepáticas não é aconselhada na detecção e prevenção de lesões hepáticas graves (FDA, 2014).

A elevação assintomática das transaminases foi observada em 0,5 a 2% dos pacientes. A hepatite induzida por estatinas e associada a elevados níveis de transaminases (3 vezes superior ao valor limite superior considerado normal), hiperbilirrubinemia e sintomas clínicos de disfunção do fígado é mais rara e foi estimada em 1/100000 pacientes-ano. A insuficiência hepática aguda foi referida como dependente da dose e da duração do tratamento, sendo um risco difícil de prever (Maji *et al.*, 2013). O mecanismo que leva à hepatotoxicidade induzida pelas estatinas, embora ainda pouco explicado, está relacionado com a indução da atividade da caspase, com o despoletar da apoptose, redução da coenzima Q10 e produção de radicais livres.

Segundo Sikka *et al.*, o aumento das transaminases é moderado, e relaciona-se apenas com a dose de fármaco, não estando relacionado com os níveis de colesterol LDL. Nos anos 80 quando começaram os ensaios clínicos com estatinas, observou-se que estas causavam pequenas elevações da alanina aminotransferase (ALT) em 10% dos indivíduos e aumentos superiores ao triplo do valor limite superior considerado normal da ALT em 1 a 3% dos indivíduos. Contudo, este aumento na ALT é transitório, assintomático e não requer interrupção da terapêutica. Os poucos casos de insuficiência hepática associados com estatinas reportados à FDA, entre 1987 e 2000, ocorreram a uma taxa de um caso por cada milhão de utilizadores-ano. No entanto, estas ocorrências (incidência de 0,2 casos por milhão nos Estados Unidos), possivelmente causadas pelas estatinas, têm valores bastante abaixo dos encontrados na taxa de insuficiência hepática idiopática na população em geral (taxa de 0,5 a 1 caso por milhão) (Sikka *et al.*, 2011).

As estatinas são consideradas seguras mesmo em pacientes com Hepatite C e têm benefícios na redução dos eventos cardiovasculares em pacientes com função hepática anormal, sendo que a sinvastatina revelou-se também um agente de tratamento da hipertensão portal. Os autores concluíram que não se justifica a interrupção do tratamento devido ao risco de hepatotoxicidade (Sikka *et al.*, 2011).

5.2- Miopatia

O principal efeito adverso com significado clínico é a miopatia. O risco de dano muscular é amplamente referido, estando na maioria dos casos associado às interações com alguns fármacos que são metabolizados pelas mesmas vias das estatinas e que resultam no aumento dos níveis destas no sangue (FDA, 2014). O potencial para causar miopatia varia também com o tipo de estatina, estando mais associado ao uso de estatinas sintéticas, potentes e mais lipofílicas (Maji *et al.*, 2013).

A miopatia, que se caracteriza por sintomas musculares difusos, é geralmente acompanhada por um aumento da concentração plasmática da creatina cinase (CK) de cerca de dez vezes superior ao normal, com presença de dor intensa, fraqueza e restrição na mobilidade. No entanto, as dores musculares causadas pela toma de estatinas podem também ocorrer devido a danos estruturais das fibras musculares, mesmo sem elevação da CK, indicando que a avaliação da CK por si só não pode prever adequadamente a miopatia associada às estatinas (Maji *et al.*, 2013).

Associada aos danos musculares, a rabdomiólise é referida como um risco grave das estatinas e caracteriza-se por aumento marcado da CK, mioglobínemia, mioglobinúria, insuficiência renal aguda induzida pela mioglobina, sendo a forma mais agressiva de miopatia e que resulta em dano severo do músculo esquelético, lise, excreção de urina castanha escura (devido ao excesso de libertação de mioglobina). Este risco apesar de muito grave é também muito raro (< 5/100000 pacientes-ano), contudo, considerando a prevalência do uso destes fármacos, as consequências podem ser significativas. A incidência de rabdomiólise é superior em pacientes que tomam lovastatina, sinvastatina e atorvastatina, devido ao facto de serem metabolizadas pelas enzimas hepáticas microsossomais, isoenzimas do CYP3A4 (enzima responsável por mais de 50% dos fármacos comercializados e a mais frequentemente envolvida em interações medicamentosas). Deste modo, em comparação com a monoterapia, o uso concomitante destas estatinas com fármacos inibidores do CYP3A4 aumenta significativamente o risco de rabdomiólise (Maji *et al.*, 2013).

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

De acordo com Bitzur *et al.*, uma das mais importantes causas de não adesão à terapêutica é a intolerância às estatinas devido a sintomas musculares, mialgias ou elevação da CK, sendo a incidência de miopatia de 1,5 a 5%. Menos frequente é o desenvolvimento de miosite (uma elevação da CK dez vezes superior ao limite normal) ou a rabdomiólise (nível de CK superior a 10000 UI/L, por vezes acompanhado de elevação do nível de creatinina). No estudo *Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions* (PRIMO), que envolveu 7924 pacientes em terapia de estatinas de alta intensidade, foram reportados sintomas musculares em 10,5% dos pacientes. Este valor poderá não espelhar a real incidência deste sintoma, pois este estudo não tinha um grupo de comparação de doentes não tratados com estatinas (Bitzur *et al.*, 2013).

As estatinas podem causar dois tipos de miotoxicidade: tóxica e mediada pelo sistema imune.

Os mecanismos responsáveis pela miotoxicidade tóxica não são inteiramente conhecidos, mas têm sido sugeridas várias hipóteses. Sabe-se que estes efeitos podem ser agravados por condições que aumentem o nível sérico da estatina, como a utilização concomitante de fármacos que interferem com o metabolismo das estatinas através da inibição do CYP3A4, CYP2C9, glucuronidação ou outros processos como os fatores genéticos, destacando-se o polimorfismo encontrado no estudo *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine* (SEARCH), em que a razão para o desenvolvimento de miopatia induzida pela sinvastatina foi de 4,5 para heterozigóticos e 16,9 para homozigóticos. Este polimorfismo está relacionado com a codificação do transportador OATP 1B1, que regula a recaptação hepática das estatinas. Os polimorfismos neste gene afetam os níveis séricos das estatinas que necessitam de transportadores hepáticos e, assim, o risco de miopatia (Bitzur *et al.*, 2013).

Outros fatores genéticos implicados na miopatia são os polimorfismos nos genes que codificam as isoenzimas do citocromo P450, a coenzima Q10, entre outros polimorfismos, embora os dados relativos a estes não sejam tão interessantes como os dados relativos aos genes que codificam os OATP.

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Os efeitos metabólicos das estatinas, como a disfunção mitocondrial e o aumento de lípidos intramusculares, poderão também explicar os seus efeitos musculares. As estatinas despoletam nas células humanas um efeito antioxidante, mas no músculo esquelético induzem elevado stress oxidativo, devido à disfunção mitocondrial. O mediador plausível da disfunção mitocondrial é a coenzima Q10 ou ubiquinona, um produto final da via do mevalonato, bloqueado por este grupo de fármacos. A coenzima Q10 participa no transporte de eletrões durante a fosforilação oxidativa na mitocôndria, sendo que uma redução na coenzima Q10 pode causar uma anomalia na função respiratória mitocondrial, que resulta em disfunção mitocondrial e miopatia (Bitzur *et al.*, 2013).

A nível da miotoxicidade mediada pelo sistema imune, esta pode ser uma miopatia inflamatória ou não inflamatória. Há alguns casos reportados de indução de miopatias inflamatórias (isto é, polimiosite e dermatomiosite), que se caracterizam por grandes elevações da CK, padrão miopático no eletromiograma e uma biópsia do músculo evidenciando infiltrados inflamatórios. A suspensão da terapêutica pode levar à resolução da miopatia. Mais recentemente, foram descritos 25 casos de miopatia histologicamente distinta, em que a biópsia do músculo mostrou miopatia necrosante sem inflamação significativa, fraqueza muscular e elevados níveis de CK que persistiam mesmo com a supressão do tratamento com a estatina. O complexo major de histocompatibilidade I (MHC I) estava regulado nas fibras não necróticas em 8 pacientes com essa miopatia necrosante, assumindo-se que os epítopes previamente restritos foram expostos a estatinas e este fator despoletou uma miopatia autoimune, havendo autoanticorpos contra a HMG-CoA redutase em pacientes com este tipo de miopatia (Bitzur *et al.*, 2013).

A miopatia induzida pelas estatinas é multifatorial, mas sabe-se que é relacionada com a dose e a sua incidência aumenta em diversas situações, tais como: quando há um aumento do nível sérico e muscular da estatina, quando ocorrem interações medicamentosas (sumo de toranja, fármacos que inibem o CYP3A4 ou CYP2C9), comorbilidades (hipotireoidismo, doença hepática e renal), alcoolismo, excesso de atividade física, pequeno tamanho corporal, sexo feminino, idade avançada (superior a 80 anos), etnia asiática, entre outras. A miopatia é também diretamente causada pela inibição da HMG-CoA redutase e está relacionada não com a redução do colesterol mas com a inibição da

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

produção de outros produtos finais da via do mevalonato, como a coenzima Q10 e outros isoprenóides. As estatinas lipofílicas têm mais tendência a causar miopatia do que as hidrofílicas, provavelmente devido a diferenças nos sistemas de transporte que levam a maiores concentrações intramusculares quando se utilizam as estatinas lipofílicas. Como já referido, a cerivastatina (a estatina mais lipofílica) foi mesmo retirada do mercado devido à taxa de rbdomiólise inaceitável (Bitzur *et al.*, 2013). Há ainda, por fim, que considerar a suscetibilidade genética como fator de risco de miopatia.

Quando um paciente que toma estatinas desenvolve sintomas musculares, o nível de CK deve ser analisado para despistar rbdomiólise (quando os níveis de CK são 10 vezes superiores ao limite ou há aumento da creatinina sérica), sendo indicado a paragem do tratamento e hidratação, voltando os níveis de CK, na maioria dos casos, ao normal. Deve avaliar-se os níveis de vitamina D, dado que a sua diminuição pode causar mialgia, sendo efetuado tratamento se necessário, uma vez que a correção da vitamina D pode permitir a utilização de estatinas em pacientes com história de miopatia associada à estatina e deficiência de vitamina D. As alterações no estilo de vida, incluindo alterações na dieta e exercício, devem também ser reforçadas. Os suplementos de vitamina Q10, vitamina E e magnésio são muitas vezes aconselhados, mas existem muito poucos dados para apoiar a sua utilização (Bitzur *et al.*, 2013).

5.3- Alterações cognitivas

Outro risco apontado pela FDA é a perda de memória, devido ao uso de qualquer das estatinas e em qualquer idade. Este sintoma geralmente não é grave e é reversível após algumas semanas de suspensão do tratamento (FDA, 2014).

De acordo com Rojas-Fernandez *et al.*, uma vez que as estatinas são amplamente usadas na terapêutica, os potenciais efeitos secundários devem ser cuidadosamente considerados tendo em conta a evidência científica, bem como os seus benefícios estabelecidos. A Associação de Alzheimer dos Estados Unidos reportou que em 2013 existiam 5,2 milhões de americanos com a doença de Alzheimer (em que 32% tinham idade igual ou superior

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

a 85 anos). Adicionalmente, os problemas cognitivos leves afetam 10 a 20% dos indivíduos com mais de 65 anos, ou seja, se as estatinas puderem ter impacto nos problemas cognitivos ou demência, as potenciais implicações seriam enormes, considerando a proporção elevada de indivíduos medicados com estatinas. Em 2002, estimou-se que 7,8% da população do Canadá utilizava estatinas, portanto, se a incidência de problemas cognitivos associados às estatinas for de 0,1% afetaria cerca de 2500 pessoas no Canadá. Por outro lado, nos Estados Unidos, entre 2005 e 2008, aproximadamente 41% dos adultos com mais de 45 anos utilizavam estatinas, correspondendo sensivelmente a 126 milhões de pessoas, o que significa que se 0,1% destes utilizadores desenvolverem algum efeito cognitivo adverso, afetaria 126600 pessoas. Assim, é necessário fazer uma análise cuidadosa, devido à possibilidade de problemas cognitivos originados por outras causas (Rojas-Fernandez *et al.*, 2014).

Os autores Rojas-Fernandez *et al.*, referem ainda que num estudo observacional longitudinal no Centro de Doença de Alzheimer nos Estados Unidos foram avaliados, anualmente, indivíduos idosos com uma cognição normal (1244 tomavam estatinas e 2363 não tomavam) e com problemas cognitivos leves (763 tomavam estatinas e 917 não tomavam), tendo os resultados revelado que os utilizadores de estatinas demonstraram uma melhor cognição comparativamente com os não utilizadores, tendo sido avaliados vários domínios cognitivos. Adicionalmente, os utilizadores de estatinas com cognição normal à partida tiveram menor declínio anual, sugerindo um possível efeito protetor das estatinas a nível cognitivo (Rojas-Fernandez *et al.*, 2014).

Outro estudo da Universidade de San Diego na Califórnia, com 714 participantes que tinham reportado anteriormente problemas relacionados com as estatinas, efetuou um segundo questionário para caracterizar melhor os sintomas referidos. Dos 714 pacientes, 422 (59%) referiram problemas cognitivos e/ou de memória, associados ou não a outros sintomas (gastrointestinais, musculares, neuropáticos). Estes 422 pacientes foram convidados a realizar um questionário adicional e, destes 422, apenas 181 (43%) completaram o questionário, 10 dos quais foram excluídos da análise. Dos restantes 171 pacientes, os resultados da escala de probabilidades revelaram 12% dos casos com sintomas cognitivos definidos, 63% prováveis e 25% possíveis. A suspensão do

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

tratamento com estatinas levou a melhoria dos sintomas em 90% dos pacientes e a uma resolução completa em 32% dos pacientes (Rojas-Fernandez *et al.*, 2014).

Concluindo, apesar dos sintomas cognitivos terem sido reportados em alguns utilizadores deste grupo de fármacos, a informação não é conclusiva e não foi provada a relação causa-efeito, havendo outros fatores como a idade, uso de outros medicamentos como os sedativos e anti-histamínicos e os efeitos de outras condições médicas como a ansiedade, depressão e apneia do sono, que podem interferir nos resultados (Rojas-Fernandez *et al.*, 2014).

Samaras *et al.* referem que os estudos que defendem que as estatinas podem ter um efeito protetor contra a doença de Alzheimer têm sido refutados nos ensaios clínicos aleatórios. No entanto, apenas existe uma evidência de nível reduzido, baseada em relatos de casos, que sugere que as estatinas podem afetar a memória. Para estes autores, no seu estudo, há uma evidência de robustez moderada que indica que a terapêutica com as estatinas não aumenta o risco de demência nos indivíduos idosos e há evidência de robustez reduzida para não haver risco aumentado de doença de Alzheimer. Além disso, há apenas evidência de um nível moderado que as estatinas, nos indivíduos idosos, não aumentam o risco de problemas cognitivos, não pioram o desempenho cognitivo global, nem deterioram a memória. No balanço final, houve evidência de nível moderado que não existe prejuízo nem benefício a nível da memória (Samaras *et al.*, 2016).

Ainda Richardson *et al.*, referem que entre os utilizadores de estatinas há uma evidência de baixa intensidade a sugerir que não há incidência aumentada de doença de Alzheimer, nem diferenças no desempenho cognitivo relacionado com a memória, atenção e rapidez. Existe evidência de força moderada que indica não se verificar maior incidência de demência ou problemas cognitivos ligeiros, nem alterações no desempenho cognitivo. Para estes autores, as bases de dados de farmacovigilância da FDA revelaram uma baixa taxa de eventos adversos cognitivos entre os utilizadores de estatinas, similar às taxas observadas com outros medicamentos habitualmente prescritos para problemas cardiovasculares, sendo necessário mais estudos conclusivos sobre este efeito. Os dados publicados não sugerem um efeito adverso das estatinas na cognição, contudo, a robustez

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

da evidência disponível é limitada, particularmente no que diz respeito às estatinas de doses elevadas (Richardson *et al.*, 2013).

Segundo Jamolowicz *et al.*, o cérebro é composto por aproximadamente 25% de colesterol. As estatinas reduzem o colesterol e afetam os níveis dos componentes não-esterol e proteínas prenildadas, podendo ter efeitos adversos sobre a função neuronal e causar efeitos cognitivos adversos. A evidência atual sugere que não existe efeito prejudicial do uso das estatinas sobre a função cognitiva, contudo, é importante realizar estudos futuros com amostras maiores que explorem os seus efeitos na memória e nas funções cognitivas relacionadas, com doses elevadas e ensaios direcionados para as ocorrências especificamente cognitivas (Jamolowicz *et al.*, 2015).

Neste estudo efetuado na Austrália, as estatinas avaliadas foram a atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina e foram usados, como grupo controlo, fármacos que diminuem o colesterol mas não pertencentes às estatinas, tais como ezetimiba, gemfibrozil, fenofibrato e colestiramina. O efeito adverso observado mais comum foi a amnésia (167 no grupo das estatinas e 6 no grupo das não estatinas). A atorvastatina foi a estatina com mais eventos adversos, embora fosse também a mais prescrita. Verificaram-se ainda 239 eventos adversos totais no grupo das estatinas (taxa de incidência de 0,623) e apenas 10 eventos para o grupo das não estatinas (taxa de incidência de 0,39), não havendo diferenças entre estatinas e não estatinas em termos de eventos adversos relacionados com a memória. Os resultados deste estudo confirmam que não existe relação entre o uso de estatinas e os efeitos secundários cognitivos, sendo necessário também mais estudos consistentes que expliquem a natureza dos efeitos cognitivos verificados (Jamolowicz *et al.*, 2015).

Ainda Swiger *et al.*, avaliaram o efeito das estatinas na função cognitiva a curto prazo e a incidência de demência a longo prazo, em adultos sem antecedentes de disfunção cognitiva, a tomar estatinas. Os ensaios de curta duração não mostraram um efeito consistente das estatinas nos resultados cognitivos, não se tendo verificado diferenças significativas entre o grupo que tomava estatinas e o grupo placebo (95% CI, -0,03 a 3,32, 296 exposições totais em 3 ensaios). Os estudos de longa duração incluíram 23443

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

pacientes com uma exposição média de 3 a 24,9 anos. Três estudos concluíram não haver associação entre o uso de estatinas e incidência de demência e cinco encontraram um efeito favorável, tendo estudos agrupados revelado uma redução de 29% na incidência de demência nos pacientes tratados com estatinas (HR: 0,71; 95% CI, 0,61-0,82). Em suma, em pacientes sem disfunção cognitiva, os dados de curta duração são compatíveis com a não ocorrência de efeitos adversos cognitivos e os de longa duração apoiam um papel benéfico das estatinas na prevenção de demência (Swiger *et al.*, 2013).

5.4- Diabetes

O uso de estatinas está também associado ao risco de diabetes. De acordo com Carter *et al.*, numa população sem diabetes, com idade igual ou superior a 66 anos, a utilizar diferentes tipos de estatinas há menos de um ano, verificou-se que, relativamente à pravastatina, a atorvastatina originou um maior aumento no risco de incidência de diabetes (intervalo de confiança de 95%), seguida da rosuvastatina e da sinvastatina. No entanto, o risco de diabetes associado ao uso da rosuvastatina não se revelou significativo quando a dose foi tida em consideração. Por outro lado, não se verificou aumento significativo do risco com a fluvastatina nem com a lovastatina (Carter *et al.*, 2013).

De acordo com a meta-análise de Sattar *et al.*, foram identificados 13 ensaios com estatinas com 91140 participantes, dos quais 4278 (2226 no grupo com estatinas e 2052 no grupo controlo) desenvolveram diabetes durante uma média de 4 anos. A terapêutica com estatinas foi associada a um risco aumentado em 9% de incidência de diabetes (OR: 1,09; 95% CI, 1,02-1,17), tendo este estudo mostrado que o risco de diabetes era maior nos mais idosos. Neste estudo verificou-se que tratar 255 pacientes com estatinas por 4 anos levava a um caso extra de diabetes, enquanto se previnem 5,4 casos de eventos cardiovasculares. Assim, este risco levemente aumentado continua a ser baixo, em termos absolutos e quando comparado com a redução de eventos coronários conseguida (Sattar *et al.*, 2010).

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Ainda um estudo de Preiss *et al.*, demonstrou que o uso de estatinas mais potentes, comparativamente com estatinas moderadas, estava associado a uma maior incidência de diabetes (OR: 1,12). Contudo, as mais potentes também trazem o benefício de ocorrerem menos eventos cardiovasculares (OR: 0,84). Em comparação com uma terapia de estatina de dose moderada, o número de pacientes necessário para causar o desenvolvimento de um novo caso de diabetes por ano com uma terapia de estatina de dose intensiva foi de 498, enquanto o número de pacientes necessário para tratar eventos cardiovasculares por ano para a mesma terapia com estatina foi de 155. Verificou-se também que a probabilidade de adquirir diabetes com estatinas mais potentes era maior entre indivíduos com um nível de triglicérides abaixo da mediana, quando comparados com indivíduos com níveis de triglicérides elevados.

Contudo, o mecanismo que explica a maior incidência de diabetes com o tratamento intensivo de estatinas não é claro, existindo a possibilidade de um efeito direto e de um fora do alvo. As estatinas podem influenciar diretamente a ação da insulina no músculo ou no fígado, causando maior risco de diabetes. Os estudos em animais sugerem que a miopatia induzida por estes fármacos está também associada ao desenvolvimento de resistência à insulina no músculo (Preiss *et al.*, 2011).

Um estudo de Robinson, partiu do facto de as estatinas estarem associadas à ocorrência de diabetes tipo 2, nomeadamente as de maior intensidade como a atorvastatina 80 mg e a rosuvastatina 20 mg, que causam maior risco relativamente às de intensidade moderada como a atorvastatina 10 mg, sinvastatina 20 a 40 mg ou pravastatina 40 mg. Os resultados revelaram que a inibição da HMG-CoA redutase tem múltiplos efeitos que podem aumentar o risco de diabetes. As estatinas diminuem a sinalização da insulina, diminuem a diferenciação dos adipócitos e a secreção de insulina pelas células beta do pâncreas, estando o risco de diabetes confinado àqueles que já estão em risco de desenvolver diabetes. Concluindo, o impacto clínico da diabetes associada às estatinas não é na realidade muito importante, dado que o benefício da redução do risco cardiovascular ultrapassa o potencial para a ocorrência de efeitos adversos (Robinson, 2015).

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Shah e Goldfine assumem que uma revisão cuidadosa de estudos mostrou que as estatinas podem aumentar o nível de açúcares no sangue e que são diagnosticados mais pacientes com diabetes *mellitus* no grupo dos que tomam estatinas comparando com os que não tomam. Contudo, apesar destes terem maior risco de diabetes, têm também uma diminuição significativa nos eventos cardiovasculares. Num estudo efetuado, a diabetes foi diagnosticada em mais 27% dos pacientes a tomar rosuvastatina, comparando com os que tomaram o placebo, mas os que tomaram a rosuvastatina tiveram um risco 54% mais baixo de enfarte do miocárdio, 48% menor de AVC e 20% menor de morte por qualquer causa. Apesar de a diabetes ser uma doença grave, a relação entre o risco e o benefício deve ser considerada simultaneamente. De grande importância são os fatores preditivos mais fortes para o desenvolvimento de diabetes, independentemente de tomar ou não estatinas, que são a idade avançada, o excesso de peso e níveis elevados de glicose no sangue antes do uso da estatina, dado que as estatinas podem estar simplesmente a revelar a ocorrência de diabetes, que já se iria desenvolver de qualquer forma, baseada nos outros fatores de risco existentes. Assim, os efeitos das estatinas na glicose são reduzidos e a associação entre o desenvolvimento ou agravamento de diabetes e a terapêutica com estatinas é consistente, mas fraca. Em pacientes sem a doença, os açúcares em jejum têm um aumento de 3 mg/dL nos pacientes que tomam estatinas, relativamente aos que não tomam (foram analisados dados de mais de 345000 pacientes para detetar esta diferença). No entanto, os pacientes com risco de diabetes não devem parar de tomar estatinas, dado que beneficiam bastante a nível da prevenção de eventos cardíacos, devendo aumentar o exercício físico, fazer uma alimentação saudável, controlar o peso, entre outras medidas (Shah e Goldfine, 2012).

5.5- Herpes zoster

Segundo Chung *et al.*, o uso das estatinas está significativamente associado ao aparecimento de herpes zoster, uma vez que estas estão associadas a alguns efeitos imunomoduladores. As estatinas podem diminuir as citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral, interleucina 6 e 8), podem provocar uma redução da ativação de

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

células T pelas células apresentadoras de antígenos e regular a apoptose das células T, podendo ainda diminuir os efeitos quimiotáticos dos neutrófilos, causando perturbações no sistema imune, estando os indivíduos a utilizar estatinas mais propensos a desenvolver herpes zoster (Chung *et al.*, 2014).

Antoniou *et al.*, afirmam que as estatinas têm propriedades imunomoduladoras que podem favorecer a reativação do vírus varicela-zoster latente, apesar de não se saber ainda se as estatinas aumentam mesmo o risco de infecção por herpes zoster. O estudo destes autores incluiu um grupo com 494651 indivíduos tratados com uma estatina e um outro grupo com o mesmo número de indivíduos não tratados com estatinas, todos com idade igual ou superior a 66 anos. Estes grupos foram avaliados por um período de 13 anos e verificou-se que a taxa de herpes zoster foi superior entre os utilizadores de estatinas, relativamente aos não utilizadores (13,25 *versus* 11,71 por 1000 pessoas-ano, repetivamente, com um HR: 1,13; 95% CI, 1,10-1,17). Foi ainda interessante verificar um risco similar de herpes zoster entre os utilizadores de estatinas no subgrupo de pacientes com diabetes (HR: 1,18; 95% CI, 1,09-1,27) (Antoniou *et al.*, 2014).

A inibição da HMG-CoA redutase, pelas estatinas, diminui a síntese de pirofosfatos isoprenóides, necessários para a ativação das GTPases relacionadas com a Ras. Como estas proteínas estão envolvidas na endocitose antigénica, formação de sinapse imunológica e expressão de moléculas co-estimulatórias, a ativação e proliferação das células T fica comprometida. As estatinas podem ainda aumentar o número de células T regulatórias CD4⁺CD25⁺, cuja acumulação pode contribuir para a imunosenescência relacionada com a idade (envelhecimento do sistema imune) e reativação de doenças infecciosas latentes. Por fim, as estatinas induzem a diferenciação de células Th2, o que pode suprimir as respostas imunes do tipo Th1 envolvidas no controlo da replicação deste vírus (Antoniou *et al.*, 2014).

Este estudo forneceu, então, a primeira evidência empírica da associação entre as estatinas e o herpes zoster e sugere que a difusão do uso destes fármacos pode ser um fator importante a considerar no aumento da incidência desta patologia. Dado o elevado número de indivíduos idosos que estão em risco de simultaneamente desenvolver herpes

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

zoster e tomar estatinas, mesmo o pequeno risco observado neste estudo pode traduzir-se num número elevado de casos de herpes zoster. Assumindo uma prevalência de exposição de 25% nos adultos americanos com mais de 50 anos, um aumento de risco similar e 628000 casos de herpes zoster a cada ano nesta população, estima-se que cerca de 20000 destes episódios possam ser atribuídos ao uso das estatinas (Antoniou *et al.*, 2014).

5.6- Gangliopatias ou neuropatias sensoriais e autonómicas

É referida a associação entre as estatinas e a degeneração das fibras nervosas, causando gangliopatias ou neuropatias sensoriais e autonómicas, que são tipicamente agudas e associadas a disfunção neuropática severa. Assim como o défice de energia, o metabolismo proteico e a indução de necrose ou apoptose estão ligados à miopatia induzida pelas estatinas. A degeneração dos gânglios periféricos pode envolver danos na bainha de mielina das pequenas fibras mielinizadas, causados pela inibição da HMG-CoA redutase, impedindo a conversão de HMG-CoA a mevalonato, que é crucial para a produção do colesterol e ainda causando depleção de moléculas importantes para a modificação de proteínas intracelulares que, se não funcionais, podem levar à apoptose, o que faz com que as estatinas tenham efeitos neuropáticos (Novak *et al.*, 2015).

5.7- Insuficiência cardíaca

De acordo com Okuyama *et al.*, em contraste com a crença de que a redução do colesterol obtida pelas estatinas diminui a aterosclerose, há atualmente uma perspetiva que aponta para o facto de as estatinas poderem causar calcificação na artéria coronária e poderem funcionar como toxinas mitocondriais que enfraquecem a função muscular no coração e nos vasos, através da depleção de coenzima Q10 e heme A e, desse modo, a produção de ATP. As estatinas inibem a formação de vitamina K2, um cofator para a ativação da proteína que protege as artérias da calcificação, inibindo ainda a biossíntese de selenoproteínas, uma das quais é a glutathione peroxidase, que suprime o stress peroxidativo. Este enfraquecimento da biossíntese de selenoproteínas pode ser um fator

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

envolvido na insuficiência cardíaca congestiva. Assim, paradoxalmente, segundo estes autores a insuficiência cardíaca e a aterosclerose, que são o flagelo do mundo atual, podem ser agravadas pelo uso indiscriminado das estatinas, tornando-se importante que, nesse sentido, as *guidelines* sejam reavaliadas de forma crítica (Okuyama *et al.*, 2015).

O estudo *The South Korean Pitavastatin Heart Failure* (SAPHIRE) foi efetuado para avaliar a relação dose-efeito das estatinas em pacientes com idades entre os 30 e os 80 anos, com insuficiência cardíaca congestiva isquêmica, tendo recorrido à terapêutica diária de 10 mg de pravastatina (hidrofílica, de baixa potência) ou 4 mg de pitavastatina (lipofílica, de maior potência), durante 52 semanas. Os resultados indicam que com a pravastatina o colesterol LDL baixou 12% e com a pitavastatina 30%. Ambos os tratamentos melhoraram a função sistólica ventricular após 1 ano, o que sugere que estas estatinas são benéficas a nível cardíaco nestes pacientes. Contudo, a pitavastatina não melhorou a capacidade de exercício ou capacidade funcional nestes pacientes, enquanto a pravastatina mostrou benefícios na capacidade de exercício, o que indica que uma diminuição muito acentuada do colesterol pode não ser benéfica para a força muscular, realçando que deve ser bem determinada a dose e a potência adequada para maximizar o efeito (Lee *et al.*, 2014).

Por fim, um estudo de Tavazzi *et al.*, avaliou a eficácia e segurança da rosuvastatina numa dose diária de 10 mg, em pacientes com insuficiência cardíaca, com idade superior a 18 anos, sendo o acompanhamento de 3,9 anos. Dos pacientes analisados, 29% morreram no grupo da rosuvastatina e 28% no grupo do placebo (HR: 1,00; 95,5% CI, 0,898-1,122; p=0,943). No que respeita a admissões hospitalares ou mortes por razões cardiovasculares, no grupo da rosuvastatina ocorreram em 57% dos pacientes e no grupo do placebo 56% (HR: 1,01; 99% CI, 0,908-1,112; p= 0,903). Assim, a conclusão foi que a rosuvastatina, numa dose diária de 10 mg, não afeta os resultados clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca crónica (Tavazzi *et al.*, 2008).

5.8- Riscos na gravidez

As estatinas estão contraindicadas na gravidez, devido à teratogenicidade e anomalias congénitas referidas em fetos e bebés cujas mães tomaram estatinas durante a gravidez (Maji *et al.*, 2013).

De acordo com Edison e Muenke, foram reportados casos de anomalias congénitas associadas à toma de estatinas no primeiro trimestre da gravidez, incluindo malformações, defeitos graves no sistema nervoso central e deficiências nos membros. Em todos os casos de efeitos adversos no recém-nascido, a estatina associada era lipofílica, tendo os estudos em animais demonstrado que as estatinas lipofílicas têm realmente efeitos adversos a nível do esqueleto axial, vísceras ou sistema nervoso central do feto. Por outro lado, as estatinas hidrofílicas, como a pravastatina, têm baixa penetração nos tecidos e não são responsáveis por efeitos tóxicos em animais (Edison e Muenke, 2004).

VI - Conclusão

As doenças cardiovasculares, apesar de terem diminuído, continuam a ser apontadas como a principal causa de morte em todo o mundo, sendo a sua origem na maioria dos casos aterosclerótica.

Existem várias formas de prevenir e reduzir o desenvolvimento de doenças cardiovasculares através da adoção de estilos de vida saudáveis. Uma alimentação nutricionalmente equilibrada e a prática regular de exercício físico, bem como o abandono de hábitos tabágicos, são indicados para o tratamento não farmacológico mas, muitas vezes, estes procedimentos têm que ser acompanhados por uma terapêutica farmacológica antidislipidémica, que tem como fármacos de eleição as estatinas.

A bibliografia consultada para a realização deste estudo apresenta evidências de que as estatinas reduzem as complicações vasculares, têm efeitos benéficos na progressão de nefropatias e doenças ósseas, efeito antioxidante, estabilizam as placas de ateroma, sendo ainda anti-inflamatórias e imunomoduladoras.

De facto, tal como foi apresentado ao longo do presente estudo, estas são inibidoras da HMG-CoA redutase, tendo como principal função inibir a etapa limitante da biossíntese de colesterol no fígado, onde são seletivamente distribuídas, bem como modular o metabolismo dos lípidos.

As estatinas apresentam benefícios, tanto no âmbito da prevenção primária da doença cardiovascular, evitando o seu aparecimento, como na prevenção secundária. Nos dois aspetos, primário e secundário, os estudos apresentados são unânimes ao declarar a redução significativa do risco de enfarte do miocárdio e a evitar mortes originadas pela ocorrência de acidentes cardiovasculares. Os vários estudos analisados enfatizaram o grande conjunto de benefícios que as estatinas comportam, tendo sido possível também aferir as suas vantagens junto de pacientes que já tenham sofrido enfartes do miocárdio, ou doentes cerebrovasculares e até mesmo junto de pacientes que acumulem a diabetes a estas patologias.

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

No entanto, apesar dos vários benefícios apontados, as estatinas contam alguns efeitos adversos como as perturbações gastrointestinais e descoloração da urina, a hepatotoxicidade caracterizada pelo aumento das aminotransferases hepáticas, danos hepatocelulares e colestáticos, reações autoimunes, falência hepática fulminante, alterações cognitivas e aparecimento de diabetes em alguns pacientes. Para além disso, foram apontadas mialgias e miopatias que podem progredir para rabdomiólise, caracterizada por necrose muscular massiva, mioglobinúria e falência renal aguda.

Dentre todos os riscos referenciados na presente revisão de literatura, a miopatia parece ser aquele que é apontado como o mais evidente e com maior significado clínico. Esta patologia, que se caracteriza por sintomas musculares difusos, apareceu referida em vários estudos analisados, tendo sido apreendida a ideia de que o potencial para causar miopatia varia também em função do tipo de estatina, sendo que, neste âmbito, as estatinas sintéticas, potentes e lipofílicas parecem ser aquelas que têm uma ligação mais prevalente com o aparecimento de disfunções musculares. Neste estudo, ficou ainda firmada a ideia de que as mialgias consequentes da toma de estatinas nem sempre estarão associadas de forma direta ao fármaco, mas antes ao facto de já existirem danos estruturais nas fibras musculares. Para além disso, alguns dos autores abordados consideraram que a miopatia se mostra mais consequente da associação a outros fármacos do que, propriamente, à estatina.

No que se refere aos restantes riscos apontados pelo estado da arte, ficou expressa a ideia de que os efeitos indesejáveis são, quase sempre, provocados pela má dosagem ou pela interação com outras substâncias capazes de inibir o metabolismo das estatinas.

A lista de riscos associados às estatinas, mesmo que de forma indireta e não totalmente comprovados do ponto de vista científico, tem servido de base de fundamentação para alguma literatura que aponta para as estatinas efeitos negativos e, portanto, têm conduzido a alguma controvérsia, que serviu de mote à realização do presente estudo.

A partir deste estudo foi possível concluir que não existe evidência concreta entre os riscos mencionados e a relação dos mesmos com as estatinas. No que diz respeito aos casos de ocorrência de alterações cognitivas diretamente relacionadas com o uso de

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

estatinas, a literatura demonstrou que não está ainda devidamente cimentada a prova de relação causa-efeito e há ainda que considerar que esta diminuição das capacidades cognitivas dos indivíduos a que alguns autores se referem pode estar relacionada com outros fatores, como a idade avançada, a toma de outros medicamentos como os sedativos e anti-histamínicos e os efeitos de outras condições médicas como a ansiedade, depressão e apneia do sono.

Para todos os riscos abordados ficou expressa a ideia de que os benefícios das estatinas são capazes de suplantar os riscos e os efeitos adversos, sendo que, à falta de provas concretas, o que mais importa levar em conta é a ideia de que as estatinas têm um papel positivo, não só ao nível da prevenção de eventos cardíacos, mas do tratamento e prevenção de várias outras doenças pelo que, como forma de minimizar os riscos, os casos onde eventuais aspetos negativos possam ocorrer, devem ser considerados isoladamente e devem ser sempre ponderadas as vantagens que o doente obtém com o uso das estatinas.

Partindo da revisão de literatura efetuada, é agora possível concluir que o risco de aumento das patologias citadas não se apresenta significativo e que os resultados obtidos a partir do uso das estatinas são capazes de suplantar os seus efeitos adversos. Ou seja, apesar dos riscos mencionados, parece ser evidente que as estatinas são uma boa resposta no combate às doenças cardiovasculares, sendo mesmo um elemento proporcionador do prolongamento e aumento da qualidade de vida, sendo por isso justificável e preferível assumir os riscos, dado que os resultados obtidos a partir destes fármacos são, claramente, superiores.

VII- Referências bibliográficas

Amarenco, Pierre *et al.* (2006). High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *The New England Journal of Medicine*, 355(6):549-559.

American Heart Association (2003). Heart Disease and Stroke Statistics - 2004 Update. American Heart Association.

Antoniou, Tony *et al.* (2014). Statins and the Risk of Herpes Zoster: A Population-Based Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(3):350-356.

Beckman, J.A.; Creager, M.A.; Libby, P. (2002). Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *The Journal of the American Medical Association*, 287:2570-2581.

Bitzur, Rafael *et al.* (2013). Intolerance to Statins: Mechanisms and Management. *Diabetes Care*, 36(2):S325-S330.

Cannon, Christopher P. *et al.* (2004). Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine*, 350:1495-1504.

Carter, Aleesa A. *et al.* (2013). Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *British Medical Journal*, 346: f2610.

Chung, Shiu-Dong *et al.* (2014). Herpes Zoster Is Associated with Prior Statin Use: A Population-Based Case-Control Study. *PLoS ONE*, 9(10):e111268.

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Colhoun, H.M. *et al.* (2004). Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 364(9435):685-696.

Costa, Sónia *et al.* (2016). Estatinas e stresse oxidativo na insuficiência cardíaca crónica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 35(1):41-57.

Danesh, Farhad; Kanwar, Yashpal (2004). Modulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors in diabetic microangiopathy. *The Official Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 18:805-815.

Davidson, Michael; Jacobson, Terry (2001). How Statins Work: The Development of Cardiovascular Disease and Its Treatment With 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors. *Medscape*. [Em linha]. Disponível em <http://www.medscape.org/viewarticle/416521_13>. [Consultado em 20-03-2016].

Direção Geral de Saúde (DGS) (2013). *Abordagem Terapêutica das Dislipidemias*. Norma n° 019/2011 de 28/09/2011 atualizada a 11/07/2013.

Downs, John R. *et al.* (1998). Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *The Journal of the American Medical Association*, 279(20):1615-1622.

Duarte, J. Sequeira (2010). Classificação das dislipidemias. [Em linha]. Disponível em <http://www.nedo.pt/item.aspx?id_item=141&id_rubrica=14&id_seccao=5>. [Consultado em 18-03-2016].

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Edison, Robin J.; Muenke, Maximilian (2004). Central Nervous System and Limb Anomalies in Case Reports of First-Trimester Statin Exposure. *The New England Journal of Medicine*, 350:1579-1582.

Endo, Akira (2010). A historical perspective on the discovery of statins. *Proceedings of the Japan Academy Series B Physical and Biological Sciences*, 86(5):484–493.

Eric, F. (2014). Lecture 5 Biochem 508. [Em linha]. Disponível em <<https://www.studyblue.com/notes/note/n/lecture-5-biochem-508/deck/9853480>>. [Consultado em 22-06-2016].

FDA (2014). FDA expands advice on statin risks. FDA consumer health information. [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM293705.pdf>>. [Consultado em 10-06-2016].

Félix-Redondo, Francisco J.; Grau, Maria; Fernández-Bergés, Daniel (2013). Cholesterol and Cardiovascular Disease in the Elderly. Facts and Gaps. *Aging and disease*, 4(3):154-169.

Fernández, A.B. *et al.* (2008). Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse event reports. *Chest*, 134(4):824-30.

Ferreira, Rui Cruz (2012). Doenças Cardiovasculares. [Em linha]. Disponível em <<http://www.acss.minsaude.pt/Portals/0/DOEN%C3%87AS%20CARDIOVASCULARES.pdf>>. [Consultado em 20-12-2015].

Fletcher, R.H.; Fletcher, S.W.; Wagner, E.H. (1996). *Clinical epidemiology*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins.

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

França, Carolina Nunes *et al.* (2015). Micropartículas como Possíveis Biomarcadores da Doença Cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 104(2).

Fundação Portuguesa de Cardiologia (2016). Dislipidemia. [Em linha]. Disponível em <<http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/dislipidemia/>>. [Consultado em 18-03-2016].

Gazzerro, Patrizia *et al.* (2012). Pharmacological Actions of Statins: A Critical Appraisal in the Management of Cancer. *Pharmacological Reviews*, 64:102–146.

Gruberg, Luis (2002). PROSPER: The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Medscape*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.medscape.com/viewarticle/444971>>. [Consultado em 12-05-2016].

Heart Protection Study Collaborative Group (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet*, 360(9326):7–22.

Jamolowicz, Anna I.; Chen, Huei-Yang; Panegyres, Peter K. (2015). Statins and memory loss: An Australian experience. *Australasian Medical Journal*, 8(3): 73–79.

LaRosa, John C. *et al.* (2005). Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *The New England Journal of Medicine*, 352:1425-1435.

Lee, Hae-Young *et al.* (2014). Effects of intensive versus mild lipid lowering by statins in patients with ischemic congestive heart failure: Korean pitavastatin heart failure study (SAPHIRE). *The Korean Journal of Internal Medicine*, 29(6):754-763.

Linton, MacRae F. *et al.* (2015). The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>>. [Consultado em 17-02-2016].

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

LIPID Study Group (1998). Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *The New England Journal of Medicine*, 339(19):1349-1357.

Mackay, J.; Mensah, G. (2004). The atlas of heart disease and stroke. [Em linha]. Disponível em

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1>.

[Consultado em 20-12-2015].

Magalhães, Sandra *et al.* (2013). Efeitos a longo prazo de um programa de reabilitação cardíaca no controlo dos fatores de risco cardiovasculares. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 32(3):191-199.

Maji, Debasish *et al.* (2013). Safety of statins. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(4):636-646.

Nakamura, H.; Arakawa, K.; Itakura, H. (2006). Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *The Lancet*, 368:1155-1163.

Noites, Andreia *et al.* (2015). Efeitos da dieta mediterrânica e exercício físico em indivíduos com doença arterial coronária. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 34(11):655-664.

Novak, Peter *et al.* (2015). Association of Statins with Sensory and Autonomic Ganglionopathy. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(191).

Okuyama, Harumi *et al.* (2015). Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 8(2):189-199.

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Osende, Julio *et al.* (2004). Statins to prevent cardiovascular events in hypertensive patients. The ASCOT-LLA study. *Oxford Journals: Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(3):528-531.

Portal da Saúde (2009). Doenças cardiovasculares. [Em linha]. Disponível em <<http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/doencas/doencas+do+aparelho+circulatorio/doencascardiovasculares.htm>>.

[Consultado em 20-12-2015].

Pownall, H. J.; Gotto, A. M. (2011). Metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas humanas. *Ballantyne. Lipidología Clínica*. Barcelona: J&C Ediciones Medicas SL, 1-10.

Preiss, David *et al.* (2011). Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association*, 305(24):2556-2564.

Ribeiro, Sónia; Furtado, Cláudia; Pereira, João (2013). Associação entre as doenças cardiovasculares e o nível socioeconómico em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 32(11):847-854.

Richardson, K. *et al.* (2013). Statins and cognitive function: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 159(10):688-97.

Ridker, Paul M. *et al.* (2008). Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *The New England Journal of Medicine*, 359:2195-2207.

Roberto, G. *et al.* (2012). Statin-associated gynecomastia: evidence coming from the Italian spontaneous ADR reporting database and literature. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 68(6):1007-11.

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Robinson, J. G. (2015). Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms? *Current opinion in lipidology*, 26(3):228-35.

Rocha, Evangelista; Nogueira, Paulo (2015). As doenças cardiovasculares em Portugal e na região Mediterrânea: uma perspectiva epidemiológica. *Revista Factores de Risco*, 36:35-44.

Rodriguez, Ángel Diaz *et al.* (2012). Pitavastatina: una nueva alternativa en el tratamiento de la dislipemia. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*, 24(1):30-39.

Rojas-Fernandez, Carlos H. *et al.* (2014). An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*, 8(3):S5–S16.

Rose G. (1992). The strategy of preventive medicine. *Oxford Medical Publications*, 1st ed. Oxford.

Sacks, Frank M. *et al.* (1996). The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *The New England Journal of Medicine*, 335:1001-1009.

Samaras, Katherine; Brodaty, Henry; Sachdev, Perminder S. (2016). Does statin use cause memory decline in the elderly? *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(6):550-565.

Santa Cruz Biotechnology Home Page. [Em linha]. Disponível em <<http://www.scbt.com/datasheet-200853-mevastatin-compactin.html>>. [Consultado em 16/08/2016].

Santos, Raúl (2001). III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 77(3).

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Sattar, Naveed *et al.* (2010). Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*, 375(9716):735–742.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet*, 344(8934):1383-1389.

Sever, P. S.; Dahlöf, B.; Poulter, N. R. (2003). Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, 361(9364):1149-58.

Shah, Ravi V.; Goldfine, Allison B. (2012). Statins and Risk of New-Onset Diabetes Mellitus. [Em linha]. Disponível em <<http://circ.ahajournals.org/content/126/18/e282.full>>. [Consultado em 05-07-2016].

Shepherd, James *et al.* (1995). Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *The New England Journal of Medicine*, 333:1301-1308.

Shepherd, James *et al.* (2002). Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 360(9346):1623-1630.

Sikka, Pranav; Saxena, K. K.; Kapoor, Seema (2011). Statin Hepatotoxicity: Is it a Real Concern? *Heart Views: The Official Journal of the Gulf Heart Association*, 12(3):104-106.

Silva, Pedro Marques (2014). Aterosclerose. [Em linha]. Disponível em <<http://www.fpcardiologia.pt/aterosclerose/>>. [Consultado em 16-02-2016].

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Silva, Pedro Marques (2015). Metabolismo lipídico e diagnóstico das dislipidemias primárias. *Revista Factores de Risco*, 38:10-25.

Stancu, Camelia; Sima, Anca (2001). Statins: mechanism of action and effects. *Journal of cellular and molecular medicine*, 5(4):378-387.

Stone, N. J. *et al.* (2013). 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation Journal of the American Heart Association*.

Swiger, K. J. *et al.* (2013). Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clinical Proceedings*, 88(11):1213-21.

Tandon, Vishal *et al.* (2005). Pleiotropic effects of statins. *Indian Journal of Pharmacology*, 37:77-85.

Tavazzi, L. *et al.* (2008). Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 372(9645):1231-1239.

Townsend, Nick *et al.* (2015). Cardiovascular disease in Europe - epidemiological update 2015. *European Heart Journal*, 36:2696–2705.

Vaz, Domingos; Santos, Laura; Vaz Carneiro, António (2005). Factores de risco: conceitos e implicações práticas. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 24:121-31.

Vaz, António Faria *et al.* (2014). Redução do risco cardiovascular aterosclerótico: utilização das estatinas. *Boletim Terapêutico*, nº2/2014. ARS Lisboa e Vale do Tejo.

Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas

Wang, D. QH; Cohen, D. E. (2011). Absorción y excreción del colesterol y otros esteroides. *Ballantyne. Lipidología Clínica*. Barcelona: J&C Ediciones Medicas SL, 26-44.

World Health Organization (2014). GLOBAL STATUS REPORT on non communicable diseases 2014. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>>. [Consultado em 22-03-2016].