

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO COM ESTATINAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA¹

PHARMACOLOGICAL TREATMENT WITH STATINS: A SYSTEMATIC REVIEW

Thayane Castelan Vargas² e Jane Beatriz Limberger³

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) lideram as causas de mortalidade em países desenvolvidos, sendo responsáveis por milhares de mortes a cada ano. Existem vários fatores diretamente relacionados à elevada incidência de eventos cardiovasculares, sendo que as dislipidemias vêm surgindo como um dos mais importantes fatores de risco, merecendo destaque hipercolesterolemia. Por meio de busca em bases de dados, objetivou-se realizar uma revisão sistemática da literatura, no período de 2000 a 2012, sobre diagnóstico e tratamento farmacológico da hipercolesterolemia em adultos, os problemas bucais mais prevalentes entre os idosos brasileiros e conhecer os principais obstáculos no acesso aos serviços de saúde. Os dados foram obtidos por meio de uma pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados *PubMed*, *SciELO*, *MEDLINE* e *ScienceDirect*. Os vinte artigos que cumpriram com os critérios foram sumarizados em tabela comparativa. Os fármacos mais utilizados nos estudos foram representantes da classe das estatinas, apresentando evidências da sua eficácia na redução do colesterol.

Palavras-chave: hipercolesterolemia, doenças cardiovasculares, dislipidemias.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) lead causes of mortality in developed countries and are responsible for thousands of deaths each year. There are several factors directly related to the high incidence of cardiovascular events, and dyslipidemia are emerging as one of the most important risk factors, with emphasis to hypercholesterolemia. By means of a search in some databases, it is the objective to make a systematic review of literature of the period from 2000 to 2012 on diagnosis and treatment of hypercholesterolemia in adults, the most frequent mouth problems among Brazilian elders, and to get to know the main obstacles for the access to health services. Data were obtained the databases PubMed, SciELO, MEDLINE and ScienceDirect. The twenty articles that complied with the criteria were summarized in a comparative table. The most frequently drugs used in the studies are of the statin class. This shows some evidence of their effectiveness in lowering cholesterol.

Keywords: hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, dyslipidemia.

¹ Trabalho Final de Graduação - TFG.

² Acadêmica do Curso de Farmácia - Centro Universitário Franciscano.

³ Orientadora - Centro Universitário Franciscano. E-mail: janebeatriz@unifra.br

INTRODUÇÃO

Atualmente, o conjunto de doenças cardiovasculares (DCV) representa uma das maiores causas de morte em países desenvolvidos. No Brasil, estas doenças determinam um terço das mortes e são as principais causas de gastos com assistência médica, acarretando um aumento substancial no orçamento de saúde. A elevada incidência de eventos cardiovasculares deve-se, principalmente, ao estilo de vida sedentário, a sobrecarga metabólica com dietas hipercalóricas que têm aumentado a incidência de obesidade e de perfis lipídicos alterados. Podemos incluir ainda, o tabagismo e o diabetes mellitus (DM) como fatores de risco para DCV (ALBERTI et al., 2006).

Os principais lipídios no plasma humano são o colesterol, ésteres de colesterol, triglicerídeos, fosfolipídios e os ácidos graxos não esterificados. Eles são transportados na forma de lipoproteínas, que podem ser divididas, de acordo com a sua densidade, em cinco classes: quilomícrons, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) (COFAN et al., 2006). O valor de referência para o colesterol total é de até 200mg/dL (ANDRADE et al., 2003).

Entre as dislipidemias podemos destacar a hipercolesterolemia ou elevação do colesterol total (CT) que aumenta a probabilidade do desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo potencializadas no decorrer da vida por outros fatores de risco. Altos níveis de LDL-C e baixos níveis de HDL estão relacionados com doenças cardíacas. É desejável ter baixos níveis de colesterol total e LDL-C na circulação sanguínea, mas também é desejável ter uma concentração tão alta quanto possível do colesterol total na forma de HDL (SACKS et al., 2001).

Pacientes com hipercolesterolemia devem submeter-se a tratamento farmacológico adequado, muitas vezes utilizando mais de uma medicação, e geralmente contemplando a prescrição de estatinas. Estes medicamentos inibem a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, interrompendo assim a conversão de HMG-CoA em mevalonato, que é a etapa limitante da biossíntese do colesterol. Os principais mecanismos de redução de lipídios parecem ser a diminuição da síntese de LDL-C e o aumento do catabolismo do LDL-C mediado pelos receptores de LDL-C (WELLS et al., 2006).

Nota-se a necessidade de avaliar a eficácia do tratamento adotado nas dislipidemias. O presente estudo, tem o objetivo de verificar evidências clínicas obtidas com medicamentos prescritos no tratamento da hipercolesterolemia, uma vez que, atingir metas no tratamento a longo prazo significa uma menor morbidade e mortalidade da população por este tipo de distúrbio.

METODOLOGIA

Para esta avaliação, foram selecionados artigos para examinar o tratamento farmacológico da hipercolesterolemia por meio de estatinas, fibratos, ômega III e inibidores da captação do colesterol.

Os dados foram obtidos nas bases de dados *PubMed*, *SciELO*, *MEDLINE* e *ScienceDirect*, sendo selecionados aqueles cujas metodologias eram baseadas em ensaios randomizados, com diagnóstico baseado em exames, com amostra composta por adultos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, publicados no período de 2000 a 2012, por meio dos termos de busca “tratamento” “hipercolesterolemia”. Os critérios de exclusão recusaram estudos que apresentaram outras formas de tratamento, cuja amostragem não era randomizada, com tratamento farmacológico inferior a 4 semanas ou fora da faixa etária estipulada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sessenta e quatro artigos foram encontrados, vinte desses estavam dentro dos critérios avaliados. Foram excluídos trinta e um artigos cujas metodologias não contemplavam ensaios randomizados, três utilizavam plantas para o tratamento, um deles utilizava tratamento anti-hipertensivo, outro avaliou o tratamento por apenas 3 semanas, considerado um período muito curto para a obtenção de resultados consistentes, um utilizava concomitantemente medicamento para emagrecer (classe terapêutica dos anorexígenos), em seis artigos, o tratamento foi direcionado para pacientes infantis, e um utilizava concomitantemente suplemento nutricional associado à estatina. Os resultados estão sumarizados na tabela 1.

Os vinte artigos analisados apresentaram um tempo máximo de tratamento de 72 meses, o tempo mínimo foi de 1,5 meses (média de 9,25; DP=16,3). O efeito farmacológico de medicamentos varia de acordo com a classe terapêutica sendo que as estatinas começam a ter seu efeito verificado após duas semanas de uso, estabilizando-se a partir da 4ª semana. Já a ação dos fibratos começa a ser verificada a partir do 5º dia de tratamento (SANTOS et al., 1999). Esta variação do tempo necessário para o efeito farmacológico explica a grande variação de tempo de estudo quando estes são comparados entre si.

Houve também uma considerável variabilidade no tamanho das amostras dos estudos, que variaram de 17 a 10.060 indivíduos (média de 1.118; DP=2486,948). A maioria dos pacientes analisados eram idosos, com idade média de 64,5 anos. A busca de evidências clínico-epidemiológicas prioriza os desfechos de saúde-doença com um significado real ao paciente e à sociedade, como morte (ou vida), doença (ou cura, saúde), recidiva, perda de órgão ou função, dor, custo etc. Como esses eventos são geralmente raros, contados em 100, 1.000, ou até 10.000 indivíduos, as pesquisas que geram essas evidências requerem um grande número de pacientes. Dados de pesquisa que representam eventos intermediários na causalidade de doença (fisiopatológicos, bioquímicos etc.), embora fundamentais para justificar a necessidade de estudos maiores, com desfechos mais convincentes, não se configuram em evidência capaz de justificar intervenções de alto risco, inconveniência ou alto custo (SPOSITO et al., 2007).

Tabela 1 - Características dos ensaios clínicos randomizados (dados compilados pelos autores).

Fármaco	Tempo do estudo (meses)	Amostra	Resultados	Autor/ano
Policosanol e lovastatina	3	59	Policosanol foi mais eficaz na redução do CT (22,4%) do que lovastatina.	Castaño et al. (2000)
Sinvastatina e ezetimiba associadas e em monoterapia	24	720	Sinvastatina isolada reduziu o CT (16,5%).	Kastelein et al. (2007)
Atorvastatina	6	4.853	Atorvastatina reduziu o CT (40,3%).	Sever et al. (2011)
Sinvastatina e ezetimiba associadas e em monoterapia	3	1.528	Associadas obtiveram maiores reduções de CT (45,9%).	Bays et al. (2004)
Sinvastatina	12	337	Sinvastatina melhorou o perfil lipídico dos pacientes (21,7%).	Mohrschladt et al. (2000)
Ezetimiba/sinvastatina associadas e monoterapia com rosuvastatina	1,5	618	Ezetimiba/sinvastatina foram mais eficazes na redução do CT (10,6%) do que rosuvastatina em monoterapia.	Averna et al. (2011)
Ezetimiba/ sinvastatina associadas e sinvastatina em monoterapia	1,5	93	Ezetimiba/sinvastatina foram mais eficazes na redução do CT (20,8%) do que sinvastatina em monoterapia.	Bardini et al. (2010)
Ezetimiba/sinvastatina e rosuvastatina em dose dupla	1,5	250	Ezetimiba/sinvastatina foram mais eficazes na redução do CT (11,8%) do que rosuvastatina.	Ling et al. (2012)
Pravastatina	72	10.060	Pravastatina reduziu o CT (20,7%), comparado com o do início do estudo.	Rahman et al. (2008)
Atorvastatina e pravastatina	24	4162	Atorvastatina reduziu o colesterol total (16%).	Neal e Jones (2006)
Cerivastatina e pravastatina	12	417	Ambas foram eficazes na redução do CT (29,8%).	Pherson et al. (2001)
Sinvastatina	2	42	Sinvastatina foi eficaz na redução do CT (26%).	Molcanyiova et al. (2006)
Atorvastatina	5	17	Atorvastatina foi eficaz na redução do CT (47%).	Leibovitz et al. (2001)
Ezetimiba e sinvastatina em associação com colesevelam	3	84	Colesevelam ajudou ezetimiba/ sinvastatina na redução do CT (17,8%).	Huijgen et al. (2010)
Fluvastatina isolada e em combinação com ezetimiba	3	82	Fluvastatina mais ezetimiba obteve maiores reduções no CT do que fluvastatina isolada (49,9%).	Alvarez-Sala et al. (2008)
Rosuvastatina e colestiramina em associação e rosuvastatina monoterapia	1,5	153	A associação foi mais eficaz (45,6%) do que rosuvastatina em monoterapia.	Ballantyne et al. (2004)
Policosanol e sinvastatina	2	59	Policosanol foi mais eficaz na redução do CT (35,9%).	Castaño et al. (2001)
Pitavastatina e pravastatina	2	104	Pitavastatina foi mais eficaz que pravastatina na redução do CT (22,4%).	Park et al. (2005)
Fluvastatina 40 mg e 80 mg	3	61	Fluvastatina 80 mg foi mais eficaz na redução do CT (22,5%).	Cheng-Wu et al. (2005)

De um modo geral, os estudos com o objetivo de observar a relação de causa e efeito entre a utilização de fármacos no tratamento das dislipidemias e os níveis de colesterol total e LDL-C colesterol, apontam uma relação inversamente proporcional. Os vinte artigos analisados utilizaram estatinas nos estudos, sendo que sete desses utilizaram ezetimiba (inibidor seletivo da recaptação do colesterol no intestino) em associação com as estatinas (KASTELEIN et al., 2007; BAYS et al., 2004; AVERNA et al., 2011; BARDINI et al., 2010; LING et al., 2012; HUIJGEN et al., 2010; ALVAREZ-SALA et al., 2008). Duas associações com estatinas utilizaram sequestradores de ácidos biliares (HUIJGEN et al., 2010; BALLANTYNE et al., 2004). Três deles utilizaram juntamente com estatinas um redutor da biossíntese hepática do colesterol (CASTAÑO et al., 2000; CASTAÑO et al., 2001; PARK et al., 2005).

Os fármacos que apresentaram maiores reduções no colesterol total e LDL-C colesterol, foram a sinvastatina em associação com a ezetimiba. As estatinas são os fármacos mais potentes e eficazes na redução dos níveis plasmáticos, são inibidores competitivos da hidroximetilglutaril-Coenzima A redutase (HMGR). A inibição dessa enzima reduz o conteúdo intracelular de colesterol e, como consequência, há aumento do número de receptores de LDL-C nos hepatócitos e internalização do colesterol circulante (CAMPO; CARVALHO, 2007).

A sinvastatina é um pró-fármaco na forma de lactona que deve ser convertido enzimaticamente em sua forma hidróxi-ácida para se tornar ativa. Já a ezetimiba é um inibidor de absorção do colesterol que atua na borda em escova das células intestinais inibindo a ação da proteína transportadora do colesterol (CAMPO; CARVALHO, 2007).

A diminuição dos níveis de colesterol total é capaz de diminuir os riscos de acidente vascular cerebral (AVC) entre 24 a 29% em pacientes com doenças cardiovasculares, embora a razão colesterol total/HDL (lipoproteínas de alta densidade que conduzem o colesterol excedente dos tecidos para o fígado) tenha maior valor prognóstico em pacientes com idade superior a 65 anos. Apesar de seus efeitos potencialmente benéficos, a associação sinvastatina/ezetimiba deve ser administrada com precaução, já que também apresenta efeitos colaterais. O mais frequente observado sobre o fígado é a elevação das transaminases hepáticas, enzimas que se apresentam em concentrações elevadas no soro quando há dano aos hepatócitos. É concebível que o dano a hepatócitos humanos induzido por estatinas lipofílicas seja devido a apoptose. Outro efeito é a toxicidade muscular das estatinas, a rabdomiólise (síndrome causada por danos na musculatura esquelética) e a miopatia (caracterizada por sintomas musculares difusos como dor, sensibilidade e fraqueza). Sintomas músculo-esqueléticos e anormalidades das transaminases hepáticas e gastrointestinais são os eventos adversos mais relatados pelos pacientes (SANTOS; SILVA, 2010).

Kastelein et al. (2007) realizaram um estudo duplo-cego, randomizado, de 24 meses comparando os efeitos da terapia diária com 80mg de sinvastatina com placebo e com 10mg de ezetimiba em 720 pacientes de 30 a 75 anos, com hipercolesterolemia familiar. Em doentes com hipercolesterolemia familiar (HF), a terapia combinada com ezetimiba e sinvastatina diminuiu os níveis de LDL-C e colesterol

total. Em estudo randomizado e semelhante ao anteriormente referenciado, Sever et al. (2011) avaliaram 4.853 pacientes, com idade entre 64 e 70 anos, com níveis de $CT \leq 6,5 \text{ mmol/L}$ (250 mg/dL), foram tratados com atorvastatina ou placebo. Após 6 meses, a atorvastatina reduziu o LDL e CT, demonstrando ser eficaz no controle da hipercolesterolemia.

Para Bays et al. (2004), ezetimiba e sinvastatina associadas obtiveram maiores reduções no LDL-C do que sinvastatina e ezetimiba em monoterapia. O comprimido com os fármacos combinados foi altamente eficaz e bem tolerado na terapia de diminuição do LDL-C neste estudo, com pacientes com hipercolesterolemia primária. O estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, durante 12 semanas avaliou o perfil de eficácia e segurança da associação ezetimiba e sinvastatina em relação aos fármacos isolados, em pacientes com hipercolesterolemia primária. A amostra foi composta por 1.528 pacientes randomizados para o tratamento (792 mulheres, 736 homens).

Mohrschladt et al. (2001) realizaram estudos com pacientes com HF, que se trata especialmente de um risco para DCV prematura. Neste estudo, foi avaliado efeito de um ano de tratamento com sinvastatina sobre os níveis séricos de CT em pacientes com HF. Determinações dos níveis séricos foram realizadas em 337 pacientes maiores de 50 anos. Uma segunda amostra de sangue, recolhidas após um ano de tratamento com sinvastatina (20-40mg uma vez por dia) foi determinada em um subgrupo de 129 pacientes. Pacientes com DCV no início do estudo tiveram níveis séricos de CT reduzidos. A terapia com sinvastatina melhorou significativamente o perfil lipídico no grupo de intervenção. Estes resultados podem indicar que a sinvastatina mostra-se mais eficaz do que outro fármaco utilizado com a mesma finalidade.

Em um estudo realizado por Aversa et al. (2011), compararam-se os efeitos da mudança no colesterol, usando a combinação de sinvastatina e ezetimiba 20/10mg ou 10mg de rosuvastatina com 618 pacientes de alto risco, acima de 60 anos, sendo que um grupo apresentava hipercolesterolemia, ($n=368$) e outro sem hipercolesterolemia ($n=217$). Os pacientes foram randomizados 1:1 para sinvastatina e ezetimiba 20/10mg ou 10mg rosuvastatina por 6 semanas. O tratamento com sinvastatina e ezetimiba foi significativamente mais eficaz do que a rosuvastatina na redução do LDL-C e CT. Em contrapartida a este resultado, Bardini et al. (2010) realizaram uma avaliação de pacientes em terapia com hipercolesterolemia e doença arterial coronariana, com o objetivo de reduzir LDL-C. O estudo foi multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com 93 pacientes adultos, de 18 a 75 anos que faziam uso de uma dose estável de sinvastatina 20mg com $LDL-C \geq 2,6 \text{ mmol/L}$ (100 mg/dL) e $\leq 4,1 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL) sendo randomizados para ezetimiba 10mg mais 20mg de sinvastatina (sinvastatina e ezetimiba 20/10mg) ou 40mg de sinvastatina, durante 6 semanas. Avaliou-se então os níveis de LDL-C, HDL, CT e triglicérides. Sinvastatina e ezetimiba 20/10mg produziu uma mudança significativa da linha de base em comparação com sinvastatina 40mg de LDL-C e CT. Uma maior proporção de doentes atingiu níveis de $LDL-C < 2,6 \text{ mmol/L}$ com sinvastatina e ezetimiba 20/10mg do que com 40mg de sinvastatina, mas esta não foi estatisticamente significativa. Mudanças na HDL, CT e TG foram

semelhantes entre os tratamentos. Pode-se assim demonstrar que sinvastatina e ezetimiba 20/10mg pode fornecer uma maior redução para o LDL-C em pacientes hiperlipidêmico, mais do que se pode conseguir com sinvastatina 20mg em monoterapia.

Segundo Ling et al. (2012), a mudança para ezetimiba/sinvastatina leva a resultados significativamente maiores nos níveis de LDL-C e CT, contra a duplicação da dose de rosuvastatina. Foi testado um número considerável de pacientes (250) com elevado LDL-C, adultos de 18 a 79 anos, com alto risco cardiovascular e hipercolesterolemia. Os pacientes foram pré-tratados com 20mg de rosuvastatina, randomizados para ezetimiba/sinvastatina 10/40mg ou 40mg de atorvastatina, durante 6 semanas. Sinvastatina e ezetimiba foi mais eficaz na redução do colesterol total do que a rosuvastatina em dose dupla.

Em um ensaio clínico randomizado realizado por Rahman et al. (2008), avaliou-se 10.060 pacientes acima de 55 anos, com hipercolesterolemia. Realizou-se a administração diária de 40mg de pravastatina. Durante seis anos esses pacientes foram monitorados e o CT diminuiu 20,7%, comparado ao início do tratamento.

Já para a avaliação da pravastatina sobre atorvastatina, estudo randomizado realizado por Neal e Jones (2006), avaliaram-se 4162 pacientes de 70 a 82 anos, com hipercolesterolemia, alguns recebendo terapia intensa com 80mg de atorvastatina e outro grupo, de terapia moderada, recebeu 40mg de pravastatina. Em dois anos o grupo de terapia intensa alcançou LDL-C de 62mg/dL, enquanto o grupo de terapia moderada alcançou LDL-C de 95mg/dL. Diretrizes atualizadas visam atingir metas de redução de níveis de LDL-C em pacientes de alto risco, exigindo o uso de estatinas mais eficazes ou terapias de combinação. A combinação de ezetimiba/sinvastatina oferece uma terapia eficaz com uma maior probabilidade de atingir o objetivo, e com segurança semelhante, quando comparados com equivalentes doses de estatina em monoterapia.

O objetivo do estudo de Pherson et al. (2001) foi comparar a eficácia, segurança e tratamento direto de cerivastatina e pravastatina em doentes adultos com hipercolesterolemia primária ao longo de um período de 1 ano. Este foi um estudo multicêntrico (417 pacientes), randomizado, realizado no Canadá. Pacientes tinham idade entre 18 e 75 anos com hipercolesterolemia primária (média de LDL-C >160mg/dL). Foram realizadas análises com lipídios na linha de base/randomização e nos meses 3, 6, 9 e 12. Todas as amostras recolhidas para análises de lipídios foram coletadas após um jejum de mais de 10 horas. Ambos os fármacos foram bem tolerados e eficazes na redução do LDL-C >20%.

Molcanyiova et al. (2006) selecionaram quarenta e dois pacientes (12 homens, 30 mulheres) com idade média de 60±10 anos. Quatorze pacientes tinham hipercolesterolemia apresentando CT >5,0mmol/L. Vinte e oito pacientes apresentavam hiperlipidemia com níveis de CT >5,0 mmol/L e TG >1,7mmol/L. A Sinvastatina foi administrada a doentes durante 8 semanas, em uma dose diária de 20mg. Além da esperada diminuição significativa nos níveis de CT, LDL-C, e triglicérides, o tratamento com sinvastatina aumentou a atividade da glutathiona peroxidase, enzima que faz parte do sistema de defesa antioxidante enzimático celular. O tratamento com

sinvastatina conduziu a um aumento da atividade da glutathiona peroxidase, estes efeitos foram mais pronunciados em pacientes com hiperlipidemia combinada que na hipercolesterolemia. Os resultados sugerem que a sinvastatina possui determinadas propriedades antioxidantes, que podem contribuir para o seu efeito benéfico cardiovascular.

Em estudo randomizado de Leibovitz et al. (2001), o efeito da atorvastatina foi avaliado em doentes com hipercolesterolemia grave e complacência arterial. Dezesete pacientes com LDL-C E CT acima de 170mg/dL foram incluídos. Os pacientes foram acompanhados por cinco visitas, com periodicidade mensal. Após 20 semanas de tratamento o perfil lipídico melhorou significativamente. O índice de elasticidade da artéria aorta não apresentou mudanças significativas, mas o índice de elasticidade nas pequenas artérias aumentou 21%. Apesar de nenhum dos pacientes sofrer de hipertensão, a pressão sistólica e diastólica diminuiu significativamente (em média 6mmHg e 3mmHg, respectivamente). Concluíram que a atorvastatina melhora a elasticidade de pequenas artérias e reduz a pressão sistólica e diastólica em pacientes com hipercolesterolemia grave.

Huijgen et al. (2010) avaliaram a eficácia e a tolerabilidade de colesevelam combinado com estatina e ezetimiba. Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que incluiu pacientes com idade entre 18 e 75 anos e com concentração de LDL-C > 2,5mmol/L, que utilizavam uma concentração máxima tolerada e regime estável de ezetimiba e estatina. Pacientes foram aleatoriamente designados para receber colesevelam 3,75g/d ou placebo adicionado à ezetimiba e estatina para 12 semanas. O resultado primário de eficácia foi a diferença nos níveis de LDL-C entre o colesevelam e placebo após 6 semanas. Em resultados de eficácia secundária entre os grupos, foram avaliadas as diferenças nos níveis de LDL-C, colesterol total, HDL de triglicérides, após 12 semanas. A tolerabilidade foi avaliada com base em prevalências de eventos adversos por sistema de órgãos em cada grupo de tratamento. Oitenta e seis pacientes foram randomizados (45 com colesevelam, 41 com placebo), dos quais 84 (44 com colesevelam, 40 com placebo) foram incluídos na análise principal. A média de idade dos participantes foi de 52,8 anos para mulheres e 51 para homens. A diferença nos níveis de LDL-C entre colesevelam e placebo após 6 semanas foi de 18,5%. Já as diferenças nos níveis de LDL-C, CT, HDL e TG em relação ao fim de 12 semanas foram 12,0%, 7,3%, 3,3%, 2,8%, 12,2% respectivamente.

Alvarez-Sala et al. (2008) analisaram os efeitos da fluvastatina de liberação prolongada (XL) 80mg/dia administrados isoladamente ou em combinação com ezetimiba 10mg/dia sobre os níveis de lipídios no plasma e parâmetros inflamatórios em pacientes com hipercolesterolemia primária. A tolerabilidade de ambos os regimes foram também avaliadas. Neste estudo multicêntrico, randomizado, pacientes com hipercolesterolemia foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber fluvastatina XL 80mg/dia isoladamente ou em combinação com ezetimiba 10mg/dia por 12 semanas. Um total de 82 pacientes foram incluídos, com média de idade de 50 anos, sendo 44% do sexo masculino, 100% brancos. Fluvastatina XL + ezetimiba e fluvastatina XL em monoterapia, foram asso-

ciadas à diminuição significativa de LDL-C (49,9% e 35,2%, respectivamente). Fluvastatina XL + ezetimiba foram associadas e obtiveram maiores reduções do que a fluvastatina XL em monoterapia, no CT (38,2% vs 27,5%) e TG (21% vs 3,8%).

O principal objetivo do estudo realizado por Ballantyne e colaboradores (2004) foi comparar a eficácia de uma combinação de rosuvastatina mais colestiramina com o da rosuvastatina isoladamente para reduzir os níveis de LDL-C ao fim de 6 semanas de tratamento. Neste estudo aberto, multicêntrico, randomizado, os pacientes adultos com hipercolesterolemia grave (LDL-C 190-400 mg/dL) receberam rosuvastatina de 40mg/dia e foram randomizados para 6 semanas de tratamento com rosuvastatina 80mg/dia isolada ou rosuvastatina 80mg/dia mais colestiramina 16g/dia (com as refeições). O estudo foi realizado com 153 pacientes, de 54 a 67 anos, no grupo de pacientes com hipercolesterolemia grave, a combinação de rosuvastatina 80mg com colestiramina 16g/dia não proporcionou um benefício significativamente maior do que a rosuvastatina isolada.

Estudo de Castaño et al. (2001) teve duração de 8 semanas. Foi realizado para comparar os efeitos e tolerabilidade sobre a colesterolemia com dois regimes de dosagem de policosanol 20mg/dia, dois comprimidos de 10mg, contra um comprimido de 20mg uma vez por dia, à noite, junto com o jantar. Neste estudo randomizado, duplo-cego, após 4 semanas de estabilização da dieta, 62 pacientes com hipercolesterolemia foram divididos aleatoriamente para receber 2 comprimidos de placebo, dois comprimidos de policosanol 10 mg, ou um comprimido de policosanol 20mg. Foram realizados exames de sangue e determinação do perfil lipídico. As amostras foram obtidas no início e após 4 e 8 semanas de terapia. Os resultados demonstraram que o policosanol 20mg/dia é eficaz e bem tolerado para diminuir o colesterol, assim como um comprimido de 20mg uma vez por dia ou dois comprimidos de 10mg uma vez por dia, a noite, com as refeições. Neste estudo houve comparação entre doses e estas obtiveram a mesma eficácia.

Em um estudo realizado por Castaño et al. (2000) foram avaliados os efeitos do policosanol em comparação a lovastatina, por um período de 12 semanas. Os 59 pacientes, com idades entre 49 e 56 anos, foram submetidos à dieta de 4 semanas para redução de lipídios. Todos foram distribuídos aleatoriamente em duplo-cego para receber um comprimido de policosanol ou de lovastatina. Policosanol reduziu potencialmente LDL-C (32,4%), e CT (22,4%). Lovastatina reduziu o LDL-C (27,6%), e o CT (19,8%). Policosanol aumentou dos níveis de HDL (14,3%), o tratamento com lovastatina não afetou significativamente os níveis de HDL. Comparações entre grupos mostraram que o policosanol é mais eficaz na redução do LDL-C que a lovastatina, sendo ambos os tratamentos bem tolerados. Concluiu-se que o policosanol 10mg/d e a lovastatina 20mg/d foram similarmente eficazes e bem tolerados no tratamento de pacientes com hipercolesterolemia e fatores de risco coronarianos.

O objetivo do estudo realizado por Park et al. (2005) foi comparar a eficácia e segurança de pitavastatina versus sinvastatina em pacientes com hipercolesterolemia. Este estudo teve duração de 8 semanas, sendo multicêntrico e randomizado. Foram incluídos 104 pacientes com hipercolesterolemia na faixa etária de 20 a 75 anos e que apresentavam nível de TG em jejum <600mg/dL e LDL-C >30

mg/dL após 4 semanas de dieta. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos numa razão de 1:1. Receberam pitavastatina 2mg uma vez por dia ou 20mg de sinvastatina uma vez por dia em período estabelecido. Dos 104 pacientes randomizados para o tratamento, 95 pacientes (59 mulheres, 36 homens) completaram o estudo (49 no grupo de pitavastatina [média de idade, 59,9 anos] e 46 no grupo sinvastatina [média de idade, 56,4 anos]). Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre grupos com relação à idade do paciente, sexo, ou índice de massa corporal. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos de estudo nas alterações percentuais em LDL-C, CT, TG ou HDL.

Cheng-Wu et al. (2005) realizaram um estudo randomizado, com pacientes com hipercolesterolemia primária para o tratamento com fluvastatina. O fármaco foi administrado no seguinte esquema: 40mg/dia (n=30) de liberação lenta e 80mg/dia (n=31) durante 12 semanas. A variável de eficácia foi a alteração na LDL-C. Ambas as doses de fluvastatina (40mg/dia vs 80mg/dia) reduziram efetivamente LDL-C, CT, TG e HDL, ao fim de 12 semanas de tratamento. Os perfis de eventos adversos para as duas doses de fluvastatina foram semelhantes. Em pacientes chineses com hipercolesterolemia primária, a duplicação da dose de fluvastatina de 40mg para 80mg, uma vez por dia, foi mais eficaz e seguro em relação à redução do nível de LDL-C.

Depois de 4 semanas em uma dieta de redução de lípidos, Castaño et al. (2000) testaram 59 pacientes com idades de 25 a 70 anos, que foram distribuídos aleatoriamente para receber, um comprimido de policosanol, ou lovastatina por 12 semanas. O policosanol reduziu LDL-C (32,4%), CT (22,4%), HDL (39,3%) e CT/HDL (32,0%). A lovastatina reduziu significativamente o LDL-C (27,6%), o CT (19,8%), e as relações CT/HDL (25,2%). O tratamento com lovastatina não afetou significativamente os níveis de HDL. Comparações entre os grupos mostrou que o policosanol é mais eficaz na redução do LDL-C do que lovastatina.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados desta revisão nos permitem reconhecer a eficiência na melhora do perfil lipídico com o uso de estatinas, bem como evidências da sua eficácia na redução do colesterol. Quando associado a um inibidor da recaptação do colesterol, as estatinas demonstraram resultados ainda mais eficazes. Em longo prazo, a redução dos níveis de colesterol significa uma redução na incidência de moléstias degenerativas, principalmente aquelas em que as alterações vasculares decorrentes de altos níveis de colesterol no sangue levam à arteriosclerose, à obstrução das artérias do coração, rins, cérebro e circulação de pernas, intestinos e vasos genitais.

Mesmo sendo as estatinas medicamentos eficazes, não deixam de apresentar riscos, especialmente relacionados à elevação dos níveis de enzimas hepáticas, exigindo a suspensão imediata do medicamento. Por esta razão estes medicamentos só devem ser consumidos sob orientação médica e acompanhados por equipe multiprofissional durante todo o tratamento.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, R. G.; PEREIRA, R. A.; SICHIERI, R. Consumo alimentar de adolescentes com e sem sobrepeso do Município do Rio de Janeiro-RJ. **Epidemiologia da Obesidade**, v. 19, n. 5, p. 1485-1495, 2003.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 5, p. 80-469, 2006.

ALVAREZ-SALA, L. A. et al. Effects of fluvastatin extended-release (80 mg) alone and in combination with ezetimibe (10 mg) on low-density lipoprotein cholesterol and inflammatory parameters in patients with primary hypercholesterolemia: A 12-week, multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. **Clinical Therapeutics**, v. 30, n. 1, p. 84-97, 2008.

AVERNA, H. et al. Lipid-altering efficacy of switching to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg versus rosuvastatin 10 mg in high-risk patients with and without metabolic syndrome. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 8, n. 4, p. 262-70, 2011.

BALLANTYNE, C. M.; MILLER, E.; CHITRA, R. Efficacy and Safety of Rosuvastatin Alone and in Combination with Cholestyramine in Patients with Severe Hypercholesterolemia: A Randomized, Open-Label, Multicenter Trial. **Clinical Therapeutics**, v. 26, n. 11, p. 1855-1864, 2004.

BARDINI, G. et al. Simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study) **Cardiovascular Diabetology**, n. 21, p. 9-20, 2010.

BAYS, H. E. et al. Ezetimibe Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. **Clinical Therapeutics**, v. 26, n. 11, p. 1758-1773, 2004.

CAMPO, L. V.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Quim. Nova**, v. 30, n. 2, p. 425-430, 2007.

CASTAÑO, G. et al. Efficacy and tolerability of policosanol compared with lovastatin in patients with type II hypercholesterolemia and concomitant coronary risk factors. **Current Therapeutic Research**, v. 61, n. 3, p. 137-146, 2000.

_____. et al. Comparison of two regimens of policosanol administered at 20 mg/d in patients with type II hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Current Therapeutic Research**, v. 62, n. 3, p. 194-208, 2001.

CHENG-WU, C. et al. Efficacy and Safety of Slow-release Fluvastatin 80 mg Daily in Chinese Patients

- with Hypercholesterolemia. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 68, n. 8, p. 353-359, 2005.
- COFAN, F.; VELA, E.; CLERIES, M. Analysis of dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis in Catalonia. **Atherosclerosis**, v. 84, n. 1, p. 94-102, 2006.
- HUIJGEN, R. et al. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: A 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. **Clinical Therapeutics**, v. 32, n. 4, p. 615-625, 2010.
- KASTELEIN, J. J. P. et al. Effect of Torcetrapib on Carotid Atherosclerosis in Familial Hypercholesterolemia. **The New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 16, p. 1620-1630, 2007.
- LEIBOVITZ, E.; HAZANOV, N.; GAVISH, D. Treatment with atorvastatin improves small artery compliance in patients with severe hypercholesterolemia. **American Journal of Hypertension**, v. 14, n. 11, p. 1096-1098, 2001.
- LING, P. K. H. et al. Ezetimibe/simvastatin 10/40 mg versus atorvastatin 40 mg in high cardiovascular risk patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study. **Lipids in Health and Disease**, v. 23, n. 9, p. 11-18, 2012.
- MOHRSCHLADT, M. D.; MAAT, M. P. M.; WESTENDORP, R. G. J. C-reactive protein in patients with familial hypercholesterolemia no effect of simvastatin therapy Atherosclerosis. **Clinical Therapeutics**, v. 157, n. 2, p. 491-494, 2001.
- MOLCÁNYIOVÁ, A. et al. Beneficial effect of simvastatin treatment on LDL oxidation and antioxidant protection is more pronounced in combined hyperlipidemia than in hypercholesterolemia. **Pharmacological Research**, v. 54, n. 3, p. 203-207, 2006.
- NEAL, R. C.; JONES, P. H. Complementary therapy to target LDL cholesterol: the role of the ezetimibe/ simvastatin combination. **Vascular Health and Risk Management**, v. 2, n. 1, p. 31-38, 2006.
- PARK, S.; KANG, H. J.; RIM, S. J. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of pitavastatin compared with simvastatin in Korean patients with hypercholesterolemia. **Clinical Therapeutics**, v. 27, n. 7, p. 1074-1082, 2005.
- PERSON, R. et al. Cerivastatin versus branded pravastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia in primary care practice in Canada: A one-year, open-label, randomized, comparative study of efficacy, safety, and cost-effectiveness. **Clinical Therapeutics**, v. 23, n. 9, p. 1492-1507, 2001.
- RAHMAN, M. et al. Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin Versus Usual Care: A Report From the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). **Am. J. Kidney Dis.**, v. 52, n. 3, p. 412-424, 2008.

SACKS, F. M. et al. The relative role of low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in coronary artery disease: evidence from large-scale statin and fibrate trials. **Am. J. Cardiol**, v. 88, n. 12, p. 8-14, 2001.

SANTOS, J. E.; GUIMARAES, A. C.; DIAMENT, J. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias Detecção, Avaliação e Tratamento. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 67-79 1999.

SANTOS, L. N.; SILVA, F. V. Reações adversas às estatinas: mecanismo de ação e evidências clínicas. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, n. 9, v. 1, p. 79-86, 2010.

SEVER, P. S. et al., Evaluation of C-reactive protein prior to and on-treatment as a predictor of benefit from atorvastatin: observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. **European Heart Journal Advance**, v. 28, n. 6, p. 1-9, 2011.

SPOSITO, A. et al. (Org.) IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: departamento de aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, Supl. 1, p. 1-19, 2007.

WELLS, B. G. et al. **Manual de Farmacoterapia**, São Paulo, SP: Editora McGraw Hill, 2006.

