



O TRATAMENTO COM
ESTATINAS
NA VISÃO DO
ENDOCRINOLOGISTA

ESTATINAS

A medicina avançou muito nos últimos anos, alcançando redução significativa da mortalidade, sobretudo da devida a infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC).¹ O conhecimento dos fatores de risco cardiovasculares (CV), agrupados no conceito da Síndrome Metabólica (SM), auxiliou no desenvolvimento de fármacos e procedimentos médicos, que contribuíram diretamente para este benefício. Nesse contexto, a introdução das estatinas na prática clínica foi fundamental para a obtenção 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 (DAC). Quanto mais alto o LDL colesterol (LDL-C) e o colesterol não HDL, maior o risco CV, e quanto maior a diminuição 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 dieta e pela síntese hepática de colesterol. No entanto, 70% do colesterol sérico é produzido pelo próprio paciente.⁵ 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 desses agentes.⁴

Em 1987, as estatinas foram aprovadas pelo FDA (EUA),⁵ e em pouco tempo chegaram ao Brasil. A sinvastatina, segunda estatina desenvolvida, foi avaliada no estudo 4S (n=4.444), que representou um marco na medicina. Esse estudo foi o primeiro a demonstrar redução da mortalidade (↓30%) e da mortalidade por DAC (↓42%) com essa classe farmacológica, além de eventos coronários (↓34%).⁷ Posteriormente, outras estatinas foram desenvolvidas e, com exceção da cerivastatina, se mostraram eficazes e seguras.⁸⁻¹¹ Um dos achados mais impressionantes foi o fato de que as estatinas diminuem 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, surgiram as estatinas de última geração, com maior potência na redução do LDL-C e menor incidência de reações adversas e interações medicamentosas.¹³⁻¹⁵ Entre essas, destaca-se a Rosuvastatina, que apresenta potência até 2 a 3 vezes maior que a atorvastatina e até 7 vezes maior que a sinvastatina¹⁻⁵ para reduzir proporcionalmente o LDL-C e o colesterol não HDL, permitindo que uma maior proporção de pacientes atinja os alvos de LDL-C 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 maior potência e ao baixo risco de reações adversas e de interações medicamentosas, é possível substituir a atorvastatina e a sinvastatina pela Rosuvastatina, com redução ainda maior do LDL-C, mesmo em pacientes que já atingiram os alvos de tratamento^{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.

Referências Bibliográficas (COMENTÁRIO MÉDICO):

1. REAVEN, G.M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. **Annu Rev Med**, v.44, p. 121-131, 1993.
2. LAN, D.W.; LEROITH, D. Metabolic Syndrome. In: De Groot L.J., Beck-Pecoz P., Chrousos G., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Koch C., McLachlan R., New M., Rebar R., Singer F., Vinik A., Weickert M.O., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015.
3. BOSOMWORTH, N.J. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia: a metabolic consequence of obesity and diabetes. **Can Fam Physician**, v. 59, n. 11, p. 1169-80, 2013.
4. VERGES, B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? **Diabetologia**, v. 58, p. 886-899, 2015.
5. STALENHOF, A.F. et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. **Eur Heart J**, v. 26, n. 24, p. 2664-72, 2005.
6. RIDKER, P.M. et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. **Lancet**, v. 380, n. 9841, p. 565-71, 2012.
7. DEVARAJ S.; SIEGEL, D.; JIALAL, I. Statin Therapy in Metabolic Syndrome and Hypertension Post-JUPITER: What is the Value of CRP? **Curr Atheroscler Rep**, v. 13, p. 31-42, 2011.
8. BALLANTYNE, C.M. et al. ASTEROID Investigators. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. **Circulation**, v. 117, n. 19, p. 2458-66, 2008.
9. STEGMAN, B. et al. High-intensity statin therapy alters the natural history of diabetic coronary atherosclerosis: insights from SATURN. **Diabetes Care**, v. 37, n. 11, p. 3114-20, 2014.
10. OOI, E.M.M. et al. Dose-Dependent Regulation of High-Density Lipoprotein Metabolism with Rosuvastatin in the Metabolic Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 2, p. 430-437, 2008.

A Síndrome Metabólica (SM), descrita originalmente por Reaven, em 1988, integrou diversos fatores de risco cardiovasculares (CV), como obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes.¹ Dentre os fatores de risco para SM, destacam-se a obesidade central e a resistência à insulina, aliadas à predisposição genética e à exposição ambiental.² Na SM, a dislipidemia tem perfil aterogênico caracterizado por: aumento de triglicérides (TG), redução do HDL-C e aumento da fração pequena e densa do LDL colesterol (LDL-C), perfil observado em pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2).³ Na presença de resistência à insulina, ocorre aumento de ácidos graxos livres (AGL) circulantes, o que, juntamente com o aumento da lipogênese hepática estimulada pela insulina, leva à maior produção de TG e de VLDL-C pelo fígado.⁴ As LDL pequenas e densas têm maior capacidade de atravessar o endotélio vascular e são facilmente oxidadas.³ Na SM, o aumento de AGL circulantes estimula a secreção de citocinas inflamatórias (como o Fator de Necrose Tumoral- α e a Interleucina-6) e ativa a produção de espécies reativas de oxigênio, contribuindo para o aumento do risco CV.^{2,4}

No contexto da SM, as estatinas são medicamentos de primeira escolha porque reduzem o LDL-C, os TG, e aumentam o HDL-C.² Associam-se ainda a efeitos pleiotrópicos, como redução do estresse oxidativo e modulação da resposta inflamatória, o que contribui para melhorar o risco CV associado à SM.⁵

A Rosuvastatina apresenta estudos englobando pacientes com diferentes características e faixas de risco CV.⁵⁻⁹ Além da elevada potência na redução do LDL-C, destaca-se pela elevação significativa do HDL-C.¹⁰ O aumento do HDL-C é dose-dependente e pode estar associado também à redução do catabolismo da apolipoproteína do HDL.¹⁰

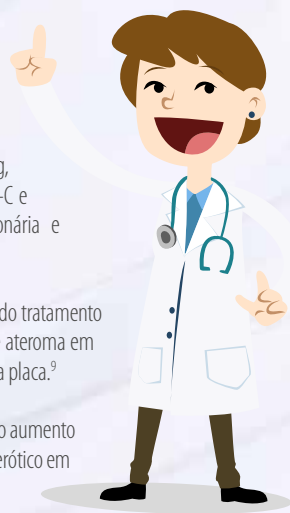
O estudo COMETS (n=401) randomizou pacientes com SM para receber Rosuvastatina ou atorvastatina; observou-se diminuição de cerca de 30% na proteína C reativa (PCR) nos dois braços de tratamento, porém houve maior redução de LDL-C e do colesterol não HDL, bem como aumento mais significativo de HDL-C no grupo Rosuvastatina.⁵

No estudo JUPITER pacientes sem doença CV e com LDL-C normal, porém com PCR elevada, utilizaram Rosuvastatina ou placebo.⁶ A SM estava presente em 41% dos mais de 17 mil participantes. O estudo demonstrou redução significativa de desfechos CV e da mortalidade no grupo Rosuvastatina em comparação ao placebo.⁶ A partir da análise desses dados, Devaraj e cols. sugeriram a avaliação da PCR em pacientes com SM e idade acima de 50 anos, e o uso de estatina se a PCR for > 2 mg/L.⁸

O estudo ASTEROID avaliou a repercussão do tratamento com Rosuvastatina 40 mg, por uma média de 24 meses, na estenose coronária; houve redução de 53,3% no LDL-C e aumento de 13,8% no HDL-C, com redução média de 35,7% no grau de estenose coronária e melhora no diâmetro luminal mínimo.⁸

No estudo SATURN que utilizou ultrassonografia intravascular, foram avaliados os efeitos do tratamento por 24 meses com Rosuvastatina 40 mg ou atorvastatina 80 mg, no volume da placa de ateroma em pacientes com e sem DM2. Ambas as estatinas foram associadas à regressão do volume da placa.⁹

Em conclusão, a Rosuvastatina é uma estatina potente na diminuição do LDL-C, dos TG e no aumento de HDL-C, bem como na redução do risco de eventos CV e na inibição do processo aterosclerótico em populações diversas, incluindo os pacientes com SM.



DICAS PARA CONTROLE DO COLESTEROL E HIPERTENSÃO ARTERIAL

As Doenças Cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo em indivíduos com mais de 40 anos. Por isso, a prevenção e tratamento vão além do uso de medicamentos, pois são doenças influenciadas pelo estilo de vida do paciente.

Os principais fatores de risco para essas doenças são: hipertensão arterial, diabetes, obesidade, dislipidemias e tabagismo.

Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial (ou pressão alta) é caracterizada pela presença de níveis tensionais altos (acima de 140/90mmHg), associados a alterações metabólicas, hormonais entre outras. Quando o sangue circula pelos vasos com pressão elevada, ocorre uma agressão ao endotélio que o torna estreitado, o que contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Para ajudar a controlar a hipertensão, algumas medidas podem ser tomadas, como prática regular de exercícios físicos, perda de peso, diminuição no consumo de sal (sódio), açúcares e gorduras, cessação do tabagismo e redução do consumo de álcool.

Colesterol

O colesterol desempenha funções importantes no organismo, porém seu excesso contribui para a formação de placas de gordura na parede dos vasos, que podem desencadear uma série de doenças e complicações cardiovasculares, como infarto e AVC (acidente vascular cerebral).

Assim, devem ser tomadas algumas medidas, de modo a ajudar a reduzir os níveis de colesterol. São elas: perda de peso, alimentação saudável, prática regular de atividade física e abandono do tabagismo.

Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica (SM) integra uma série de diferentes fatores de risco cardiovascular como obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes. O diabetes é uma doença metabólica crônica causada pelo defeito na ação ou secreção da insulina no organismo, que resulta em um aumento da glicemia, ocasionando uma série de transtornos ao paciente.

A abordagem da SM tem como objetivo a redução do risco cardiovascular por meio de uma orientação ampla, porém o principal alvo é o tratamento do colesterol alto, do diabetes, da obesidade e da hipertensão.

Dieta

Uma dieta saudável auxilia na redução do risco de doenças cardiovasculares. Os alimentos devem ser consumidos nas quantidades e preparações adequadas.



Consumir: gordura polinsaturada (ômega 3 e 6), monoinsaturada (azeite de oliva, canola, abacate), fibras, vegetais, frutas, grãos integrais, oleaginosas, soja, peixe e azeite.



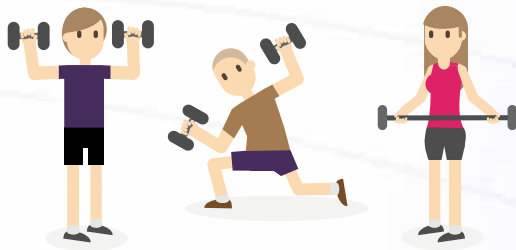
Evitar: gordura saturada (animal e trans), açúcares, alimentos de alto índice calórico, excesso de sal (sódio) e bebidas alcoólicas.

Atividade Física

Recomenda-se a prática regular de atividades físicas para auxiliar na prevenção e controle das doenças cardiovasculares, pois ajuda na perda de peso, na redução do mau colesterol (LDL), no aumento do bom colesterol (HDL), no controle da hipertensão e no aumento dos níveis de açúcar no sangue.

Exercícios aeróbicos, contra resistência e de flexibilidade.

Intensidade moderada e longa duração.



Tabagismo

O fumo é um fator de risco para doenças cardiovasculares pois causa agressão ao endotélio vascular, afetando a elasticidade e a estrutura das artérias, além de reduzir os níveis do colesterol bom (HDL). Por isso, o fumo deve ser evitado pelo paciente.

Bibliografia:

1. RYDÉN, L. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. **Eur. Heart J.**, v.34, n.39, p.3035-87, 2013.
2. PERK, J. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). **Eur. Heart J.**, v.33, n.13, p.1635-701, 2012.
3. ECKEL, R.H. et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.63, n.25, ptB, p.2960-84, 2014.
4. GOFF JR, D.C. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.63, n.25, ptB, p.2935-59, 2014.