

**LILIANA INÁCIA VITÓRIA CAMPANIÇO**

**ESTATINAS - PASSADO, PRESENTE E FUTURO  
NA TERAPÊUTICA**



**FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS**

2018

**LILIANA INÁCIA VITÓRIA CAMPANIÇO**

**ESTATINAS - PASSADO, PRESENTE E FUTURO  
NA TERAPÊUTICA**

**Mestrado em Ciências Farmacêuticas**

Trabalho efetuado sob a orientação de: Professora Doutora Custódia Fonseca



**UAlg**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS

2018



Aos meus pais e ao meu irmão

*“Aqueles que se sentem satisfeitos sentam-se e nada fazem. Os insatisfeitos são os únicos benfeitores do mundo ”*

Walter S. Landor

# **ESTATINAS - PASSADO, PRESENTE E FUTURO NA TERAPÊUTICA**

## **Declaração de Autoria do Trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

(Liliana Inácia Vitória Campaniço)

Copyright© Liliana Inácia Vitória Campaniço

A Universidade do Algarve reserva para si o direito, em conformidade com o disposto no Código do Direito de Autor e dos Direitos Conexos, de arquivar, reproduzir e publicar a obra, independentemente do meio utilizado, bem como de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição para fins meramente educacionais ou de investigação e não comerciais, conquanto seja dado o devido crédito ao autor e editor respetivos”.

## **Agradecimentos**

À minha mãe, por ser a MÃE que é, por estar sempre disponível a ajudar-me, por acompanhar-me em todas as etapas da minha vida, nos momentos bons e menos bons. Pelo amor e carinho que me dá, sem qual o apoio era impossível continuar.

Ao meu irmão pela sua amizade, de fazer-me ver a vida sem preconceitos numa perspetiva jovial, de me fazer rir nos momentos menos bons e sem o qual o meu dia se tornava cinzento.

Ao meu pai pelas suas palavras frontais e por incentivar-me a continuar os meus estudos.

Ao meu namorado por me ter acompanhado nesta etapa académica.

À minha orientadora interna professora Doutora Custódia Fonseca, pelo seus ensinamentos e pela sua disponibilidade demonstrada.

Aos profissionais dos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Algarve e aos profissionais da Farmácia Amoreira, aos quais agradeço pela oportunidade de aprendizagem, pela sua atenção e disponibilidade na integração na equipa, o que contribui-o para o enriquecimento de conhecimentos a nível profissional e pessoal.

## **Resumo**

As estatinas apresentam um papel relevante na área cardiovascular e têm-se evidenciado um crescimento da sua utilização. No contexto cardiovascular, diversos estudos evidenciaram que a classe terapêutica das estatinas diminuem o nível sérico do colesterol de baixa densidade, por inibição da enzima hidroximetilglutaril-CoA redutase. As variantes genéticas presentes nos doentes podem ser importantes para o resultado clínico da terapia com estatinas, afetando a sua eficácia e segurança. Estes resultados devem, no entanto, ser interpretados com precaução e é necessário uma avaliação do risco/benefício. Os efeitos adversos associados ao uso das estatinas encontram-se a nível do músculo-esquelético, a efeitos metabólicos, neurológicos e outros. No entanto, as estatinas também se apresentam como opção no tratamento de outras doenças, como por exemplo na área oncológica.

**Palavras-chave:** Colesterol, dislipidemia, doença cardiovascular e estatinas

## **Abstract**

Statins play an important role in the cardiovascular area and an increase in their use has been shown. In the cardiovascular context, several studies have shown that the therapeutic class of statins not only lowering the serum level of low-density cholesterol by inhibiting the hydroxy-methyl-glutaryl-CoA reductase enzyme. Genetic variants present in patients may be important for the clinical outcome of statin therapy, affecting its efficacy and safety. These results should, however, be interpreted with caution and a risk/benefit assessment. Adverse effects associated with the use of statins, are at level of musculoskeletal, metabolic, neurological and others. However, statins are also an option in treatment of others disease, such as in oncology.

**Key words:** Cholesterol, dyslipidemia, cardiovascular disease and statins

## Índice geral

<b>Agradecimentos</b> .....	iii
<b>Resumo</b> .....	iv
<b>Abstract</b> .....	v
<b>Índice geral</b> .....	vi
<b>Índice de figuras</b> .....	viii
<b>Índice de tabelas</b> .....	ix
<b>Lista de siglas</b> .....	x
<b>1-Introdução</b> .....	1
<b>2-Objetivos</b> .....	3
<b>3-Materiais e métodos</b> .....	3
<b>4-O colesterol</b> .....	5
<b>5-Descoberta das estatinas</b> .....	9
<b>6-Mecanismo de ação das estatinas (farmacodinâmica)</b> .....	14
<b>7-Propriedades estruturais das estatinas</b> .....	15
7.1-Evolução das estruturas das estatinas com o aparecimento das estatinas de 1º e 2º geração .....	18
7.2-Comparação das estatinas com o substrato endógeno do alvo terapêutico .....	21
7.3-A rosuvastatina e a sua interação com o alvo terapêutico HMG-CoA redutase... ..	22
<b>8-Farmacocinética das estatinas</b> .....	24
8.1-Absorção .....	25
8.2-Distribuição .....	27
8.3-Metabolismo .....	28
8.4-Eliminação .....	32
8.5-Toxicidade .....	33
<b>9-Custo-efetividade, eficácia e segurança das estatinas</b> .....	35
9.1-Custo-efetividade das estatinas .....	35
9.2-Eficácia .....	36
9.2.1-Variabilidade genética vs eficácia das estatinas .....	38
9.3-Segurança das estatinas .....	38
<b>10-Efeitos pleiotrópicos das estatinas</b> .....	41
10.1-Efeitos anti-inflamatórios .....	41
10.2-Efeitos antidiabéticos .....	42

10.3-Efeitos na doença de Alzheimer .....	43
10.4-Efeitos na função endotelial .....	44
10.5-Efeitos no tratamento da asma.....	44
10.6-Efeitos epigenéticos.....	45
10.7-Efeitos antiarrítmicos.....	45
10.8-Efeitos antineoplásicos .....	45
10.9-Efeitos na hipertensão arterial .....	46
<b>11-Efeitos adversos das estatinas .....</b>	<b>48</b>
11.1-Variabilidade genética dos efeitos adversos das estatinas.....	53
<b>12-Perspetivas futuras das estatinas .....</b>	<b>55</b>
<b>13-Discussão .....</b>	<b>57</b>
<b>14-Conclusão .....</b>	<b>60</b>
<b>15-Bibliografia .....</b>	<b>61</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>66</b>
<b>Anexo I-Cronologia das estatinas</b>	
<b>Anexo II- Representação gráfica das estruturas das estatinas</b>	

## Índice de figuras

<b>Figura 4.1-</b> Molécula de colesterol.....	7
<b>Figura 4.2-</b> Esquema simplificado da síntese do colesterol.....	8
<b>Figura 4.3-</b> Redução da HMG-CoA a mevalonato por catálise da enzima HMG-CoA redutase.....	8
<b>Figura 5.1-</b> Formula estrutural da lovastatina .....	10
<b>Figura 5.2-</b> Formula estrutural da sinvastatina.....	11
<b>Figura 5.3-</b> Formula estrutural da pravastatina.....	11
<b>Figura 5.4-</b> Formula estrutural da atorvastatina.....	12
<b>Figura 5.5-</b> Formula estrutural da cerivastatina.....	12
<b>Figura 5.6-</b> Formula estrutural da rosuvastatina.....	12
<b>Figura 5.7-</b> Formula estrutural da fluvastatina .....	13
<b>Figura 5.8-</b> Formula estrutural da pitavastatina.....	13
<b>Figura 6.1-</b> Estrutura geral de uma estatina de primeira geração.....	14
<b>Figura 7.1-</b> Representação dos farmacóforos (a vermelho) das estatinas e comparação com a HMG-CoA.....	15
<b>Figura 7.2-</b> Composto sintético difenil.....	16
<b>Figura 7.3-</b> Modelo pirrol.....	17
<b>Figura 7.4-</b> Dibromopirrol.....	17
<b>Figura 7.5-</b> Estatina com anel pirrólico .....	17
<b>Figura 7.1.1-</b> Estruturas das estatinas com os diferentes anéis.....	19
<b>Figura 7.1.2-</b> Interação da porção hidrofóbica da atorvastatina com HMG-CoA .....	20
<b>Figura 7.2.1-</b> Comparação estrutural da lovastatina (I) e do substrato HMG CoA (II)...	21
<b>Figura 7.3.1-</b> Interação entre rosuvastatina e HMG-CoA redutase .....	23
<b>Figura 8.3.1-</b> Metabolização da pravastatina.....	29
<b>Figura 8.3.2-</b> Metabolismo das estatinas via CYP3A4.....	30
<b>Figura 8.3.3-</b> Metabolitos ativos da atorvastatina.....	31

## Índice de tabelas

<b>Tabela 8-</b> Afinidades das estatinas para os transportadores.....	25
<b>Tabela 8.1.1-</b> Disponibilidade das estatinas com a ingestão de alimentos.....	26
<b>Tabela 8.1.2-</b> Recomendações da toma das estatinas.....	26
<b>Tabela 8.2-</b> Solubilidade das estatinas.....	28
<b>Tabela 8.3-</b> Vias de metabolização das estatinas.....	32
<b>Tabela 8.4-</b> Vias de eliminação das estatinas.....	33
<b>Tabela 10-</b> Resumo dos efeitos pleiotrópicos das estatinas.....	47
<b>Tabela 11-</b> Resumo dos efeitos adversos associados à toma de estatinas.....	53

## **Lista de siglas**

**ABCB1** - *ATP binding cassette sub-family B member 1*

**ApoE** - Apolipoproteína E

**ATP** - Adenosina trifosfato

**AVC** - Acidente vascular cerebral

**CYP** - Citocromo P450

**CK** - Creatina cinase

**CT** - Colesterol total

**DAC** - Doença arterial coronária

**DCV** - Doenças cardiovasculares

**eNOS** - Oxido nítrico sintase endotelial

**FDA** - *US Food and Drug Administration*

**FoxM1** - *Forkhead Box M1*

**GATM** - Glicina amidinotransferase

**HDL** - Lipoproteína de alta densidade

**HMG-CoA** - Hidroxi-metil-glutaril-CoA

**ICP** - Intervenção coronária percutânea

**LDL** - Lipoproteína de baixa densidade

**MO** - Monóxido de carbono

**ON** - Oxido nítrico

**NOX** - NADPH oxídase

**OATPs** - Polipeptídeos transportadores de aniões orgânicos

**OCDE** - Organização para a cooperação e desenvolvimento económico

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**PCR** - Proteína C reativa

**RNA<sub>m</sub>** - Ácido ribonucleico mensageiro

**ROS** - Espécies reativas de oxigénio

**SAMS** - Sintomas musculares associados à estatina

**SAS** - Sintomas associados à estatina

**SLCO1B** - Transportador anião orgânico

**SREBPs** - Proteínas de ligação a elementos reguladores de esteróis

**TG** - Triglicéridos

**VLDL** - Lipoproteína de densidade muito baixa

## 1-Introdução

As estatinas apresentam um papel relevante na área cardiovascular. Com base nos resultados a nível da eficácia, assim como pela sua capacidade para influenciar as taxas de mortalidade e morbidade cardíaca ou vascular, têm-se evidenciado um crescimento da sua utilização.<sup>1</sup>

A organização para a cooperação e desenvolvimento económico (OCDE) identifica as doenças cardiovasculares como a principal causa de morte a nível da comunidade da União Europeia.<sup>1' 2</sup>

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) 17,5 milhões de pessoas morrem todos os anos vítimas de doenças cardiovasculares (DCV).<sup>3</sup> E em Portugal, uma das principais causas de morte é o enfarte do miocárdio e o acidente vascular cerebral (AVC).<sup>4</sup>

As doenças cardiovasculares desenvolvem-se no sistema circulatório, que engloba o coração e os vasos sanguíneos (artérias, veias e capilares). Este tipo de doenças devem-se essencialmente à presença da aterosclerose, ou seja, por um depósito de placas de gordura, no interior das artérias e como tal, dificultam e/ou impedem a circulação sanguínea nos vasos. As referidas doenças, podem dar origem a um conjunto de sinais e sintomas ou conduzir a um conjunto de situações com maior gravidade, tais como, angina de peito ou enfarte do miocárdio. Em situações em que há comprometimento dos vasos sanguíneos a nível cerebral, pode haver um desenvolvimento de sintomas, nomeadamente alterações de memória, tonturas ou até mesmo causar um AVC. As doenças cardiovasculares podem resultar de diversos fatores de risco, como por exemplo, de estilos de vida inadequados, tais como, consumo de tabaco, de álcool e falta de atividade física.<sup>4</sup>

Estudos epidemiológicos com doentes portadores de dislipidemias, ou seja, com elevado nível de gorduras sanguíneas, maioritariamente em forma de lipoproteínas, indicam existir uma relação direta entre o risco de um potencial desenvolvimento de doença arterial coronária (DAC) e de lesões ateroscleróticas.<sup>5</sup>

Numa situação em que uma intervenção não farmacológica já não é suficiente para a redução do colesterol, surgem neste contexto os fármacos, onde se incluem as estatinas por terem a capacidade de inibirem a enzima conhecida como hidroximetil-glutaril-CoA (HMG-CoA) redutase e como tal, impedem a síntese do colesterol.<sup>6</sup>

No contexto cardiovascular, diversos estudos evidenciaram que a classe terapêutica das estatinas apresentam não só a ação de diminuir o colesterol de baixa densidade,

aumentam o colesterol de alta densidade assim como promovem uma diminuição dos níveis de triglicéridos.<sup>5</sup>

## 2-Objetivos

Foi definido fazer uma revisão da literatura sobre as estatinas-passado, presente e o futuro na terapêutica. Têm-se evidenciado um crescimento da sua utilização na área cardiovascular, com o intuito de reduzir os níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol e como tal, as estatinas são utilizadas para o tratamento de dislipidemias e para diminuir o risco de doença arterial coronária. Com base nos diversos estudos descritos na literatura, maioritariamente a nível da sintomatologia e dos efeitos adversos do uso das estatinas a curto e longo prazo, esta dissertação de mestrado têm como objetivos:

- Analisar a influência do composto colesterol na doença de dislipidemia;
- Efetuar uma revisão geral das características das estatinas, a nível da farmacodinâmica, farmacocinética e uma contextualização histórica desde o passado ao presente.
- Identificar os efeitos pleiotrópicos das estatinas;
- Reconhecer os efeitos adversos mais comuns e com maior importância clínica;
- Verificar a influência da variabilidade genética na eficácia, segurança e nos efeitos adversos das estatinas;
- Apresentar as perspectivas futuras das estatinas.

## 3-Materiais e métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através do motor de busca da PubMed, Google Scholar, B-On, Web of Knowledge complementando com a consulta de documentos de entidades científicas, como o *Journal of the American College of Cardiology* ou na Revista Portuguesa de Cardiologia e outros, usando os termos “statins”, “adverse effects of statins”, “future of statins”, “pleiotropic effects of statins” e foram utilizados os artigos referentes aos últimos 17 anos (de 2001 até 2018) escritos em língua portuguesa e inglesa, sendo excluídos, todos os outros com língua diferente das referidas.

Sempre que uma referência foi considerada relevante, procedeu-se à consulta do artigo original.

Para complementar o tema da dissertação, houve consultas de fontes eletrónicas, de entidades de saúde, tais como, Associação Portuguesa de Cardiologia e Organização Mundial de Saúde e livros sobre a temática a abordar.

No corpo da dissertação estão representadas figuras e tabelas com o intuito de clarificar e resumir conteúdos do texto em respeito.

#### 4-O colesterol

O colesterol circula no sangue ligado a uma proteína, designando-se por lipoproteína. O plasma sanguíneo humano contém idealmente até 200mg/100mL de colesterol total, quase todo ele associado em lipoproteínas.<sup>7</sup>

Existem várias classes de lipoproteínas. Cada classe apresenta conteúdo, e funções distintas, diferindo na natureza dos lípidos transportados e pelo conteúdo proteico.<sup>4' 8</sup> Conforme o grau de densidade, existem três classes de lipoproteínas: lipoproteínas de densidade muito baixa (*very low density lipoproteins*: VLDL), estas são produzidas no fígado e possuem uma pequena quantidade de colesterol; lipoproteínas de baixa densidade (LDL: *low density lipoproteins*), as quais contêm predominantemente colesterol, sob a forma livre e esterificada, as lipoproteínas LDL caracterizam-se por acumular-se no interior das artérias e provocar aterosclerose ou podendo conduzir a uma situação de enfarte do miocárdio ou a um AVC; lipoproteínas de alta densidade (HDL: *high density lipoproteins*) designadas do bom colesterol, uma vez que apresentam a capacidade de remover o “mau” colesterol da parede das artérias. Associadas às HDL encontram-se as apoproteínas, especificamente a Apo AI. Esta apoproteína têm como objetivo de ligar-se aos recetores celulares específicos para alcançar o colesterol localizado nas membranas celulares e realizar o efluxo do colesterol. A mesma caracteriza-se por ser um ativador da lecitina colesterol acil transferase, enzima responsável pela esterificação do colesterol.<sup>8</sup>

Os valores séricos lipídicos de referência são respetivamente: para o colesterol LDL < 115mg/dL; para o colesterol HDL acima de 45mg/dL em mulheres e acima de 40mg/dL em homens e para o colesterol total < 190mg /dL.<sup>9' 10</sup>

Uma vez que as lipoproteínas são uma fusão de lípidos com proteínas, esta fusão irá influenciar a solubilidade aos lípidos e conseqüentemente a sua solubilidade no sangue. E como existem diferentes tipos de apoproteínas, ao ligarem-se a lípidos diferentes formam diferentes lipoproteínas. Devido à complexidade do metabolismo das lipoproteínas, derivada das trocas, com déficit ou ganho de lípidos, todas estas alterações podem desencadear dislipidemias. Visto que as mesmas se relacionam direta ou indiretamente com o colesterol, é essencial estar alerta dos níveis plasmáticos das mesmas, dado que são causas potenciais de uma doença cardiovascular.<sup>8</sup>

O colesterol apresenta diversas funções metabólicas, além de ser precursor de outros esteróides. O mesmo existe tanto na forma livre como na forma esterificada, em todas as partes do organismo.<sup>7</sup>

Outro fator a ter em conta é a concentração plasmática de triglicéridos (TG), porque a razão entre triglicéridos e os níveis de HDL é utilizada como indicador de dislipidemia, uma vez que se relaciona proporcionalmente com o risco cardiovascular. Nomeadamente a avaliação do risco cardiovascular pela razão entre triglicéridos e os níveis de HDL evidenciou estar maioritariamente associada a indivíduos hipertensos, indivíduos fumadores, indivíduos com glicemia elevadas e indivíduos com obesidade.<sup>11</sup>

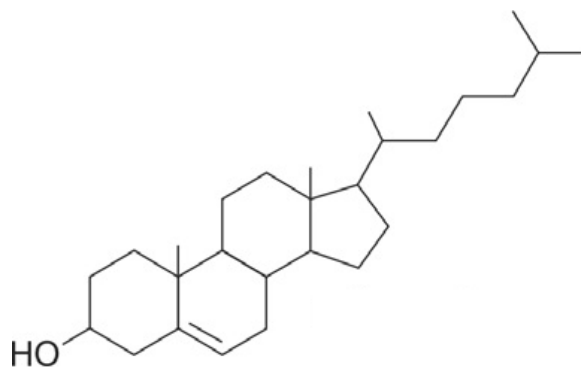
As lipoproteínas HDL apresentam benefícios a nível da prevenção dos eventos cardiovasculares pelas suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, pró fibrinolíticas que potenciam a conservação das funções endoteliais. Logo, baixos níveis de HDL evidenciam perda dos efeitos preventivos.<sup>12</sup>

É considerado um fator a ter em conta quando a razão de TG/HDL for de valor igual ou superior a  $\geq 3,8$ .<sup>13</sup>

Estudos recentes demonstram que esta razão também se encontra associada com os níveis de LDL.<sup>14</sup> Sendo assim, o primeiro alvo terapêutico a avaliar são os níveis de LDL.<sup>15</sup>

Os triglicéridos em concentrações normais são armazenados no tecido adiposo e quando metabolicamente é necessária produção de energia, os triglicéridos armazenados são hidrolisados por lípases, resultando na libertação dos ácidos gordos livres. E os triglicéridos são transportados pelas VLDL.<sup>15</sup>

O colesterol (Figura 4.1) pode ser derivado da dieta assim como produzido endogenamente, pelo fígado. O interesse clínico levou a um aumento da pesquisa para determinar o caminho pelo qual o colesterol é sintetizado no corpo.<sup>16</sup>



**Figura 4.1-**Molécula de colesterol <sup>8</sup>

A síntese do colesterol envolve quatro etapas: a primeira etapa: é a síntese do mevalonato (um intermediário de 6 carbonos); a segunda etapa: é a conversão do mevalonato a unidades ativas de isopreno; a terceira etapa: consiste na condensação de 6 unidades de isopreno ativadas para formar o esqualeno e a última etapa: ocorre a ciclização do esqualeno para formar os quatro anéis de núcleos esteróides de modo a originar o colesterol (Figura 4.2).<sup>8, 17</sup>

A enzima HMG CoA redutase catalisa a redução da molécula HMG CoA a mevalonato (Figura 4.3). Sendo o ponto fulcral do mecanismo de regulação do colesterol, uma etapa irreversível na síntese do colesterol.<sup>16</sup>

Nos humanos, a quantidade de colesterol produzido pelo fígado excede aquele que é obtido através da dieta, mesmo quando grandes quantidades são ingeridas. Como tal, ao inibir a atividade da enzima HMG-CoA redutase, ocorre a diminuição da concentração plasmática de colesterol.<sup>16</sup>

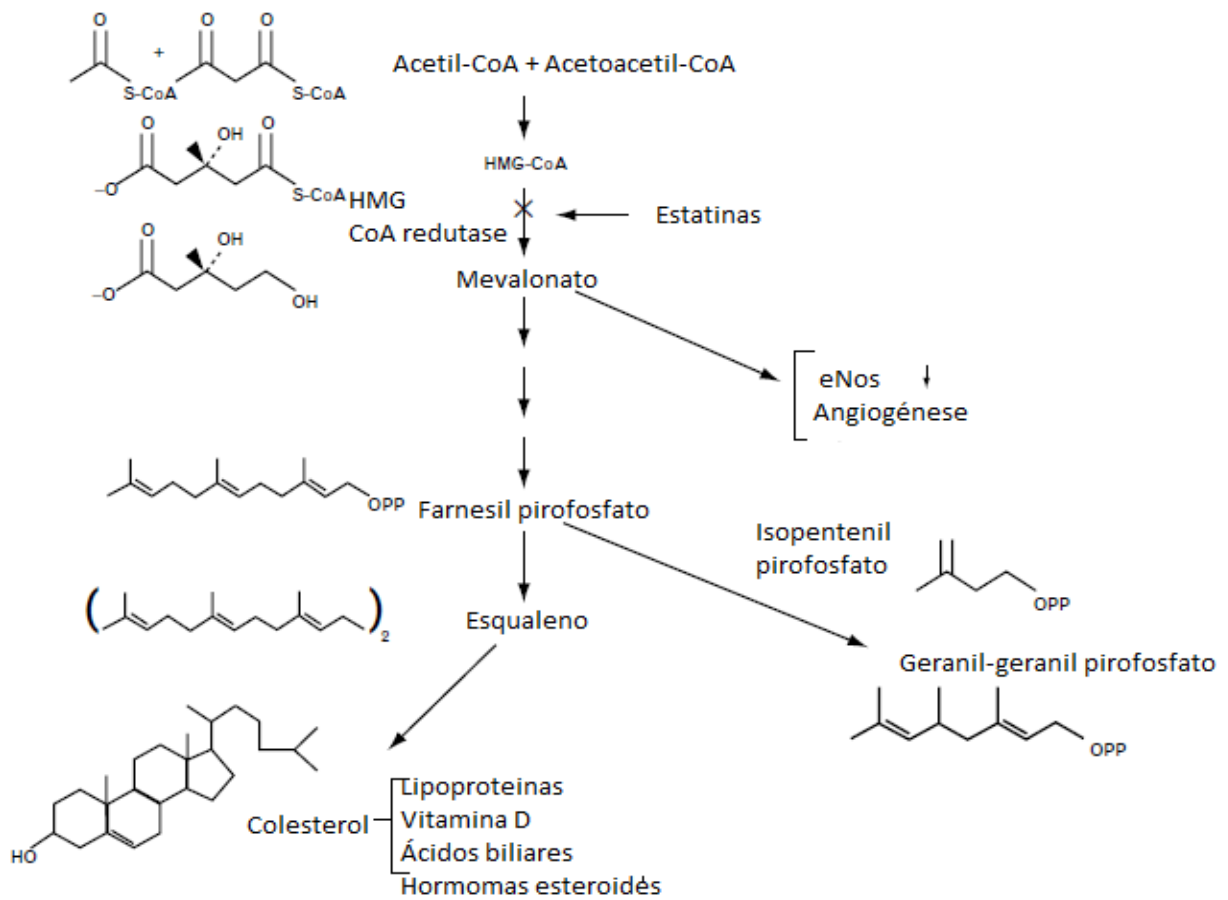


Figura 4.2-Esquema simplificado da síntese do colesterol <sup>18</sup>

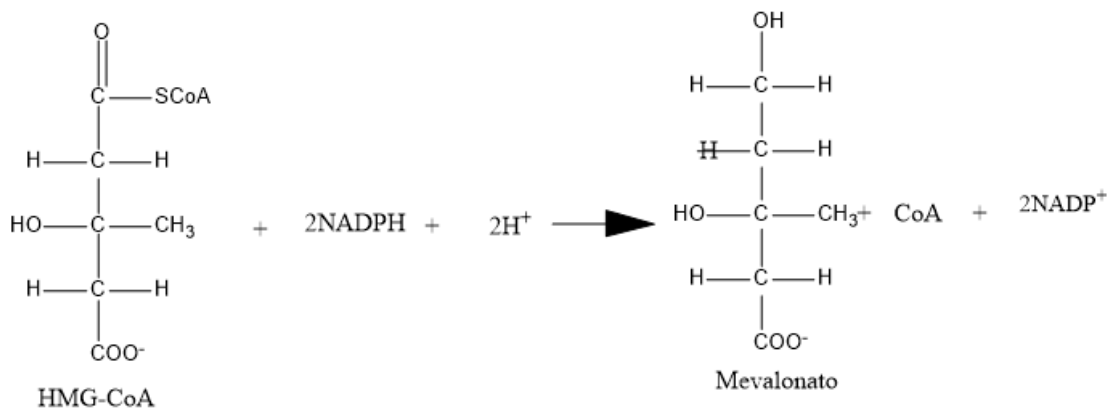


Figura 4.3-Redução da HMG-CoA a mevalonato por catálise da enzima HMG-CoA redutase <sup>19</sup>

## 5-Descoberta das estatinas

Uma vez identificada a enzima HMG CoA redutase, houve a preocupação de descobrir e desenvolver compostos que a pudessem inibir. Os primeiros compostos a serem identificados com tal capacidade eram produzidos por microrganismos e designaram-se por estatinas. A descoberta das estatinas ocorreu em 1972 pelo cientista farmacêutico Akira e seus colaboradores. A mesma teve por base uma cultura ativa, de um fungo com coloração azul-esverdeado, denominado de *Penicillium citrinum*, que foi isolado de uma amostra de arroz. Após se ter isolado os metabolitos ativos, estes foram designados por compactina. Foi a primeira potente estatina a inibir a atividade da HMG-CoA redutase.<sup>8</sup>

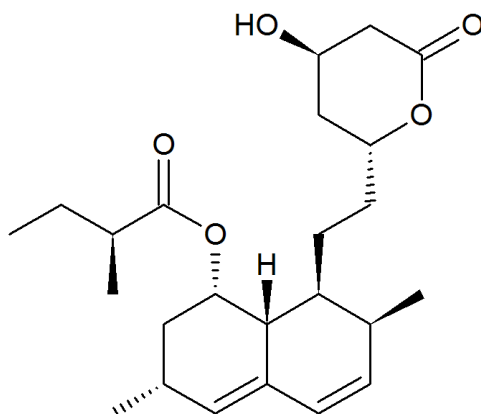
20' 21' 22

No entanto, a compactina apenas apresentava efetividade em espécies animais com um teor de colesterol elevado, como cães e macacos e não era tão efetiva em espécies como os ratos. Devido aos efeitos tóxicos, esta estatina nunca chegou a ser comercializada.<sup>16' 22</sup> Com base nestes resultados, a molécula compactina é o composto líder dando início à investigação que conduziu ao aparecimento das estatinas como fármacos.<sup>16</sup>

Por volta de 1976, os investigadores da farmacêutica England's Beecham também isolaram a compactina mas a partir de outro fungo de coloração azul-esverdeado *Penicillium brevicompactum*. Estes investigadores não conseguiram desenvolver a compactina como um agente que baixasse os níveis de colesterol, devido à inabilidade de baixar os níveis de colesterol dos ratos, tal como aconteceu nos estudos desenvolvidos por Akira.<sup>16' 21</sup>

Em 1978, Merck isolou uma estatina a partir do fungo *Aspergillus terreus*. Esta estatina apresentava semelhanças com a compactina, em termos estruturais. A estatina foi denominada mevinolina e deu-se início aos ensaios clínicos em 1980.<sup>20' 22</sup>

Akira, no ano de 1979, isolou outra estatina, partir de *Monascus ruber* e denomino-a de monacolina K. Nesse mesmo ano, foi verificado que a monacolina K e a mevinolina eram o mesmo composto, e que anos mais tarde houve alteração da designação dos mesmos por lovastatina (Figura 5.1).<sup>16' 20' 21</sup>



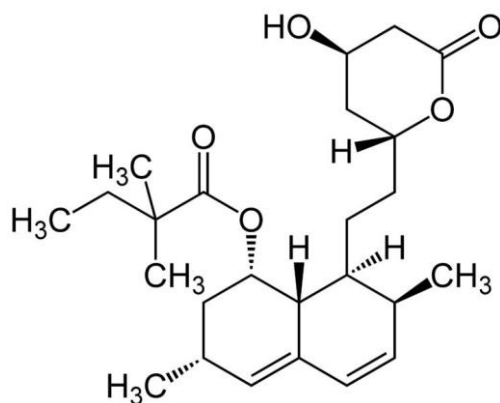
**Figura 5.1-**Formula estrutural da lovastatina <sup>20</sup>

Na década de 80 houve o descontinuar dos estudos clínicos da compactina, uma vez que estudos desenvolvidos reportaram o desenvolvimento de linfomas nos cães, aos quais eram administrados doses elevadas, 100 ou 200 mg/kg/dia de compactina durante um período de dois anos. Atendendo a estes resultados outras farmacêuticas começaram a desenvolver novos estudos à procura de uma nova molécula.<sup>16</sup>

Por volta de 1981, estudos realizados pela Brown e Goldstein reportaram que a lovastatina poderia aumentar os níveis de recetores LDL levando então a uma diminuição significativa do seu nível plasmático.<sup>16</sup>

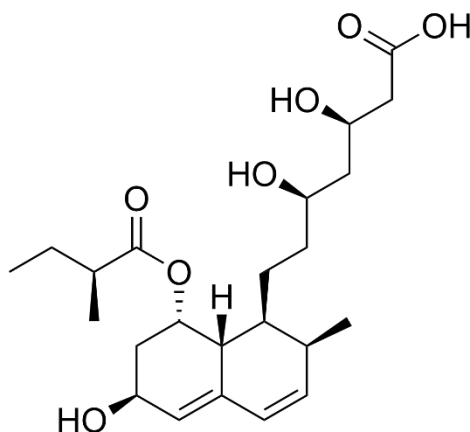
Em 1982, diversos médicos de diversas instituições trataram de doentes com hipercolesterolemia, com o fármaco lovastatina. O fármaco mostrou uma diminuição dos níveis de plasmáticos de LDL e com poucos efeitos adversos. Tal facto levou aos laboratórios Merck a darem início a novos ensaios clínicos em doentes que apresentavam alto risco. Os resultados foram positivos, o fármaco reduziu drasticamente o nível de colesterol plasmático, foi bem tolerado e nenhum tumor foi detetado.<sup>16</sup>

Em 1987, a lovastatina foi a primeira estatina a ser comercializada.<sup>16</sup> Com a introdução desta, foi desenvolvida uma nova estatina, semi-sintética, designada de sinvastatina (Figura 5.2) e que foi aprovada em 1988. A mesma apresentava uma potência de valor 2,5 vezes superior à lovastatina.<sup>21</sup>



**Figura 5.2-**Formula estrutural da sinvastatina <sup>20</sup>

Posteriormente, surgiu a pravastatina (Figura 5.3) que é derivada da compactina por bio transformação e que chega ao mercado em 1991.<sup>20, 22</sup>

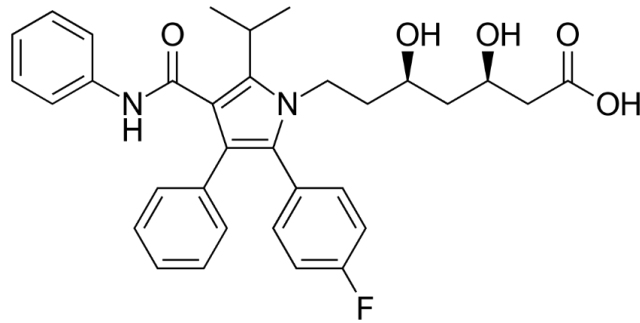


**Figura 5.3-**Formula estrutural da pravastatina <sup>20</sup>

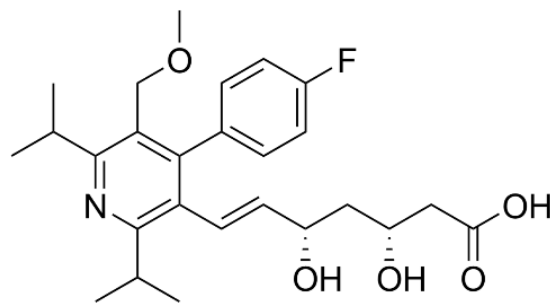
A sinvastatina e a pravastatina classificam-se como as estatinas de primeira geração. Uma vez que são derivadas direta ou indiretamente de metabolitos de fungos e que contêm uma estrutura química semelhante.<sup>20</sup>

Posteriormente surgiram as estatinas designadas da segunda geração, havendo a introdução no mercado das mesmas. Em 1997 surgiu a atorvastatina (Figura 5.4), no ano de 1998 a cerivastatina (Figura 5.5) e em 2003 a rosuvastatina (Figura 5.6).<sup>20</sup>

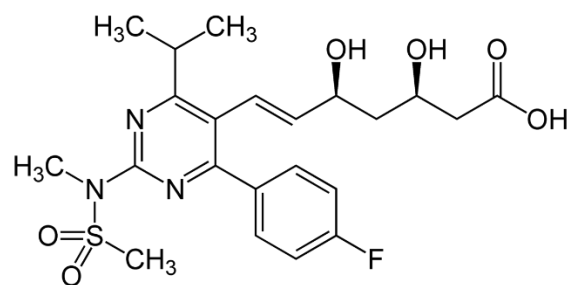
A fluvastatina (Figura 5.7) denominada de Lescol em 1994 foi a primeira estatina no mercado que era considerada um fármaco sintético.<sup>22</sup>



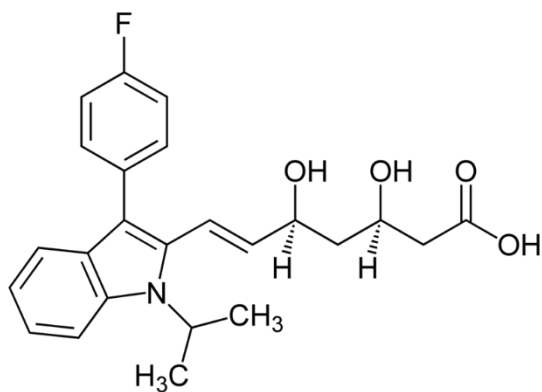
**Figura 5.4-**Formula estrutural da atorvastatina <sup>20</sup>



**Figura 5.5-**Formula estrutural da cerivastatina <sup>20</sup>



**Figura 5.6-**Formula estrutural da rosuvastatina <sup>20</sup>



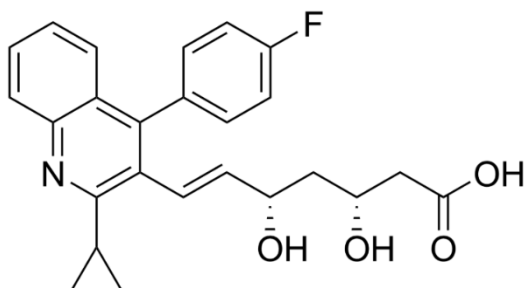
**Figura 5.7-**Formula estrutural da fluvastatina <sup>20</sup>

Apesar da atorvastatina ter sido descoberta no ano de 1980, a mesma apenas foi comercializada no ano de 1996. Após a comercialização desta, rapidamente se tornou o fármaco mais vendido desta área.<sup>22</sup>

Em relação à cerivastatina (Figura 5.5), esta foi lançada pela Bayer's em 1997, mas foi retirada em 2001 devido aos efeitos de rabdomiólise.<sup>22</sup>

Por último, a rosuvastatina (Figura 5.6), denominada de Crestor foi introduzida no ano de 2013 pelo laboratório AstraZeneca.<sup>22</sup>

A mais recente estatina disponibilizada no mercado é a pitavastatina (Figura 5.8), também é conhecida como itavastatina e nivastatina. No ano de 2003, foi desenvolvida no Japão e apenas no ano de 2009 foi aprovada pela *US Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América.<sup>23, 24</sup>



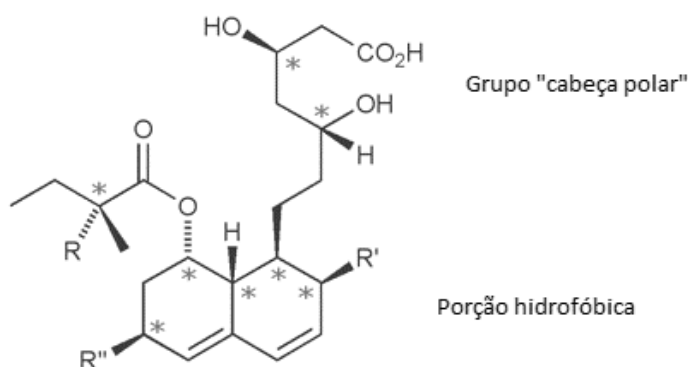
**Figura 5.8-**Formula estrutural da pitavastatina <sup>20</sup>

A cronologia do desenvolvimento das estatinas e a representação estrutural das mesmas encontram-se representadas nos anexos I e II respetivamente.

## 6-Mecanismo de ação das estatinas (farmacodinâmica)

As estatinas atuam pelo mecanismo de inibição competitiva. Esta classe de fármacos apresenta a capacidade de mimetizar o substrato natural e competem então, ligando-se ao sítio ativo da enzima. Contrariamente ao que acontece no substrato natural que ocorre uma reação de catálise enzimática, com as estatinas tal não se verifica. No entanto, esta classe apresenta a capacidade de se ligarem mais fortemente à enzima, do que ao substrato endógeno.<sup>20</sup>

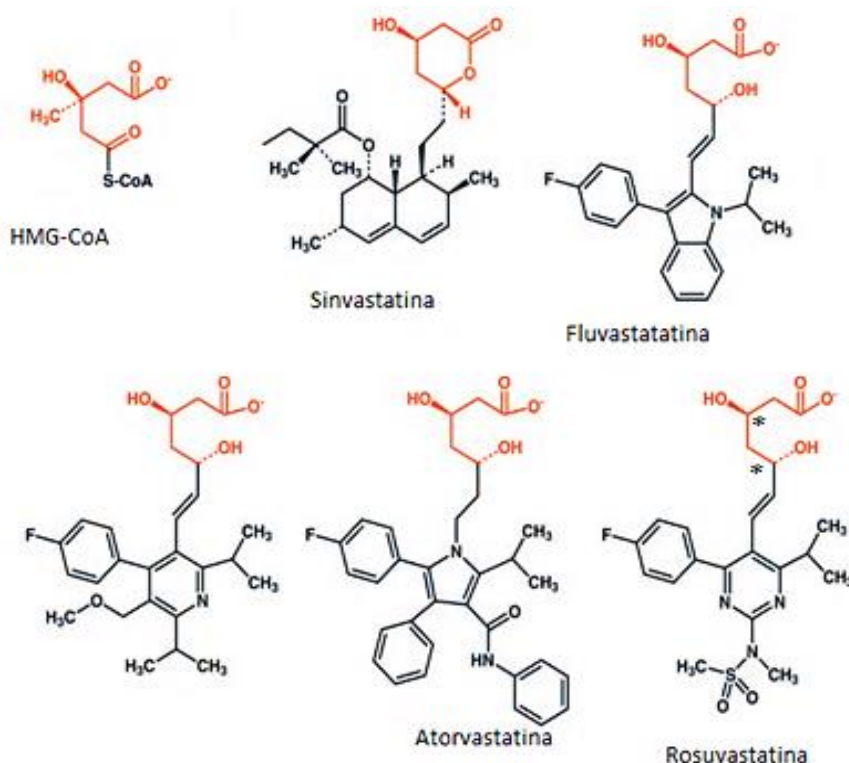
Através da estrutura da estatina, constata-se que o grupo na cabeça polar e a porção hidrofóbica são características fundamentais para a ação das mesmas (Figura 6.1). O grupo presente na cabeça polar apresenta a capacidade de mimetizar o substrato natural (HMG-CoA) e de se ligar ao sítio ativo da enzima, usando o mesmo tipo de interações.<sup>20</sup> Como as estatinas contêm uma região extra hidrofóbica, podem ainda formar interações hidrofóbicas adicionais com a região hidrofóbica da enzima (Figura 6.1). E como tal, isto permite à estatina ligar-se mais fortemente. As mesmas também são resistentes à reação de catálise enzimática, uma vez que a porção da CoA no substrato, que funcionava como grupo abandonante, na estatina foi substituída pelo grupo hidrofóbico e como consequência não apresenta a capacidade de ser um grupo abandonante.<sup>20</sup>



**Figura 6.1**-Estrutura geral de uma estatina de primeira geração <sup>20</sup>  
\*representa um centro assimétrico

## 7-Propriedades estruturais das estatinas

Com o desenvolvimento das estruturas das estatinas ao longo do tempo, verificou-se que a parte essencial de qualquer molécula de estatina é uma unidade de ácido dihidroxiheptanóico e o sistema de anel com vários substituintes. A figura 7.1 ilustra a estrutura das estatinas, onde está representado o farmacóforo (que é estruturalmente semelhante ao substrato endógeno da HMG-CoA redutase e que é um segmento do ácido dihidroxiheptanóico) que está ligado covalentemente à região do anel.<sup>25</sup>

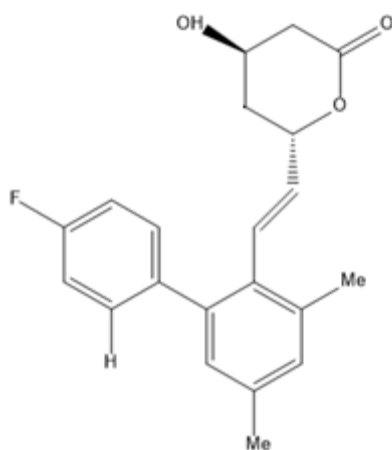


**Figura 7.1-**Representação dos farmacóforos (a vermelho) das estatinas e comparação com a HMG-CoA <sup>26</sup>

O farmacóforo apresenta a função de inibir a ação da enzima HMG-CoA redutase de uma forma competitiva, reversível e dependente da dose. Com base na estereosseletividade da enzima, as estatinas exibem uma estereoquímica que apresenta dois átomos de carbono quirais, o carbono número três e o carbono número cinco, no seu farmacóforo (Figura 7.1, carbonos quirais representados na estrutura da rosuvastatina). As diferentes estruturas das estatinas têm como base a natureza dos seus substituintes. O sistema de anéis das estatinas apresentam um carácter hidrofóbico, que se encontram covalentemente ligados ao

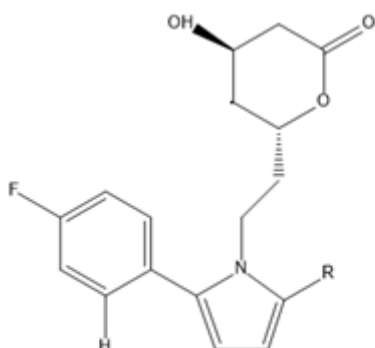
farmacóforo. Conseguindo manter a estatina direcionada para a enzima, e desta forma impede-se a possibilidade de se deslocar pelo seu substrato endógeno.<sup>27</sup>

Após investigações ao longo dos anos a respeito da relação estrutura-atividade foi possível constatar a influência de mudanças estruturais específicas que levavam a uma potenciação ou diminuição de um composto. Na classe das estatinas, tendo como exemplo a atorvastatina, inicialmente partiu-se de um composto sintético e inibidor da HMG-CoA redutase como o difenil (Figura 7.2) e procurou-se substituir o núcleo de hexa-hidronaftaleno por heterociclos.<sup>22</sup>

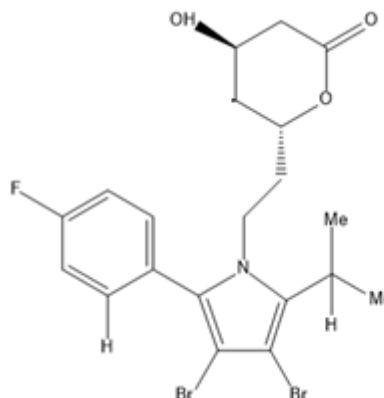


**Figura 7.2-**Composto sintético difenil <sup>22</sup>

No entanto, devido à baixa potência houve insucesso por parte dos compostos pirróis-1,2,5-tri-substituídos (Figura 7.3). Mas, após a sobreposição do composto modelo pirróis com o composto difenil, patenteado pela Merck revelou a existência de um espaço que não estava preenchido nas posições número três e quatro do composto pirrol. Conseqüente houve a preparação do composto dibromopirrol (Figura 7.4), o qual revelou apresentar uma potência equivalente à lovastatina. No entanto, após ser testado, constatou ser um potente rodenticida e como tal, o seu desenvolvimento foi suspenso por questões de toxicidade.<sup>22</sup>



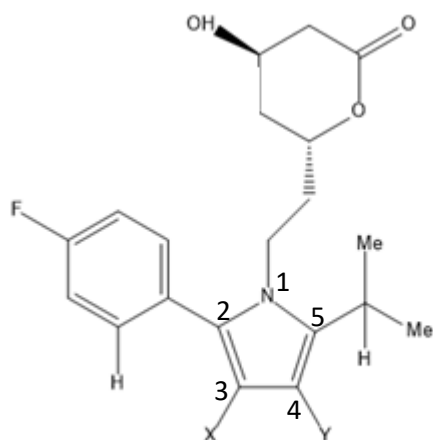
**Figura 7.3-**Modelo pirrol <sup>22</sup>



**Figura 7.4-**Dibromopirrol <sup>22</sup>

Verificou-se que substituindo as posições número três e quatro do composto pirrol com grupos que não fossem halogêneos apresentava ser uma opção mais vantajosa.<sup>22</sup>

Por exemplo, no composto pirrol (Figura 7.5) a substituição com um grupo éster etílico na posição número três e um grupo fenil na posição número quatro, alcançava metade da potência da lovastatina. A concentração a que composto apresenta metade do efeito inibidor máximo da enzima HMG-CoA redutase (IC<sub>50</sub>) era aproximadamente 23nM.<sup>22</sup>



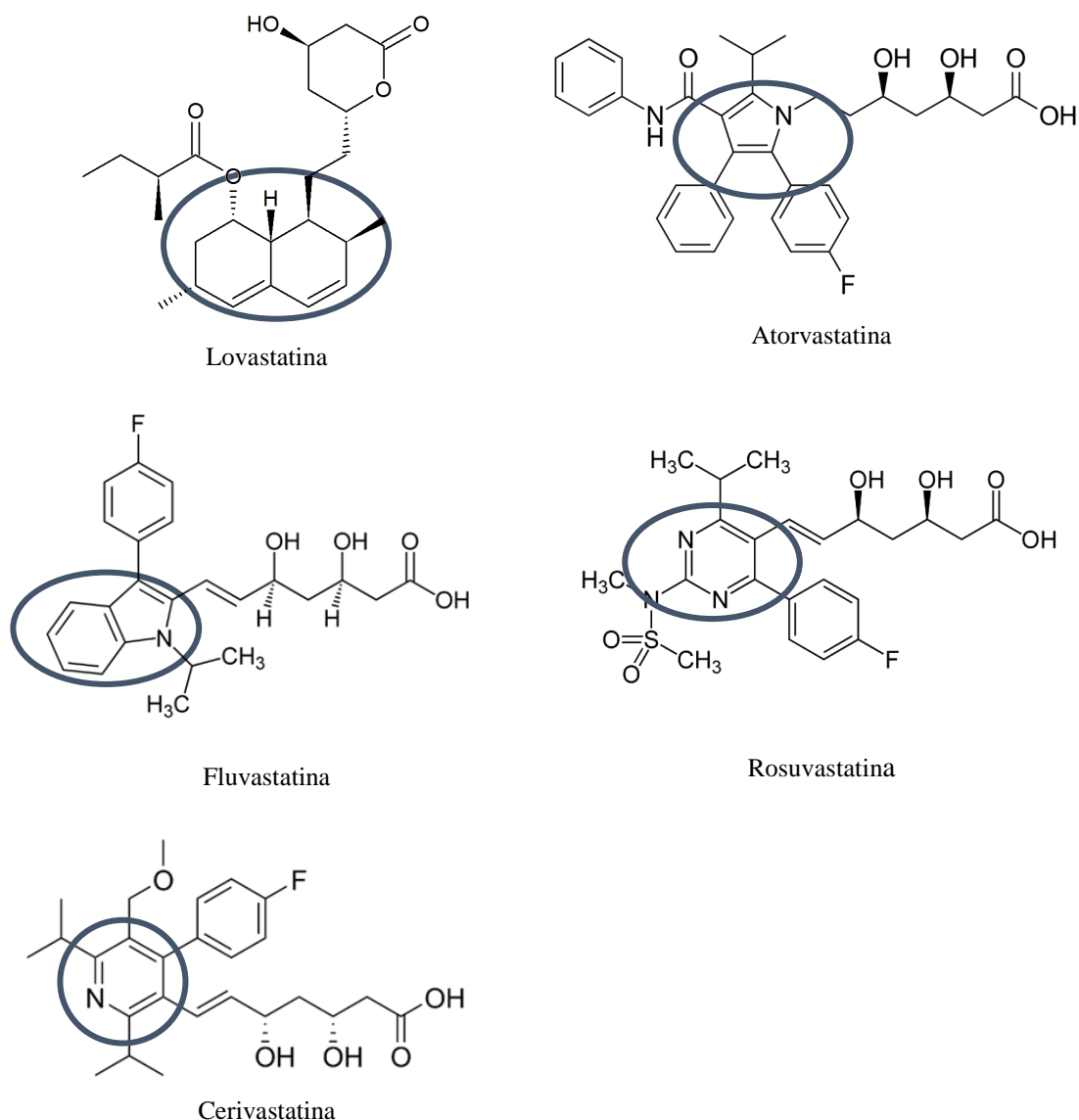
**Figura 7.5-**Estatina com anel pirrolico <sup>22</sup>

Verificou-se que a substituição de compostos nas posições número dois e três não apresentava potência suficiente. Após tentativas de substituição de grupos ia-se conseguindo alcançar a potência da lovastatina. No entanto, ésteres como fármacos, frequentemente não apresentam biodisponibilidade, uma vez que a enzima esterase pode hidrolisar os ésteres aos seus correspondentes ácidos carboxílicos. Alternativamente, para o grupo éster, é frequente o uso de bioisosteres como o grupo amida. E como tal, no composto pirrol verifica-se que ao substituir o grupo éster benzílico pelo grupo fenil amida, o mesmo é quase equipotente à lovastatina. Com esta substituição o composto foi designado de CI-971. No entanto, o composto CI-971 era um composto racémico, o qual apresentava proporções iguais de dois enantiómeros. Quando separados os enantiómeros resultavam em compostos com rotações diferentes, um rotação positiva e uma rotação negativa. O enantiómero com rotação positiva apresentava uma  $IC_{50}$  de 7nM em vitro, foi denominado de CI-981. Que mais tarde se tornou a atorvastatina cálcica.<sup>22</sup>

### **7.1-Evolução das estruturas das estatinas com o aparecimento das estatinas de 1º e 2º geração**

As estatinas podem apresentar anéis com diferentes estruturas tais como, pode ser um anel de naftaleno parcialmente reduzido se for o caso de ser uma lovastatina, sinvastatina ou pravastatina; ser um pirrol, no caso da atorvastatina; um indol se for uma fluvastatina; uma pirimidina se for a rosuvastatina e uma piridina, no caso da cerivastatina (Figura 7.1.1).<sup>27</sup>

Um fator a ter em conta na estrutura das estatinas são os substituintes nos anéis, uma vez que irão conferir solubilidade às mesmas.<sup>27</sup>

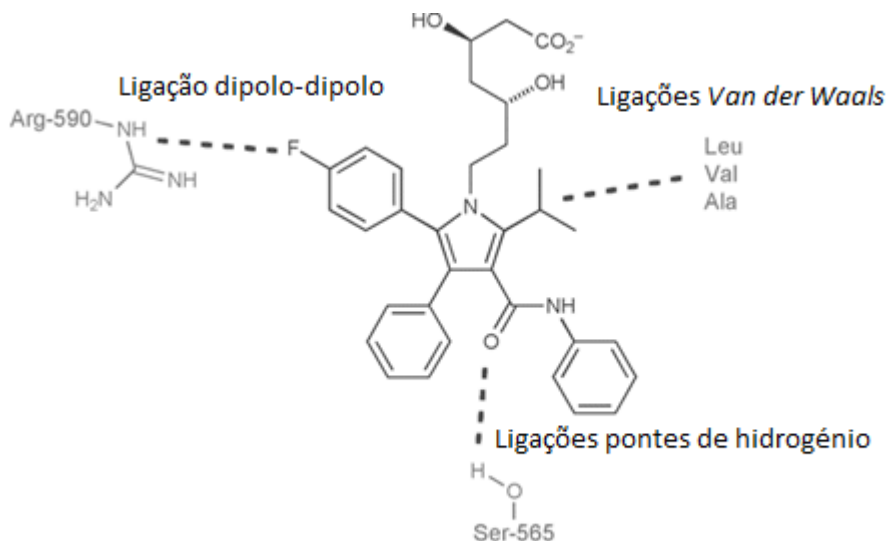


**Figura 7.1.1-**Estruturas das estatinas com os diferentes anéis <sup>20</sup>

Com base na capacidade de interagir e inibir com a enzima HMG-CoA redutase e nas propriedades lipofílicas, reside as diferenças funcionais das estatinas de primeira e de segunda geração. Observa-se nas estruturas da atorvastatina e da rosuvastatina que estas possuem interações adicionais como as ligações de hidrogénio, são as estatinas de segunda geração que formam mais interações com a enzima HMG-CoA redutase.<sup>27</sup>

As estatinas de segunda geração (fluvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, atorvastatina e pitavastatina) apresentam ligações químicas adicionais que inclui a ligação química de *van der Waals* com a cadeia lateral hidrofóbica dos aminoácidos da enzima HMG-CoA redutase tais como a leucina, valina e alanina. Uma interação importante a destacar nas

estatinas de segunda geração, envolve o grupo fluorofenil com o resíduo de arginina na região de ligação. Inicialmente existe uma interação polar entre o resíduo de arginina e o substituinte fluoro e de seguida, o grupo guanidínio planar do resíduo de arginina é empilhado sobre o anel fenil permitindo que outro tipo de interações se desenvolvam (Figura 7.1.2).<sup>27</sup>



**Figura 7.1.2-**Interação da porção hidrofóbica da atorvastatina com HMG-CoA <sup>27</sup>

A lovastatina e a sinvastatina são lactonas e pró-fármacos que são ativados por uma reação de hidrólise, aos seus respetivos  $\beta$ -hidroxiácidos. A nível da estrutura química da lovastatina para ocorrer a inibição da enzima HMG-CoA redutase, o anel da lactona deve ser hidrolisado. A pravastatina pelo contrário é administrada como um sal de sódico dos  $\beta$ -hidroxiácidos. Esta é o fármaco mais rápido a atingir as concentrações máximas (cerca de uma hora). No entanto, a forma aberta do anel da lactona contribui para um carácter mais hidrofílico, o que resulta numa menor penetração a nível do sistema nervoso central. Como tal, explica os menores efeitos colaterais da pravastatina. A fluvastatina apresenta algumas semelhanças com a pravastatina. Possui uma cadeia lateral do ácido heptanóico que é sobreponível ao anel da lactona encontrado na lovastatina e na sinvastatina. A cadeia lateral é então reconhecida pela enzima HMG-CoA redutase.<sup>19</sup>

A atorvastatina e a rosuvastatina conseguem formar interações adicionais de ligações de hidrogénio com a enzima HMG-CoA redutase, o que não ocorre com outras estatinas. Quimicamente, envolve um resíduo de serina o qual age como doador da ligação de

hidrogénio ao átomo de oxigénio do grupo carbonilo da atorvastatina ou com o oxigénio da sulfona da rosuvastatina.<sup>20</sup>

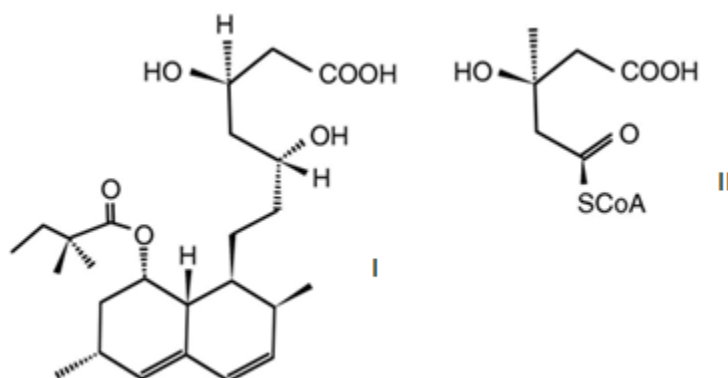
Entre todas as estatinas, a rosuvastatina é a única que apresenta uma ligação extra entre o grupo sulfona do fármaco com o aminoácido arginina 568, resultando na estatina mais fortemente ligada.<sup>20</sup>

A atorvastatina também possui uma cadeia lateral do ácido heptanóico, o qual é imprescindível para a inibição pela enzima HMG-CoA redutase. A cadeia lateral é menos lipofílica do que a lactona, e um maior número de substituição lipofílica faz com que apresente um maior nível de penetração do sistema nervoso central quando comparado com a pravastatina.<sup>19</sup>

## 7.2-Comparação das estatinas com o substrato endógeno do alvo terapêutico

Akira nos seus estudos rapidamente constatou nas semelhanças estruturais entre a compactina e o substrato da enzima HMG-CoA redutase. E como tal, a compactina foi considerada um potente inibidor da HMG-CoA redutase, uma vez que apresentava 10.000 maior afinidade para a enzima do que para o seu substrato natural.<sup>16</sup>

Com o desenvolvimento da classe das estatinas ao longo do tempo evidenciou-se de igual modo uma semelhança estrutural, como por exemplo da lovastatina com o substrato HMG-CoA, da enzima HMG-CoA redutase tal como ilustra a figura 7.2.1.<sup>20</sup>



**Figura 7.2.1-** Comparação estrutural da lovastatina (I) e do substrato HMG-CoA (II)<sup>20</sup>

### 7.3-A rosuvastatina e a sua interação com o alvo terapêutico HMG-CoA redutase

Como já referido, as estatinas competem com sucesso com o substrato da HMG-CoA, de modo a aceder ao seu sítio ativo. O que acontece então é que o segmento da HMG-CoA das estatinas apresenta a capacidade de mimetizar a estrutura química e de se ligar de forma semelhante à HMG-CoA redutase.<sup>15</sup>

As estatinas ativas apresentam um grupo funcional de um ácido livre que é capaz de mimetizar o grupo COOH livre da molécula HMG-CoA. Este composto existe na forma de anião a um pH de 7,4. É um factor crítico para a capacidade de competir pelo sítio ativo da enzima HMG-CoA redutase, por ancoragem através de uma ligação electrostática ao aminoácido catiónico da lisina735.<sup>28</sup>

A restante estrutura da estatina liga-se a resíduos de carácter hidrofóbico e polar numa bolsa recetora flexível (Figura 7.3.1).<sup>15</sup>

Apesar de não estar representado na figura 7.3.1, as estatinas devem ser aniónicas de modo a se “ancorar” ao aminoácido lisina375 da HMG-CoA redutase e o segmento do ácido dihidroxiheptanóico é fundamental.<sup>15</sup>

Os grupos hidroxilos nos carbonos quirais número três e cinco apresentam importantes interações na HMG-CoA redutase e devem ter uma configuração adequada. Nomeadamente o carbono número três requer uma configuração em R.<sup>15</sup>

Estatinas com grupos polares funcionais posicionados de modo a ligarem-se aos aminoácidos arginina na posição 568 e ao aminoácido serina na posição 565 evidenciam um aumento significativo na afinidade e na potência. Como é o caso da rosuvastatina e da atorvastatina. Contrariamente, estatinas com grupos funcionais polares forçados a interagir com resíduos lipofílicos da HMG-CoA redutase demonstram uma menor afinidade e potência.<sup>15</sup>

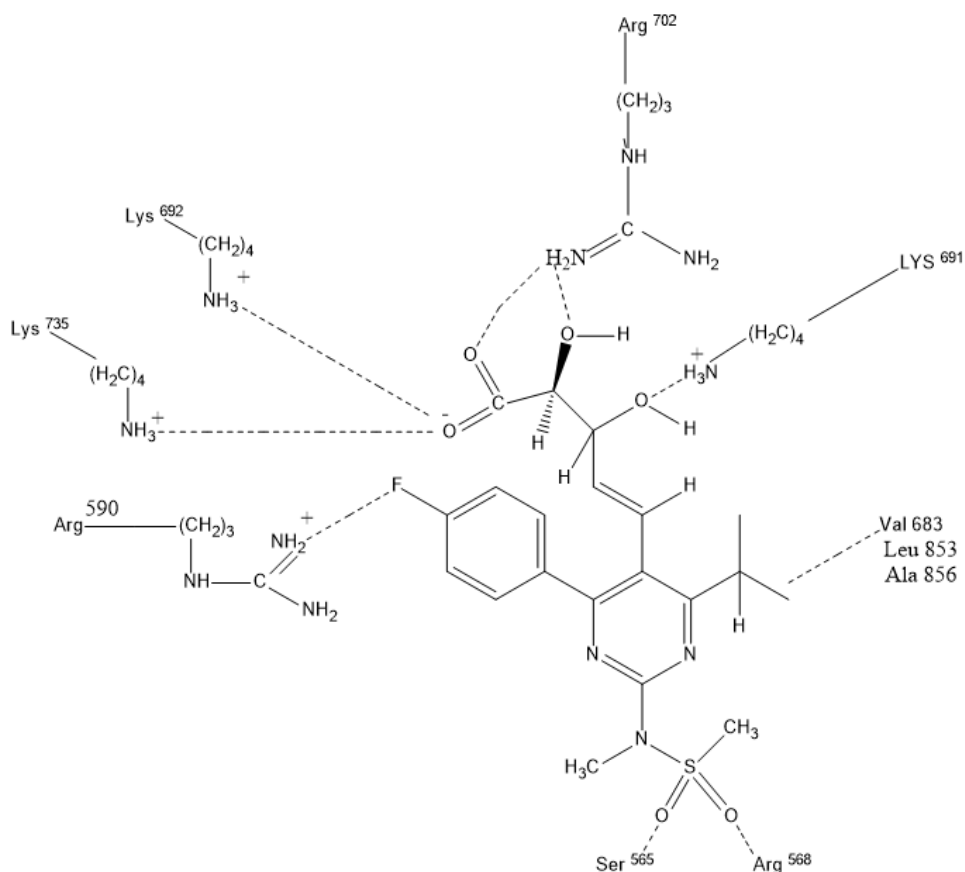
Através da figura 7.3.1 pode-se observar a ligação do ácido dihidroxiheptanóico das estatinas à enzima HMG-CoA redutase imitando então o substrato endógeno da HMG-CoA. Estão envolvidas diversas interações, tais como: ligações electrostáticas, ião-dipolo e ligações de hidrogénio.<sup>28</sup>

O átomo de oxigénio do carboxilato aniónico C1 ancora-se ao aminoácido de lisina735 por meio de uma ligação de iónica. O resíduo de lisina692 liga-se ao segundo oxigénio carbonilo do grupo carboxilato numa ligação de ião-dipolo. O resíduo de apartato690 aniónico interage numa ligação de ião-dipolo com o hidrogénio do grupo C3 do OH. A

lisina691, o glutamato559 e aspartato767 interagem numa rede de coordenação iónica e o átomo de hidrogénio com o grupo C5-OH.<sup>28</sup>

As estatinas aproveitam a flexibilidade do recetor HMG-CoA redutase, para acomodar os seus grandes sistemas de anéis lipofílicos e os seus grupos substituintes. Esses grupos mais volumosos distorcem a cavidade do local ativo para formar uma cavidade mais superficial e hidrofóbica que se liga firmemente a esses grupos.<sup>28</sup>

As interações adicionais resultantes dos anéis volumosos e dos substituintes lipofílicos fornecem às estatinas uma afinidade maior para a enzima HMG-CoA redutase com a capacidade de ligação à enzima de  $10^3$  a  $10^4$  superior à do substrato endógeno da HMG-CoA. O que leva as estatinas a apresentarem uma elevada eficácia, uma vez que a HMG-CoA apresenta muita dificuldade em competir pelo acesso ao local de ligação habitual.<sup>28</sup>



**Figura 7.3.1-**Interação entre rosvastatina e HMG-CoA redutase <sup>15</sup>

## 8-Farmacocinética das estatinas

A maioria da produção do colesterol endógeno ocorre no fígado e como tal, todas as estatinas apresentam uma propriedade importante de serem hepatoselectivas em relação à inibição da enzima HMG-CoA redutase. O efeito de hepatoseletividade relaciona-se com a solubilidade da estatina. Para um eficiente efeito de primeira passagem, as estatinas lipofílicas têm como mecanismo o de difusão passiva através das membranas celulares dos hepatócitos enquanto as estatinas hidrofílicas a sua absorção é mediada pelos transportadores.<sup>15, 29</sup>

Existe um sistema de transporte que desenvolve a sua integração com o tecido hepático para permitir ocorrer o fenómeno de metabolização assim como da formação de metabolitos ativos até à sua eliminação pela bÍlis. O sistema de transporte em questão designa-se como polipeptÍdeos transportadores de aniões orgânicos (OATPs) que se caracterizam por serem uma família de transportadores que apresentam expressão em diferentes órgãos. No fÍgado, o OATP-C constitui um transportador específico, que executa a condução de várias substâncias tais como, ácidos biliares, péptidos, hormonas e estatinas (pravastatina, rosuvastatina e cerivastatina). Como tal, pode levar à redução da efetividade das estatinas se qualquer interação farmacológica reduza a disponibilidade do OATP-C ou a existência de polimorfismos genéticos que diminuam a sua expressão.<sup>30</sup> Em relação à afinidade para o OATPs, as estatinas que são pró-fármacos (a lovastatina e a sinvastatina) são ionizadas e não apresentam afinidade para o transportador.<sup>15</sup>

As estatinas aniónicas ao pH intestinal podem ser ativamente transportadas pela membrana gastrointestinal pelo OATP2B1. As estatinas de carácter hidrofílico podem ser ativamente transportadas através da membrana hepática pelo OATP1B1. A atorvastatina, fluvastatina e a rosuvastatina apresentam uma alta afinidade para a célula muscular OATP2B1. A pitavastatina e a pravastatina ligam-se ao OATP2B1 no intestino a pH 6 mas não se ligam no músculo (pH 7,4).<sup>15</sup>

Também existe outro sistema transportador denominado de Glicoproteína-P que pode ter influência na eliminação das estatinas.<sup>30</sup>

Por exemplo, variações genéticas que reduzam a expressão do transportador anião orgânico (SLCO1B) apresentam um risco da sinvastatina induzir miopatia.<sup>31</sup>

A existência de polimorfismos nos transportadores pode então condicionar dificuldades na absorção, metabolização e eliminação.<sup>30</sup>

Na tabela 8 encontra-se enunciado a afinidade das estatinas para os transportadores.

**Tabela 8-**Afinidades das estatinas para os transportadores <sup>15</sup>

<b>Afinidades das estatinas para os transportadores</b>	
<b>Transportadores</b>	<b>Estatinas</b>
OATP-C	Pravastatina, rosuvastatina e cerivastatina
OATP2B1	A pitavastatina e a pravastatina ligam-se ao OATP2B1 no intestino a pH 6 mas não se ligam no músculo pH 7,4 Atorvastatina, fluvastatina e rosuvastatina (músculo)
OATP1B1	Estatinas hidrofílicas (pravastatina e rosuvastatina)

### 8.1-Absorção

Todas as estatinas são rapidamente absorvidas e atingem as concentrações máximas plasmáticas dentro de 4h.<sup>20' 32</sup>

A absorção das estatinas varia entre os 40 a 75%, no entanto destaca-se que a fluvastatina apresenta uma absorção quase completa. A taxa de absorção da atorvastatina é afetada pelo período do dia que se administrou. Na absorção das estatinas, a ingestão de alimentos apresenta um efeito variável. A lovastatina é mais absorvida efetivamente quando ingerida com alimentos, enquanto a biodisponibilidade é reduzida a respeito da atorvastatina, fluvastatina e pravastatina. Nenhum efeito é relatado para a sinvastatina, rosuvastatina e cerivastatina.<sup>29' 32</sup> A pitavastatina, sendo a mais recente, também a sua absorção fica diminuída com a ingestão de alimentos.<sup>10</sup>

Constata-se que é no período da noite onde ocorre a maior síntese de colesterol e como tal, as estatinas devem ser tomadas preferencialmente à noite. Com exceção da lovastatina, sinvastatina, cerivastatina, fluvastatina e pravastatina.<sup>10</sup>

As estatinas são absorvidas a nível do intestino (chegam pela veia porta até ao fígado onde são metabolizadas) o seu local primário de ação e posteriormente sofrem uma metabolização pré-sistémica.<sup>6</sup>

A atorvastatina apresenta uma elevada solubilidade e permeabilidade. Como consequência apresenta uma absorção intestinal completa. No entanto, como é sujeita ao efeito da primeira passagem por oxidação e glucoronidação no fígado e na parede do intestino, após a administração oral a biodisponibilidade é de 14%.<sup>22</sup>

No geral, as estatinas possuem uma baixa biodisponibilidade sistémica, o que indica um extensivo efeito de primeira passagem. É reportado que a biodisponibilidade sistémica é de 60% para a cerivastatina e de 80% para a pitavastatina.<sup>29</sup>

Na tabela 8.1.1, está descrito a disponibilidade das estatinas com a toma de alimentos e na tabla 8.1.2, a recomendação do período de toma das estatinas.

**Tabela 8.1.1-**Disponibilidade das estatinas com a ingestão de alimentos <sup>10' 29' 30' 32</sup>

<b>Disponibilidade da estatina com a ingestão de alimentos</b>	
Atorvastatina	Diminui
Lovastatina	Aumenta
Sinvastatina	Não afeta
Cerivastatina	Não afeta
Fluvastatina	Diminui
Rosuvastatina	Não afeta
Pravastatina	Diminui
Pitavastatina	Diminui

**Tabela 8.1.2-**Recomendações da toma das estatinas <sup>10</sup>

<b>Recomendações da toma das estatinas</b>	
Período da noite	Atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina
Independente do período da toma	Lovastatina, sinvastatina, cerivastatina, fluvastatina e pravastatina

## 8.2-Distribuição

No que se refere à ligação com as proteínas plasmáticas, principalmente com a albumina, todas as estatinas são ligadas extensivamente à exceção da pravastatina, o que implica que o fármaco farmacologicamente ativo está em percentagem muito baixa na circulação sistémica.<sup>29, 32</sup>

O carácter hidrofílico do fármaco faz com que os níveis de pravastatina, que não está ligada às proteínas, sejam altos (dez vezes maior quando comparado com outra estatina) a distribuição da pravastatina é então impedida pela hidroflicidade.<sup>29, 32</sup>

Contudo, apesar do carácter lipofílico resultar num eficiente efeito de primeira passagem, este carácter contribui também para uma passagem imediata através de membranas celulares não hepáticas. O que leva a que as estatinas hidrofílicas apresentem maior hepatoseletividade.<sup>29</sup>

A pravastatina e a rosuvastatina são consideradas as estatinas mais hepatoselectivas. Estas estatinas hidrofílicas entram nos hepatócitos quase exclusivamente por OATP1B1. Não conseguem sair do hepatócito por difusão passiva e são “encurraladas” no seu local de ação. É reportado que a fluvastatina é também altamente hepatoselectiva.<sup>15</sup>

Contrariamente as propriedades farmacocinéticas da rosuvastatina não sofrem alterações, não são afetadas, mas para a rosuvastatina e para a pravastatina, quando a administração é feita no período da manhã ou de tarde a diminuição dos níveis lipídicos evidencia semelhanças. O que pode ser comprovado pelos longos tempos de semividas destas estatinas. Em oposição às restantes estatinas que são preferencialmente administradas no período da noite, onde a taxa endógena da síntese de colesterol é maior e que apresentam menores semividas, de 3h ou menos.<sup>29</sup>

O tempo de meia vida no plasma é cerca de 1 a 3h para todas as estatinas, com exceção da atorvastatina que é cerca de 14h (em doses individuais), da pitavastatina 12h e da rosuvastatina 19h.<sup>10, 32</sup>

As estatinas que são principalmente lipofílicas são mais suscetíveis de atravessar a barreira hematoencefálica por difusão passiva e em teoria poderão ser mais eficientes no tratamento ou prevenção da demência do que as estatinas hidrofílicas. Uma exceção pode ser a pravastatina, que possui permeabilidade mínima e, em geral, não é detetável no líquido cefalorraquidiano<sup>33</sup>. Outras estatinas, como a lovastatina e a sinvastatina, são compostos relativamente lipofílicos e como tal atravessam a barreira hematoencefálica e deste modo podem ser eficazes na prevenção e no tratamento da aterosclerose cerebral.<sup>34</sup>

Por outro lado, a pravastatina e a rosuvastatina são altamente hidrofílicas e dificilmente atravessam a barreira hematoencefálica.<sup>35</sup>

Relatos de casos e ensaios clínicos sugeriram que as estatinas podem prejudicar a função cognitiva, o que pode ser motivo de preocupação em indivíduos idosos. No entanto dados contrários também têm sido fornecidos e como tal, é um tema de avaliação contínua.<sup>33</sup>

Em suma, as estatinas que apresentam permeabilidade à barreira hematoencefálica são a lovastatina e a sinvastatina contrariamente à fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina. A permeabilidade da atorvastatina e da pitavastatina é incerta.<sup>36</sup>

Na tabela 8.2 encontra-se descrito a solubilidade das estatinas.

**Tabela 8.2-** Solubilidade das estatinas <sup>29' 30' 32</sup>

<b>Solubilidade das estatinas</b>	
<b>Carácter hidrofílico</b>	<b>Carácter lipofílico</b>
Pravastatina e rosuvastatina	Atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, sinvastatina e pitavastatina

### **8.3-Metabolismo**

A metabolização é considerada um mecanismo de destoxificação onde as moléculas são modificadas quimicamente, de modo a tornarem-se mais polares e serem mais facilmente eliminadas do organismo, tornando os fármacos farmacologicamente inativos. Contudo existem fármacos onde é necessário ocorrer a metabolização para se tornarem farmacologicamente ativos, são denominados pró-fármacos.<sup>22</sup>

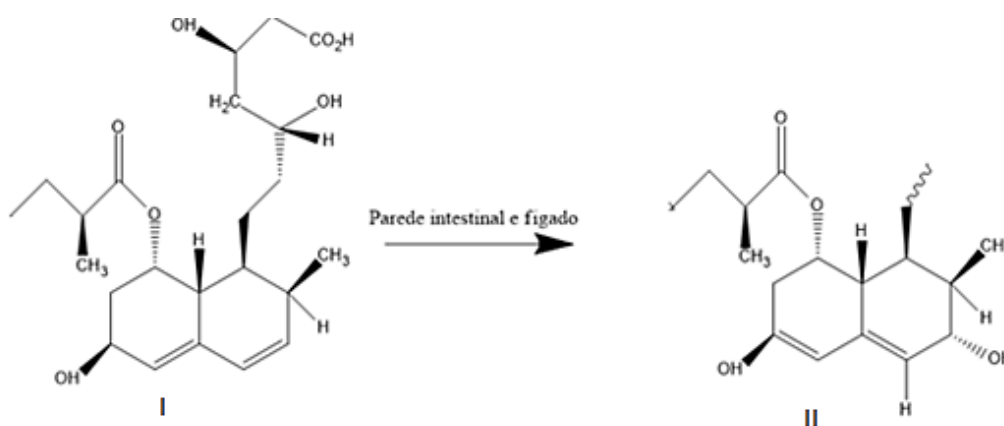
Todas as estatinas apresentam um elevado efeito de primeira passagem pelo fígado.<sup>10</sup>

O potencial de interações farmacológicas com fármacos que apresentam o mesmo local de metabolização microsomal hepático é um dos aspetos mais reportados.<sup>30</sup>

Quase todas as estatinas são metabolizadas pelo citocromo P450 e pelas enzimas CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e CYP1A2 presentes no fígado e no intestino.<sup>32</sup>

Apenas com exceção da pravastatina, os ácidos saturados dihidroxiheptanóico das estatinas são metabolizados pelo CYP3A4. Os ácidos insaturados dihidroxiheptanóico das estatinas são metabolizados pelo CYP2C9.<sup>15</sup>

A pravastatina não é metabolizada de forma clinicamente significativa pelo CYP e como tal, a possibilidade de interações medicamentosas com a enzima CY2C9 é diminuta.<sup>32</sup>



**Figura 8.3.1-**Metabolização da pravastatina <sup>15</sup>  
 Onde ~ significa a quebra da molécula

Esta estatina é oxidada/decomposta na parede do intestino e no fígado a um metabolito maioritário mas que é menos ativo (II) (Figura 8.3.1).<sup>15</sup>

A sinvastatina apresenta um efeito de primeira passagem extenso, menos de 5% da dose atinge a circulação sistêmica como metabolito ativo. É metabolizado maioritariamente pelo CYP3A4 e apresenta um alto grau de ligação às proteínas plasmáticas, cerca de 95%.<sup>31</sup>

A sinvastatina e a lovastatina são dependentes da metabolização do CYP3A4. Uma proporção da atividade inibitória da atorvastatina, sinvastatina e lovastatina com a enzima HMG-CoA redutase é devido aos seus metabolitos ativos.<sup>29</sup>

Apesar de alguns fármacos apresentarem uma metabolização microsossomal diferente podem ocorrer casos de interações farmacológicas, como por exemplo o fármaco digoxina pode influenciar no transportador responsável pela excreção biliar da estatina.<sup>30</sup>

A fluvastatina é maioritariamente metabolizada pela isoenzima CYP2C9, CYP3A4 e CYP2C8.<sup>32</sup>

A cerivastatina e a atorvastatina são metabolizadas em parte pelo CYP3A4, mas se por algum motivo, este se encontra inibido por outros processos metabólicos, como a diminuição da taxa de degradação, estas estatinas podem ser eliminadas.<sup>32</sup> A cerivastatina é sujeita a duas vias metabólicas, mediadas pelo CYP2C8 e CYP3A4. E como tal, acarreta um maior risco de interação fármaco-fármaco.<sup>22</sup>

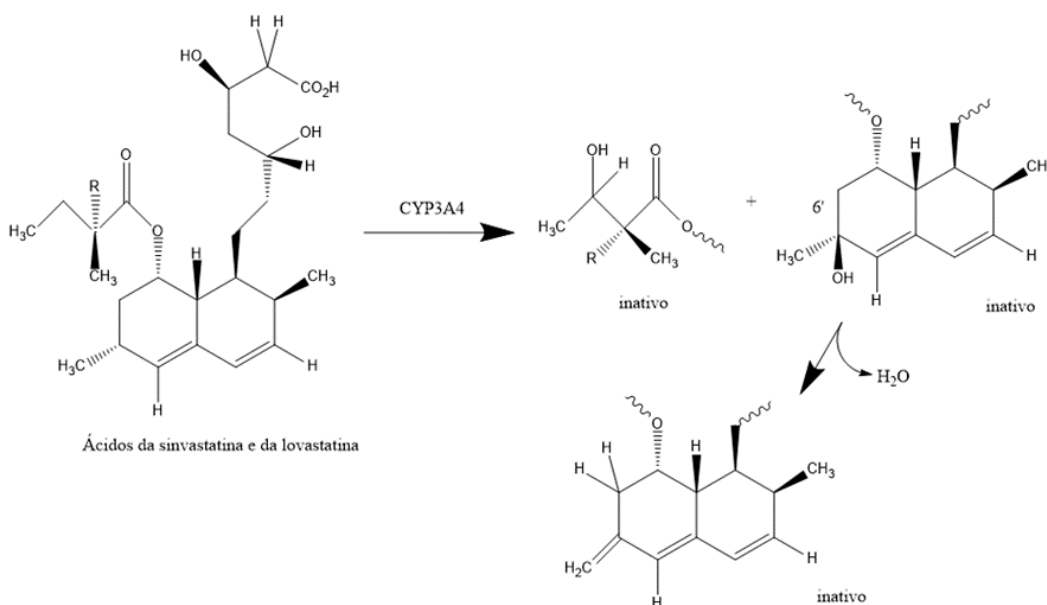
A pitavastatina sofre uma metabolização mínima pelas enzimas CYP2C9 e CYP2C8. A mesma expõe uma biodisponibilidade de 80% da dose administrada. Apresenta baixos

riscos de interação uma vez que apresenta baixa afinidade pelo CYP3A4 e como tal pode diminuir níveis de toxicidade.<sup>23</sup>

Fármacos lipofílicos (fluvastatina, pitavastatina, atorvastatina, lovastatina e sinvastatina) são mais suscetíveis a um metabolismo oxidativo pelo sistema CYP450.<sup>29</sup>

No caso da sinvastatina e da lovastatina que são pró-fármacos (lactonas inativas), são metabolizadas no fígado tornando-se ativas (em derivados  $\beta$ -hidroxilados ativos).<sup>6, 30</sup>

Em suma, a enzima CYP3A4 catalisa a hidroxilação aromática da atorvastatina e catalisa a inativação da hidroxilação alicíclica e a hidroxilação  $\omega$ -1 dos ácidos da lovastatina e da sinvastatina (Figura 8.3.2).<sup>15</sup>



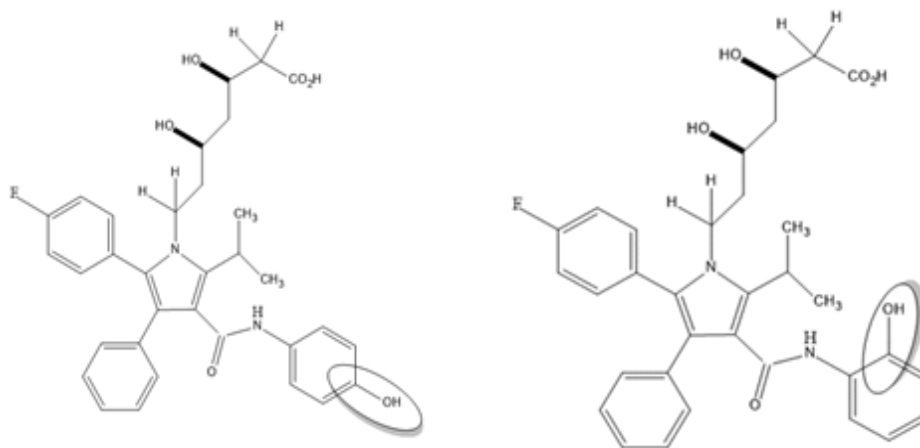
**Figura 8.3.2-**Metabolismo das estatinas via CYP3A4 <sup>15</sup>  
Onde ~ significa a quebra da molécula

A enzima CYP2C9 catalisa a *N*-demetilação da rosuvastatina, catalisa a hidroxilação aromática e a *N*-desalquilação da fluvastatina e catalisa a inativação da hidroxilação aromática da pitavastatina.<sup>15</sup>

Duas estatinas, nomeadamente a lovastatina e a sinvastatina são administradas como pró-fármacos (lactonas) e são enzimaticamente hidrolisadas (de modo a originar o anião carboxilato) à sua forma ativa ( $\beta$ -hidroxiácidos) ao contrário da maioria das restantes

estatinas que são administradas na sua forma ativa correspondente à forma  $\beta$ -hidroxiácida.<sup>15' 29' 32</sup>

A atorvastatina é então metabolizada em dois metabolitos hidroxilados aromáticos (Figura 8.3.3). Estes dois metabolitos são eliminados por secreção biliar.<sup>22</sup>



**Figura 8.3.3-** Metabolitos ativos da atorvastatina<sup>21</sup>

O tempo de eliminação da atorvastatina é aproximadamente de 7h. E a via de eliminação renal, apresenta-se de menor importância (menos de 1%).<sup>22</sup>

A pravastatina não é metabolizada de forma clinicamente significativa pelo CYP, mas sim por outras vias, onde se inclui a sulfonação.<sup>10</sup> E a pitavastatina é minimamente metabolizada no fígado e, primariamente metabolizada pelas enzimas CYP2C9 e CYP2C8.<sup>23</sup>

Na tabela 8.3, estão referidas as diferentes vias de metabolização das estatinas.

**Tabela 8.3-**Vias de metabolização das estatinas <sup>29' 30' 32</sup>

Vias de metabolização	
CYP3A4	Atorvastatina, lovastatina e sinvastatina
CYP3A4 e CYP2C8	Cerivastatina
CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C9	Fluvastatina
CYP2C9 e CYP2C19	Rosuvastatina
-	Pravastatina
CYP2C9 e CYP2C8	Pitavastatina

#### 8.4-Eliminação

A via predominante de eliminação para a maioria das estatinas é através da biliar após a metabolização hepática, e entre 5 a 20% são excretados pela urina.<sup>10' 29' 32</sup>

A quantidade de estatinas que são excretadas pela urina é mínima, com exceção da pravastatina que ronda os 20% e da cerivastatina que é 30%.<sup>32' 37</sup>

A pravastatina pode ser eliminada tanto pelo rim como pelo fígado, na forma de fármaco inalterado assim como a rosuvastatina, contudo, as suas propriedades farmacocinéticas não são alteradas em doentes com função renal comprometida leve a moderada.<sup>29' 32</sup>

Apesar de não haverem dados suficientes sobre a eliminação da pitavastatina, visto esta ser a estatina mais recente, segundo um estudo de 2013, após a administração de uma dose única de 32mg de pitavastatina marcada com <sup>14</sup>C, uma média de 15% da radioatividade foi excretada via renal e 79% da dose foi excretada via biliar e como tal, a excreção biliar parece ser a principal via de eliminação da pitavastatina.<sup>38</sup>

Na tabela 8.4, encontram-se expressas as vias de eliminação das estatinas.

**Tabela 8.4**-Vias de eliminação das estatinas <sup>29' 30' 32' 38</sup>

Vias de eliminação		
	Renal	Biliar
Atorvastatina	2%	70%
Cerivastatina	30%	70%
Fluvastatina	6%	90%
Lovastatina	10%	83%
Pravastatina	20%	71%
Sinvastatina	13%	58%
Rosuvastatina	10%	90%
Pitavastatina	Maioritariamente via biliar	

### 8.5-Toxicidade

Com uma terapêutica instituída com estatinas, podem ocorrer alterações na atividade da aminotransferase sérica, podendo atingir um valor até três vezes o normal, se os doentes tiverem historial de abuso de álcool. Os mesmos podem apresentar astenias, anorexia e uma redução exponencial dos níveis de LDL. Em relação aos níveis plasmáticos de glicose em jejum, quando decorre ao mesmo tempo com o tratamento de estatina, é necessário ter atenção, uma vez que os mesmos tendem a aumentar entre 5 a 7mg/dL.<sup>10</sup> Sendo constatado através de estudos de longa duração, que ocorre um aumento da incidência de diabetes tipo 2 em doentes que foram tratados com estatinas. Em doentes que pratiquem uma atividade física intensa, com o uso de estatinas, constata-se um ligeiro aumento da atividade da creatina cinase (CK). E polimorfismos dos transportadores OATP1B1 encontram-se associados à miopatia e à rabdomiólise.<sup>10</sup>

Estatinas que sejam metabolizadas por esta via metabólica CYP450 são mais suscetíveis a produzirem toxicidade muscular devido ao risco de interações com os fármacos que inibam o CYP3A4. Estas interações poderão levar a um aumento plasmático dos níveis das estatinas e como tal, um aumento do risco de efeitos tóxicos.<sup>29</sup> No que diz respeito à interação de fibratos com estatinas, reporta-se que o gemfibrozil aumenta a concentração

da forma ativa da sinvastatina e da lovastatina. Reporta-se ainda que o gemfibrozil altera a farmacocinética das estatinas pelo mecanismo de glucoronidação e contrariamente ao esperado, com pouca relação pela inibição do CYP3A4.<sup>30</sup>

Pode ainda haver um aumento por exemplo nas concentrações plasmáticas da pravastatina na presença do fármaco ciclosporina A, uma vez que influencia pela diminuição da *clearance* biliar ou no sistema da glicoproteína P.<sup>30</sup>

Em suma, é necessário ter conhecimento dos substratos que apresentam a mesma via de metabolização mas também a capacidade que esses substratos apresentam de induzirem ou inibirem a referida via de metabolização enzimática.<sup>30</sup>

Por exemplo, no caso da lovastatina, atorvastatina e sinvastatina que apresentam a mesma via de metabolização, alguns fármacos podem atuar como indutores do CYP3A4 tais como omeprazol, fenobarbital, dexametasona e outros. E fármacos que podem funcionar como inibidores, como o cetoconazol, eritromicina, verapamil, midazolam e outros.<sup>30</sup>

## **9-Custo-efetividade, eficácia e segurança das estatinas**

### **9.1-Custo-efetividade das estatinas**

Ao comparar as estatinas disponíveis no mercado, de modo a relacionar custo-efetividade esta razão pode ser reduzida, diminuindo o custo ou aumentando a eficácia da terapia.<sup>39</sup> A eficácia pode ser expressa em termos da capacidade da redução percentual do LDL e aumentar esta capacidade irá reduzir a razão custo-eficácia e como tal, quando é necessário um maior decréscimo dos níveis plasmáticos de LDL, as estatinas com a maior eficácia têm os rácios de custo-eficácia mais baixos (mais favoráveis). No caso de alguns doentes de baixo risco, onde a redução é apenas limitada, o fator a ter mais em conta, é o preço do medicamento. No entanto, a efetividade da estatina também se pode relacionar com o número de doentes que atingem o objetivo terapêutico do LDL.<sup>39</sup>

Como tal, com base na avaliação do doente que se avalia a relação do custo-efetividade ou seja, em doentes que já tenham uma DCV ou risco de virem a sofrer de DCV primeiro deve-se tratar estes e usar as estatinas de maior eficácia comprovada tal como para doentes de baixo risco mas que apresentem altos níveis de LDL plasmáticos. No entanto, para doentes em que não é necessário um decréscimo maior de LDL ou em doentes que apresentem baixo risco, deve-se usar uma estatina menos dispendiosa.<sup>39</sup>

O custo da sinvastatina caiu drasticamente após a expiração da patente, embora o número de doentes tratados tenha continuado a crescer. Atualmente, o uso da sinvastatina está próximo da neutralidade de custos, levando em conta a redução direta e indireta de custos devido à redução da morbidade.<sup>40</sup>

No âmbito do estudo de 2013, em doentes com doença renal crónica, as estatinas reduzem o risco de DCV absoluto. No entanto, o aumento do risco de rabdomiólise, e os riscos associados com a doença renal crónica progressiva compensam esses ganhos. Parece haver um custo-benefício para estatinas genéricas para a prevenção primária de DCV em doentes que apresentem doença renal crónica leve/moderada e doentes que apresentem hipertensão. As estatinas são apenas custo-efetivas em populações com menor risco cardiovascular, se tiverem baixo risco de efeitos colaterais raros.<sup>41</sup>

## 9.2-Eficácia

No XXIII Congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia, decorrido no ano de 2001, realizou-se um estudo comparativo de 52 semanas entre a pravastatina e a sinvastatina, de modo a avaliar a eficácia e segurança da rosuvastatina. A rosuvastatina nas doses de 5 e 10mg/dia apresentava reduções significativas na concentração plasmática dos níveis de LDL que eram superiores às da pravastatina a 20mg e superiores à sinvastatina 20mg.<sup>42</sup> A rosuvastatina alterava também com níveis superiores outras variáveis lipídicas quando comparada com a pravastatina ou a sinvastatina. Os doentes que foram tratados com rosuvastatina alcançaram os objetivos terapêuticos do LDL.<sup>42</sup>

De acordo com um estudo de coorte entre os anos de 2006 a 2007, onde apresentava o objetivo de analisar a eficácia das estatinas numa população geral que exibia diferentes níveis de risco de DAC. Dos 617,850 indivíduos (com idades entre 35-74 anos sem indicações de doença cardiovascular prévia) que foram incluídos, existiam 523,580 participantes com risco de sofrerem um evento cardiovascular no período de 10 anos que apresentavam um risco <5% (84.7%), 53,534 participantes com um risco de 5–7.4% (8.6%), 21,824 com um risco de 7.5–9.9% (3.5%), e 18,912 participantes com um risco de 10–19.9% (3.0%). O que se constatou foi que as estatinas apresentaram eficácia na redução dos eventos cardiovasculares em todas as faixas de grupos de risco que apresentavam um risco de sofrer um evento cardiovascular num período de 10 anos. Da mesma forma, a maioria dos doentes com o risco de 7,5 a 9,9% poderiam beneficiar do tratamento com estatina, embora o aumento do risco de diabetes, custos e preferência do paciente deva ser levado em consideração. O tratamento com estatina diminuiu a mortalidade em 27% naqueles com maior risco (categoria 10 – 19,9%).<sup>43</sup> No geral, o número de cinco anos necessário para tratar foi menor em níveis de riscos mais altos, variando de 470 no grupo com menor risco de doença coronária a 62 no grupo de maior risco.<sup>43</sup>

Num estudo de 2010, de acordo com o *American College of Cardiology* e o *American Heart Association* foram calculadas as reduções percentuais no LDL para uma dose respetiva de estatina. Com base nisto, as estatinas foram agrupadas em: estatinas de alta intensidade, de intensidade moderada e de baixa intensidade. As estatinas de alta intensidade, reduziram o LDL aproximadamente  $\geq 50\%$  e são elas, a atorvastatina com doses de 40-80 mg e rosuvastatina com doses de 20-40mg. As estatinas de intensidade moderada diminuem o LDL aproximadamente entre 30% a <50% e são a atorvastatina de

10-20mg, rosuvastatina de 5-10mg, sinvastatina de 20-40mg, pravastatina de 20-80mg, lovastatina de 40mg, fluvastatina de 40mg duas vezes ao dia e a pitavastatina 2-4mg. As estatinas de baixa intensidade demonstraram <30% redução do LDL e destacam-se sinvastatina 10 mg, pravastatina 10-20 mg, lovastatina 20 mg, fluvastatina 20-40 mg e a pitavastatina 1 mg.<sup>44</sup>

Diversos estudos também demonstraram mais-valias das associações fixas, além do efeito potenciador de eficácia da estatina aumentar em 21% com um inibidor intestinal do colesterol, as associações fixas (entre uma estatina e um inibidor da absorção intestinal de colesterol, nomeadamente a ezetimiba) melhoraram a adesão ao tratamento.<sup>45</sup>

Numa população chinesa, foi desenvolvido um estudo, de modo a avaliar o uso e a eficácia das estatinas na obtenção das metas de LDL e outros parâmetros lipídicos nos doentes chineses que tinham sido submetidos a uma intervenção coronária percutânea (ICP). Os resultados obtidos demonstraram que as estatinas mais prescritas foram a atorvastatina e a rosuvastatina, 20mg e 10mg respetivamente e comparou-se também a nível de eficácia. Com a rosuvastatina alcançou-se melhores resultados do alvo de LDL em comparação com ambas as doses de atorvastatina (20 e 40mg). Também se constatou uma maior alteração no parâmetro lipídico (níveis de LDL, TG e CT). Neste estudo retrospectivo tanto a rosuvastatina quanto a atorvastatina foram bem toleradas e evidenciam ser os fármacos adequados para o controle dos níveis lipídicos e prevenção do risco de DCV em doentes chineses com DAC que foram tratados com ICP.<sup>46</sup>

Num outro estudo, pretendeu-se analisar a eficácia e a segurança da rosuvastatina em doentes com insuficiência cardíaca sintomática. Comparou-se a eficácia contra o placebo. Observou-se uma redução de 32% dos valores de LDL, após o seguimento dos doentes num período de um ano e uma redução de 27% após o seguimento num período de três anos. Contrariamente ao grupo placebo que não teve variações significativas durante os dois períodos de seguimento. Utilizou-se 10mg/dia de rosuvastatina para este estudo.<sup>47</sup>

Uma propriedade que contribui para uma grande eficácia da atorvastatina para a redução dos níveis de LDL quando comparado com as outras estatinas é o seu período de eliminação de 14h. Os metabolitos ativos do composto original da atorvastatina ampliam sobre o efeito da enzima HMG-CoA redutase e decorre uma semivida de inibição da enzima de 20 a 30h.<sup>29, 32</sup>

A lovastatina apresenta recomendações de doses diárias de 10 a 80mg. É constatado que a pravastatina em doses recomendadas de 80mg apresenta uma potência quase igual à

lovastatina. A respeito da sinvastatina, as doses recomendadas são de 5 a 80mg uma vez que apresenta uma potência duas vezes superior à lovastatina. A pitavastatina recomenda-se doses de 1 a 4mg/dia. Aparentemente a fluvastatina apresenta metade da potência da lovastatina e como tal são recomendadas doses de 10 a 80mg/dia. A atorvastatina em doses de 10 a 80mg/dia caracteriza-se por ser um agente eficaz e a rosuvastatina em doses de 5 a 40mg/dia.<sup>10</sup>

### **9.2.1-Variabilidade genética vs eficácia das estatinas**

As variantes genéticas comuns no gene *ATP-binding cassette sub-family B member 1* (ABCB1) podem ser importantes para o resultado clínico da terapia com estatinas. Estes resultados devem, no entanto, ser interpretados com cuidado, pois há um conhecimento limitado sobre essas variantes. No entanto, a variabilidade genética comum nos genes SLCO1B1 e ABCB1 está associada à modificação da eficácia das estatinas.<sup>48</sup>

### **9.3-Segurança das estatinas**

Em relação à segurança, embora tenham sido reportadas preocupações sobre a rosuvastatina, as estatinas geralmente são consideradas bem toleradas e têm um bom perfil de segurança. Tal facto é reforçado tanto pela evidência dos estudos científicos como pelos dados de vigilância pós-comercialização. No entanto, apesar de terem sido relatados aumentos de CK, miopatia, rabdomiólise e hepatotoxicidade, estes são raros. Mas em alguns doentes em que realizem terapia de modo a controlar os lípidos sanguíneos à volta de 50 anos, a segurança a longo prazo em relação a esse período de tempo ainda não foi comprovada cientificamente.<sup>49</sup>

No âmbito da osteoartrite e da reumatologia, de acordo com o estudo de 2012 constatasse a redução da concentração de colesterol (entre 7 a 16%) total associado à toma de estatina e à mortalidade causada por todas as causas em doentes com osteoartrite ou artrite reumatóide. As estatinas evidenciaram um carácter protetor dos eventos cardiovasculares e um efeito protetor da mortalidade em doentes com osteoartrite na prevenção primária.<sup>50</sup> Os eventos adversos associados à terapia com estatinas não são comuns. De acordo com as comparações a nível da dose, as estatinas individuais resultaram em maiores probabilidades de descontinuações com doses mais altas de atorvastatina e rosuvastatina.<sup>51</sup> Da mesma forma, doses mais altas de atorvastatina, fluvastatina,

lovastatina e sinvastatina foram associadas a maiores probabilidades de elevações das transaminases. A sinvastatina nas doses mais altas foram associadas com elevações de CK. As estatinas não estão associadas ao risco de cancro, mas resultam em maior probabilidade de diabetes *mellitus*. Entre as estatinas individuais, a sinvastatina e a pravastatina parecem ser mais seguras e mais toleráveis do que outras estatinas.<sup>51</sup>

A respeito do estudo de 2012, independentemente da idade, sexo, colesterol LDL basal ou doença vascular prévia, com o uso da estatina reduziu-se o risco de eventos vasculares através da redução do colesterol LDL. Esta redução teve igual dimensão nas categorias de risco mais baixo quanto nas categorias de risco mais alto. Em participantes sem histórico de doença vascular, foi enunciado que as estatinas reduziram os riscos de mortalidade vascular. No entanto, não houve evidência de que a redução do colesterol LDL com uma estatina tenha aumentado a incidência de cancro, a mortalidade por cancro ou outra mortalidade não vascular.<sup>52</sup>

Para reforçar, no estudo de 2008 reporta que as estatinas têm um papel claro na prevenção primária da mortalidade por DCV e de eventos *major*.<sup>53</sup>

O uso de estatinas para prevenção secundária de eventos cardiovasculares é comum em doentes jovens e idosos. Reduzem *major events* adversos cardíacos não fatais, que têm sido responsáveis pelo declínio funcional e pela incapacidade permanente em idosos. Apesar dos doentes mais velhos obterem o maior benefício pelo menor custo, a idade sénior ainda é um fator de risco independente para a subutilização de estatinas.<sup>54</sup>

Desenvolveu-se um estudo para determinar se as estatinas reduzem a mortalidade por todas as causas em doentes idosos que apresentavam doença coronária. Constatou-se que as estatinas reduzem a mortalidade por todas as causas em doentes idosos e a magnitude desse efeito é substancialmente maior do que a estimada.<sup>54</sup>

As estatinas são geralmente agentes seguros e muito eficazes para reduzir a carga de lipoproteínas iatrogénicas no plasma sanguíneo e o risco de eventos cardiovasculares agudos. O efeito colateral mais comum associado com a não adesão à terapêutica e com a interrupção do tratamento é a mialgia. A descontinuação do tratamento a partir de preocupações relacionadas com a toxicidade é um problema significativo e parece estar vindo a aumentar entre as populações. O impacto negativo através dos meios de comunicação sobre a terapia com o uso de estatinas está altamente correlacionado com a descontinuação das mesmas e aumentou significativamente o risco de morbidade e mortalidade por doença cardiovascular.<sup>55</sup>

A intolerância completa ao uso de estatinas é relativamente rara (<5%). Para estes doentes ou para os doentes que apenas podem tolerar doses baixas a moderadas de estatinas e que requerem uma redução incremental de LDL, deve-se considerar o uso de outros fármacos.<sup>55</sup>

## 10-Efeitos pleiotrópicos das estatinas

As estatinas apresentam diversos efeitos pleiotrópicos, além de diminuir os níveis séricos de colesterol, uma vez que o ácido mevalônico é o precursor não só do colesterol mas também dos componentes isoprenóides não esteróides, como tal ao inibir a enzima HMG-CoA redutase pode colmatar em efeitos pleiotrópicos.<sup>56</sup>

Esta classe terapêutica apresenta outras propriedades benéficas devido à pleiotropia, como por exemplo a nível de efeitos anti-inflamatórios, antidiabéticos e na função endotelial.<sup>56</sup>

### 10.1-Efeitos anti-inflamatórios

Define-se *stress* oxidativo como um desequilíbrio entre a formação e a eliminação de espécies reativas de oxigénio. Este desequilíbrio pode ser reparado pela modulação dos sistemas redox, onde intervém a atividade de enzimas como a NADPH oxídase (Nox) e a sintetase endotelial de monóxido de azoto (eNOS). O monóxido de azoto é um elemento importante para a homeostasia vascular, este apresenta a capacidade de inibir a ativação e agregação plaquetária, proliferação de células musculares lisas vasculares, produção de matriz extracelular, também regula a contractilidade e frequência cardíaca. Consta-se que através do aumento da expressão da eNOS existe uma maior estabilidade no ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) devido à poliadenilação. A sinvastatina e a rosuvastatina demonstraram incrementar a poliadenilação e, conseqüentemente, a estabilidade do RNAm que codifica a eNOS em células endoteliais. No entanto, as estatinas ao serem fosforiladas podem auxiliar no aumento da atividade da eNOS. Observou-se através da fosforilação da eNOS nos resíduos de serina1177 e/ou serina633, que a fluvastatina ou pitavastatina aumentaram a atividade da eNOS em células endoteliais humanas. Verifica-se também que as estatinas ao inibirem a expressão da caveolina-145 (molécula que influencia de modo negativo a atividade) podem aprimorar a atividade da eNOS.<sup>56, 57</sup>

Constata-se que as Nox são importantes fontes de espécies reativas de oxigénio (ROS) e conseqüente contribuem para o desenvolvimento do *stress* oxidativo. As estatinas apresentam um efeito inibitório na atividade das Nox. Para haver produção de ROS pela Nox é necessário ocorrer uma ativação e translocação de proteínas citoplasmáticas, como

por exemplo a proteína Rac. Esta ativação e translocação apresenta-se dependente da isoprenilação, cuja síntese ocorre através da via do mevalonato. Como tal, as estatinas ao apresentarem a capacidade de inibirem esta via, bloqueiam a ativação da Rac e consequentemente ocorre a redução da atividade das Nox. Estudos recentes apontam que a capacidade de inibição das Nox com as estatinas é devido ao composto adiponectina (proteína sintetizada pelos adipócitos). Mediante o tratamento com atorvastatina, constatou-se um aumento de adiponectina.<sup>56</sup>

Os processos inflamatórios encontram-se presentes na cascata de reações de eventos ateroscleróticos, sendo uma das principais causas de eventos coronários. Constata-se que a proteína C reativa (PCR) encontra-se presente nesses eventos e com níveis elevados. De acordo com o autor, num estudo com a pravastatina, constatou-se que para um indivíduo com níveis normais de colesterol, a PCR pode funcionar como um marcador para indivíduos com doença cardíaca. Devido às diferenças farmacocinéticas, observou-se que o tratamento com a atorvastatina apresenta níveis de eficácia superiores na redução dos níveis da PCR quando comparado com a sinvastatina.<sup>58</sup>

As estatinas também apresentam a capacidade de diminuírem a produção de proteínas pró-inflamatórias, como as citocinas, que ajudam no desenvolvimento do *stress* oxidativo. A nível da função plaquetária, as estatinas apresentam um papel de influenciar os níveis das plaquetas, contudo quais os mecanismos envolvidos ainda não estão totalmente compreendidos.<sup>60</sup>

## **10.2-Efeitos antidiabéticos**

Em doentes com angiopatia diabética, o uso das estatinas demonstra ter um papel preventivo na autoamputação, de acordo com um modelo de estudo em ratos com a patologia diabetes. Este efeito preventivo poderá estar associado com a atividade eNOS/ON, ou seja, com a diminuição da expressão enzimática do *stress* oxidativo. Nomeadamente, a sinvastatina e a atorvastatina, apresentaram a capacidade de redução da disfunção endotelial pós prandial, do *stress* oxidativo e de marcadores inflamatórios.<sup>58</sup>

Em doentes hiperglicémicos, as estatinas têm sido recomendadas pelo seu efeito hipoglicemiante. Em doentes que sofriam de hipertensão e diabetes, o uso da estatina,

evidenciou uma melhoria do perfil lipídico e da produção da adiponectina. Esta substância circula no plasma sanguíneo em concentrações elevadas e apresenta a função de potencializar a ação da insulina.<sup>58</sup>

Em estudos, podem-se encontrar diferentes opiniões na patologia da diabetes. Tanto na diabetes tipo 1 ou tipo 2, constata-se que o tratamento com estatina é eficaz, no entanto, não são uma terapêutica definitiva.<sup>58</sup> Contudo, é descrito que a ativação dos canais de potássio dependentes de ATP nos vasos sanguíneos e no miocárdio têm um efeito positivo, levando à melhoria da disfunção endotelial e da função miocárdica contudo esta ativação simultânea nas células  $\beta$ , leva a uma libertação deficiente de insulina, levando ao desenvolvimento de uma intolerância aos hidratos de carbono e conseqüente ao aparecimento da diabetes.<sup>61</sup>

### **10.3-Efeitos na doença de Alzheimer**

A doença de Alzheimer apresenta fatores de risco como a hipertensão e hipercolesterolemia. Esta patologia apresenta alterações neuropatológicas com grande número de placas neuríticas e novos neurofibrilares. Estes são constituídos maioritariamente pelo peptídeo  $\beta$ -amilóide e a microtubulina. Que se relacionam diretamente com a perda progressiva de neurónios e de demência uma vez que é um péptido que se acumula no cérebro e causa neurotoxicidade. Verifica-se que existe uma correlação entre os níveis de colesterol sanguíneos, uma vez que, quanto maior os níveis de colesterol, maior é a formação do péptido. E que níveis elevados de  $\beta$ -amilóide e o alelo  $\epsilon 4$  da apolipoproteína E (ApoE) são fatores de risco para a doença de Alzheimer.<sup>57</sup>

<sup>60</sup>

Ainda não existe uma correlação direta entre o uso das estatinas e a doença de Alzheimer, mas de acordo com estudos epidemiológicos, ao tratar um doente que sofre de uma dislipidemia com estatinas, observa-se que a prevalência e incidência da doença de Alzheimer tende a diminuir.<sup>58</sup>

Independentemente da disponibilidade cerebral das estatinas, estas têm sido incluídas na terapêutica de modo a incutir alterações na distribuição dos níveis de colesterol no cérebro.<sup>60</sup>

#### **10.4-Efeitos na função endotelial**

A ineficácia na síntese, libertação e a atividade do ON do endotélio leva a uma disfunção endotelial. Diversos estudos demonstraram a capacidade das estatinas em melhorar a função endotelial.<sup>5' 63</sup>

Como um importante órgão endócrino, o endotélio apresenta diversas funções, como por exemplo, regular a contractilidade da parede vascular. E um excesso de colesterol apresenta consequências negativas para a função endotelial.<sup>12</sup>

Para manter uma função endotelial adequada, é necessário evitar o *stress* oxidativo, uma vez que é uma das principais causas para a sua disfunção. As estatinas têm uma função antioxidante, como já foi referido.<sup>59</sup>

As estatinas possuem diversos mecanismos, através dos quais conseguem melhorar a libertação de ON, como por exemplo, diminuindo os níveis de colesterol, inibindo a produção de radicais livres de oxigénio, os quais consomem óxido nítrico ou através de conseguirem aumentar a produção de ON endotelial através da estimulação e supra-regulação eNOS uma vez que o óxido nítrico endotelial apresenta a capacidade de inibir vários componentes de processos aterogénicos.<sup>5' 58' 59</sup>

É constado também que as estatinas ao inibirem a produção de ROS, conseguem aumentar a vasodilatação do endotélio. Contudo, diminuindo os níveis séricos de lípidos, reduz o *stress* oxidativo mas alguns destes efeitos não são influenciados pelos níveis de colesterol.<sup>59</sup>

É observado que antes da redução significativa dos níveis séricos de colesterol, ocorre um restabelecimento da função endotelial.<sup>62</sup>

Em doentes com a patologia cardíaca, houve um estudo comparativo, entre as estatinas e a ezetimiba a nível dos efeitos da proteção vascular. Observa-se uma diminuição de 16% do colesterol LDL, com o uso de ambos os fármacos, contudo com o uso das estatinas, evidenciou uma melhoria da função endotelial assim como um acréscimo de angioblastos (células progenitoras endoteliais).<sup>5' 63</sup>

#### **10.5-Efeitos no tratamento da asma**

Com base na ação anti-inflamatória das estatinas, estas apresentam a capacidade de diminuir os componentes de uma inflamação das vias aéreas, característicos na asma.

De acordo com o autor, diversos estudos, demonstraram a capacidade da sinvastatina de inibir a destruição do parênquima pulmonar e perivascular das células inflamatórias levando conseqüentemente a um decréscimo dos níveis de metaloproteinases, que se encontram relacionados com a inflamação das vias aéreas. A sinvastatina também pode apresentar uma capacidade de reduzir eosinófilos, na ausência de corticóides.<sup>58</sup>

### **10.6-Efeitos epigenéticos**

Constata-se que as modificações epigenéticas são um fator determinante para os efeitos adversos e pleiotrópicos das estatinas. Estudos em animais e *in vitro* demonstraram que as estatinas aumentam a acetilação das histonas e inibem a atividade das histonas deacetilases, e como tal, promovem a descompactação da cromatina e promovem a transcrição. Com o aumento da acetilação das histonas, ocorrem alterações na expressão de vários genes, incluindo genes supressores de tumor e genes que se acredita terem ações anti ateroscleróticas. Uma vez que ao ocorrer a acetilação, ocorre a ativação de vários genes inibitórios do crescimento tumoral.<sup>64</sup>

Existe evidência que as estatinas influenciam a expressão de numerosos microRNAs que suprimem a tradução de proteínas envolvidas na formação de tumores e na função vascular.<sup>64</sup>

### **10.7-Efeitos antiarrítmicos**

Diversos estudos têm demonstrado que as estatinas tem feito antiarrítmico, em doentes que possuem a doença arterial coronária. Estas são capazes de diminuir a incidência de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. Com o uso da pravastatina reporta-se que atenua a reperfusão induzida por arritmias ventriculares letais.<sup>58</sup>

Esta atividade pleiotrópica das estatinas neste campo dos antiarrítmicos ocorre pela inibição da sobrecarga de cálcio intracelular.<sup>58</sup>

### **10.8-Efeitos antineoplásicos**

Como já referido, as estatinas apresentam um papel a nível da proliferação celular, na apoptose celular e na regulação da transcrição. Com o aumento da acetilação das histonas, ocorrem alterações na expressão de vários genes, incluindo genes supressores de tumores

<sup>56, 64</sup>. Reporta-se que a lovastatina exerce efeito contra diversos tumores, nomeadamente, carcinoma e melanoma, e é a estatina que apresenta um maior número de resultados antitumorais. Também a sinvastatina apresentou uma atividade com efeito antineoplásico, através da diminuição da proliferação celular.<sup>58</sup> Também com o uso da pravastatina, sinvastatina, fluvastatina e cerivastatina têm-se observado efeitos citotóxicos contra células tumorais. A lovastatina têm evidenciado apresentar efeitos antimetastáticos, conseguindo inibir etapas fundamentais de sistemas metastáticos, como por exemplo, a ligação, motilidade e invasão da metástase. A fluvastatina e cerivastatina também apresentaram capacidade de suprimir a invasão de células tumorais humanas.<sup>5</sup>

### **10.9-Efeitos na hipertensão arterial**

As estatinas também se aplicam no campo da hipertensão. Estas apresentam a capacidade de inibirem a expressão dos recetores de angiotensina II (tipo AT1R) que leva a uma diminuição da pressão arterial. O autor reporta que a pravastatina apresentou a capacidade de prevenir a hipertensão, a redução da proteinúria e da lesão no glomérulo renal que estão relacionados com a hipertensão. Houve uma diminuição do desenvolvimento da hipertensão e do dano vascular renal devido ao uso da lovastatina.<sup>59</sup>

Em doentes portadores de hipercolesterolemia, a redução dos níveis sanguíneos de colesterol estava associada com uma redução significativa da pressão arterial diastólica, contudo esta relação das estatinas e pressão arterial ainda é controversa.<sup>59</sup>

Em suma, é importante referir que o alvo terapêutico das estatinas é a redução do colesterol e observa-se que os diversos efeitos pleiotrópicos das estatinas relacionam-se com a molécula de mevalonato. E a redução dos níveis sanguíneos de colesterol representa apenas uma parte dos benefícios clínicos da terapia com estatinas.<sup>63</sup>

De acordo com a tabela 10 encontram-se sintetizados os efeitos pleiotrópicos das estatinas.

**Tabela 10** – Resumo dos efeitos pleiotrópicos das estatinas <sup>5' 56' 57' 59' 60' 64</sup>

<b>Efeitos pleiotrópicos</b>	
<b>Efeito</b>	<b>Resultados</b>
<b>Anti-inflamatório</b>	Aumento da atividade da eNos; Inibição da caveolina-145; Bloqueio da ativação das Rac; Diminuição das proteínas inflamatórias.
<b>Antidiabético</b>	Efeito hipoglicemiante; Melhoria do perfil lipídico; Produção da adiponectina.
<b>Doença Alzheimer</b>	Diminuição da prevalência e incidência da doença; Alterações na distribuição do colesterol no cérebro.
<b>Função endotelial</b>	Melhoria da função endotelial; Aumento da vasodilatação do endotélio.
<b>Asma</b>	Diminuição dos componentes presentes numa inflamação das vias aéreas;
<b>Epigenéticos</b>	Aumento da acetilação das histonas; Ativação de genes inibitórios do crescimento tumoral.
<b>Antiarrítmico</b>	Diminuição da incidência da taquicardia e fibrilação auricular; Atenuação da reperfusão.
<b>Antineoplásico</b>	Diminuição da proliferação celular; Citotoxicidade contra células tumorais; Inibição de sistemas metastáticos.
<b>Hipertensão arterial</b>	Inibição da expressão dos recetores de angiotensina II; Diminuição do dano vascular renal;

## 11-Efeitos adversos das estatinas

Associados ao uso das estatinas, os efeitos adversos principalmente relacionados com o músculo, ocorrem aproximadamente até um terço dos doentes.<sup>65</sup>

Apesar das estatinas serem bem toleradas, estão associadas a efeitos adversos a nível musculares, metabólicos, neurológicos e outros. Como tal, a estes possíveis sintomas denominam-se sintomas associados às estatinas (SAS) contudo não há evidência que estes efeitos adversos estejam relacionados com a toma de estatinas. Muitos doentes apesar de serem intolerantes às estatinas, conseguem tolerar doses reduzidas desses medicamentos. Na prática clínica, os SAS apresentam relevância. Por outro lado, os sintomas musculares associados às estatinas (SAMS) são os efeitos adversos mais comuns, à volta de 10% a 25% dos doentes que recebem tratamento com estatinas, apresentam estes efeitos.<sup>66</sup>

Num estudo que teve como base doentes que no passado usaram estatinas, 60% relataram SAMS e 62% relataram interromper o tratamento com estatinas devido aos efeitos adversos. O autor refere ainda que os SAMS parecem ser frequentes na observação da prática clínica e que são fatores importantes porque reduzem a adesão do doente ao tratamento com estatina. Mas o diagnóstico SAMS é difícil de aplicar uma vez que não existem testes validados ou clínicos, à exceção do aumento da CK, contudo os aumentos da CK estão ausentes na maioria dos doentes com mialgia. Os mecanismos que causam os SAMS não estão esclarecidos, mas provavelmente resultam da diminuição da produção de compostos que não sejam o colesterol da via do mevalonato.<sup>66</sup>

Na literatura, é reportado uma relação entre os níveis lipídicos e o risco de hemorragia intracerebral contudo esta relação é diferente entre populações tratadas com estatinas. No entanto, de acordo com estudos epidemiológicos esta relação não teve significado nos estudos com o objetivo da redução de lipídios com uso das estatinas. A potência das estatinas, sejam elas de alta ou baixa intensidade não aumenta o risco de hemorragia intracerebral. Contudo, na atualidade, apesar de se reportarem casos de hemorragia cerebral associados às estatinas em doentes com história de doença cerebrovascular o mecanismo pelo qual acontece permanece inconclusivo.<sup>67</sup>

Existem diversos efeitos adversos musculares associados à toma de estatina que abrangem vários sintomas, como por exemplo, um aumento assintomático da atividade sérica da CK e rabdomiólise. Ainda não se chegou ao consenso o mecanismo pelo qual estes efeitos acontecem, apesar de diferentes hipóteses terem sido propostas.<sup>68</sup>

Vulgarmente, os efeitos adversos musculares das estatinas são generalizados como miopatia e caracterizam uma variedade de sintomas e sinais clínicos. O termo miopatia inclui dor muscular, sensibilidade, rigidez ou fraqueza, mas no entanto ainda não se chegou a um consenso sobre esta definição.<sup>68</sup>

Os efeitos adversos musculares da terapia com estatinas, incluem uma assintomática elevação da CK, sem queixas musculares; miopatia, qualquer queixa muscular; mialgia, dor muscular ou fraqueza sem qualquer elevação da CK; rabdomiólise, queixas muscular com CK elevada significativamente. Em relação à miopatia existem frequências diferentes nas populações, e a rabdomiólise caracteriza-se por ser um evento raro. Por outro lado, ocorrem com mais frequência efeitos colaterais menos graves. Tais como, a mialgia onde apresenta frequências entre 2 a 10,5%. Contudo, é importante referir que a maioria dos ensaios clínicos com estatinas não foram projetados para avaliar especificamente as queixas relacionadas a nível muscular. Nomeadamente para detetar a rabdomiólise poucos são os ensaios desenvolvidos que o permitem fazer.<sup>68</sup>

O conceito do aumento do risco que é dependente da dose e que se relaciona com os efeitos adversos musculares com a toma das estatinas, é apoiado pelos resultados de uma análise. Constata-se que o efeito de rabdomiólise foi de 4 por 10.000 doentes com terapia de estatina mais intensiva vs menos intensiva em comparação com 1 por 10.000 doentes em regimes padrão de estatina vs controle. A terapia mais intensiva ocorreu com doses de 80 mg vs 20mg de sinvastatina por dia. O mesmo autor reporta que num outro estudo com mais de 12.000 sobreviventes de um enfarto do miocárdio, foi observado miopatia em dois (0,03%) casos entre doentes que tomaram 20 mg de sinvastatina diariamente e em 53 (0,9%) casos no grupo de 80 mg.<sup>68</sup>

Além do fator dose, alguns medicamentos parecem aumentar o risco de miopatia associada com as estatinas. Entre os 601 casos de rabdomiólise associada à estatina, 80 doentes utilizaram concomitantemente, fibratos, 51 ciclosporina, 42 antibióticos macrólidos, 33 varfarina, 26 digoxina e 12 antifúngicos. Alguns destes fármacos apresentam o potencial de inibir o metabolismo da maioria das estatinas, levando a um aumento das concentrações das mesmas. Há relatos de casos de aumentos de CK com ou sem mialgia após a adição de ezetimiba a uma terapia com estatina.<sup>68</sup>

Considera-se a miopatia o efeito adverso mais frequente das estatinas. Efeitos adversos menos comuns incluem hepatotoxicidade, neuropatia periférica, contratilidade miocárdica e doenças autoimunes. Contudo, considera-se que o risco desses efeitos desfavoráveis é ultrapassado pela grande redução de eventos cardiovasculares em doentes que tomem estatinas.<sup>69</sup>

A mialgia e/ou a elevação da CK geralmente ocorrem logo após o início da terapia, no entanto podem surgir mesmo após anos de tratamento. Na maioria dos doentes, a remissão dos sintomas é observada após a retirada das estatinas. Doutro modo, é pouco provável que os sintomas desapareçam se o tratamento continuar. A rabdomiólise é então a forma mais grave de miopatia induzida por estatinas, caracterizada por aumento acentuado da atividade da CK, mioglobulinemia, mioglobulinúria e insuficiência renal aguda. A mesma está associada a cerca de 10% de risco de morte devido a arritmias induzidas por hipercalemia ou coagulação intravascular disseminada. Dados indicam que a rabdomiólise é extremamente rara, a incidência estimada não é superior a 5/100 000 doentes/ano. Como tal, esta complicação não deve ser negligenciada. Cerca de 3300 casos de rabdomiólise induzida por estatina foram notificados nos Estados Unidos da América entre 1990 e 2002. A rabdomiólise é mais provável de ocorrer após terapia combinada com estatinas e fibratos. Os fibratos retardam o metabolismo das estatinas porque ambos os fármacos são metabolizados pelo mecanismo do citocromo P450. Além disso, a monoterapia com fibratos também está associada ao aumento do risco de miopatia. Assim, tanto as interações farmacocinéticas como as farmacodinâmicas entre estes fármacos podem ser responsáveis pelo seu efeito sinérgico.<sup>69</sup>

A sinvastatina, a atorvastatina e a cerivastatina podem ser condensadas com o ácido glucorónico para formar glucuronídeos instáveis, que então se decompõem espontaneamente em lactonas biologicamente inativas. Outros fibratos, que não o gemfibrozil não inibem essa via metabólica e não suprimem a glucoronidação de estatinas. Desta forma, fibratos diferentes de gemfibrozil, como por exemplo o fenofibrato, são alternativas aceitáveis para doentes nos quais o tratamento com estatina e fibratos são adotados.<sup>69</sup>

Constata-se também que a cerivastatina causou rabdomiólise com muito mais frequência do que qualquer outra estatina. A mesma foi responsável por quase 60% das mortes causadas por rabdomiólise em doentes tratados com estatina, observados nos Estados Unidos da América entre 1990 e 2002.<sup>69</sup>

Com o objetivo de avaliar os doentes que desenvolveram sintomas aos quais se equacionou estarem relacionados e deverem-se ao uso das estatinas, após analisar mais de 100.000 doentes conclui-se que muitos dos eventos relacionados com as estatinas podem ter outras causas, e que são toleráveis. Os ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais apresentam limitações na identificação da taxa de efeitos adversos nos doentes. É necessário haver uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos, permitindo assim o desenvolvimento de testes mais precisos.<sup>70</sup>

A literatura sugere um aumento do risco de diabetes de início recente em doentes tratados com estatinas e que o risco evidencia ser maior entre as estatinas mais potentes. Um estudo observacional demonstrou que a atorvastatina, rosuvastatina e sinvastatina estavam associadas ao risco aumentado de diabetes de início recente em comparação com a pravastatina, enquanto nenhum risco foi observado em doentes tratados com lovastatina ou fluvastatina. No entanto, ao ajustar a dose, o tratamento com rosuvastatina não estava mais associado ao desenvolvimento de diabetes de início recente. Contrariamente à pitavastatina ou a pravastatina, a atorvastatina mostrou aumentar os níveis de glicose no sangue.<sup>71</sup>

Estudos mais recentes sugerem que o tratamento com estatina apresenta a capacidade de melhorar a esteatose hepática. Este tratamento aumenta a incidência de diabetes *mellitus* tipo 2, mas os benefícios de tal tratamento excedem em muito este risco. Observou-se alguns efeitos adversos como a insuficiência renal aguda, mas dados recentes sugerem até mesmo um possível efeito protetor das estatinas na disfunção renal.<sup>72</sup>

Existe diversos estudos, que diferenciam duas categorias dos efeitos adversos das estatinas, para os quais existem evidências sólidas, onde se destaca, a miopatia, aumento das enzimas da função hepática e diabetes *mellitus* de início recente. Para aqueles que não existe evidência objetiva para apoiar qualquer relação de causa e efeito, destacam-se: desenvolvimento de cancro, hemorragia intracerebral (derrame hemorrágico), declínio cognitivo (doença de Alzheimer), doença pulmonar, disfunção erétil, fadiga, dores de cabeça ou tontura, doença psiquiátrica, cataratas, artrite reumatoide, desconforto gastrointestinal, cólicas abdominais e danos permanentes no fígado ou nos rins.<sup>73</sup>

De acordo com o estudo da identificação do risco e de possíveis contramedidas para os efeitos adversos musculares durante a terapia com estatinas, relatou-se um menor risco de miopatia com 20 mg de sinvastatina quando comparado com 80 mg de sinvastatina. A rabdomiólise foi diagnosticada em sete doentes que tomavam 80 mg de sinvastatina. Levou, em 2011, a FDA a delinear uma mudança no esquema posológico. Então, 80 mg de sinvastatina não devem ser iniciados em novos doentes. A administração durante um período de 6 meses com atorvastatina 80 mg/dia a indivíduos jovens e saudáveis, sem tratamento prévio com estatinas, não foi associada a alterações mensuráveis na função muscular.<sup>74</sup>

Num outro estudo, 19 dos 203 doentes tratados com estatinas e 10 dos 217 doentes tratados com placebo atenderam à definição de mialgia do estudo. Apesar dos resultados não alcançarem significância estatística, levou a uma indicação de uma probabilidade de que 94,6% das estatinas fossem responsáveis pelos sintomas.<sup>75</sup>

Outro estudo avaliou a presença de mialgia devido às estatinas, atribuindo-se aleatoriamente a doentes com presumíveis sintomas musculares e receberem 20mg/dia de atorvastatina ou placebo durante 10 semanas. Os resultados demonstraram que apenas 209 doentes (42,6%) desenvolveram sintomas musculares durante o tratamento com atorvastatina. Um adicional de 130 doentes (26,5%) desenvolveu sintomas musculares durante o tratamento somente com placebo e 85 doentes (17,3%) não desenvolveram sintomas durante o tratamento.<sup>75</sup>

Em suma, devido ao acréscimo do número de doentes que tomam estatinas, a monitorização dos efeitos adversos, a pesquisa com o intuito de reconhecer os mecanismos e identificar doentes suscetíveis, bem como a interpretação dessas complicações, são obrigatórios para otimizar a segurança das estatinas.<sup>69</sup>

Na tabela 11, encontram-se resumidos, os efeitos adversos associados à toma de estatinas.

**Tabela 11**-Resumo dos efeitos adversos associados à toma de estatinas <sup>67' 68' 69' 72' 73' 75</sup>

<b>Efeitos adversos</b>
<b>Mais comuns</b>
Aumento assintomático da atividade sérica da CK
Miopatia (rigidez ou fraqueza)
Mialgia (dor muscular)
Aumento da atividade das enzimas hepáticas
<b>Menos comuns</b>
Hepatotoxicidade
Neuropatia periférica
Contratilidade miocárdica
Doenças auto imunes
Rabdomiólise

### 11.1-Variabilidade genética dos efeitos adversos das estatinas

Polimorfismos no SLCO1B1, leva a um transporte deficiente das estatinas e dos seus metabolitos para o fígado. Sendo dentro dos hepatócitos que as estatinas têm a sua ação.<sup>76</sup> De acordo com um estudo de 175 doentes que receberam 80 mg de sinvastatina por dia, concluíram que os portadores de SLCO1B1 521C eram significativamente mais propensos a desenvolver miosite por estatina em comparação com o tipo selvagem.<sup>76</sup> Observou-se também que portadores heterozigotos e homozigotos foram 4,5 e 16,9 vezes mais propensos a desenvolver miopatia em comparação com o tipo selvagem. Constatou-se uma associação significativa entre a sinvastatina e a miopatia mas com a atorvastatina não se verificou. Demonstrou-se que associações de polimorfismos no SLCO1B1 provocavam uma diminuição do transporte de sinvastatina para hepatócitos, levando a um aumento das concentrações sistêmicas de sinvastatina e conseqüentemente ao aumento do risco de miopatia. Todos os haplótipos que conferem um aumento do risco de miopatia por sinvastatina contêm o polimorfismo (\*5,\*15 e \*17) SLCO1B1 521C.<sup>76</sup>

O transporte hepatobiliar e renal-urinário das estatinas e dos seus metabolitos ocorre em grande parte via proteína transportadora ABCB1. E como tal, polimorfismos no ABCB1 provocam alterações a nível do transporte. Contudo, a pesquisa clínica em relação às variantes do ABCB1 foram inconclusivas e discordantes e é necessário continuar investigações nesta área.<sup>76</sup>

Um outro fator a ter em atenção é a enzima L-arginina:glicina amidinotransferase (GATM), esta é uma enzima mitocondrial responsável por catalisar o primeiro passo limitante da biossíntese de creatina, fornecendo uma fonte importante de energia celular. Um polimorfismo do GATM, rs9806699, foi associado à diminuição do risco de miopatia por estatina numa análise de 172 casos, contudo existem outras análises contraditórias e como tal, o significado clínico do GATM rs9806699 é incerto e são necessários um maior número de investigações para determinar se a variante realmente confere um efeito protetor contra a miopatia por estatinas.<sup>76</sup>

## 12-Perspetivas futuras das estatinas

Na literatura, constata-se que a via do mevalonato têm-se evidenciado como um potencial alvo terapêutico para o cancro hepatocelular. Apesar do fator de transcrição Forkhead Box M1 (FoxM1) ter sido demonstrado estar implicado no desenvolvimento do cancro hepatocelular, a sua relação no metabolismo cancerígeno, não foi totalmente determinada. O autor reporta que ao inibir a via do mevalonato, resulta numa redução da expressão da FoxM1 e aumento da morte celular das células cancerígenas do cancro hepatocelular. Ao mesmo tempo, silenciando a enzima HMG-CoA redutase, diminui a expressão da FoxM1 e como tal pressupõe-se que a expressão da FoxM1 é regulada pela via do mevalonato. Em tecidos humanos ressecados cirurgicamente, a expressão génica da FoxM1 apresentou uma associação positiva com a dos genes associados com a via de mevalonato.<sup>77</sup>

É descrito que a pitavastatina induz a regressão do cancro do ovário. Tanto a pitavastatina, como o ácido zoledrónico apresentaram a capacidade de inibir o crescimento de culturas de células do cancro do ovário. Ilustrou-se nos ensaios de crescimento um efeito aditivo ou de sinergia quando usada a pitavastatina com o ácido zoledrónico.<sup>78</sup>

Noutro estudo, demonstrou-se que com uso de estatinas ou aspirina como terapia adjuvante ocorria uma taxa significativamente maior de redução do estadió do cancro colo-retal.<sup>79</sup>

Num estudo, que avaliou a capacidade das estatinas de exercerem atividade anticancerígena das células do cancro pancreático, constatou-se que a classificação das estatinas, nomeadamente na capacidade de suprimir a formação de células é maior na pitavastatina, seguida da sinvastatina e seguida da lovastatina. Sendo a pitavastatina, a estatina com a maior capacidade de reduzir o número e o tamanho das células tumorais. Verifica-se que em concentrações mais reduzidas, as estatinas apresentam o potencial de induzir a morte celular pelo mecanismo de apoptose.<sup>80</sup>

A adesão de células cancerígenas disseminadas à sua estrutura alvo é um passo essencial do processo metastático. Tanto os bifosfonatos como as estatinas apresentam a capacidade para efeitos antitumorais diretos. É reportado que nos doentes com cancro da mama, umas das complicações mais comuns a longo prazo são as metástases ósseas. Verifica-se que para o tratamento destas metástases, o ácido zoledrónico caracteriza-se ser um agente de tratamento. E devido ao seu efeito antitumoral, têm sido proposto no tratamento do cancro da mama. No estudo em questão, avaliou-se a capacidade das

estatinas de atuarem como agentes reguladores da adesão celular em células do cancro da mama nos componentes da matriz extracelular, e o que se verificou é que o tratamento duplo destas células cancerígenas com o ácido zoledrónico e a atorvastatina prejudicou significativamente a adesão das células do cancro da mama.<sup>81</sup>

Como descrito anteriormente, ao inibir a via de mevalonato com recurso às estatinas leva à redução da síntese do colesterol, dos componentes isoprenoides não esteróides, do geranylgeranyl pirofosfato e farnesil pirofosfato. Como tal, as proteínas ficam afetadas, o que está relacionado com a carcinogénese. O estudo em questão teve o objetivo de analisar a atividade antiproliferativa e citotóxica da rosuvastatina. Os resultados demonstraram que ocorreu uma redução da viabilidade celular, dependente do tempo e da dose da rosuvastatina. As propriedades anti melanoma da rosuvastatina são altamente dependentes do tipo de células tumorais. Por exemplo, após um período de 72h de incubação, o IC50 foi de 2,3  $\mu\text{M}$  para células de melanoma e de 7,4  $\mu\text{M}$  para fibroblastos normais. Como tal, para diminuir a viabilidade celular do melanoma, são necessárias concentrações superiores às concentrações plasmáticas de doses normais. No entanto, a rosuvastatina em altas doses pode ser tóxica para as células saudáveis. E como tal, é necessário mais estudos para clarificar este fundamento.<sup>82</sup>

Na osteoporose caracteriza-se por haver um desequilíbrio entre a formação de osso novo pelos osteoblastos e a reabsorção óssea pelos osteoclastos. Os doentes com osteoporose apresentam esse desequilíbrio e como tal ficam mais propensos a situações de enfraquecimento do osso e lesões por fraturas. É reportado que as estatinas apresentam a capacidade de aumentarem a diferenciação dos osteoblastos. A sinvastatina e a atorvastatina são as estatinas que apresentam melhores resultados nesta área. No entanto é um tema que não está esclarecido, a nível da dose necessária, via de administração e de resultados de animais *vs* humanos. Doses mais altas do que as doses clínicas recomendadas atribuem resultados positivos na osteoporose contudo, maior a probabilidade de efeitos adversos. Mas ainda são necessários mais estudos clínicos, a nível da medicina regenerativa (engenharia de tecidos) relacionadas com o uso das estatinas no processo de regeneração óssea.<sup>83</sup>

### 13-Discussão

A classe farmacológica das estatinas desempenha um papel predominante na área cardiovascular, tanto pelos resultados da eficácia, como pela capacidade para influenciar as taxas de mortalidade e morbidade<sup>1</sup>. Constata-se que o tratamento com estatina diminui a mortalidade cerca de 27% em doentes com alto risco cardiovascular.<sup>43</sup>

Com base na literatura, numa terapêutica instituída com estatinas a toxicidade é um parâmetro a ter em atenção. Uma vez que fármacos metabolizados pela mesma via metabólica que as estatinas são mais suscetíveis a produzirem toxicidade muscular. Tanto pelo mecanismo de interações medicamentosas como pela diminuição da *clearance* biliar. Ou seja, é necessário ter conhecimento dos fármacos que o doente está a utilizar antes de iniciar um novo tratamento, uma vez que esses fármacos podem apresentar a mesma via metabólica e também a capacidade de induzir ou inibir a via de metabolização enzimática.<sup>30</sup>

Verificou-se que a eficácia das estatinas na redução das concentrações plasmáticas dos níveis de LDL que depende das doses e do tipo de estatinas utilizada. Contudo, também se encontrou um efeito potenciador de eficácia, até 21% quando utilizado uma associação fixa, de uma estatina com um inibidor da absorção intestinal do colesterol.<sup>45</sup>

A componente genética apresenta um papel muito forte, está descrito que a variabilidade genética comum nos genes *SLCO1B1* e *ABCB1* está associada à modificação da eficácia das estatinas.<sup>48</sup>

A questão de segurança das estatinas é uma preocupação por parte do doente, e embora tenham sido reportadas preocupações sobre a rosuvastatina, as estatinas no geral são consideradas bem toleradas e têm um bom perfil de segurança. Esta conclusão teve por base na evidência dos estudos científicos como pelos dados de vigilância pós-comercialização. São consideradas agentes seguros e muito eficazes para reduzir a carga de lipoproteínas iatrogénicas no plasma sanguíneo e o risco de eventos cardiovasculares agudos. O fenómeno de intolerância completa ao uso de estatinas é relativamente raro (<5%).<sup>49</sup>

O alvo terapêutico das estatinas é a redução do colesterol e observa-se que os diversos efeitos pleiotrópicos das estatinas relacionam-se com a molécula de mevalonato. E a redução dos níveis sanguíneos de colesterol representa apenas uma parte dos benefícios

clínicos da terapia com estatinas. Destacam-se outras propriedades benéficas devido à pleiotropia:<sup>5' 18' 56' 57' 59' 64</sup>

- A nível de efeitos anti-inflamatórios: um aumento da atividade da enzima eNos (pela fluvastatina e pitavastatina); a inibição da molécula de caveolina-145; o bloqueio da ativação da proteína Rac e constata-se uma diminuição das proteínas inflamatórias.
- A nível de efeitos antidiabéticos: evidencia-se um efeito hipoglicemiante; uma melhoria do perfil lipídico e um aumento da produção da adiponectina (pela atorvastatina).
- A nível da doença de Alzheimer: ocorre uma diminuição da prevalência e incidência da doença e destaca-se alterações na distribuição do colesterol no cérebro.
- A nível da função endotelial: observa-se uma melhoria da função endotelial e um aumento da vasodilatação do endotélio.
- A nível da Asma: ocorre uma diminuição dos componentes presentes numa inflamação das vias áreas (pela sinvastatina);
- A nível epigenético: constata-se um aumento da acetilação das histonas e da ativação de genes inibitórios do crescimento tumoral.
- A nível antiarrítmico: verifica-se uma diminuição da incidência da taquicardia, de fibrilação auricular e uma atenuação da reperfusão (pelo uso da pravastatina).
- A nível antineoplásico: Ocorre uma diminuição da proliferação celular; aumento da citotoxicidade contra células tumorais e inibição de sistemas metastáticos
- A nível da hipertensão arterial: observa-se uma inibição da expressão dos recetores de angiotensina II e uma diminuição do dano vascular renal (pelo uso da lovastatina).

Apesar das estatinas serem bem toleradas, estão associadas a efeitos adversos a nível musculares, metabólicos, neurológicos e outros. Os efeitos adversos principalmente relacionados com o músculo ocorrem aproximadamente até um terço dos doentes. Mas ainda não se chegou ao consenso o mecanismo pelo qual estes efeitos acontecem, apesar de diferentes hipóteses terem sido propostas.<sup>65' 66</sup>

O conceito do aumento do risco que é dependente da dose e que se relaciona com os efeitos adversos musculares com a toma das estatinas, é descrito na literatura. Além do

fator dose, alguns medicamentos parecem aumentar o risco associado com as estatinas.<sup>65'</sup>  
66

Destaca-se também o efeito da variabilidade genética nos efeitos adversos, polimorfismos no SLCO1B1, levavam a um transporte deficiente das estatinas e dos seus metabolitos para o fígado e como tal, a ação das estatinas fica comprometida. Existe um risco aumentado de miopatia por sinvastatina nos indivíduos que contêm o polimorfismo (\*5, \*15 e \*17) SLCO1B1 521C.<sup>76</sup>

Na literatura, encontram-se descritos com maior frequência os seguintes efeitos adversos, sendo os mais comuns:<sup>67' 68' 69' 72' 73'75</sup>

- Aumento assintomático da atividade sérica da CK, rabdomiólise (com maior frequência pela cerivastatina) miopatia (rigidez ou fraqueza), mialgia (dor muscular), aumento da atividade das enzimas hepáticas.

Os seguintes efeitos adversos são os menos comuns reportados na literatura:<sup>67' 68' 69' 72' 73'</sup>  
75

- Hepatotoxicidade, neuropatia periférica, contratilidade miocárdica, doenças auto imunes, aumento do risco de diabetes de início recente (pelo uso da atorvastatina, rosuvastatina e sinvastatina).

Após a revisão bibliográfica, observou-se que não é só nas doenças cardiovasculares que as estatinas se aplicam, o novo alvo terapêutico das estatinas que está em contínua investigação é a oncologia. Na literatura, constata-se que a via do mevalonato têm-se evidenciado como um potencial alvo terapêutico para o cancro.<sup>77</sup>

É descrito que a pitavastatina induz a regressão do cancro do ovário e inibe o crescimento de culturas de células.<sup>78</sup>

Constata-se que a classificação das estatinas, nomeadamente na capacidade de suprimir a formação de células cancerígenas é maior na pitavastatina, seguida da sinvastatina e seguida da lovastatina. Verifica-se que em concentrações mais reduzidas, as estatinas apresentam o potencial de induzir a morte celular pelo mecanismo de apoptose.<sup>80</sup> Também atuam ao nível da adesão celular, a atorvastatina prejudicou significativamente a adesão das células do cancro da mama.<sup>81</sup>

Em prol de um desenvolvimento de um novo alto terapêutico das estatinas é necessário uma investigação contínua para clarificar este fundamento.

## **14-Conclusão**

As estatinas integram a terapêutica farmacológica anti-dislipidêmica que revelou, com evidência reduzir o risco de doença cardiovascular aterosclerótica quer na prevenção primária, quer na prevenção secundária.

Ao longo dos últimos anos, a investigação científica foi crucial no estudo de um novo alvo terapêutico das estatinas, nomeadamente na vertente oncológica.

A componente da variabilidade genética, a nível da existência de polimorfismos têm influência na sintomatologia e nos efeitos adversos, mas apesar disto, os estudos consideram as mesmas bem toleradas, eficazes e que o risco desses efeitos desfavoráveis é ultrapassado pela grande redução de eventos cardiovasculares. Uma aposta a desenvolver no futuro, em prol dos ganhos para a saúde e para melhorar a qualidade de vida dos doentes, será a criação de um cartão de identificação pessoal com a variabilidade genética de cada indivíduo, permitindo assim uma escolha adequada dos fármacos, otimizando a segurança e os efeitos dos mesmos.

As doenças cardiovasculares causam um elevado número de mortes no mundo, apresentando um impacto na saúde dos doentes e como tal, é primordial dar continuidade às investigações nesta área, em prol do bem-estar e da qualidade de vida. O papel do farmacêutico, é fundamental, de acordo com o código deontológico dos farmacêuticos, artigo 78º, sendo um profissional de saúde, o seu principal objetivo é “para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo privilegiar o bem-estar destes em detrimento dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” e como tal, devido ao acréscimo do número de doentes que utilizam estatinas, a monitorização dos efeitos adversos, bem como a pesquisa, com o intuito de reconhecer os mecanismos e identificar doentes suscetíveis, a interpretação dessas mesmas complicações, e o reportar dessas complicações são imprescindíveis na otimização da segurança das estatinas.

## 15-Bibliografia

1. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2017
2. Rocha E, Nogueira P. As doenças cardiovasculares em Portugal e na região Mediterrânica: uma perspetiva epidemiológica. Sociedade Portuguesa de cardiologia. 2015 Abril-Junho 36:35-44
3. Marques C. O consumo da frutose e o seu impacto na saúde humana: a alimentação nos dias de hoje e o risco das doenças cardiovasculares. Rev Port Cardiol. 2017; 36(12):943-944
4. Bourbon N, Miranda N, Vicente A, Rato Q. Doenças Cardiovasculares-sabe como preveni-las?. Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2016
5. Campo V, Carvalho I. Estatinas hipolipémicas e novas tendências terapêuticas. Quim Nova. 2007; 30(2):425-430.
6. Ritter J, Flower R, Henderson G, Rang H. Farmacologia. Lisboa: Elsevier Health; 2016
7. Cândido R, Teixeira A. Moléculas biológicas estruturas e propriedades. Lisboa: Didática; 1983
8. Quintas A, Freire A. Bioquímica-organização molecular da vida. Lisboa: Lidel; 2008
9. Reiner Z, Catapano A, Backer G, Graham I, Rijitta M, Wiklund O et al. ESC/EAS guidelines for the management of dislipidaemias. European Heart Journal. 2011; 32(14):1769-1818
10. Katzung B, Trevor A. Farmacologia básica e clínica. Lisboa: McGraw-Hill; 2017
11. Babayan VK. Medium chain triglycerides and structured lipids. Lipids. 1987; 22(6):417-20.
12. Freitas E, Brandão A, Pozzan R, Magalhães M, Fonseca F, Pizzi O et al. Importância da HDL-c para a Ocorrência de Doença Cardiovascular no Idoso. Arq Bras Cardiol 2009; 93(3): 231-238
13. Andrade M, Fernandes K, Lima C, Orange L, Bento A, Rodrigues D et al. Razão triglicérido/HDL-C como indicador de risco cardiovascular em alcoolistas crónicos. Rev bra Cardiol. 2012; 25(4):267-275
14. Martins M, Souza J, Martinho K, Franco F, Tinôco A. Associação entre razão Triglicéridos e HDL-colesterol e fatores de risco cardiovascular em idosos atendidos na estratégia saúde da família de Viçosa, MG. Ver Bras Geriatr. Gerontol. 2017; 20(2): 236-243
15. Lemke T, Williams D, Roche V, Zito S. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013
16. Stossel P. The discovery of statins. The cell. 2008; 134(6):903-5
17. Campos L. Entender a bioquímica. Lisboa: Escolar editora; 2008
18. Liao JK. Clinical implications for statin pleiotropy. Curr Opin Lipidol. 2005; 16(6):624-9
19. Block J, Beale J. Organic medicinal and pharmaceutical chemistry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011
20. Graham P. An introduction to medicinal chemistry. Nova Iorque York: Oxford University Press; 2017

21. Li J. *Triumph of the heart: the story of statins*. Nova Iorque: Oxford University Press; 2009
22. Li J. *Top drugs: their history, pharmacology and syntheses*. Nova Iorque: Oxford University Press; 2015
23. Almeida E, Ozaki M. O Efeito da Pitavastatina na Reatividade Vascular em Coelhos Hipercolesterolémicos. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103(1):1-9
24. Harada-Shiba M, Kastelein JJP, Hovingh GK, Ray KK, Ohtake A, Arisaka O et al. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents with Familial Hypercholesterolemia in Japan and Europe. *J Atheroscler Thromb*. 2018; 25(5):422-429
25. Al-Otaibi D, Novotny L. Dyslipidemias and role of statins in their therapy. *Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2015; 6(1):449-460
26. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase. *Science*. 2001; 11;292(5519):1160-4
27. Gazzero P, Proto MC, Gangemi G, Malfitano AM, Ciaglia E, Pisanti S et al. Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. *Pharmacol Rev*. 2012; 64(1):102-46
28. Roche VF. Antihyperlipidemic Statins: A Self-Contained, Clinically Relevant Medicinal Chemistry Lesson. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2005; 69 (4):546-548
29. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2004; 19(1): 117–125
30. Fonseca FA. Farmacocinética das estatinas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005; 85(5):9-14
31. Weersink R, Drenth J, Borgsteede S. Altered Pharmacokinetics of Statins Explain Increased Risk of Rhabdomyolysis in Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016; 151(5): 1036
32. Ramirez I, Angarita C, Atehortúa L, Sepulveda L. Las estatinas: química, técnicas analíticas, biosíntesis y farmacocinética. *Vitae Revista de la facultade de química farmaceutica* 2013; 20(1):49-63
33. Sirtori R. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*. 2014; 88:3-11
34. Serra JD. Uso de estatinas en pediatría: fármacos en hiperlipemias. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2010; 1:67-70
35. Pérez R, Rivera O. Estatinas y avc: conceptos actuales en prevencion primaria. *Ver Fac Med Univ Nac Colomb*. 2006; 54(4):301-312
36. Shepardson E, Shankar M, Selkoe J. Cholesterol Level and Statin Use in Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2011; 68(11):1385-1392
37. Muck W. Clinical Pharmacokinetics of cerivastatina. *Clin Pharmacokinet*. 2000; 39(2):99-116.
38. Oh S, Kim O, Cho K, Park S, Chung Y. Impact of ABCC2, ABCG2 and SLCO1B1 Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Pitavastatin in Humans. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2013; 28(3):196-202
39. Morrinson A, Glassber H. Determinants of the cost-effectiveness of statins. *J Managed care pharm*. 2003; 9(6):544-51
40. Lindgren P, Jonsson B. Cost-effectiveness of statins revisited: lessons learned about the value of innovation. *Eur J Health Econ*. 2012; 13(4):445-50
41. Erickson K, Japa S, Owens D, Chertow G, Garber A ; Goldhaber-Fiebert J. Cost-Effectiveness of Statins for Primary Cardiovascular Prevention in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 26;61(12):1250-8

42. Brown W, Zedler B, Bays H, Hassman H. Eficácia e segurança da rosuvastatina: resultado de estudo. Paper apresentado em: XXIII Congresso da Sociedade Européia de Cardiologia; 2001; Estocolmo, Sueécia.
43. Gil M, Cufí C, Blanch J, Martí R, Ponjoan A, Cabratosa L et al. Effectiveness of Statins as Primary Prevention in People With Different Cardiovascular Risk: A Population-Based Cohort Study. *Clinical pharmacology therapeutics*. 2017;1-14
44. Stone J, Robinson G, Lichtenstein H, Merz B, Blum B, Eckel H et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 138(3):1-43
45. Harold B, Maurizio A, Claudio M, Dirk W, Annamaria P, Hilde G et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Added to Atorvastatin Versus Atorvastatin Up titration or Switching to Rosuvastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2013; 15;112(12):1885-95
46. Chen Y, Li D, Jing J, Yan H, Liu J, Shen Z et al. Treatment Trends, Effectiveness, and Safety of Statins on Lipid Goal Attainment in Chinese Percutaneous Coronary Intervention Patients: a Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Clinical Therapeutics*. 2017; 39(9):1827-1839
47. Proença V. Insuficiência cardíaca: rosuvastatina ou ácidos gordos polinsaturados. *Rev Port Clin Geral*. 2008; 24(5): 644-650
48. Peters B, Rodin A, Klungel O, Duijn C, Stricker B, Slot R et al. Pharmacogenetic interactions between ABCB1 and SLCO1B1 tagging SNPs and the effectiveness of statins in the prevention of myocardial infarction. *Pharmacogenomics*. 2010; 11(8): 1065-1076
49. Ward S, Lloyd M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technology Assessment*. 2007; 11(14):1-160
50. Sheng Xia, Murphy M, MacDonald T, Wei Li. Effectiveness of Statins on Total Cholesterol and Cardiovascular Disease and All-cause Mortality in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2012; 39(1):32-40
51. Huseyin N, Jasper B, Tony A. Comparative Tolerability and Harms of Individual Statins A Study-Level Network Meta-Analysis of 246 955 Participants From 135 Randomized, Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6(4):390-9
52. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes H. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet*. 2012; 380(9841):581-90
53. Mills E, Rachlis B, Wu P, Devereaux P, Arora P, Perri D. Primary Prevention of Cardiovascular Mortality and Events With Statin Treatments. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52(22):1769-81
54. Afilalo J; Duque G, Steele R, Jukema W, Craen A, Eisenberg M. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51(1):37-45
55. Peter T, Angelo P, Rosaria G, Dragana N, Giuseppa C, Manfredi R et al. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018; 18(3):157-173.
56. Costa S, Reina-Couto M, Albino-Teixeira António, Sousa T. Estatinas e stresse oxidativo na insuficiência cardíaca crónica. *Rev Port Cardiol*. 2016; 35(1):41-57

57. Oesterle A, Laufs U, Liao K. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circulation Research*. 2017; 120(1):229-243
58. Machado M, Munhoz M, Fernandes D. Estatinas: efeitos pleiotrópicos. *Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde*. 2011; 17(2):141-150
59. Freitas, F. Investigação dos efeitos pleiotrópicos cardiovasculares e microcirculatórios da sinvastatina em um modelo de hipertensão arterial e hiperpermeabilidade microvascular [PhD tese]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo cruz; 2016
60. Liao K, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005; 45: 89–118.
61. Sehra D, Sehra S, Sehra T. Cardiovascular pleiotropic effects of statins and new onset diabetes: is there a common link: do we need to evaluate the role of KATP Channels?. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017; 16(7): 823-831
62. Marzilli M. Pleiotropic Effects of Statins: Evidence for Benefits Beyond LDL-Cholesterol Lowering. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010; 10(1):10-7
63. Liao K. Clinical implications for statin pleiotropy. *Current Opinion in Lipidology*. 2005; 16(6):624-9
64. Allen C, Mamotte C. Pleiotropic and adverse effects of statins- do epigenetics play a role?. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*. 2017; 362(2):319-326
65. Barry R, Beach E, Pearson J. Prevention and management of statin adverse effects: A practical approach for pharmacists. *CPJ / RPC*. 2018; 151(3):179-188
66. Thompson D, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin Associated Side Effects. *Journal of the american college of cardiology*. 2016; 67(20):2395-2410
67. Goldstein B. Adverse Effects of Statins. *JAMA*. 2017; 317(10):1079
68. Moßhammer D, Schaeffeler E, Schwab M, Mörike K. Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014; 78(3):454-466
69. Beltowski J, Wójcicka G, Wisniewska J. Adverse Effects of Statins - Mechanisms and Consequences. *Current Drug Safety*. 2009; 4(3):209-228
70. Zhang H, Plutzky J, Turchin A. (Mis)interpreting studies on the adverse effects of statins. *BMJ*. 2014; 348:1
71. Bang N, Okin M. Statin Treatment, New-Onset Diabetes, and Other Adverse Effects: A Systematic Review. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16(3):461
72. Simic I, Reiner Z. Adverse Effects of Statins - Myths and Reality. *Current Pharmaceutical Design*. 2015; 21(9):1220-6
73. Fitchett H, Hegele A, Verma S. Statin Intolerance. *Circulation*. 2015;131(13): 389-391
74. Magni P, Macchi C, Morlotti B, Sirtori R; Ruscica M. Risk identification and possible countermeasures for muscle adverse effects during statin therapy. *European Journal of Internal Medicine*. 2015; 26(2):82-88
75. Thompson D. What to Believe and Do About Statin-Associated Adverse Effects. *JAMA*. 2016; 316(1):1969-1970
76. Kitzmiller P, Mikulik B, Dauki D, Murkherjee C, Luzum A. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2016; 9(3): 97-106
77. Ogura S, Yoshida Y, Kurahashi T, Egawa M, Furuta K, Kiso S et al. Targeting the mevalonate pathway is a novel therapeutic approach to inhibit oncogenic FoxM1 transcription factor in human hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2018; 9(30):21022-21035

78. Abdullah I, Abed N, Richardson A. Inhibition of the mevalonate pathway augments the activity of pitavastatin against ovarian cancer cells. *Scientific Reports*. 2017;7:1-13
79. Gash J, Chambers C, Cotton E, Williams C, Thomas G. Potentiating the effects of radiotherapy in rectal cancer: the role of aspirin, statins and metformin as adjuncts to therapy. *British journal of cancer*. 2017; 117(2):210-219
80. Paškevičiute M, Petrikaite V. Differences of statin activity in 2D and 3D pancreatic cancer cell cultures. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017; 11:3273-3280
81. Wilke M, Göbel A, Rauner M, Mehner B, Schütze N, Füssel S et al. Zoledronic acid and atorvastatin inhibit  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ -mediated adhesion of breast cancer cells. *Journal of Bone Oncology*. 2014;3(1):10-7
82. Maj M, Czajkowski R, Zegarska B, Kowalyszyn B, Pokrywczynska M, Drewa T. Anti-proliferative and cytotoxic activity of rosuvastatin against melanoma cells. *Adv Dermatol Allergol*. 2016; 33(4):257-262
83. Oryan A, Kamali A, Moshiri A. Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions. *Journal of Controlled Release*. 2015; 215:12-24

**Anexos**

**Anexo I-Cronologia das estatinas**

1972	Akira e colaboradores, isolou a partir do fungo <i>Penicillium citrinum</i> , um metabolito capaz de inibir a HMG-CoA redutase, e que designou por <b>compactina</b> . Desenvolveu estudos de atividade verificando que a compactina apresentava, comparativamente com o HMG-CoA, cerca 10 000 vezes maior afinidade para a enzima HMG-CoA redutase. O HMG-CoA e a compactina são muito semelhantes em termos de estrutura molecular. A compactina não era ativa na redução do colesterol nos ratos.
1976	Investigadores da farmacêutica England's Beecham isolaram a compactina a partir do fungo <i>Penicillium brevicompactum</i> .
1978	Merck isolou uma estatina a partir do fungo <i>Aspergillus terreus</i> . Esta estatina foi denominada <b>mevinolina</b> .
1979	Akira isolou um composto ativo a partir do <i>Monascus ruber</i> , denominando-o por monacolina K. Verificou-se que <b>monacolina K</b> e a mevinolina eram o mesmo composto.
1980	Mevinolina é utilizada em ensaios clínicos com o nome de <b>lovastatina</b> .
1980	<b>Atorvastatina</b> foi descoberta
1980 década	Foram reportados o aparecimento de linfomas em cães sujeitos a terapêutica com compactina em que eram utilizadas doses elevadas do composto (100-200 mg/Kg/dia).
1982	Como os resultados de ensaios clínicos da lovastatina foram positivos, ou seja os níveis plasmáticos de LDL baixaram e com poucos efeitos adversos, a lovastatina passou a ser utilizada em doentes de alto risco
1987	<b>Lovastatina</b> foi a primeira estatina a ser comercializada
1988	<b>Sinvastatina (1ª geração de estatinas)</b> , estatina semi-sintética, foi aprovada e como tal comercializada. Apresenta uma potência 2,5 vezes superior à lovastatina
1991	<b>Pravastatina (1ª geração de estatinas)</b> , é derivada da compactina por biotransformação
1994	<b>Fluvastatina (2ª geração de estatinas)</b>
1996	<b>Atorvastatina</b> foi comercializada
1997	<b>Atorvastatina (2ª geração de estatinas)</b>

Estatinas-passado, presente e futuro na terapêutica

1998	<b>Cerivastatina (2ª geração de estatinas), introduzida pela Bayer's.</b>
2001	<b>Cerivastatina</b> foi retirada do mercado devido a efeitos de rabdomiólise.
	<b>Fluvastatina (2ª geração de estatinas)</b>
2013	<b>Rosovastatina</b> foi introduzida no mercado pelo laboratório AstraZeneca

**Anexo II-** Representação gráfica das estruturas das estatinas

