

Fármacos inibidores da redutase da HMGCoA

FRANCISCO BATEL MARQUES*

RESUMO

É feita uma revisão sucinta sobre o perfil farmacológico dos fármacos inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMGCoA) – estatinas – actualmente comercializados, incidindo sobre: mecanismo de acção, acções farmacodinâmicas sobre os lípidos séricos (colesterol das LDL, colesterol das HDL e triglicéridos) de acordo com diferentes doses, absorção e metabolização, segurança e perfil de interações medicamentosas. Descrevem-se, para as diversas estatinas, as doses iniciais recomendadas, assim como as recomendações para os seus ajustamentos progressivos de acordo com as necessidades terapêuticas. Sumariam-se potenciais acções farmacológicas das estatinas, que não as modificadoras dos lípidos séricos.

Palavras-chave: Fármacos inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMGCoA); Estatinas; Hipercolesterolemia; Dislipidemia; Prevenção primária e secundária da doença cardíaca coronária.

1. INTRODUÇÃO

A eficácia dos fármacos inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMGCoA), também designados por estatinas, na diminuição da incidência da morbi-mortalidade em prevenção primária e secundária da doença cardíaca coronária, está consistentemente demonstrada por estudos prospectivos, aleatorizados, controlados e duplamente ocultos^{1,2}. O aparecimento destes fármacos representou um avanço terapêutico real³. São agentes farmacológicos de primeira escolha nas hipercolesterolemias e em algumas formas de hiperlipidémias mistas^{4,5}. A evidência disponível demonstra que reduções entre 25% e 35% dos valores

séricos do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL) são eficazes, quer na prevenção primária, quer na prevenção secundária das manifestações clínicas da doença cardíaca coronária (DCC) (embora os ganhos obtidos na prevenção secundária sejam mais notórios que os conseguidos na prevenção primária); quando acompanhadas de aumentos dos níveis séricos das lipoproteínas de alta densidade (HDL), reduzem a progressão da aterosclerose coronária e podem mesmo induzir a sua regressão^{6,7,8}.

A terapêutica com estatinas deve ser também considerada nos doentes hipercolesterolemicos com risco acrescido para o desenvolvimento de DCC devido à presença concomitante de múltiplos factores de risco, onde se incluem hábitos tabágicos, hipertensão arterial, diabetes *melittus* e história familiar de DCC prematura, e deve ser simultânea à dieta e a intervenções cor-

rectivas sobre outros factores de risco modificáveis, sempre que presentes^{4,5,8}.

2. MECANISMO DE ACÇÃO

Este grupo de fármacos inibe de forma selectiva, reversível e dose dependente a redutase da HMGCoA (Quadro 1), conduzindo à diminuição dos níveis intra-hepatocitários de colesterol e ao aumento do número de receptores das LDL. A elevada afinidade para a enzima parece dever-se à existência simultânea de dois locais de ligação. Porém, em doses terapêuticas, a inibição é incompleta, não sendo afectada a esteroidogénese pelas gónadas e pelas glândulas supra-renais, o que foi demonstrado através dos doseamentos plasmáticos do cortisol, da testosterona e da hormona luteinizante, e urinários dos 17-hidroxycorticosteróides, dos 17-cetoesteróides e do cortisol, no decurso da administração

*Doutor em Ciências Farmacêuticas.
Professor da Faculdade de Farmácia
da Universidade de Coimbra.

QUADRO I



de estatinas^{5,9,10}.

As doses necessárias para produzir modificações comparáveis nos lípidos séricos variam entre as diversas estatinas. A não linearidade da relação dose-resposta determina respostas não proporcionais aos aumentos de dose. A duplicação das doses para além das doses mínimas eficazes, conduzem a ganhos modestos em decréscimos adicionais (em média não ultrapassam os 10%) dos níveis de C-LDL^{3,11}. Os valores médios de variação do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL), do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL) e dos triglicéridos, verificados para as diversas estatinas em diferentes doses, são descritos nas Tabelas 1, 2 e 3, respectivamente¹². Os valores referidos nestas Tabelas reportam-se, para cada um dos fármacos, aos seguintes tipos de estudos¹²:

Atorvastatina: estudo dose-resposta, resultados às 6 semanas.

Cerivastatina: estudos contra placebo, resultados às 8 semanas.

Fluvastatina: estudos contra placebo, resultados às 24 semanas.

Lovastatina: estudos contra placebo, resultados às 6 semanas para a dose de 10 mg; média dos resultados às 12 e às 48 semanas para as doses de 20 e 40 mg.

Pravastatina: estudo dose-resposta, resultados às 8 semanas.

Simvastatina: estudos contra placebo, resultados às 6 semanas para as doses de 10 mg e 20 mg; média dos resultados às 18 e 24 semanas para as doses de 40 mg e 80 mg.

4. ABSORÇÃO E METABOLIZAÇÃO

A presença de alimentos aumenta a absorção da lovastatina e diminui a da pravastatina. Com excepção da fluvastatina e da simvastatina, as restantes estatinas penetram a barreira hemato-encefálica (Tabela 4). A extensão de ligação às proteínas plasmáticas é, para a generalidade deste grupo de fármacos, elevada (>90%). A metabolização é predominantemente hepática através do sistema enzimático do Citocromo P-450 3A4 para a atorvastatina, a lovastatina e a simvastatina. A fluvastatina é metabolizada pelo sistema do citocromo P-450 2C9, a cerivastatina pelos P-450 3A4 e 2C8, enquanto a pravastatina sofre sulfatação co-existindo, provavelmente, outros mecanismos.^{3,9} Podem, por conseguinte, ocorrer interacções metabólicas quando se administram concomitantemente fármacos que concorram para os mesmos substratos

enzimáticos (Tabela 5).

A eliminação das estatinas é predominantemente biliar, variando a eliminação renal, enquanto percentagem da dose oralmente absorvida, entre os 2% para a atorvastatina e os 30% para a cerivastatina⁵. Os ajustamentos podem ser necessários na presença de insuficiência renal, mas são-no essencialmente na insuficiência hepática^{3,5,9,13}.

5. SEGURANÇA

Face aos dados de exposição populacional, incluindo os provenientes de condições experimentais, e à iatrogenia identificada, as estatinas são fármacos com favoráveis relações benefício-risco¹⁰. A prevalência média de reacções adversas imputáveis às estatinas, nos estudos experimentais controlados com períodos de seguimento superiores a um ano e envolvendo milhares de doentes, foi de 1,5%¹².

As reacções adversas mais frequentes são de gravidade ligeira a moderada (1% a 10%) e incluem cefaleias, náuseas, dispepsia, epigastralgias, «rush» cutâneo, prurido, obstipação e diarreia. A hepatotoxicidade (elevações três vezes superiores ao valor normal máximo das

TABELA I

VARIAÇÕES PERCENTUAIS MÉDIAS DOS NÍVEIS DE C-LDL EM DOENTES COM HIPERCOLESTEROLÉMIA PRIMÁRIA

| | 10 mg | 20 mg | 30 mg | 40 mg | 80 mg |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Atorvastatina | - 39% | - 43% | | - 50% | - 60% |
| *Cerivastatina | | - 25% | - 31% | - 34% | |
| Fluvastatina | | - 22% | | - 25% | - 36% |
| Lovastatina | - 21% | - 24% | | - 30% | |
| Pravastatina | - 22% | - 32% | | - 34% | |
| Simvastatina | - 30% | - 38% | | - 41% | - 47% |

* Cerivastatina: as doses devem dividir-se por 100.

TABELA II

**VARIAÇÕES PERCENTUAIS MÉDIAS DOS NÍVEIS DE C-HDL
EM DOENTES COM HIPERCOLESTEROLÉMIA PRIMÁRIA**

| | 10 mg | 20 mg | 30 mg | 40 mg | 80 mg |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Atorvastatina | +6 | +9 | | +6 | +5 |
| *Cerivastatina | | +9 | +8 | +7 | |
| Fluvastatina | | +3 | | +4 | +6 |
| Lovastatina | +5 | +6 | | +7 | |
| Pravastatina | +7 | +2 | | +12 | |
| Simvastatina | +12 | +8 | | +9 | +8 |

* Cerivastatina: as doses devem dividir-se por 100.

TABELA III

**VARIAÇÕES PERCENTUAIS MÉDIAS DOS NÍVEIS DE TRIGLICÉRIDOS
EM DOENTES COM HIPERCOLESTEROLÉMIA PRIMÁRIA**

| | 10 mg | 20 mg | 30 mg | 40 mg | 80 mg |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Atorvastatina | - 19 | - 26 | | - 29 | - 37 |
| *Cerivastatina | | - 16 | - 16 | - 16 | |
| Fluvastatina | | - 12 | | - 14 | - 18 |
| Lovastatina | - 10 | - 10 | | - 14 | |
| Pravastatina | - 15 | - 11 | | - 24 | |
| Simvastatina | - 15 | - 15 | | - 18 | - 24 |

* Cerivastatina: as doses devem dividir-se por 100.

TABELA IV

| | Interferência de alimentos na absorção | Penetração da barreira hemato-encefálica |
|---------------|--|--|
| Atorvastatina | Não interferem | Sim |
| Cerivastatina | Não interferem | Sim |
| Fluvastatina | Interferem sem significado | Não |
| Lovastatina | Aumentam a absorção | Sim |
| Pravastatina | Diminuem a absorção | Sim |
| Simvastatina | Não interferem | Não |

transaminases, mas mais marcadamente da ALT) ocorre em 2% de doentes a fazer estatinas. Estes efeitos são hepatocelulares dose-dependentes e não colestáticos. Elevações moderadas de transaminases (até duas vezes os valores normais, principalmente da ALT) estão também descritas. Contudo, pensa-se que

nas formas ligeiras a moderadas as elevações possam ser secundárias às alterações das lipoproteínas decorrentes da terapêutica, uma vez que se verificaram também para fármacos antihiperlipidêmicos não sistemicamente absorvidos (resinas). A miopatia (com queixas de mialgias e fadiga muscular) ocorre em cerca de

0,5% dos doentes e deve ser confirmada através de elevações nos valores da fracção não cardíaca da creatina-quinase (10 vezes o valor máximo normal). Estão ainda imputados às estatinas casos raros de rhabdomiólise (em terapêutica conjunta quer ao gemfibrozil, quer à ciclosporina), de mioglobínúria, necrose tubular aguda, neuropatia periférica, insónia, ginecomastia, alterações do sabor e visão turva^{9,11,13,14}.

O potencial cataratogénico das estatinas não está completamente esclarecido dado que o cristalino pode ser totalmente dependente da síntese «*de novo*» do colesterol, a qual é inibida pelas estatinas. Estudos recentes, com períodos de seguimento a três anos, não revelaram, porém, aumentos de opacidade comparativamente ao placebo⁹.

Não existe informação sobre a utilização das estatinas em mulheres grávidas. Foram verificadas malformações em animais de laboratório com a utilização de doses elevadas (de 60 mg/kg/dia a 800 mg/kg/dia). Também não existe informação sobre a distribuição no leite materno, ainda que se tenha verificado distribuição no leite de ratas⁹.

6. INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS

O perfil de interações medicamentosas das estatinas decorrentes da afinidade de ligação de outros fármacos para o mesmo substrato metabólico foi descrito no ponto 4. O potencial de interações com outros fármacos descreve-se na Tabela VI. De salientar a ausência de interações entre as estatinas e os anti-inflamatórios não esteróides, os anti-hipertensores, os anticoagulantes orais, os anti-diabéticos orais e os digitálicos cardiotónicos, fármacos que, com elevada frequência, é

TABELA V

FÁRMACOS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS QUE INTERAGEM METABOLICAMENTE COM AS ESTATINAS

| Mecanismo de acção | Efeito | Fármacos/Substâncias |
|----------------------------------|--|---|
| Inibição do citocromo P-450, 3A4 | Aumento das concentrações séricas de estatina | Macrólidos (eritromicina, claritromicina), Imidazóis (cetoconazole, fluconazole, itraconazole) Fluoxetina Verapamil Sumo de toranja |
| Indução do citocromo P-450, 3A4 | Diminuição das concentrações séricas de estatina | Barbitúricos, carbamazepina, griseofulvina, fenitoína |
| Inibição do citocromo P-450, 2C9 | Aumento das concentrações séricas da fluvastatina | Amiodarona, cimetidina, cotrimoxazole, fluoxetina, imidazóis, ticlopidina, zafirlucaste |
| Indução do citocromo P-450, 2C9 | Diminuição das concentrações séricas da fluvastatina | Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína |

necessária a terapêutica conjunta^{14,15,16}. Não se descrevem na Tabela 6 a atorvastatina e a cerivastatina, pois são fármacos de mais recente introdução no mercado. A literatura de referência^{9, 12, 14, 15, 16} não identifica ainda um perfil de interações medicamentosas diferenciado para estes fármacos.

7. DOSES RECOMENDADAS PARA INÍCIO DA TERAPÊUTICA.

A terapêutica deve iniciar-se com as doses mínimas para as quais existe evidência científica de eficácia,

TABELA VI

QUADRO SINÓPTICO DAS INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS DAS ESTATINAS

(Não estão ainda disponíveis na literatura de referência os dados para a atorvastatina e a cerivastatina)

| | Fluvastatina | Lovastatina | Pravastatina | Simvastatina |
|--|--|--|--|--|
| AINE's | x | x | x | # |
| Antidiabéticos orais | t | t | t | t |
| Anticoagulantes orais | # | # | # | # |
| Bloqueadores dos canais de cálcio | # | # | # | # |
| Bloqueadores beta-adrenérgicos | # | Com isradipina: diminuição de eficácia da estatina | # | # |
| Ciclosporina | *Não identificada | Risco aumentado de miopatia/rabdomiólise | **Não identificada | Risco aumentado de miopatia/rabdomiólise |
| Digoxina | Sem significado clínico | § | Sem significado clínico | § |
| Diuréticos tiazidos | # | # | # | # |
| Gemfibrozil | Não descrita Aconselhável monitorizar | Risco aumentado de miopatia/rabdomiólise | Não descrita Aconselhável monitorizar | Não descrita Aconselhável monitorizar |
| IECA's | # | # | # | # |

x não foram encontradas referências.

estudada a administração conjunta sem relatos de interações.

t estudadas as administrações conjuntas de cloropramida/lovastatina, glibenclamida/fluvastatina, glibenclamida/simvastatina, tolbutamida/fluvastatina e tolbutamida/simvastatina sem relatos de interações.

* 14 doentes transplantados renais, tratados durante 12 semanas com fluvastatina 20 mg dia. A dose foi aumentada para 40 mg nas 8 semanas subsequentes. Não foi detectada interação.

** 44 transplantados cardíacos, tratados durante 3 meses com 20 mg de pravastatina/dia. Não foi detectada interação.

§ Não referenciado

com exceção de formas familiares de dislipidémias ou de formas graves em doentes de prevenção secundária^{4,17}. Os aumentos apenas devem ocorrer após um mínimo de quatro semanas de terapêutica com a dose inferior e devem ser escalonados através de aumentos progressivos, sendo as doses iniciais recomendadas as seguintes^{9,12,13,14}:

| | |
|---------------|--------|
| Atorvastatina | 10 mg |
| Cerivastatina | 0,1 mg |
| Fluvastatina | 20 mg |
| Lovastatina | 10 mg |
| Pravastatina | 10 mg |
| Simvastatina | 10 mg |

Os intervalos entre as doses mínimas e as doses máximas estão estabelecidos¹⁴:

Atorvastatina – de 10 mg a um máximo de 80 mg, com ajustamentos progressivos a intervalos de 4 semanas.

Cerivastatina – de 0,1 mg a um máximo de 0,3 mg, com ajustamentos progressivos a intervalos de 4 semanas.

Fluvastatina – de 20 mg a um máximo de 40 mg duas vezes ao dia, com a ajustamentos a intervalos de 4 semanas.

Lovastatina – de 10 mg a um máximo de 80 mg (nesta dosagem preferencialmente em doses divididas), com ajustamentos progressivos a intervalos de 4 semanas.

Pravastatina – de 10 mg a um máximo de 40 mg, com ajustamentos progressivos a intervalos de 4 semanas.

Simvastatina – 10 mg a um máximo de 40 mg, com ajustamentos progressivos a intervalos de 4 semanas.

8. OUTRAS AÇÕES FARMACOLÓGICAS DAS ESTATINAS

O conhecimento adquirido nas últimas décadas sobre a fisiopatologia da aterosclerose, assim como a

evidência recentemente produzida sobre diversos efeitos farmacológicos das estatinas, permitem prever que os seus benefícios podem vir a ultrapassar os decorrentes da actividade anti-hiperlipidémica. A comprovação de que as estatinas exercem acções vantajosas sobre o tecido endotelial dos vasos, diminuem a oxidação das LDL, estabilizam a placa aterosclerótica, inibem a agregação plaquetar e estimulam factores fibrinolíticos^{18,19,20,21}, abre novas perspectivas à terapêutica cardiovascular e à necessidade de continuada investigação sobre o significado clínico da caracterização molecular, fisiológica e fisiopatológica destes fenómenos²². Os resultados favoráveis, recentemente divulgados, sobre a utilização de atorvastatina (em doses de 80 mg) nos síndromes coronários agudos²³ são disso exemplo, antecipando que o conhecimento do perfil farmacológico das estatinas poderá ser ainda incompleto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shepperd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995; 335: 1001-9.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383-9.
3. Frishman WH, Patel K. Lipid-Lowering Drugs. In: *Cardiovascular Pharmacotherapeutics*. 1997. Eds.: Frishman WH, Sonnemblick EH. McGraw-Hill, New York, NY.
4. Gotto AM, Assman G, Carmena R, Davignon J, Fernandez-Cruz A, Fruchart JC, Kastelein JJP, Paoletti R. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. *Blood Lipids and Coronary Heart Disease*. 2 ed. 2000. Ed.: International Lipid Information

Bureau, New York, NY.

5. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*. 1999; 7: 498-511.

6. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1349-57.

7. Pitt B, Mancini GBJ, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in coronary arteries (PLAC-I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 26: 1133-9.

8. Robins, SJ. Management of lipid disorders. A basis and guide for therapeutic intervention. 1998. Ed.: Willimans and Wilkins, Baltimore, MD.

9. Antilipemic agents. Drug Information. The American Hospital Formulary Service. 2000. Ed.: McEvoy, GK. The American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD.

10. McNeil JJ, Krum H. Cardiovascular Disorders. In: *Avery's Drug Treatment*. 1987. 4th ed. Eds.: Speight TM, Holford, NHG. Adis International, Auckland, New Zealand.

11. McKenney JM. Dyslipidemias. In: *Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs*. 1995. 6th ed. Eds.: Young LY, Koda-Kimble MA. Applied Therapeutics Inc, Vancouver, WA.

12. Atorvastatin. Cerivastatin. Fluvastatin. Lovastatin. Pravastatin. Simvastatin. In: *Physicians's Desk Reference*. 2000. Medical Economics Company, Montvale.

13. Rodondi KM. Hyperlipidaemia. In: *Textbook of Pharmacotherapeutics. Drug and Disease Management*. 1996. 6th ed. Eds.: Herfindal ET, Gourley, DR. Williams and Wilkins, Baltimore, MD.

14. Martindale. The Complete Drug Reference. 1999. 32nd ed. Ed.: Parfitt, K. The Pharmaceutical Press, London.

15. Stockley IH. Drug Interactions. 1998. 4th ed. Ed.: The Pharmaceutical Press, London.

16. Lacy CJ, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook. American Pharmaceutical Association*. 1999-2000. 9th ed. Ed.: Lexi-Comp, Hudson, OH.

17. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British

Hypertension Society, British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *BMJ*. 2000; 320: 705-8.

18. Sotiriou CG, Cheng JWM. Beneficial effects of statins in coronary artery disease – beyond lowering cholesterol. *Ann Pharmacother*. 2000; 34: 1432-9.

19. Mostaza JM, Gomez MV, Gallardo F, Salazar ML, Martin-Jadraque R, Plaza-Clemin L et al. Cholesterol reduction improves myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease and average cholesterol level. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 76-82.

20. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, na HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*. 1997; 95: 1126-31.

21. Silva PM. Modulação da função endotelial: um objetivo a prosseguir na terapêutica cardiovascular. *Rev Port Clin Geral*.

2000; 16: 293-311.

22. Lourenço A. Disfunção endotelial: do nível molecular à clínica. *Rev Port Clin Geral*. 2000; 275-77.

23. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; for the Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischaemic events in acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001; 285: 1711-18.

Recebido em 19/04/01

Aceite para publicação em 27/04/01

Endereço para correspondência:

Prof. Batel Marques

Laboratório de Farmacologia

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra – Largo da Universidade

3000 Coimbra

A BRIEF REVIEW ON THE PHARMACOLOGY OF STATINS

ABSTRACT

This article is a short review of the pharmacological profile of the 3-hydroxy-3methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors - also known as statins – marketed in Portugal. The mechanism of action, the pharmacodynamic activities on serum lipids (LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and tryglicerides) according to different doses, the absorption and metabolism, the safety and drug-drug interactions profiles are described. Initial therapeutic doses, as well as recommendations for dose titration's, are also presented, along with a brief presentation of other potential pharmacological effects of statin drugs, beyond serum lipid levels modifications.

Key-words: 3-hydroxy-3methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors; Statins; Hypercholesterolemia; Dyslipidemia; Primary and secondary prevention of coronary artery disease