



Referências Bibliográficas:

1. Fernández Calvo M, Fernández Calvo O, Charlín Pato G. Tratamiento de las dislipemias em atención primaria. FAP 2006; 4(3): 85-89. Disponível em: <http://www.sefap.org/revista/pdf/4.3.6.pdf>
2. Andrés A L. Estatinas em prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. ¿Uso basado en la evidencia o evidencia tergiversada? Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra 2007 enero; 15(1): 1-14. Disponível em: www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/Bit_v15n1.pdf
3. Fonseca, F. A. H. Farmacocinética das Estatinas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2005 out; 85(supl V): 9-14. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v85s5/v85s5a03.pdf>
4. Gama M P R, Pellegrinello S, Alonso S S Q, Coelho J F, Martins C F, Biagini G L K. Rabdomiólise devido ao uso de estatina em altas doses: Relato de caso. Arq Bras Endocrinol Metab 2005 ago; 49(4): 604-609. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v49n4/a21v49n4.pdf>
5. Wannmacher L., Costa A. F. Estatinas: uso racional na cardiopatia isquêmica. Uso racional de medicamentos: temas selecionados 2004 set; 1(10):1-5. Disponível em: www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/HSE_URM_EST_0904.pdf
6. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras de Cardiol 2007 abril; 88 (supl. I): 2-19. Disponível em: publicacoes.cardiol.br/consenso/2007/diretriz_DA.pdf
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events. Jan 2006. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/TA094>
8. Malloy M J, Kane J P. Fármacos Utilizados na Hiperlipidemia. Em: Katzung, B G. Farmacologia: básica & clínica. 9ª ed. Supervisão da tradução de Penildon Silva. Tradução de Patrícia Lydie Voeux. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 469-480.
9. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME. 5ª edição. Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 2007. p. 171-172. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/popup/07_0516.htm
10. Mahley RW, Bersot TP. Terapia Farmacológica para a Hipercolesterolemia e a dislipidemia. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds). Goodman e Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Revisão de conteúdo de Almir Lourenço da Fonseca. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006. p. 837-868.
11. Armitage, J. The safety of statins in clinical practice. The Lancet 2007 Nov; 370: 1781-1790.
12. British National Formulary 55, March 2008. Statins.
13. Picon, P. D.; Polanczyk C. A.; Amaral K.M. Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. Em: Picon, P.D.; Beltrame, A. (eds). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Medicamentos Excepcionais. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais; 2002. p.125-146. Disponível em: dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_d07_01.pdf

Uso racional de sinvastatina

As dislipidemias constituem fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular (CV) considerada uma das primeiras causas de morte nos países desenvolvidos e no Brasil. Em toda situação de hipercolesterolemia é conveniente avaliar o risco cardiovascular global do paciente para poder se fixar metas terapêuticas. **A modificação do estilo de vida é o primeiro passo em qualquer plano terapêutico.** Uma vez introduzidas providências não farmacológicas, poderá ser necessário o tratamento farmacológico sendo as estatinas os fármacos de primeira escolha.¹ Porém, devem ser utilizadas com critério pois têm efeitos adversos e os mais comuns são afecções gastrintestinais, dor de cabeça, insônia e exantema. As estatinas também se associam com aumento de enzimas hepáticas e miopatias, incluindo miosite clinicamente importante e rabdomiólise. O risco de rabdomiólise pode ser exacerbado por vários fatores como comprometimento hepático, insuficiência renal, diabetes, hipotireoidismo e tratamento concomitante com fibratos.² Ressalte-se que os efeitos adversos são dose-dependentes e muitos fármacos podem modificar o metabolismo das estatinas – interações farmacológicas - expondo o paciente a maior risco.³ Os pacientes devem ser alertados sobre fraqueza muscular e mialgias.⁴

Fatores de risco para doença coronariana^{5,6}

Positivos

Idade: homens ≥ 45 anos; mulheres ≥ 55 anos
 História familiar precoce de aterosclerose: familiar de primeiro grau com menos de 55 anos (sexo masculino) e 65 anos (sexo feminino)
 Tabagismo atual
 Diabetes mellitus (diabéticos são considerados afetados de aterosclerose)
 Hipertensão arterial sistêmica: PA $\geq 140/90$ mmHg; paciente em uso de anti-hipertensivos
 Obesidade
 Lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) baixo (< 40 mg/dL)

Negativo

HDL- colesterol alto (≥ 60 mg/dL)

Risco cardiovascular⁷

O termo prevenção primária de doença cardiovascular (DCV) refere-se a intervenções que pretendem prevenir ocorrências desta afecção em pessoas quando não há prova clínica. Na prevenção secundária de DCV, o propósito é prevenir ocorrências ulteriores quando existe prova clínica. Intervenções feitas tanto na prevenção secundária como primária de DCV incluem providências quanto à mudança de estilo de vida tais como **parar de fumar, aumento de atividade física e modificação da dieta.**

O tratamento farmacológico envolve redutores de lipídios, beta-bloqueadores para quem teve enfarte do miocárdio, anti-hipertensivos para o controle de pressão arterial e ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetário também são comumente prescritos.

Na prevenção primária de DCV, um calculador de risco adequado, delineado para estimar o risco de evento cardiovascular por 10 anos/pessoa é usado como auxílio para tomar decisões clínicas acerca de quanto intensamente deve-se intervir com relação a providências quanto ao estilo de vida e tratamento farmacológico.

O risco cardiovascular (CV) é definido pela possibilidade de ocorrer evento cardiovascular em determinado período, geralmente entre cinco e dez anos. Este cálculo é interessante sob o aspecto clínico, já que permite valorizar o risco CV dos pacientes e introduzir de maneira mais eficiente o tratamento hipolipemiante em pessoas que não apresentaram um episódio CV (prevenção primária). Quando o paciente já teve um evento CV ou tem diabetes é considerado paciente de alto risco (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III)⁶. Um modelo de tabelas de classificação de risco mais utilizado está apresentado no **Formulário de Autorização para Dispensação de Sinvastatina 20 mg/cp da Secretaria Municipal da Saúde.**



Cim Informa é edição técnico-científica do Centro de Informações sobre Medicamentos - Área Técnica de Assistência Farmacêutica - Coordenação de Atenção Básica. *Assistência Farmacêutica:* Dirce Cruz Marques, Sandra Aparecida Jeremias, Daisy de Castro Ferraz, Laura S. Yano Nakano, José Ruben de Alcântara Bonfim. *Elaboração deste número:* Laura S. Yano Nakano e José Ruben de Alcântara Bonfim. *Elaboração deste número:* Laura S. Yano Nakano e José Ruben de Alcântara Bonfim. *Diagramação:* Ricardo Antonio Liberato. CIM Informa/ Assistência Farmacêutica/ Atenção Básica. R. Gal. Jardim, 36. 5º andar, V. Buarque. CEP 01223-010 São Paulo-SP. Tel. 3397-2208; e-mail : cim@prefeitura.sp.gov.br.



Tratamento não farmacológico (dieta e exercícios)^{6,8}

Na hipercolesterolemia recomenda-se dieta pobre em colesterol e gorduras saturadas. A terapêutica de nutrição deve ser adotada na prevenção e no tratamento de dislipidemias. A atividade física regular constitui meio auxiliar para o controle de dislipidemias e para o tratamento da doença arterial coronariana. Deve ser acompanhada de avaliação clínica e teste ergométrico.

Tratamento farmacológico

A ação hipolipemiante de estatinas mostrou-se eficaz na prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica. Vários desses fármacos mostraram reduzir a incidência de mortalidade total e cardiovascular, enfarte do miocárdio fatal e não-fatal, necessidade de cirurgia e procedimentos de revascularização coronariana e acidente vascular cerebral. Nenhuma das estatinas se mostrou mais eficaz do que outra do grupo ou apresentou melhor segurança. Os fármacos mais testados foram pravastatina (estudo WOSCOPS na prevenção primária e o estudo LIPID – Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease na prevenção secundária) e sinvastatina (estudo 4S– The Scandinavian Simvastatin Survival Study na prevenção secundária).⁹

A sinvastatina tem relação de custo-efetividade superior às demais estatinas nas hiperlipidemias e na profilaxia secundária da doença coronariana.⁹

A 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase é a enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a ácido mevalônico, precursor do colesterol. Os inibidores da redutase (estatinas) consistem em análogos estruturais do intermediário HMG-CoA. Esses análogos causam inibição parcial da enzima e, assim, bloqueiam a produção de farnesil pirofosfato, um intermediário na síntese de isoprenóides como a coenzima Q10 (ubiquinona) e o dolicol, bem como a prenilação das proteínas. A consequente redução na síntese hepática de colesterol resulta em aumento de expressão de receptores de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol) hepático e, portanto, aumento da depuração das LDL-c. Esse efeito aumenta tanto o catabolismo de fração das LDL quanto a extração hepática dos precursores das LDL (remanescentes de lipoproteínas de densidade muito baixa - VLDL), reduzindo, assim, os níveis plasmáticos de LDL. Além

disso, ocorrem reduções moderadas dos níveis plasmáticos de triglicerídios e pequenos aumentos de HDL-colesterol.⁸

Informações sobre dose

A análise das relações entre dose e resposta para todas as estatinas mostra que a eficácia da redução dos níveis de LDL-colesterol é log-linear;¹⁰ em doses elevadas o efeito sobre as LDL não ocorre em proporção com o aumento de dose. A maior parte do efeito sobre a diminuição lipídica se obtém com doses baixas. Dobrar a dose só diminui o LDL-colesterol em 6%.^{1,10} Os efeitos máximos sobre os níveis plasmáticos de colesterol são alcançados em 7 a 10 dias.¹⁰

A dose mais recomendada de sinvastatina é 20 mg, para a maioria dos pacientes, tomada diariamente à noite, e reduz o LDL-colesterol de 31%-35%,¹⁰ em proporção equivalente a de outras estatinas. A “dose padrão” de sinvastatina é de 20 mg - 40 mg; segundo Armitage, “dose padrão” refere-se à dose diária de estatina comumente prescrita que reduz o LDL-colesterol de 30%-45%.¹¹ A dose de 40 mg de sinvastatina reduz o LDL-colesterol de 36% a 40%.¹⁰

Efeitos Adversos¹⁰

Hepatotoxicidade. Os estudos de vigilância iniciais depois do comércio das estatinas revelaram uma elevação dos níveis de transaminases hepáticas para valores acima de três vezes o limite superior da normalidade, com incidência de até 1%, que parece estar relacionada com a dose. Entretanto, em 2003, nos estudos clínicos de desfecho controlados por placebo, em que foram utilizadas doses de 10 mg a 40 mg de sinvastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina ou pravastatina, a incidência de elevação de três vezes nos níveis de transaminases hepáticas foi de 1% a 3% nos grupos de tratamento com o fármaco ativo e de 1,1% nos pacientes que receberam placebo. Não se informou nenhum caso de insuficiência hepática nesses estudos clínicos. Apesar de a hepatotoxicidade grave ser rara foram notificados à Food and Drug Administration (FDA) 30 casos de insuficiência hepática associada ao uso de estatinas entre 1987 e 2000, ou seja, uma frequência de cerca de um caso por milhão de pessoas-ano de uso.

Miopatia. O principal efeito adverso de importância clínica associado ao uso de estatinas é a miopatia (incidência de 0,01% em “dose padrão”).¹¹ Entre

1987 e 2001, a FDA registrou 42 mortes decorrentes de rabdomiólise induzida por estatinas. A síndrome de miopatia caracteriza-se por mialgia intensa, junto de fraqueza muscular e fadiga. Os sintomas progridem enquanto o paciente continua tomando a estatina. Foi notificada a ocorrência de mioglobulinúria, insuficiência renal e morte.¹⁰ Nos pacientes acometidos, os níveis séricos de creatinofosfoquinase (CK) são tipicamente dez vezes mais altos que o limite superior da normalidade. Tão logo haja suspeita de miopatia deve-se obter uma amostra de sangue para dosagem de CK. A estatina deve ser interrompida se houver suspeita de miopatia mesmo se não for possível determinar a atividade da CK. A rabdomiólise deve ser excluída, e a função renal monitorada.¹⁰

As estatinas também podem causar dor de cabeça, parestesia, e efeitos gastrintestinais incluindo dor abdominal, flatulência, constipação, diarreia, náusea e vômito. Exantema e reações de hipersensibilidade são raras.¹²

Para o controle de efeitos adversos recomenda-se a dosagem de creatinofosfoquinase (CK) e de transaminases, especialmente de alanina aminotransferase (ALT) cuja denominação antiga é TGP (transaminase glutâmico-pirúvica), antes de iniciar o tratamento, e a repetição de reavaliação (aos 3-6 meses de tratamento, e depois a cada 6-12 meses, ou em caso de suspeita de reação adversa, e a cada aumento de dose).^{1,6,8} Se o aumento de enzimas hepáticas for superior a 3 vezes o valor normal, suspender o fármaco^{1,12}, o que provavelmente retornará ao normal as alterações de laboratório. Recomenda-se monitoria cuidadosa em pacientes que apresentarem dor muscular e ou aumento de CK de 3 vezes o limite superior da normalidade(LSN). As estatinas devem ser suspensas caso ocorra um ou mais dos seguintes critérios: aumento progressivo da CK, aumento da CK acima de 5 vezes o LSN¹² ou persistência dos sintomas musculares.^{6,12}

É importante orientar os pacientes sobre a possível ocorrência de efeitos adversos que podem se agravar, alertando-os para procurar assistência médica se vierem a apresentar dor muscular durante o uso da estatina.¹³

Qualquer suspeita de reação adversa deve ser notificada e encaminhada à Coordenação de Vigilância em Saúde – COVISA. Ficha de Notificação de Eventos Adversos aos Medicamentos, disponível em: http://portal.prefeitura.sp.gov.br/secretarias/saude/vigilancia_saude/prommed/0001

A incidência de miopatia é muito baixa, porém o risco de miopatia e rabdomiólise aumenta proporcionalmente com as concentrações plasmáticas de estatinas. Portanto, os fatores que inibem o catabolismo das estatinas estão associados a um aumento do risco de miopatia, incluindo idade avançada (em particular > 80 anos), disfunção hepática ou renal, períodos perioperatórios, doença multissistêmica (particularmente em associação a diabetes melito), pequeno tamanho corporal e hipotireoidismo sem tratamento. O uso concomitante de fármacos que diminuem o catabolismo das estatinas está associado a miopatia e rabdomiólise em 50% a 60% dos casos.¹⁰ As interações mais comuns das estatinas ocorreram com fibratos, particularmente genfibrozila, ciclosporina, digoxina, varfarina, antibióticos macrolídios, mibefradil e antifúngicos azólicos. Outros fármacos que aumentam o risco de miopatia induzida por estatinas são a niacina, inibidores da protease do HIV, amiodarona, verapamil, diltiazem, clorzoxazona, nefazodona, tacrolimus, ácido fusídico, e outros.^{3,10,12}

Pode ocorrer interação com alimento, suco de grapefruit (pomelo ou toranja) aumenta o risco de miopatia ou rabdomiólise.⁸

Por outro lado, fármacos indutores do citocromo P450 como rifampicina, erva de São João, fenitoína, barbitúricos, bosentan, pioglitazona podem reduzir as concentrações plasmáticas dos inibidores da redutase.^{8,12}



Contra-indicações^{6,12,13}

Grávidas ou em situações em que a gravidez não pode ser adequadamente evitada, lactação, pacientes com hepatopatias agudas, elevação persistente de transaminases, história prévia de hipersensibilidade a estatina, miosites ou polimiosite sem resposta ao tratamento específico.