

# Estado da arte estatinas: da (*desde la*) estrutura química à indicação clínica na doença (*en la enfermedad*) cardiovascular

## *State-of-the-art statins: from chemical structure to clinical indication in cardiovascular disease*

Luciana Thiago

Médica, Professora e Cardiologista, Faculdade de Medicina de Marília e Universidade de Marília, San Pablo, Brasil

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

www.siicsalud.com/dato/arsic.php/147189

Recepción: 22/6/2015 - Aprobación: 25/9/2015  
Primera edición, www.siicsalud.com: 22/1/2016Enviar correspondencia a: Luciana Thiago,  
Faculdade de Medicina de Marília e Universidade  
de Marília, São Paulo Brasil, 17502000, Marília,  
Brasil  
dralucianathiago@yahoo.com.br+ Especialidades médicas relacionadas,  
producción bibliográfica y referencias  
profesionales de la autora.**Abstract**

Statins are lipid-lowering agents which inhibit hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, which plays a fundamental role in cholesterol synthesis. The chemical structure of statins is formed by two components, the pharmacophore containing the active ingredient of the molecule which is a dihydroxy-heptanoic acid segment, and the second component a ring system with different components. Statins are grouped into types I and II. Type I is composed of natural statins (lovastatin, simvastatin, pravastatin). Type II comprises synthetic statins (rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin and fluvastatin). Besides exercising the role of lipid-lowering agents, statins have pleiotropic properties. The pleiotropic effects include an improvement in endothelial dysfunction, an increase in the bioavailability of nitric oxide, an antioxidant effect, anti-inflammatory properties, and the stabilization of atherosclerotic plaque. The principal adverse effects of statins are myopathy and liver toxicity. Statins are among the most studied drugs in the prevention of cardiovascular disease. The use of statins in coronary artery disease reduces platelet aggregation and increases the expression of multiple genes involved in coagulation and fibrinolysis. Furthermore, statins inhibit low density lipoprotein (LDL) and the oxidative properties of macrophages. These effects of statins theoretically contribute to reduced foam cell formation, precursor of atherosclerotic plaque. The current recommendations for statins in the treatment of cardiovascular disease are based on cardiovascular risk stratification, taking into account factors such as the presence of diabetes mellitus, age, dyslipidemia and atherosclerotic disease.

**Key words:** hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, cholesterol, cardiovascular diseases, pharmacology, atherosclerosis

**Resumo**

As estatinas são (*Las estatinas son*) agentes hipolipemiantes que inibem a enzima hidroximetilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA), a qual exerce (*la cual ejerce un*) papel fundamental na síntese do (*en la síntesis del*) colesterol. A estrutura química das estatinas é formada por dois (*está formada por dos*) componentes, o farmacóforo que contém o (*contiene el*) princípio ativo da molécula o qual é um (*el cual es un*) segmento de ácido dihidroxihexanoico, e o (*y el*) segundo componente um sistema de anel com diferentes substituintes. As estatinas são agrupadas em tipos I e II. O tipo I é composto pelas (*está compuesto por las*) estatinas naturais; o tipo II é constituído pelas estatinas sintéticas. As estatinas além de exercerem o (*además de ejercer un*) papel como agentes hipolipemiantes apresentam propriedades pleiotrópicas. Os efeitos pleiotrópicos incluem a melhora da (*incluyen la mejora de la*) disfunção endotelial, aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico, efeito antioxidante, propriedade anti-inflamatória, estabilização da placa aterosclerótica entre outros. Os principais efeitos adversos das (*Los principales efectos adversos de las*) estatinas são miopatia e hepatotoxicidade. As estatinas estão entre as drogas mais estudadas na prevenção das doenças (*los fármacos más estudiados para la prevención de enfermedades*) cardiovasculares. O uso de estatinas na doença arterial coronariana diminui a agregação plaquetária e aumenta a expressão de múltiplos genes envolvidos na (*involucrados en la*) coagulação e fibrinólise. Além disso, as estatinas inibem a absorção de lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada, bem como, as (*así como las*) propriedades oxidativas dos macrófagos. Estes efeitos das estatinas teoricamente contribuem para a formação reduzida de células espumosas, precursoras da placa aterosclerótica. As recomendações atuais (*actuales*) para estatinas no tratamento da doença cardiovascular baseiam-se na (*se basan en la*) estratificação de risco cardiovascular, levando-se em consideração a (*considerándose la*) presença de fatores como diabetes mellitus, idade (*edad*), dislipidemia e doença aterosclerótica.

**Palabras clave:** inibidores de hidroximetilglutaril CoA reductasa, colesterol, enfermedades cardiovasculares, farmacología, aterosclerosis

As estatinas são (*Las estatinas son*) agentes hipolipemiantes que inibem a (*inhiben la*) enzima hidroximetilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA), a qual exerce (*que ejerce*) papel fundamental na síntese do (*en la síntesis del*) colesterol.<sup>1</sup> Até o (*Hasta el*) presente momento, a redução da lipoproteína de baixa (*de baja*) densidade (LDL) pelas estatinas, permanece a terapia mais (*por las estatinas, sigue siendo la terapia más*) validada por estudos clínicos para reduzir a incidência de doenças (*enfermedades*) cardiovasculares.<sup>2,3</sup>

### Farmacologia das estatinas Estrutura química

A estrutura química das estatinas é formada por dois (*se compone de*) componentes, o farmacóforo, parte que contém o princípio ativo da molécula o qual é um (*contiene el principio activo de la molécula que es un*) segmento de ácido dihidroxihexanoico, e o segundo componente um sistema de anel com diferentes substituintes.<sup>4</sup> A função do farmacóforo baseia-se na inibição da (*se basa*

em *la inhibición de la* coenzima HMG-CoA de uma maneira competitiva, dose dependente e reversível.<sup>4</sup>

A porção do (*La parte del*) farmacóforo, de acordo com o sistema de anel químico modificado e a natureza de seus (*y la naturaleza de sus*) substituintes, gera as (*genera las*) diferentes estruturas ou tipos de estatinas.<sup>5</sup> O sistema de anel é uma estrutura complexa hidrofóbica ligada covalentemente ao (*con enlace covalente al*) farmacóforo, que está envolvido na ligação com a (*involucrado en el enlace con la*) HMG-CoA.<sup>4</sup>

A estrutura do anel pode ser um naftaleno parcialmente reduzido (lovastatina, sinvastatina e pravastatina), um pirrol (atorvastatina), um indole (*un indol*) (fluvastatina), uma pirimidina (rosuvastatina), uma piridina (cerivastatina), ou uma quinolina (pitavastatina). Os substituintes nos anéis (*en los anillos*) definem a solubilidade das estatinas, juntamente com as suas (*con sus*) propriedades farmacológicas.<sup>4</sup>

As estatinas são agrupadas em tipos I e II. O tipo I é composto pelas (*se compone de*) estatinas naturais (lovastatina, sinvastatina, pravastatina). As estatinas naturais foram inicialmente identificadas como metabólitos secundários de fungos (*de hongos*).<sup>4</sup> A mevastatina foi a primeira estatina natural identificada, a partir do fungo *Penicillium citrinum*.<sup>5,6</sup> O tipo II é constituído pelas estatinas sintéticas (rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina e fluvastatina).<sup>4</sup>

As estatinas sintéticas são conhecidas por formar mais interações com a (*más interacciones con la*) HMG-CoA, devido a suas características estruturais (*a sus características estructurales*). A atorvastatina e rosuvastatina, por exemplo, têm hidrogênio adicional nas suas ligações. Além disso, a (*en sus enlaces. Además, la*) rosuvastatina também exibe uma interação polar entre o grupo de sulfonamida de metano e a enzima HMG-CoA. Estas propriedades estruturais tornam esta estatina a mais eficiente em termos de dose (*más eficaz respecto de la dosis*), capaz de reduzir em 50% a atividade da HMG-CoA.<sup>4</sup>

### Mecanismo de ação

As estatinas inibem a enzima hidroximetilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA). Ao inibir a HMG-CoA, as estatinas bloqueiam a conversão de HMG-CoA em mevalonato, o primeiro passo na biossíntese do (*el primer paso en la biosíntesis del*) colesterol.<sup>7</sup> Logo, a síntese da LDL torna-se comprometida pelos (*Por lo tanto, la síntesis de LDL se ve comprometida en los*) hepatócitos, o que proporciona níveis reduzidos de colesterol no sangue (*en la sangre*). A degradação intracelular de colesterol estimula a liberação de fatores transcricionais e, conseqüentemente, a síntese e a expressão na (*la síntesis y la expresión en la*) membrana celular de receptores para captação do (*para captación del*) colesterol circulante, como o receptor de LDL.<sup>2</sup>

Por conseguinte, a ação das (*Por lo tanto, la acción de las*) estatinas pode potencialmente influenciar todas as lipoproteínas circulantes que interagem com o (*intractúan con el*) receptor de LDL, como a LDL, a VLDL e remanescentes de quilomícrons (*y los restos de quilomicrones*). Além disso, ao inibirem a (*Además, mediante la inhibición de la*) HMG-CoA redutase, as estatinas reduzem a formação de mevalonato e de radicais isoprenil, diminuindo a ativação (*reduciendo la activación*) de proteínas fundamentais à resposta (*fundamentales a la respuesta*) inflamatória e à biodisponibilidade de óxido nítrico.<sup>2</sup>

Em adição a este efeito, as estatinas reduzem os níveis (*Sumado a este efecto, las estatinas reducen los niveles*)

de triglicérides e aumentam os níveis de HDL (*los niveles de HDL en el*) plasma.<sup>7</sup> A redução do LDL varia muito entre as estatinas, sendo essa diferença (*esa diferencia está*) fundamentalmente relacionada com a dose (*con la dosis*) inicial. A cada vez que dobramos a dose de qualquer uma destas (*Cada vez que doblamos la dosis de cualquiera de estas*) estatinas, a redução média adicional de LDL é de 6% a 7%.<sup>2</sup>

Embora todas as estatinas tenham o mesmo (*Aunque todas las estatinas tienen el mismo*) mecanismo de ação, os seus tipos diferem quanto a sua (*sus tipos difieren respecto de su*) farmacocinética.<sup>7</sup> Todas as estatinas são absorvidas pelo (*se absorben en el*) intestino, quando administradas por via oral, mesmo embora elas tenham a primeira passagem pelo fígado (*a pesar de que tienen el primer paso a través del hígado*), o que reduz em 5% a 30% a sua biodisponibilidade sistêmica. Com a exceção de sinvastatina e lovastatina, que são pró-drogas e requerem ativação (*que son profármacos y requieren la activación*) hepática, outras estatinas são administradas como ácidos beta hidróxi.<sup>7</sup>

Após a sua (*Luego de su*) administração, as estatinas atingem o pico de (*alcanzan el pico de*) concentração no plasma em até quatro horas (*en hasta cuatro horas*). No plasma, as estatinas estão ligadas a albumina o que torna sua meia (*lo que hace su media*) vida variável. A atorvastatina e rosuvastatina são as estatinas, com a meia-vida mais longa (*más larga*) (15-30 e 8-20 horas, respectivamente), ao passo (*mientras*) que a fluvastatina, lovastatina, pravastatina e sinvastatina têm meia-vida em torno de 0.5-3 horas.<sup>7</sup>

Todas as estatinas são metabolizadas pelo fígado pelas isoformas 3A4 (atorvastatina, lovastatina e sinvastatina) e 2C9 (fluvastatina e rosuvastatina) do sistema de citocromo P-450, ao passo que a pravastatina sofre sulfatação (*sufre sulfatación*). A principal via de eliminação é a fecal, e apenas uma fração menor das estatinas é eliminada pela urina (*y sólo una pequeña fracción de las estatinas se elimina por la orina*).<sup>7</sup>

### Efeitos colaterais

Os principais efeitos (*Los principales efectos*) adversos das estatinas são miopatia e hepatotoxicidade.<sup>7</sup>

### Efeitos musculares

Queixas musculares constituem o (*Las molestias musculares constituyen el*) principal sintoma limitante ao uso de estatinas. As características clínicas da miopatia pelo uso de estatinas incluem sintomas como dores musculares ou (*dolores musculares o*) mialgia, fraqueza (*debilidad*), rigidez, câibras e raramente, rhabdomiólise (*calambres y, raramente, rhabdomiólisis*). Estes efeitos secundários relacionados com o músculo esquelético podem ou não estar associados a elevações (*pueden o no estar asociados con elevaciones*) de creatina quinase no sangue (CK).<sup>8</sup> A mialgia refere-se ao desconforto (*se refiere a la molestia*) muscular que pode confundir-se com sintomas gripais e normalmente envolve a musculatura proximal, isto é, ombro e (*es decir, hombro y*) cintura pélvica.<sup>8</sup>

A mialgia mais comumente se desenvolve em até seis (*se presenta en hasta seis*) meses do início da terapia com estatinas e sua incidência ocorre em (*y su incidencia tiene lugar en*) 1.5% a 5% dos casos.<sup>8</sup> Geralmente, a mialgia desaparece após dois meses do desuso da (*luego de dos meses de la interrupción de la*) medicação. Queixas musculares relacionadas com as estatinas podem agravar a dor miofascial pré-existente em (*exacerbar el dolor mio-*

fascial preexistente en los) pacientes com fibromialgia e podem desencadear um sintoma semelhante à *(pueden desencadenar un sintoma similar a la)* polimialgia reumática.<sup>8</sup> A rabdomiólise é um efeito raro e é caracterizada pela elevação de dez vezes o *(es un evento raro y se caracteriza por el aumento de diez veces el)* valor basal de creatino quinase (CK), dor muscular, podendo ocorrer disfunção *(y puede haber disfunción)* renal devida à mioglobulinúria.

Os mecanismos celulares que representam o efeito tóxico de estatinas no músculo esquelético são desconhecidos *(en el músculo esquelético se desconocen)*.<sup>8</sup> Algumas hipóteses são consideradas, como a hipoprenilação celular devido à inibição físico-química da enzima HMG-CoA. Esta reação acarretaria a interrupção da *(Esta reacción conduce a la interrupción de la)* função da proteína G, pela redução de intermediários isoprenóides o que exerceria efeitos *(lo que ejercería efectos)* pleiotrópicos em inúmeras vias de sinalização que levam a alterações na manipulação *(en varias vías de señalización, lo que conduce a cambios en el manejo)* de proteínas e expressão gênica.<sup>8</sup>

Outra hipótese levantada é a presença *(que se plantea es la presencia)* de polimorfismo de proteínas hepáticas transportadoras de estatinas que afetariam os níveis séricos de estatinas e, portanto, o risco *(afectarían los niveles séricos de las estatinas y, por tanto, el riesgo)* de miopatia.<sup>8</sup> Outros mecanismos relacionados à miopatia também são aventados, como uma resposta *(son aceptados, como una respuesta)* inflamatória autoimune e prejuízo pelas estatinas no *(y daños causados por las estatinas al)* metabolismo do cálcio no músculo esquelético.<sup>8</sup>

### Efeitos hepáticos

Doença hepática significativa é rara com o *(es poco frecuente con el)* uso de estatinas. Na prática *(En la práctica)* clínica, o fenômeno mais comumente relacionado é a elevação das transaminases na ausência de mudanças *(es la elevación de las transaminasas sin cambios)* histopatológicas.<sup>8</sup> Embora o mecanismo ainda não esteja claro *(Aunque el mecanismo no es claro)*, a elevação das transaminases pode resultar de componentes lipídicos alterados dentro da membrana dos hepatócitos, o que proporcionaria um aumento da permeabilidade e a subsequente extravasamento de enzimas hepáticas para a corrente *(para la sangre)* sanguínea.<sup>8</sup> A incidência das transaminases elevadas (maior que três vezes o limite da *[es más que tres veces el límite de la]* normalidade) geralmente não excede 3% dos casos tratados *(no excede 3% de los casos tratados)*.<sup>8</sup> A normalização dos níveis de transaminases ocorre sem a necessidade de se descontinuar a *(se produce sin la necesidad de interrumpir la)* estatina. Uma recente revisão sobre hepatotoxicidade por estatinas avaliou 1188 casos de lesões *(lesiones)* hepáticas induzidas por drogas registradas entre 2004 e 2012, em um banco de dados prospectivo da rede de lesão *(en una base de datos prospectivos de la red de lesión)* hepática nos Estados Unidos. Foram encontrados apenas 22 casos de hepatotoxicidade relacionados ao uso de estatina e a conclusão desta revisão foi que a lesão *(y la conclusión de esta revisión fue que la lesión)* hepática induzida por estatinas é rara.<sup>9</sup>

Outros efeitos adversos menos comuns também foram relacionados com o uso de estatinas, tais como:<sup>8,10,11</sup>

### Efeitos renais (Efectos renales)

Efeitos renais como proteinúria e hematúria são raros com o uso de estatinas. A associação de estatina com

proteinúria é considerada uma condição benigna. A inibição da HMG-CoA pelas estatinas promove a redução dos níveis *(de los niveles)* de mevalonato, o que proporciona uma redução de albumina incorporada no túbulo renal proximal, ocasionando a proteinúria.<sup>8</sup> Portanto, quando há presença *(Por lo tanto, cuando hay presencia)* de proteinúria com o uso de estatinas, esta situação pode ser considerada uma resposta fisiológica e *(una respuesta fisiológica y)* benigna, relacionada com a reabsorção de proteína alterada, e não por uma *(y no con una)* possível integridade diminuída da membrana glomerular ou por uma toxicidade franca das *(o por una clara toxicidad de las)* estatinas.<sup>8</sup> O monitoramento de rotina de *(El monitoreo de rutina de)* proteinúria e disfunção renal não se justificam em pacientes sob uso *(utilizando)* de estatinas.<sup>8</sup>

### Diabetes

Alguns estudos relacionaram o uso de estatinas com o desenvolvimento *(con la aparición)* de diabetes mellitus. O estudo *(El estudio)* JUPITER relatou 216 pacientes no grupo placebo (2.4%) e 270 (3.0%) no grupo rosuvastatina com diabetes mellitus incidente ( $p = 0.01$ ). Entretanto, a análise das características destes pacientes que passaram a ser diagnosticados com diabetes mostrou uma incidência importante no início do estudo *(en el inicio del estudio)* de síndrome metabólica (aproximadamente 40% em ambos os grupos) e índice de massa corporal elevada. Estas características podem ter contribuído também para o desenvolvimento *(también pueden haber contribuido a la aparición)* de diabetes mellitus. No momento, estes achados não alteram as *(Por el momento, estos resultados no alteran las)* recomendações do uso de estatinas em pacientes não diabéticos para prevenção de doenças cardiovasculares.<sup>8</sup>

### Efeitos reumáticos

Tendinite, artralgia, artrite e polimialgia reumática foram associadas em usuários de estatinas e relacionadas à ruptura de tendão *(la ruptura del tendón)*. A tendinite pelo uso *(La tendinitis por el uso)* de estatinas pode estar relacionada com a inibição da secreção da metaloproteínase da matriz extracelular. Entretanto, as estatinas estão também associadas à melhora do quadro *(a la mejoría del cuadro)* clínico de algumas colagenoses, como o lúpus eritematoso sistêmico devido as suas propriedades anti-inflamatórias.<sup>8</sup>

### Catarata

Recentemente, estatinas foram relacionadas com a *(se relacionaron con la)* incidência de catarata.<sup>10,11</sup> As estatinas reduzem o estresse *(reducen el estrés)* oxidativo, mas também podem prevenir o desenvolvimento de células epiteliais apropriadas no cristalino *(apropiadas en el cristalino)*, proporcionando assim um mecanismo potencial para catarata. Outro mecanismo possível é o de que o cristalino seja uma *(posibles es que el cristalino es una)* estrutura principalmente avascular que depende da síntese endógena para a sua *(para su)* demanda de colesterol.<sup>11</sup>

### Demência e cognição

Mecanismos têm sido propostos *(se han propuesto)* para explicar a associação entre estatinas e função cognitiva *(con la función cognitiva)*. A inibição da síntese de colesterol excessiva pode prejudicar a integridade das *(la integridad de las)* membranas celulares neuronais. As estatinas lipofílicas que atravessam a barreira sangue-cé-

bro (*barrera hematoencefálica*) (tais como sinvastatina e atorvastatina) também podem ter efeitos nocivos diretos aos neurônios (*pueden tener efectos nocivos directos a las neuronas*).<sup>11</sup> Entretanto também tem sido aventado o (*ha sido sugerido el*) benefício das estatinas em relação ao desenvolvimento (*respecto a la aparición*) de demência, principalmente de demência de origem vascular devido ao seu efeito (*debido a su efecto*) anti-inflamatório e por prevenir a disfunção endotelial.<sup>11</sup>

### Câncer

A segurança da (*La seguridad de la*) estatina relacionada com a incidência de câncer também foi suficientemente determinada e com mais (*y con más*) observações significantes e acompanhamento mais longo em outros estudos (*y seguimiento más largo en otros estudios*). Uma metanálise de dados de 170 000 participantes em 26 estudos randomizados mostrou que não foram (*mostró que no fueron*) observados efeitos significativos sobre as mortes devidas a câncer ou outras (*las muertes por cáncer u otras*) causas não-vasculares (risco relativo 0.97; IC 95%: 0.92-1.03;  $p = 0.3$ ) ou sobre a incidência de câncer (risco relativo 1.00; IC 95%: 0.96-1.04;  $p = 0.9$ ), mesmo em concentrações baixas (*aun en bajas concentraciones*) de LDL.<sup>12</sup>

Outra revisão sistemática e metanálise incluiu (*revisión sistemática y metanálisis incluyó*) 38 estudos individuais (26 ensaios clínicos randomizados envolvendo 103 573 participantes e 12 estudos observacionais com 826 854 participantes) para avaliar a relação entre a (*evaluar la relación entre la*) estatina e a incidência de câncer. O acompanhamento médio foi (*El seguimiento promedio fue*) de 3.6 e 6.2 anos para os (*años para los*) ensaios e estudos observacionais, respectivamente.<sup>13</sup>

Nesta metanálise de estudos randomizados, não houve (*no hubo*) evidência de que a terapia com estatina foi associada com a incidência de todos os cânceres (26 ensaios, taxa de risco (*tasa de riesgo*) combinado = 1.00; IC 95%: 0.95-1.05;  $I^2 = 0\%$ ) ou os seguintes cânceres específicos: mama (sete ensaios [*siete ensayos*]; razão de risco (*tasa de riesgo*) = 1.01; IC 95%: 0.79-1.30;  $I^2 = 43\%$ ), próstata (quatro ensaios; razão de risco = 1.00; IC 95%: 0.85-1.17;  $I^2 = 0\%$ ), colorretal (nove ensaios; razão de risco = 1.02; IC 95%: 0.89-1.16;  $I^2 = 0\%$ ), pulmão (nove ensaios; razão de risco = 0.96; IC 95%: 0.84-1.09;  $k^2 = 0\%$ ), genito-urinário (cinco ensaios; razão de risco = 0.95; IC 95%: 0.83-1.09;  $I^2 = 0\%$ ), melanoma (quatro ensaios; razão de risco = 0.86; IC 95%: 0.62-1.20;  $I^2 = 17\%$ ) ou gástrico (um ensaio [*un ensayo*], razão de risco = 1.00; IC 95%: 0.35-2.85). Não houve evidência de efeitos diferenciais por tempo de seguimento, tipo de estatina ou potência.<sup>13</sup>

### Efeitos pleiotrópicos

As estatinas além de exercerem o (*además de ejercer el*) papel como agentes hipolipemiantes apresentam outras (*presentan otras*) propriedades conhecidas como (*conocidas como*) efeitos pleiotrópicos.<sup>14</sup> Os efeitos pleiotrópicos incluem a melhora da (*Los efectos pleiotrópicos incluyen la mejoría de la*) disfunção endotelial, aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico, efeito antioxidante, propriedade anti-inflamatória e estabilização da (*estabilización de la*) placa aterosclerótica.<sup>14</sup> Efeitos adicionais incluem a capacidade para recrutar (*incluyen la capacidad para reclutar*) células progenitoras endoteliais, atividade imunossupressora e inibição da (*e inhibición de la*) hipertrofia cardíaca.<sup>14</sup>

### Disfunção endotelial

A disfunção endotelial tem sido reconhecida como um (*ha sido reconocida como un*) preditor independente de risco para doença cardiovascular.<sup>4</sup> Todas as estatinas significativamente melhoraram a (*mejoraron la*) disfunção endotelial em pacientes com doença arterial coronariana pela redução do LDL e pelos seus efeitos (*por la reducción del LDL y por sus efectos*) pleiotrópicos, como o aumento da produção de óxido nítrico, ação (*acción*) antioxidante e anti-inflamatória.<sup>4</sup> A atorvastatina, por exemplo, aumenta a disponibilidade de óxido nítrico, impede a produção de radicais (*impide la producción de los radicales*) livres de oxigênio e diminui a (*reduce la*) expressão da ciclooxigenase.<sup>4</sup> As estatinas também exercem papel no controle da (*ejercen un papel en el control de la*) apoptose endotelial que contribuiu para a formação da placa de aterosclerose e evento (*de la placa de aterosclerosis y evento*) tromboembólico.<sup>4</sup> O efeito benéfico das estatinas na função endotelial é mediado por controle (*en la función endotelial es mediado por el control*) transcricional de múltiplos genes, incluindo b4 integrina e trombomodulina, a qual afeta célula a célula e as interações entre célula e matriz extracelular, bem como, reduz o efeito da (*así como reduce el efecto de la*) trombina procoagulante.<sup>14</sup>

### Inflamação e imunomodulação

A inflamação desempenha um papel central no processo de (*en el proceso de*) aterosclerose. Níveis elevados de marcadores de inflamação como a proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) estão associados a um risco elevado do primeiro e recorrente (*elevado del primero y recurrente*) evento cardiovascular.<sup>14</sup> As estatinas exercem efeitos anti-inflamatórios, incluindo diminuição e ativação do recrutamento de células T, redução na expressão de citocinas inflamatórias, e inibição da proliferação de células de músculo liso.<sup>14</sup> Ao inibir a síntese (*Mediante la inhibición de la síntesis*) de mevalonato, as estatinas podem modular as respostas inflamatórias vasculares, reduzindo a migração (*reduciendo la migración*) de leucócitos.<sup>14</sup>

### Estresse oxidativo e efeito antioxidante

O estresse oxidativo desempenha um papel importante na formação da placa (*en la formación de la placa*) de aterosclerose e pode ser um forte indicador de doença (*un fuerte indicador de enfermedad*) arterial coronariana, pelos mecanismos que envolvem as (*involucran las*) lipoproteínas oxidadas que promovem inflamação e disfunção vascular.<sup>14</sup> Dados recentes sugerem que a ativação (*Datos recientes sugieren que la activación*) de leucócitos pela apolipoproteína B rica em triglicérides (Apo B) pode levar ao estresse (*puede causar estrés*) oxidativo, a produção de citocinas e, em última análise, a disfunção endotelial aguda.<sup>14</sup> As estatinas, neste contexto, exercem efeitos (*Las estatinas, en este contexto, ejercen efectos*) antioxidantes evidenciados pela expressão de genes que inibem a oxidação de LDL, bem como, dificultam a (*así como dificultan la*) recaptção de LDL oxidada por macrófagos.<sup>14</sup>

### Placa aterosclerótica

A trombose associada com placas instáveis representa um sério risco para os (*un riesgo grave para los*) indivíduos com doença arterial coronariana. O uso de estatinas nestes pacientes diminui a ativação e agregação plaquetária e aumenta a expressão de múltiplos genes envolvidos na (*involucrados con la*) coagulação e fibrinólise.<sup>14</sup> Além dis-

so, as estatinas inibem a (*Además, las estatinas inhiben la*) absorção de LDL oxidada, bem como, as propriedades oxidativas dos (*así como, las propiedades oxidativas de los*) macrófagos. Estes efeitos das estatinas teoricamente contribuem para a formação reduzida de células espumosas, precursoras da placa aterosclerótica.<sup>4</sup>

### Recomendações atuais para o (actuales para el) tratamento de doenças cardiovasculares com estatinas

As doenças cardiovasculares devidas à aterosclerose e à trombose são as (*debido a la aterosclerosis y la trombosis son las*) principais causas de mortalidade e de incapacidade física na Europa e Estados Unidos, e tornam-se cada vez mais comuns nos países em desenvolvimento (*y son cada vez más comunes en los países en desarrollo*).<sup>15</sup> A principal entidade clínica é a doença (*es la enfermedad*) arterial coronariana. As causas da doença cardiovascular são multifatoriais. Algumas delas relacionam-se com fatores de risco (*Algunas se relacionan con los factores de riesgo*) modificáveis, como o estilo de vida, tabagismo (*tabaquismo*), sedentarismo, dieta hipergordurosa (*alimentación con exceso de grasa*), hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e dislipidemia. Outros fatores de risco não modificáveis relacionados à aterosclerose são idade e (*son la edad y*) gênero masculino.<sup>15</sup>

A doença cardiovascular de origem aterosclerótica está intimamente relacionada ao metabolismo dos (*al metabolismo de los*) lipídios e ao desenvolvimento (*y a la aparición*) de dislipidemia. Níveis elevados de LDL predis põem a oxidação desta lipoproteína por macrófagos e a formação de células espumosas precursoras da placa de aterosclerose.<sup>15</sup> A mudança do estilo (*El cambio del estilo*) de vida com dieta balanceada, prática de atividade física, combate ao estresse e (*al estrés y*) tratamento medicamentoso em casos selecionados mostram-se eficazes no tratamento da doença (*en casos seleccionados son eficaces en el tratamiento de la enfermedad*) cardiovascular de origem aterosclerótica.<sup>15</sup>

As estatinas estão entre as drogas mais estudadas na prevenção das doenças (*los fármacos más estudiados para la prevención de las enfermedades*) cardiovasculares. Vários estudos e diretrizes foram publicados desde o início da década de noventa quando as (*principios de los años noventa, cuando las*) estatinas ganharam o mercado da indústria farmacêutica mostrando os seus benefícios no tratamento das (*y sus beneficios en el tratamiento de las*) doenças cardiovasculares.<sup>2,3,15-18</sup>

Destaca-se na literatura o ensaio clínico multicêntrico randomizado controlado JUPITER (*Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein*).<sup>16</sup> JUPITER foi o maior estudo que avaliou as prevenções (*el mayor estudio para evaluar las prevenciones*) primária e secundária das doenças cardiovasculares pelas estatinas com 17 802 pacientes aparentemente saudáveis (*sanos*).

Os critérios de inclusão deste estudo foram (*Los criterios de inclusión en este estudio fueron*) pacientes de ambos os gêneros com níveis de LDL colesterol abaixo de 130 mg/dl e proteína C reativa (PCR) maior que 2.0 mg/l. Os desfechos primários foram morte (*Los principales criterios de valoración fueron la muerte*) cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, angina instável (*angina inestable*), ou revascularização por angioplastia ou cirúrgica (*o quirúrgica*). Os desfechos secundários foram cada componente

isolado do (*aislado del*) desfecho primário e mortalidade por todas as causas.<sup>16</sup>

O estudo JUPITER foi interrompido precocemente após uma média (*fue detenido tempranamente después de un promedio de seguimiento*) de 1,9 anos. O uso de rosuvastatina reduziu o (*redujo el*) LDL colesterol em 50% e os níveis de PCR em 37%. A rosuvastatina reduziu o desfecho primário em 44% (IC 95%: 0.46 a 0.69;  $p < 0.00001$ ) e redução de mortalidade por todas as causas de 20% (IC 95%: 0.67 a 0.97;  $p = 0.02$ ).<sup>16</sup> Houve um (*Hubo un*) aumento inesperado de diabetes mellitus no grupo tratado com rosuvastatina ( $p = 0.01$ ), possivelmente por ter incluído em seus (*posiblemente porque incluyó entre sus*) critérios pacientes com sobrepeso. O estudo mostrou que indivíduos aparentemente saudáveis, com níveis normais (*con niveles normales*) de colesterol e PCR elevada beneficiam-se do uso de 20 mg/dia de rosuvastatina.<sup>16</sup>

As recomendações atuais para estatinas no tratamento da doença cardiovascular baseiam-se na estratificação de risco (*se basan en la estratificación del riesgo*) cardiovascular dos pacientes avaliados, levando-se em consideração a presença (*de los pacientes evaluados, teniendo en cuenta la presencia*) de fatores de risco como diabetes mellitus, idade, dislipidemia e doença aterosclerótica documentada.<sup>2,3</sup> As principais recomendações de estatinas na redução do colesterol e doença (*la reducción del colesterol y la enfermedad*) aterosclerótica encontram-se na (*se encuentran en la*) Tabela 1 a seguir:

**Tabela 1.** Principais recomendações do uso de estatina na redução do colesterol e doença aterosclerótica.

Recomendação	Classe	Nível de evidência
Estatina em altas doses para indivíduos > 75 anos com doença aterosclerótica documentada. Forte Recomendação	I	A
Estatina em moderada dose para indivíduos com doença aterosclerótica documentada e contra-indicação a altas doses de estatinas (efeitos adversos). Forte Recomendação.	I	A
Estatina em altas doses ou dose tolerada para indivíduos > de 21 anos de idade e LDL > 190 mg/dl. Forte Recomendação	I	A
Estatina em moderada dose para indivíduos entre 40-75 anos de idade com diabetes Forte Recomendação.	I	A
Estatina de moderada a alta dose para indivíduos entre 40 e 75 anos de idade com LDL entre 70-189 mg/dl, sem doença aterosclerótica e risco estimado maior que 7.5% em dez anos. Forte Recomendação.	I	A

Fonte: Adaptado de Stone et al.<sup>3</sup>

Classe I - Benefício do tratamento é muito maior que o risco e que a droga deve ser usada. Nível de evidência A: Os dados que suportam a recomendação são originários de ensaios clínicos randomizados e metanálises. Nível de evidência B: Os dados que suportam a recomendação são originários de estudos simples randomizados ou não randomizados. mg/dl (miligrama por decilitro). Alta dose de estatina - Atorvastatina 20-40 mg e Rosuvastatina 20-40 mg (redução maior que 50% de LDL colesterol). Moderada dose de estatina - Atorvastatina 10-20 mg, Rosuvastatina 5-10 mg, Simvastatina 20-40 mg, Pravastatina 40-80 mg, Lovastatina 40 mg, Fluvastatina XL 80 mg e Pitavastatina 2-4 mg (redução de 30% a 50% de LDL colesterol).

## Bibliografía

1. Fonseca FAH. Farmacocinética das estatinas. *Arq Bras Cardiol* 85 (Suppl 5):S9-13, 2005.
2. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Spósito AC, et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 101(4 Supl.1):S1-22, 2013.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CR, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 129 (Suppl 2):S1-45, 2014.
4. Gazzerro 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* 64(1):102-46, 2012.
5. Nigovi B, Mornar A, Serti M. A Review of current trends and advances in analytical methods for determination of statins: chromatography and capillary electrophoresis, chromatography - the most versatile method of chemical analysis [text on the internet]. Intech: doi10.5772/48694 [update 2012; cited 2014 Aug 15]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/chromatography-the-most-versatile-method-of-chemical-analysis/a-review-of-current-trends-and-advances-in-analytical-methods-for-determination-of-statin-chromatog>.
6. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by Penicillium citrinium. *J Antibiot* 29(12):1346-8, 1976.
7. Butterfield DA, Barone E, Mancuso C. Cholesterol-independent neuroprotective and neurotoxic activities of statins: perspectives for statin use in Alzheimer disease and other age-related neurodegenerative disorders. *Pharmacol Res* 64(3):180-6, 2011.
8. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin. Adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol* 27(5):635-62, 2011.
9. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, Fontana RJ, Barnhart H, Kleiner DE, et al. The spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug induced liver injury network. *Hepatology* 60(2):679-86, 2014.
10. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ* 349(g3743):1-10, 2014.
11. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 109 (23 Suppl I):III 39-43, 2004.
12. Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer* 120(4):833-43, 2007.
13. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376(9753):1670-81, 2010.
14. Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. *Br J Clin Pharmacol* 73(4):518-35, 2011.
15. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 32(14):1769-818, 2011.
16. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AMJ, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359(21):2195-207, 2008.
17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376(9753):1670-81, 2010.
18. Pedersen TR. Overview of clinical trials on calcific stenosis. *Eur Heart J* 10(Supplement E):E32-40, 2008.

**Información relevante****Estado da arte estatinas: da (*desde la*) estrutura química à indicação clinica na doença (*en la enfermedad*) cardiovascular****Respecto a la autora**

**Luciana Thiago.** Doctora en Ciencias Médicas, Universidade Federal de São Paulo, San Pablo, Brasil; con énfasis en Cardiología y Salud Basadas en la Evidencia. Especialización en acciones de salud basada en evidencias, Faculdade de Medicina de Marília/FAMEMA. Título de Especialista en Cardiología, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Curitiba, Brasil. Especialización y residencia médica en el área de cardiología, Instituto do Coração de Marília y SBC/FUNCOR. Graduada en Medicina, Faculdade de Medicina de Marília/FAMEMA. En la actualidad es Profesora Asistente de Enseñanza, Faculdade de Medicina de Marília/FAMEMA y Universidade de Marília/UNIMAR. Revisora en revisiones sistemáticas en Cochrane Collaboration.

**Respecto al artículo**

As estatinas são as principais drogas no tratamento para a redução do colesterol e desempenham papel fundamental no controle da doença aterosclerótica. Aprofundar os conhecimentos sobre a sua estrutura química, mecanismo de ação, efetividade e segurança deve ser uma constante nas pesquisas científicas para facilitar tomada de decisão em saúde.

**La autora pregunta**

Las estatinas son agentes hipolipemiantes que desempeñan un papel clave en la reducción de la síntesis del colesterol. Se encuentran entre los fármacos más estudiados para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Además de reducir la síntesis de colesterol, las estatinas tienen efectos pleiotrópicos, tales como reducción de la disfunción endotelial, acción antiinflamatoria y combaten el estrés oxidativo.

**De acuerdo con las recomendaciones actuales sobre el uso de las estatinas para el control de la aterosclerosis, es correcto afirmar que:**

- A** Se utilizan estatinas cuando los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) son mayores de 150 mg/dl.
- B** Se utilizan estatinas cuando los niveles de LDL son mayores de 190 mg/dl.
- C** Se utilizan estatinas cuando los niveles de LDL son menores de 130 mg/dl.
- D** Se utilizan estatinas cuando los niveles de LDL son mayores de 130 mg/dl.
- E** Se utilizan estatinas cuando los niveles de LDL son mayores de 150 mg/dl.

**Corrobore su respuesta:** [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/147189](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/147189)

**Palabras clave**

inhibidores de hidroximetilglutaril CoA reductasa, colesterol, enfermedades cardiovasculares, farmacología, aterosclerosis

**Key words**

*hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, cholesterol, cardiovascular diseases, pharmacology, atherosclerosis*

**Lista de abreviaturas y siglas**

HMG-CoA, hidroximetilglutaril-coenzima reductasa; LDL, lipoproteína de baja densidad; CK, creatina quinasa; PCR, proteína C-reativa.

**Cómo citar**

Thiago L. Estado da arte estatinas: da (*desde la*) estrutura química à indicação clinica na doença (*en la enfermedad*) cardiovascular. *Salud i Ciencia* 21(6):610-6, Oct 2015.

**How to cite**

Thiago L. *State-of-the-art statins: from chemical structure to clinical indication in cardiovascular disease. Salud i Ciencia* 21(6):610-6, Oct 2015.

**Orientación**

Epidemiología

**Conexiones temáticas**

Bioquímica, Cardiología, Endocrinología y Metabolismo, Farmacología, Geriátría, Medicina Interna.