

Discussão acerca do uso de estatinas na prática clínica

Discussion about clinical use of statins

Carolina Ferreira Colaço¹, Marina Machado Magalhães Cardoso¹, Marina Souza Rocha¹, Paulo Renato Rodrigues Miranda¹, Samara Dallana Rodrigues Ferreira¹, Thainá De Araújo Rodrigues¹,
Tânia Torres Rosa²

Resumo

Objetivo: apresentar revisão bibliográfica que reúna diversos estudos a respeito da efetividade das estatinas, o risco-benefício de seu uso, e a discussão desses achados frente a real adequação da prescrição desses medicamentos na prevenção primária de riscos cardiovasculares. **Método:** Busca na literatura por análises sistemáticas, consensos e diretrizes, pesquisando em bases de dados como PUBMED, SCIELO e MEDLINE com as seguintes palavras-chave *statin; statin's adverse effects; cardiovascular risk*, no período de agosto de 2015 a agosto de 2017. **Resultados:** Existem evidências confirmadas que apontam benefícios reais com o uso de estatinas em adultos jovens, com risco cardiovascular comprovado. Porém, em determinados seguimentos da população, como idosos, pré-adolescente e adolescentes, os riscos de efeitos adversos aumentam e demandam critérios mais rígidos para indicar seu uso. **Conclusão:** o uso clínico dos inibidores da hidroximetilglutaril-CoA redutase na prática clínica, muito antes de fazer parte de orientações rotineiras para prevenção de riscos nas doenças cardiovasculares, deve ser avaliado à luz da apresentação clínica individual de morbidades específicas e dos critérios para sua indicação, considerando diferenças para as distintas faixas etárias. **Palavras-chave:** inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases; hipercolesterolemia; dislipidemias.

Abstract

Objective: to present a bibliographic review that brings together several studies on the effectiveness of statins, the risk-benefit of its use, and the discussion of these findings in view of the actual adequacy of the prescription of these drugs in the primary prevention of cardiovascular risks. **Method:** Search the literature for systematic reviews, consensuses and guidelines, searching databases such as PUBMED, SCIELO and MEDLINE with the following keywords *statin; statin's adverse effects; cardiovascular risk*, from August 2015 to August 2017. **Results:** There is confirmed evidence that

1. Acadêmicos da Universidade Católica de Brasília

2. Doutora. Professora do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB)

E-mail do primeiro autor: carolinafcocolaco@gmail.com

Recebido em 02/10/2017

Aceito, após revisão, em 29/03/2018

Uso de estatinas na prática clínica

shows real benefits with the use of statins in young adults with a proven cardiovascular risk. However, in certain segments of the population, such as the elderly, pre-adolescent and adolescents, the risks of adverse effects increase and require more strict criteria to indicate their use. **Conclusion:** The clinical use of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors in clinical practice, long before being part of routine guidelines for risk prevention in cardiovascular diseases, should be assessed in accordance of the individual clinical presentation of specific morbidities and the criteria for their indication, differences for the each age groups.

Keywords: hydroxymethylglutaryl-CoA inhibitors; hypercholesterolemia; dyslipidemia.

Introdução

As estatinas são drogas inibidoras da hidroximetil-glutaril (HMG) CoA redutase, enzima necessária para a síntese do colesterol. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são compostas na sua maior parte por colesterol, são capturadas da circulação sanguínea pelos hepatócitos por meio dos receptores específicos, sofrem degradação intracelular e são armazenadas como fonte de energia. A expressão desses receptores é a principal responsável pelos níveis sanguíneos de colesterol e depende da atividade da enzima HMG CoA Redutase. Portanto, as estatinas inibindo esta enzima têm efeitos hipolipemiantes, diminuindo o colesterol sérico. Segundo diversos consensos publicados, citados a seguir, incluindo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias¹, as estatinas são as drogas preconizadas para reduzir os níveis de LDL e os eventos cardiovasculares associados a seu aumento.

Entretanto, como quase todos os medicamentos, as estatinas têm efeitos colaterais adversos. O objetivo desse trabalho é discutir a conveniência e avaliar o risco-benefício da prescrição desse medicamento frente a esses efeitos, especialmente na prevenção primária, em populações específicas.

Métodos

Para o presente trabalho foi realizada uma revisão na literatura, buscando por análises sistemáticas, consensos e diretrizes e pesquisas em bases de dados como PUBMED, SCIELO e MEDLINE com as seguintes palavras-chave *statin; statin's adverse effects; cardiovascular risk*, no período de agosto de 2015 a agosto de 2017. Foram incluídas publicações de pesquisadores que avaliaram o impacto das estatinas nas prevenções primárias e secundárias de eventos cardiovasculares, além de seus efeitos colaterais e adversos.

Uso de estatinas na prática clínica

Publicações fora do período considerado foram excluídas, assim como as que não continham informações diretas aos objetivos deste trabalho.

Discussão

Diversos autores têm avaliado o uso das estatinas nas prevenções primária e secundária de eventos cardiovasculares e o aumento do uso dessa classe de medicamento^{2,3,4,5,6,7}. A prevenção primária inclui pacientes em que se identificam fatores de risco, mas que não possuem o diagnóstico de doenças vasculares, tais como a doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, vasculopatias periféricas, ou relacionadas a elas, como hipertensão arterial, diabetes melito e obesidade. Já a prevenção secundária, considera pacientes que possuem tais patologias.

Há, no entanto, algumas discordâncias quanto às doses que devem ser utilizadas e o uso em determinadas faixas etárias⁸.

Acredita-se que doses menores do que aquelas preconizadas na maioria dos *guidelines* possam ser tão eficazes como as usuais e representarem menor risco de efeitos adversos^{9,10}. Porém, faltam estudos que firmem essa evidência.

Por outro lado, ainda não se comprovou cientificamente que idosos acima de 65 anos obtenham benefícios com o uso da droga,

quando usada para prevenção primária¹¹. Os estudos de diversos pesquisadores têm sido inconclusivos a esse respeito o que leva a dúvidas se valeria a pena expor os usuários desse medicamento aos seus efeitos adversos.

Essas controvérsias induzem a especulações acerca da influência que a indústria farmacêutica teria em diferentes *guidelines* que circulam na literatura¹², uma vez que a pressão financeira é enorme, com faturamento, exclusivamente relativo às estatinas, de dezenas de bilhões de dólares anuais.

Isso tem causado comentários recorrentes em alguns editoriais do JAMA (*Journal of American Medical Association*), evidenciando preocupação com os resultados diversos que levaram à confecção de diferentes *guidelines* na Europa e mesmo internamente nos Estados Unidos¹³. Expõem-se, assim, claras discordâncias entre a Associação de Cardiologia Americana e o Colégio Americano de Cardiologia e desses, com seus análogos europeus.

Também não há evidências de benefícios do uso das estatinas para a prevenção primária em crianças e adolescentes e nem mesmo para a prevenção secundária, em casos de dislipidemias familiares¹⁴, reforçando questionamentos muito relevantes sobre o uso indiscriminado nas diferentes faixas etárias. Os efeitos adversos são os mesmos descritos para

Uso de estatinas na prática clínica

adultos jovens, que, por sua vez, têm benefícios comprovados na maioria desses estudos.

Outra fonte de controvérsias é encontrada quando se analisam os efeitos adversos descritos com o uso prolongado das estatinas, mesmo em se considerando indicação para prevenção primária e secundária, sem discriminação. Começam a aparecer indícios de danos relevantes com o uso desses medicamentos, que obriga a se reconsiderar sua indicação com critérios menos flexíveis.

Exemplo disso é uma meta análise realizada¹⁵, que descreveu risco de instalação de diabetes melito em pacientes previamente hígidos com o uso de estatinas. Concluem os autores que os resultados confirmam e reforçam os efeitos diabetogênicos desse medicamento alertando para o risco no uso em pré-diabéticos ou nos indivíduos com fatores de risco para diabetes, que deverão, então, ter monitoração rígida se forem usar estatinas. Os pacientes que usavam estatinas e manifestaram diabetes melito tipo 2 eram, geralmente, os que possuíam história pregressa com níveis de glicose em jejum correspondente aos níveis de resistência insulínica e sinais de síndrome metabólica. Mas os estudos foram conduzidos excluindo-se estatisticamente as diversas variáveis interferentes para analisar especificamente os efeitos das estatinas.

Dugani e col.¹⁶ já haviam apontado a associação da Rosuvastatina com o surgimento de diabetes melito do tipo 2, nessa mesma linha de investigação. Esse estudo era parte do projeto JUPITER¹⁷, que foi um estudo duplo cego, conduzido em 1315 cidades, em 26 países e com metodologia estatística bastante técnica e eficaz na exclusão de variáveis interferentes. Concluiu-se que houve incidência de diabetes melito tipo 2, na vigência do tratamento com Rosuvastatina. Atribuíram esse efeito a possíveis ações dessa estatina diminuindo a tolerância à glicose, por diminuição da sensibilidade à insulina; diminuição na secreção de insulina e aumento dos níveis circulantes de adipocitocinas, ou ainda uma associação desses fatores.

O uso das estatinas está ainda fortemente associado à ocorrência de miopatia, e/ou sintomas musculares, sendo este o efeito colateral mais frequentemente documentado¹⁸. Cerca de 40% dos pacientes que fazem uso dessa medicação desenvolvem sintomas musculares e em 20% encontram-se miopatias ou evidências laboratoriais de lesão muscular. Até 2010 a miopatia associada a esse grupo de medicamentos se referia apenas a miopatia tóxica, não autoimune e autolimitada. Nesse mesmo ano, foi reconhecido que a miopatia era do tipo autoimune, por meio de eletreoneuromiografia (EMG) e biópsia muscular, que revelaram características de

uma miosite necrotizante com a presença de autoanticorpo anti-HMGCoAR. Esta se caracteriza por fraqueza muscular proximal, de grave intensidade e níveis elevados de creatina quinase (CK). Acredita-se que as estatinas são desencadeantes do processo autoimune naqueles indivíduos com pré-disposição genética para esses distúrbios. O tratamento requer descontinuação da estatina, associada à terapia imunomoduladora ou imunossupressora²⁰.

Conclusão

Pode-se concluir que, face aos efeitos adversos aqui relatados, o uso das estatinas demanda escolha criteriosa dos pacientes que realmente vão se beneficiar, baseando-se na estratificação de risco cardiovascular sistematizada dos prováveis usuários e precedido por terapia não medicamentosa que deve sempre ser estimulada e priorizada. Há, no entanto, evidências confirmadas por diversos autores aqui citados, que apontam benefícios reais com o uso de estatinas em adultos jovens, com risco cardiovascular comprovado.

Por fim, deve-se aguardar estudos adicionais que evidenciem cientificamente que há reais benefícios do uso dessas drogas em idosos, crianças e adolescentes, para se fazer indicação desses medicamentos nessas populações, para prevenção primária.

Relevância para o cenário local atual

No atual contexto do Brasil, 18,9% da população é obesa, além do aumento do diagnóstico das doenças crônicas não transmissíveis, como a diabetes melito e a hipertensão arterial sistêmica²¹. Esse cenário é acompanhado por aumento da prescrição de cada vez mais medicamentos que tentam controlar as diversas consequências dessas doenças na população.

Com esse artigo, buscou-se mostrar que os efeitos benéficos das estatinas são diversos e contundentes. Porém, são necessárias novas intervenções, priorizando-se os métodos não farmacológicos, e, sobretudo, novos consensos e diretrizes que auxiliem na escolha do grupo populacional a ser medicado, afim, de evitar efeitos adversos desnecessários.

Referências

1. Xavier HT, Izar MC, Faria-Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias. *Cardiol.* 2013;101(4) supl 1.
2. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM. et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016; 316(19):1971-1972.

Uso de estatinas na prática clínica

3. Serban MC, Colantonio LD, Manthipragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *JACC*. 2016; 69(11):10-16.
4. Abramson J, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Safety and efficacy of statin. *The Lancet*. 2017; 389(10074):1097.
5. Mansi IA, English JL, Morris MJ, Zang S, Mortensen EM, Halm EA. Statin for primary prevention in physically active individuals: Do the risk outweigh the benefits? *J Sci Med*. 2017; 20(7):627-632.
6. Lloyd-Jones DM. Role of Nonstatin Therapies for Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering in Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(2):218-219.
7. Gurwitz JH, Go AS, Fortmann SP. Statins for Primary Prevention in Older Adults: Uncertainty and the Need for More Evidence. *JAMA*. 2016; 316(19):1971-1972.
8. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanner TL. Statin for prevention of cardiovascular disease in adults: Evidence report e systematic review for the US Preventive Service Task Force. *JAMA*. 2016; 316(9): 2008-2024.
9. Greenland P and Bonow RO. Interpretation and use of another statin guideline. *JAMA* 2016; 316(19):1977-1979.
10. Redberg RF and Katz MH. Statins for primary prevention: The debate is intense, but the data are weak. *JAMA*; 2016; 316(19):1979-1981.
11. Navar AM and Peterson ED. Evolving approaches for statins in primary prevention: Progress, but questions remain. *JAMA* 2016;:1981.
12. Pagidipati NJ, Navar AM, Mulder H, Sniderman AD, Peterson ED, Pencina M. Comparison of recommended eligibility for primary prevention statin therapy based on the US Preventive Services Task Force recommendations vs the ACC/AHA guidelines. *JAMA*. 2017; 317(15):1563-67.
13. Greenland P, Bonow RD. Interpretation and use of another statin guidelines. *JAMA cardiol*. 2017; 2(1): 7-9.
14. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid screening in childhood and adolescence for detection of familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2016; 316(6):645-655.
15. Mozzanica F, Casula M, Scotti L, Pirillo A, Tragni E, Corrao G, et al. Statins and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nut Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27(1):e29-e30.
16. Dugani SB, Akimkuolie A, Paynter N, Glynn RJ, Ridker PM, Mora S. Association of lipoproteins, insulin resistance, and rosuvastatin with incident type 2 diabetes

Uso de estatinas na prática clínica

mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA cardiol 2016; 1(2):136-145.

17. clinicaltrials.gov.JUPITER-Crestor 20 mg versus placebo in prevention of cardiovascular (CV) events, <http://clinicaltrials.gov/ct2/NCT00239681>. Accessed in 02/08/2016.

18. Bakes JM, Ruisinger JF, Gibson CA, Moriarty PM. Statin-associated muscle symptoms. Managing the highly intolerant. J Clin Lipidol 2017; 11(1):24-33.

19. Christopher-Stine L, Bashara P. Statin associated immune-mediated myopathy: biological and clinical implications. Current Op Lipidol. 2017; 28(2):186-192.

20. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, Poudet D, Donato A. Statin-associated autoimmune myopathy: a systematic reviewed 100 cases. J Clin Reumatol 2017; 23(3):149-154.

21. Brasil. Ministério da Saúde. Obesidade cresce 60% em dez anos no Brasil. 2017. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/04/obesidade-cresce-60-em-dez-anos-no-brasil>. Acesso em: 22 ago. 2017.