



O TRATAMENTO COM
ESTATINAS
NA VISÃO DO CARDIOLOGISTA

ESTATINAS

A medicina avançou muito nos últimos anos, passando a alcançar redução significativa da mortalidade da população. Nesse cenário, destaca-se a medicina cardiovascular (CV), aonde os óbitos por infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) foram reduzidos pela metade nos últimos 30 anos.¹

Diversos fatores contribuíram diretamente para este benefício como, por exemplo, a evolução das intervenções percutâneas, da cirurgia cardíaca e do tratamento farmacológico; a introdução das estatinas na prática clínica foi fundamental para o alcance desses resultados tão expressivos.²

O colesterol é peça-chave na formação, desenvolvimento e instabilização das placas de aterosclerose, e é, reconhecidamente, o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de doença arterial coronária. É indiscutível que quanto mais alto o nível do LDL colesterol (LDL-C) e do colesterol não-HDL, maior o risco de eventos CV, e que quanto maior a redução do LDL-C maior a redução do risco de morte CV, IAM e AVC.^{3,4}

Os níveis de colesterol no sangue são influenciados pela quantidade de colesterol ingerido na dieta e pela síntese hepática de colesterol. No entanto, 70% do colesterol sérico é produzido pelo próprio paciente.⁵ A síntese endógena de colesterol é mediada pela enzima HMG-CoA redutase. A inibição da HMG-CoA redutase, promovida pelas estatinas, é a forma mais eficaz atualmente disponível para reduzir o LDL-C.^{4,5} Paralelamente, as estatinas inibem a ativação de proteínas relacionadas à resposta inflamatória e ao óxido nítrico, o que pode explicar os benefícios pleiotrópicos adicionais desses agentes em comparação a outros fármacos que também reduzem o colesterol.⁴

No início da década de 1980, a primeira estatina desenvolvida – lovastatina – havia sido testada em animais de laboratório e foi, sequencialmente, avaliada em humanos, com resultados impactantes na redução do colesterol. Em 1987, as estatinas foram aprovadas pelo FDA (EUA)^{5,6} para uso clínico, e em pouco tempo chegaram ao Brasil.

A sinvastatina, a segunda estatina a ser desenvolvida, foi avaliada no estudo 4S, que incluiu mais de 4 mil pacientes e representou um marco na medicina. Este estudo foi o primeiro a demonstrar redução da mortalidade total (em 30%) e da mortalidade por doença coronária (em 42%) com o uso dessa classe farmacológica, além de redução de eventos coronários em 34%.⁷ Posteriormente, outras estatinas foram desenvolvidas, e também se mostraram eficazes e seguras,⁸⁻¹⁰ com exceção da cerivastatina, cuja comercialização foi suspensa devido à ocorrência de reações adversas graves atribuídas principalmente a interações medicamentosas inesperadas.¹¹

Um dos achados mais impressionantes foi que as estatinas diminuem a mortalidade e o risco CV independentemente dos níveis basais de colesterol, o que tornou sua indicação formal para pacientes de alto risco CV em prevenção primária ou secundária.¹²

Com o passar dos anos, novas estatinas surgiram, adicionando maior potência na redução do LDL colesterol, mesmo com doses menores que as das estatinas mais antigas, e com menor incidência de reações adversas e de interação medicamentosa, passando assim a constituir as estatinas de última geração.¹³⁻¹⁵ Entre essas, destaca-se a rosuvastatina, que apresenta potência até 2 a 3 vezes maior que a atorvastatina e até 5 a 7 vezes maior que a sinvastatina¹³⁻⁵ para reduzir proporcionalmente o LDL-C e o colesterol não-HDL, permitindo que uma maior proporção de pacientes atinja os alvos de LDL colesterol preconizados pelas diretrizes atuais. Esses dados foram demonstrados nos estudos ECLIPSE E STELLAR, e na grande metanálise VOYAGER, que incluiu mais de 37 mil pacientes.¹³⁻¹⁷

Devido à sua maior potência e ao baixo risco de induzir reações adversas ou sofrer interações medicamentosas, é possível substituir a atorvastatina ou a sinvastatina pela Rosuvastatina, com obtenção de reduções ainda maiores do LDL colesterol, mesmo em pacientes que já atingiram os alvos de tratamento propostos.^{13-15,17,18} Afinal, os estudos clínicos confirmam que quanto mais baixo o LDL-C, maior a proteção CV conferida pela estatina.

Referências:

1. FOX, K. et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. **JAMA**, v.297, p.1892–1900, 2007.
2. STOSSEL, T.P. The Discovery of Statins. **Cell**, v.134, p.903–905, 2008.
3. CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. **Lancet**, v.376, p.1670–1681, 2010.
4. XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq Bras Cardiol**, v. 101, n. 4, 2013.
5. ENDO, A. A historical perspective on the discovery of statins. **Proc. Jpn. Acad**, v.86, p.484–493, 2010.
6. MABUCHI, H. et al. Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoprotein and ubiquinone-10-levels in patients with familial hypercholesterolemia. **N. Engl. J. Med**, v.305, p.478–482, 1981.
7. SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **Lancet**, v.344, p.1383–1389, 1994.
8. SHEPHERD, J. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. **N Engl J Med**, v.333, p.1301–1307, 1995.
9. SACKS, F.M. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. **N Engl J Med**, v.335, p.1001–1009, 1996.
10. SEVER, P.S. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. **Lancet**, v.361, p.1149–1158, 2003.
11. TOBERT, J.A. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. **Nature Reviews**, v.2, p.517–526, 2003.
12. THE LONG-TERM INTERVENTION WITH PRAVASTATIN IN ISCHAEMIC DISEASE (LIPID) STUDY GROUP. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. **N Engl J Med**, v.339, p.1349–1357, 1998.
13. KARLSON, B.W. et al. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. **Eur J Prev Cardiol**, Aug 5, 2015.
14. NICHOLLS, S.J. et al. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). **Am J Cardiol**, v.105, p.69–76, 2010.
15. PALMER, M.K. et al. Achievement of LDL-C goals depends on baseline LDL-C and choice and dose of statin: an analysis from the VOYAGER database. **Eur J Prev Cardiol**, v.20, n.6, p.1080–7, 2013.
16. FAERGEMAN, O. et al. Efficacy and tolerability of rosuvastatin and atorvastatin when force-titrated in patients with primary hypercholesterolemia. **Cardiology**, v.111, n.4, p.219–228, 2008.
17. JONES, P.H. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). **Am J Cardiol**, v.92, n.2, p.152–160, 2003.
18. CHEUNG, R.C. et al. Effects of switching statins on lipid and polipoprotein ratios in the MERCURY I study. **Int J Cardiol**, v.100, p.309–316, 2005.

Atualmente, é senso comum entre os cardiologistas, que duas famílias de fármacos são essenciais em suas prescrições; Os anti-hipertensivos e as estatinas.

Os anti-hipertensivos, por apresentarem inúmeras moléculas e diferentes classes, têm a prescrição mais direcionada ao perfil do paciente. Já no caso das estatinas, poucos componentes da classe perfazem o total de opções, fazendo com que a prescrição se dê por características do próprio fármaco. No Brasil, as principais opções se resumem a sinvastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina e, mais recentemente, a pitavastatina (com menos estudos).

Estudos experimentais com esses agentes sugerem outros efeitos benéficos, além da modificação do perfil lipídico per se. Ao atuarem sobre a HMG-CoA redutase, as estatinas inibem o mevalonato e a formação do colesterol. São também capazes de produzir melhora em processos como inflamação, oxidação, coagulação e função endotelial.¹ Esses efeitos, ditos pleiotrópicos, foram muito bem demonstrados no estudo JUPITER, que randomizou pacientes que não apresentavam dislipidemia significativa, para rosuvastatina ou placebo, e conseguiu demonstrar que, mesmo na ausência de hipercolesterolemia importante, a rosuvastatina foi capaz de reduzir eventos cardiovasculares, em menos de dois anos de seguimento médio.²

Hoje, as estatinas já romperam a barreira de serem consideradas agentes que simplesmente reduzem o colesterol, sendo usadas na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares, com ótimos resultados na diminuição da morbidade e da mortalidade cardiovascular.^{3,4} Uma grande metanálise, que avaliou 26 estudos clínicos, perfazendo mais de 170 mil pacientes, constatou a importância da diminuição do colesterol. Para cada 40mg/dL de redução no LDL colesterol houve 10% de redução na mortalidade por todas as causas, sendo aproximadamente 20% de redução nas mortes por doença coronária.⁴ Tais achados, reforçam a importância de se reduzir ao máximo o colesterol, em especial o LDL-C, impactando de maneira significativa no risco cardiovascular.

Dentre as opções de estatinas, algumas particularidades devem ser ressaltadas em termos de potência, efeitos colaterais e segurança nos diferentes cenários clínicos.

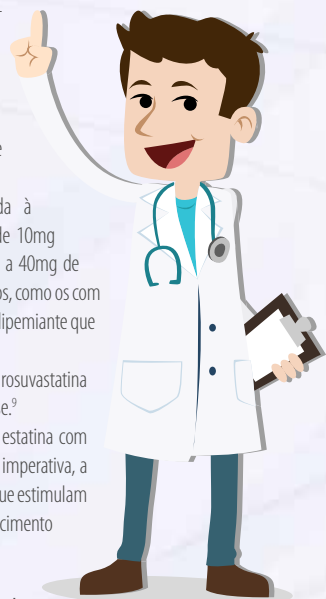
A rosuvastatina tem demonstrado maior potência hipolipemiante quando comparada à atorvastatina, sinvastatina e Pravastatina.^{5,6} Estudo realizado em 2008, comparando o uso de 10mg de rosuvastatina com doses de 10 a 20mg de atorvastatina, 20 a 40mg de sinvastatina e 20 a 40mg de pravastatina, mostrou que a rosuvastatina é mais custo-efetiva.⁷ Mesmo em pacientes específicos, como os com vírus da imunodeficiência adquirida, a rosuvastatina se mostrou segura e com maior poder hipolipemiante que outras estatinas — como visto em metanálise recente de 2016.⁸

Além disso, em termos de segurança, quando comparada indiretamente com a sinvastatina, a rosuvastatina mostrou menor incidência de elevação de CPK — e potencialmente, menor risco de rabdomiólise.⁹

Dessa maneira, havendo indicação dos inibidores da HMG-CoA redutase, a escolha de uma estatina com grande poder hipolipemiante, ótimo perfil de segurança e excelente relação custo-benefício é imperativa, a fim de se evitar a necessidade de aumentos constantes de dose ou migração de fármacos, fatos que estimulam a má adesão e o consequente abandono do tratamento.¹⁰ Nestes quesitos, e à base do conhecimento científico atual, a rosuvastatina se torna uma ótima opção.

Referências Bibliográficas:

1. SPOLITO, A.C.; CHAPMAN, M.J. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v.22, n.10, p.1524-34, 2002.
2. RIDKER, P.M. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, v.359, n.21, p.2195-207, 2008.
3. THE LONG TERM INTERVENTION WITH PRAVASTATIN IN ISCHAEMIC DISEASE (LIPID) STUDY GROUP. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*, v.339, n.19, p.1349-57, 1998.
4. CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One*, v.7, p.e29849, 2012.
5. CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, v.376, p.1670-81, 2010.
6. JONES, P.H. et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clinical therapeutics*, v.26, n.9, p.1388-99, 2004.
7. KARLSON, B.W. et al. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, Aug 5, 2015.
8. COSTA-SCHARPLATZ, M. et al. Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin from a Canadian health system perspective. *Clin Ther*, v.30, n.7, p.1345-57, 2008.
9. GILLI, S. et al. Comparative safety and efficacy of statins for primary prevention in human immunodeficiency virus-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, Feb 6, 2016.
10. ALBERTSON, M. et al. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. *QJM*, v.105, n.2, p.145-57, 2012.



DICAS PARA CONTROLE DO COLESTEROL

O colesterol apresenta funções muito importantes para o organismo, pois além de participar da formação da membrana das células, atua na produção dos hormônios sexuais.

No sangue, os principais componentes do colesterol são:

***LDL colesterol** – É conhecido como “mau colesterol” porque contribui diretamente para a formação e o aumento das placas de gordura na parede dos vasos sanguíneos.

***HDL colesterol** – É chamado de “bom colesterol” porque contribui para retirar a gordura da parede dos vasos, e inibe a formação das placas de aterosclerose que obstruem as artérias.

Quando ocorre um aumento nos índices do colesterol total e do LDL, o indivíduo fica mais propenso a desenvolver doenças e complicações cardiovasculares, como morte, infarto do miocárdio (ataque cardíaco) e acidente vascular cerebral (AVC), também conhecido como derrame cerebral. Assim, o tratamento adequado receitado por seu médico e algumas mudanças no estilo de vida são muito importantes para reduzir o colesterol. As principais medidas são: perda de peso, alimentação saudável, prática regular de atividade física e abandono do tabagismo.

Alimentação

Os níveis de colesterol se elevam no sangue pelo consumo de gorduras, especialmente as saturadas e as de origem animal, de açúcares, de gordura trans, encontradas, por exemplo, em bolachas e sorvetes, além de alimentos com alto índice calórico.

Deve-se, portanto, selecionar os alimentos a serem consumidos, a quantidade e o modo de preparo ideal. São exemplos de boas práticas dietéticas:

Recomendações dietéticas para a redução da hipercolesterolemia

	Preferir	Consumir com moderação	Ocasionalmente em pouca quantidade
Cereais	Grãos integrais	Pão refinado, arroz e massas, biscoitos, cereais açucarados	Pães doces, bolos, tortas, croissants
Vegetais	Vegetais crus e cozidos		Vegetais preparados na manteiga ou creme
Legumes	Todos, incluindo soja e proteína de soja		
Frutas	Frescas ou congeladas	Frutas secas, geleia, compotas, sorvetes	
Doces e adoçantes	Adoçantes não calóricos	Mel, chocolates, doces	Bolos e sorvetes
Carnes e peixes	Peixe magro e oleoso, frango sem pele	Cortes de carne bovina magra, carne de porco, frutos do mar	Salsichas, salames, toucinho, costelas, vísceras
Alimentos lácteos e ovos	Leite e iogurte desnatados, clara de ovos	Leite semidesnatado, queijos brancos e derivados magros	Queijos amarelos e cremosos, gema de ovo, leite e iogurte integrais
Molhos para temperar e cozinhar	Vinagre, ketchup, mostarda, molhos sem gordura	Óleos vegetais, margarinas leves, molhos de salada, maionese	Manteiga, margarinas sólidas, gorduras de porco e trans, óleo de coco
Nozes e sementes		Todas	Coco
Preparo dos alimentos	Grelhados, cozidos e no vapor	Assados e refogados	Fritos

Exercício Físico

A prática regular de exercício físico traz muitos benefícios para a saúde, como o melhor controle do colesterol, dos níveis de açúcar no sangue e da pressão arterial, contribuindo para a redução do risco de doenças cardiovasculares. Além disso, é fundamental para quem precisa perder peso.

O sedentarismo deixa o indivíduo mais propenso à elevação dos triglicerídeos no sangue, à diminuição do bom colesterol (HDL) e a desenvolver diabetes.



Bibliografia:

MARZZOCO, A.; TORRES, B. B. Estrutura de carboidratos e lipídios; Membranas. **Bioquímica Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, p. 91-112, 1999.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq Bras Cardiol**, v. 101, n. 4, 2013.

DICAS PARA CONTROLE DA HIPERTENSÃO

Algumas mudanças no estilo de vida do paciente com pressão alta contribuem para o melhor controle da hipertensão arterial.

São elas: prática regular de exercício físico, perda de peso, diminuição do uso de sódio (sal), de açúcares e de gorduras, bem como o abandono do tabagismo e a redução do consumo de álcool.

A dieta DASH, recomendada pela Associação Americana de Cardiologia (AHA), é indicada para a redução da pressão arterial, e se caracteriza por ser pobre em sódio e rica em potássio, magnésio e cálcio.

É indicado o consumo de frutas, verduras escuras, legumes, grãos, derivados desnatados do leite, alimentos integrais, peixe, aves e carnes magras. Deve-se reduzir o consumo de doces e bebidas ricas em açúcar e evitar conservas, frios, enlatados, embutidos, molhos prontos, sopas de pacote, queijos amarelos, salgadinhos, entre outros alimentos industrializados ricos em sódio. O consumo de vinagre, limão, azeite de oliva, pimenta e ervas está permitido, pois estes ingredientes não influenciam na pressão arterial e ainda ajudam na redução do uso de sal na culinária.

Cardápio da dieta DASH: ▲

A dieta é baseada no consumo de 2.000 calorias por dia.

Grupo de Alimentos	Porções por dia	Quantidades
Grãos e derivados	7-8	1 fatia de pão 1 xíc. de cereal matinal ½ xíc. de arroz cozido, massa ou cereal
Vegetais	4-5	1 xíc. de vegetais folhosos crus ½ xíc. de vegetais cozidos 180ml de suco
Frutas	4-5	1 fruta média ¼ xíc. de frutas secas ½ xíc. de frutas frescas, congeladas ou enlatadas 180ml de suco
Alimentos diários com baixo teor de gordura ou sem gordura	2-3	235ml de leite 1 xíc. de iogurte 42,5g de queijo
Carnes magras, aves e peixes	2 ou menos	85g de carne, ave sem pele ou peixe cozidos
Nozes, sementes e feijões secos	4-5 por semana	½ de xíc. ou 42,5g de nozes 1 colher de sopa ou 42,5g de sementes ½ xíc. de feijões secos cozidos
Gorduras e óleos	2-3	1 colher de chá de margarina 1 colher de sopa de maionese light 2 colheres de sopa de molho de salada light 1 colher de chá de óleo vegetal
Doces	5 por semana	1 colher de sopa de açúcar 1 colher de sopa de geleia ou compota 42,5g de jujubas 235ml de limonada

Consumir altas quantidades de álcool pode aumentar a pressão arterial e afetar órgãos como fígado, cérebro e coração.

Além disso, as bebidas alcoólicas são altamente calóricas.

Consumo máximo sugerido (apenas um tipo por dia):

No máximo uma dose por dia para mulheres e duas doses para homens.

1 dose: 350ml de cerveja (normal ou light-150kcal) / 150ml de vinho (100kcal) / 44ml de whisky (100kcal).

Recentemente, o ministério da saúde britânico considerou que parece ser mais saudável não consumir bebidas alcoólicas.



CUIDADO
COM O ALCÓOL:
não exagerar
no consumo!

Bibliografia:

LOPES, H.F.; BARRETO-FILHO, J.A.S.; RICCIO, G.M.G. Tratamento não-medicamentoso da hipertensão arterial. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, n. 13, v. 1, p. 148-55, 2003.
OLMOS, R.D.; BENSON, I.M. Dietas e hipertensão arterial: Intersalt e estudo DASH. *Rev Bras Hipertens*, n. 8, p. 221-4, 2001.
Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*, n. 95, v.1 supl.1, p. 1-51, 2010.
U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute. *Your Guide to Lowering Blood Pressure*. Disponível em: http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/hbp_low.pdf. Acesso em 29/01/2016.