

ESTATINAS: SEU USO NA REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

STATINS: ITS USE IN REDUCING CARDIOVASCULAR EVENTS.

**Conrado T. Giusti ¹; Diego V. Barreto ¹; Fernanda S. Gianotti ¹;
Gilberto A. Filho ¹; Heitor A. C. Lourenço ¹; Jairo T. F. Filho ¹.**

Descritores: estatinas; cardiovascular; hipolipemiante.

Keywords: statins; cardiovascular; hypolipid.

RESUMO

Introdução: As estatinas são drogas usadas com o intuito de reduzir os níveis lipídicos, prevenindo, assim, o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tão prevalentes na população, em geral. **Objetivo:** Avaliar a proteção cardiovascular com as estatinas, além da sua associação com outras classes farmacológicas. **Métodos:** Buscou-se estudos acerca do assunto nos últimos 20 anos, através do Medline, usando como critério ensaios clínicos randomizados produzidos na língua inglesa. Foram usadas como palavras chave “estatinas”, “cardiovascular” e “hipolipemiante”, utilizando o MeSH para obter variações das palavras chave. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, quinze estudos fizeram parte da revisão sistemática. **Discussão:** A maioria das evidências científicas corroboram a informação de que as estatinas realmente são eficazes na redução de eventos cardiovasculares, reduzindo o número de hospitalizações e a perda de produtividade. Quanto ao custo-benefício, observou-se que drogas que apresentam um valor de tratamento maior, quando avaliadas num contexto geral, incluído o custo com tratamento de possíveis comorbidades e hospitalizações, mostram-se vantajosas, em relação a outras com menor custo. Um exemplo disso é quanto ao uso de atorvastatina, que tem maior valor do tratamento, e de sinvastatina, mais econômica quanto ao tratamento, mas apresenta maior número de hospitalizações. **Conclusões:** Sendo assim, as estatinas, em geral, apresentaram vantagens como hipolipemiantes, porém, dentre elas há aquelas que apresentam mais vantagens, tanto sistêmicas como econômicas.

ABSTRACT

Introduction: Statins are drugs used to reduce lipid levels, thus preventing the development of cardiovascular diseases, so prevalent in the general population. **Aims:** Evaluate the cardiovascular protection of the other statins, in addition to its association with other pharmacological classes. **Method:** Studies on the subject over the past 20 years have been sought.

through Medline, using as a criterion randomized clinical trials produced in the English language. Key words “statins”, “cardiovascular” and “lipid-lowering” were used as keywords, using MeSH to obtain keyword variations. After applying the inclusion and exclusion criteria, fifteen studies were part of the systematic review. The effectiveness of these drugs in primary prevention and recurrence was analyzed. **Discussion:** Most of the scientific evidence corroborates the information that statins really are effective in reducing the number of hospitalizations and the loss of productivity. With regard to cost-effectiveness, it was observed that drugs that present a higher treatment value, when evaluated in a general context, including the cost with treatment of possible comorbidities and hospitalizations, are advantageous, compared to others with lower cost. An example of this is the use of atorvastatin, which has higher treatment value, and simvastatin, which is more economical in treatment, but has a higher number of hospitalizations. **Conclusion:** Thus, statins generally have advantages as lipid-lowering agents, but among them there are those that present more advantages, both systemic and economic.

INTRODUÇÃO

As estatinas são uma classe de hipolipemiantes que apresentam como mecanismo de ação principal a inibição da hidroximetilglutaril/coenzima A redutase (HMG- redutase)¹, com isso leva à redução dos níveis circulantes de LDL colesterol, LDL oxidado e aumento do teor de colágeno da matriz da placa. Esses mecanismos promovem o retardo no desenvolvimento da placa de aterosclerose e sua estabilização, reduzindo a chance de processos tromboembólicos.² Outro benefício de seu efeito hipolipemiante na prevenção de eventos cardiovasculares é promover uma ação pleiotrópica que cursa com aumento na atividade antioxidante, anti-inflamatória e aumenta a biodisponibilidade de óxido nítrico, reduzindo a resposta inflamatória, bem como as chances de instabilidade da placa aterogênica.³

As estatinas são amplamente prescritas visando a prevenção primária e secundária da doença arterial coronariana.⁴ Foi provado que a redução de cada 1mmol/litro de LDL está relacionada à redução de 10-20% no risco de desenvolver eventos cardiovasculares, além de reduzir a mortalidade por demais causas relacionadas à hipercolesterolemia.⁵ Para alcançar esses efeitos, recomenda-se, além da terapia medicamentosa, a combinação com mudanças de estilo de vida, como dieta e exercício físico.¹ Recomenda-se, também, que a posologia da estatina seja noturna, pois demonstrou-se que a maior síntese de colesterol ocorre quando a ingesta do mesmo está em seu nível mais baixo.⁴

OBJETIVO

Comparar as diferentes classes de estatinas quanto ao seu efeito protetor cardiovascular.

MÉTODOS

Foram incluídos em nossa análise estudos publicados originalmente na língua inglesa na base de dados MEDLINE (National Library of Medicine) entre novembro de 1999 e abril de 2016. Para busca dos artigos científicos empregamos a seguinte frase de pesquisa: (Simvastatin [ti] OR Synvinolin [ti] OR MK-733 [ti] OR MK 733 [ti] OR Zocor [ti]) AND (“preventive therapy” OR prophylaxis OR “preventive measures” OR “Cardiovascular Diseases”) encontrando 635 artigos. Com o objetivo de selecionar os estudos de maior evidencia científica, utilizamos para revisão bibliográfica, somente ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR) sendo excluídos 476 artigos. Para melhor análise acerca do tema foram selecionados os seguintes filtros “Free Full Text” e “Humans” obtendo a partir dessa seleção 51 artigos.

Inicialmente, dois revisores independentes selecionaram estudos com base nos títulos, excluindo aqueles não relacionados com o tema da revisão. A seguir, os resumos dos títulos selecionados foram analisados para identificar aqueles que atendiam aos critérios de inclusão e possíveis discordâncias durante o processo foram solucionadas por consenso dos colaboradores envolvidos.

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, tem havido um movimento crescente, afim de prescrever estatinas para pacientes de baixo risco e para todos pacientes com mais de 50 anos, com finalidade de prevenção primária de doenças cardiovasculares.¹ Foi constatado que a alocação de sinvastatina produziu redução de 22% na primeira ocorrência de qualquer grande evento cardiovascular, após ser introduzida a droga, além de redução de 24% na taxa de procedimentos de revascularização coronarianas e 16% em não coronarianas.⁶ Houve redução significativa, sobretudo, no número de hospitalizações de pacientes diabéticos com doença coronariana.⁷

O uso noturno da sinvastatina, em dose de 10-20mg, quando comparado com seu uso diurno, mostrou maior capacidade de prevenção primária e secundária, de doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral ou doença vascular periférica. Sabe-se que, quando utilizada de forma noturna, há maior redução dos lipídios séricos após oito semanas de administração, quando comparadas ao tratamento realizado pela manhã.⁴

O uso de estatinas produz redução definitiva de cerca de um sexto no risco de eventos vasculares periféricos, tanto em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) pré-existente, como em indivíduos de alto risco, que ainda não foram diagnosticados. Dessa forma,

deve-se considerar o uso de estatinas em todos os pacientes que apresentem claudicação intermitente, reduzindo significativamente a mortalidade cardiovascular, bem como sua morbidade.⁶

As estatinas, em geral, possuem ação hipolipemiante, embora sabe-se que dentre as diferentes classes de estatinas, há diferenças quanto a efeitos metabólicos, custo-benefício entre os fármacos e custo relacionado a internações futuras, secundárias a uma consequência da dislipidemia.⁷

Em uma comparação entre a sinvastatina e a atorvastatina, sobre o estresse oxidativo, observa-se que a sinvastatina tem um efeito a curto prazo de maior intensidade quanto à redução de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e que, a longo prazo, o efeito da atorvastatina, ao contrário, se mostra superior. Além disso, sabe-se que os F2-isoprostanos urinários, marcadores de estresse oxidativo, tiveram um significativa redução a partir do uso de atorvastatina, em detrimento do uso de sinvastatina, o que mostra sua superioridade na ação metabólica a longo prazo, visto que o estresse oxidativo está diretamente relacionado ao crescimento e desestabilização de placas ateroscleróticas, que pode levar a eventos agudos de alta mortalidade, como acidente vascular encefálico, síndromes coronarianas agudas, além de tromboembolismo pulmonar.⁸

No entanto, apesar de as estatinas serem bem toleradas, estão ligadas à espasmos no músculo esquelético, dor muscular e, raramente, rabdomiólise. Embora não se compreenda os motivos, foi visto que elas reduzem o conteúdo mitocondrial do músculo esquelético e a capacidade oxidativa, sendo que a atorvastatina, sobretudo, reduz a capacidade de corrida e prejudica adaptações das mitocôndrias mediadas por exercício no músculo esquelético. Apesar disso, o benefício da associação entre exercício e a estatina é válido.¹

Analisando comparativamente o uso de sinvastatina e atorvastatina, quanto ao custo-benefício em pacientes com infarto agudo do miocárdio prévio, por um período de 4 a 8 anos, nota-se que apesar de atorvastatina ter um custo de tratamento total superior em aproximadamente 100% ao uso de sinvastatina, foi provado que o uso da atorvastatina a longo prazo, gerou menos internações hospitalares (Tabela 1) e menor perda de produtividade, quando comparada à sinvastatina.⁹

	Atorvastatin (80 mg/day)	Simvastatin (20–40 mg/day)	Difference
Cost, \$			
Study drug	3,298	1,748	1,549
End point-related hospitalization	4,039	5,109	-1,070
Productivity loss	20,154	20,714	-561
Total	27,491	27,572	-81
Average number of events per patient	0.462	0.561	0.099
Incremental cost per event avoided, \$ (95% CI)			
Societal perspective	Dominant (-22,369 to 24,562)		
Direct costs only	4,844 (359 to 14,743)		

Tabela 2: Custos e resultados por paciente, naqueles com mais de 4,8 anos de tratamento.⁹

Diagnosis or procedure (NordDRG code)	Number of hospitalizations per patient, mean ± SD	
	Atorvastatin (80 mg/day)	Simvastatin (20–40 mg/day)
Stroke (014)	0.035±0.183	0.045±0.185
Transient ischemic attack (015)	0.013±0.114	0.013±0.111
Nonfatal MI [†] (121, 122)	0.054±0.226	0.052±0.221
Heart failure (127)	0.032±0.174	0.038±0.191
Angina pectoris (140)	0.038±0.191	0.044±0.205
Cardiac arrest (129)	0.002±0.037	0.002±0.037
PCI (112)	0.097±0.296	0.127±0.333
CABG (106, 107)	0.052±0.223	0.069±0.253
Cardiac transplant (103)	0	0.001±0.021
Other cardiothoracic procedure (108)	0	0.001±0.021
Other vascular procedure (478, 479)	0.028±0.164	0.040±0.194

Tabela 1: Número médio de hospitalizações por paciente, de acordo com a droga usada.⁹

Dessa forma, quando se analisa um contexto geral, incluindo custo de internações e tratamento para possíveis complicações do processo aterosclerótico, o uso da atorvastatina (embora apresente um custo medicamentoso maior de US\$ 1.375 no período de 04 anos comparado com a sinvastatina) foi compensado, visto que há uma redução de 33,9% no custo de internações hospitalares, bem como uma redução de 20,5% dos custos relacionados à perda de produtividade, levando assim, a uma economia de US\$ 627,00 por paciente dentre aqueles que usam atorvastatina.⁹

Outro estudo comparativo entre sinvastatina e atorvastatina, sendo administradas por um período de 5 anos, que abordou pacientes com IAM prévio, demonstrou que a atorvastatina gera uma maior redução nas taxas de re-infarto, revascularizações, além de acidentes vasculares

encefálicos, quando em tratamento regular da droga.¹⁰

Em relação à comparação da sinvastatina com outra droga, a rosuvastatina, observa-se que a última obteve resultados significativamente superiores à sinvastatina na melhora do perfil lipídico, tanto de pacientes com doença cardiovascular já estabelecida e/ou diabetes, quanto àqueles sem qualquer doença cardiovascular estabelecida e/ou diabetes. Quanto aos pacientes com doença cardiovascular ou DM prévio, 44% dos que utilizaram rosuvastatina atingiram a meta (LDL < 3mmol/L), diferente daqueles que utilizaram sinvastatina, em que apenas 22% atingiram a mesma meta. Embora saiba-se que a sinvastatina apresenta um custo agregado menor, a melhora do perfil lipídico com o uso dessa droga é menor quando comparados à rosuvastatina, e, até mesmo no que diz respeito a efeitos colaterais, não há vantagens relacionadas ao uso da sinvastatina, visto que ambas são muito bem toleradas pelo organismo¹¹.

Apesar de não ser o foco do nosso estudo avaliar o uso de classes farmacológicas que não sejam as estatinas, os resultados de pesquisas mostraram resultados importantes quanto à associação de estatinas com outros medicamentos.

Quanto à comparação entre a eficácia e tolerabilidade de mudança do perfil lipídico em pacientes que fazem a associação de ezetimiba/sinvastatina 10/40mg e outro que utilizam dose dobrada de atorvastatina, em pacientes com alto risco vascular, fora da meta de LDL e em tratamento prévio com atorvastatina 20mg, observa-se que após 6 semanas de tratamento houve redução de 26,8 nos níveis de LDL naqueles que fizeram uso de sinvastatina/ezetimiba, quando comparada aos uso de atorvastatina com dose dobrada, os quais apresentou uma redução de apenas 11,8%, dentre outras mudanças nos perfis lipídicos, como mostrado no Gráfico 1. Além disso, 29,1% dos pacientes que receberam ezetimiba/sinvastatina, alcançaram a meta proposta de LDL (100mg/dl), contra apenas 4,8% do grupo da atorvastatina.¹²

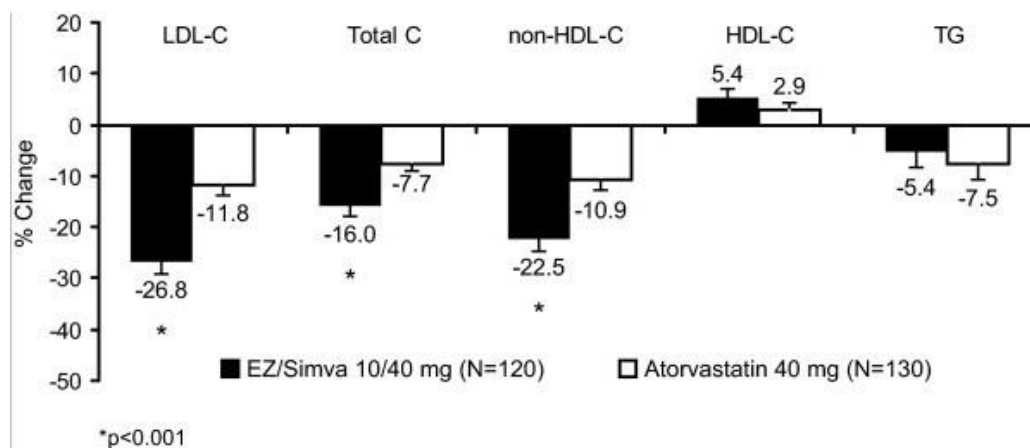


Gráfico 1: Variação percentual nos níveis de lipídios após 6 semanas de tratamento.¹²

A administração de ezetimiba/sinvastatina produz uma redução de 16% em episódios vasculares ateroscleróticos e uma redução de 11% em episódios vasculares não ateroscleróticos.¹³ A utilização dessas drogas associadas, mostrou benefícios nos processos de revascularização miocárdica e houve redução da mortalidade coronariana, devido à redução dos níveis de LDL.⁵

Além dessa associação entre ezetimiba/sinvastatina, outra droga, a niacina, tem sido estudada associada à estatina. A associação entre sinvastatina/niacina mostrou um melhor resultado quando comparado ao placebo, ao uso de antioxidantes e a associação entre sinvastatina, niacina e antioxidantes. Apesar de esperar-se que a associação entre as três drogas tivesse melhores resultados, a terapia com apenas os dois fármacos associados mostrou-se com melhor eficácia em redução do LDL-c (42%), bem como suas taxas de oxidação, aumento do HDL (65%) e redução da frequência de eventos cardiovasculares (queda de 90% em relação ao placebo).¹⁴

Embora seja comprovado que as estatinas tenham efeitos sobre a redução da concentração de lipídeos, existem vertentes que tentam relacionar o uso crônico de estatinas com alterações genéticas que levem a melhor resposta terapêutica com o uso crônico desses fármacos. No entanto, até o momento essa relação não foi validada, visto que não foi demonstrada nenhuma ativação genética que reduzisse por si só os níveis lipêmicos e o risco cardiovascular em pacientes que fizeram o uso crônico de estatinas.¹⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observou-se através do atual estudo, que as estatinas em geral apresentam uma redução absoluta de cerca de 1/6 no risco de eventos vasculares periféricos.

Quando à redução dos níveis de LDL, a sinvastatina apresenta um efeito maior a curto prazo quando comparado à atorvastatina. Porém, ao observar essa redução a longo prazo, a atorvastatina se mostra mais eficaz. Acerca da sinvastatina, é importante lembrar que seu uso feito durante a noite, apresenta maior efeito hipolipemiante no uso diurno.

Mesmo quando observado o custo-benefício entre a atorvastatina e sinvastatina, a primeira que tem um valor agregado maior no tratamento, apresenta-se vantajosa, pois, por tem melhor efeito metabólico a longo prazo, reduz o custo com hospitalizações e tratamentos de comorbidades secundárias à dislipidemia.

Quanto à comparação entre a sinvastatina e rosuvastatina, a sinvastatina também só apresenta vantagens quanto ao custo do tratamento em si. A rosuvastatina tem resultados significativamente superiores na melhora do perfil lipídico.

A sinvastatina, porém, se mostrou mais vantajosa quando foi associada a outra droga, a ezetimiba, sendo mais efetiva na redução dos níveis lipídicos do que a atorvastatina, que se mostrava mais vantajosa quando avaliada a monoterapia de ambas as estatinas.

Dessa forma, deve-se considerar, atualmente, associar as estatinas a outras drogas, para que seu efeito, já relevante, seja potencializado, melhorando, assim, o perfil lipídico da população, em especial aquelas com predisposição a eventos cardiovasculares graves.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao professor Carlos Pereira Nunes por toda dedicação, empenho e incentivo na orientação do trabalho atual, tornando possível que o mesmo pudesse ser produzido, melhorando o conhecimento dos demais integrantes do grupo acerca desse tema, que pode ser muito relevante em nossa vida acadêmica e principalmente profissional. Além disso, possibilitou que nós fizéssemos uma busca ativa pelo tema, fato que incentiva e aprofunda o conhecimento, pois é realizado através da observação e estudo de diversas vertentes, que apesar de divergirem, muitas vezes se complementam.

REFERÊNCIAS

1. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(8): 709-14.
2. Bulcão C, Giuffrida FM, Ribeiro-Filho FF, et al. Are the beneficial cardiovascular effects of simvastatin and metformin also associated with a hormone-dependent mechanism improving insulin sensitivity? *Braz J Med Biol Res* 2007; 40(20):229-35.
3. Hsu CP, Zhao JF, Lin SJ, et al. Asymmetric Dimethylarginine Limits the Efficacy of Simvastatin Activating Endothelial Nitric Oxide Synthase. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(4): 1-13.
4. Wallace A, Chinn D, Rubin G. Taking simvastatin in the morning compared com in the evening: randomized controlled trial. *BMJ* 2003; 327(7418): 788.
5. Baingent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimiba in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9784): 2181-92.
6. Building RD. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007; 45(4): 645-654.
7. Herman WH, Alexander CM, Cook JR, et al. Effect of simvastatin treatment on cardiovascular resource utilization in impaired fasting glucose and diabetes. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Diabetes Care* 1999; 22(11):1771-8.
8. Scheffer PG, Schindhelm RK, van Verschuer VM, et al. No effect of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in patients at high risk for cardiovascular disease. *Neth J Med* 2013; 71(7): 259-65.
9. Wagner M, Lindgren P, Merikle E, et al. Economic evaluation of high-dose (80mg/day)

atorvastatin treatment compared with standard-dose (20mg/day to 40mg/day) simvastatin treatment in Canada based on the Incremental Decrease in End-Points Through Aggressive Lipid-Lowering (IDEAL) trial. *Can J Cardiol* 2009; 25(11):362-9.

10. Scheen AJ. The IDEAL study comparing simvastatin 20-40mg versus atorvastatin 80mg for secondary prevention after myocardial infarction: between two ideas of the ideal. *Rev Med Liege* 2006; 61(1): 53-9.

11. Laks T, Keba E, Leiner M, et al. Achieving lipid goals with rosuvastatina compared with simvastatin in high risk patients in real clinical practice: a randomized, open-label, parallel-group, multi-center study: the DISCOVERY-Beta study. *Vasc Health Manag* 2008; 4(6): 1407-16.

12. Hing Ling PK, Civeira F, Dan AG, et al. Ezetimibe/simvastatin 10/40mg versus atorvastatin 40mg in high cardiovascular risk patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study. *Lipids Health Dis* 2012; 11-8.

13. Mihaylova B, Schlackow I, Herrington W, et al. Cost-effectiveness of Simvastatin plus Ezetimibe for Cardiovascular Prevention in CKD: Results of the study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis* 2016; 67(4): 576-84.

14. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345(22): 1583-92.

15. Hopewell JC, Parish S, Offer A, et al. Impact of common genetic variation on response to simvastatin therapy among 18705 participants in the Heart Protection Study. *Eur Heart J* 2013; 34(13): 982-92.