REVISTA SAÚDE DOS VALES

ISSN: 2674-8584 V.1 - N.2 – 2020

ESTATINAS E AS DISLIPIDEMIAS: IMPORTÂNCIA DO TRATAMENTO E O RISCO DE MIOPATIAS

STATINES AND DYSLIPIDEMIAS: THE IMPORTANCE OF TREATMENT AND THE RISK OF MYOPATHIES

Juarez Sebastião Cavalcante
Acadêmico de Farmácia pela Faculdade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC , Brasil.
E:mail: calvacante-juarez@bol.com.br

Hillary Sandy Pereira Reis
Acadêmica de Farmácia pela Faculdade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC , Brasil.
E:mail: hillarysandy19@outlook.com

Naiara Zimmerer de Souza
Acadêmica de Farmácia pela Faculdade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC , Brasil.
E:mail: naiarazimmerer@hotmail.com

Rodrigo de Carvalho Hott
Farmacêutico e Bioquímico. Especialista em controle de qualidade microbiológico. Mestre em química analítica. Professor da Universidade Presidente Antônio Carlos UNIPAC, Brasil.
E:mail: rrodhott@yahoo.com.br

RESUMO

O tratamento e controle das dislipidemias são fatores primordiais para a prevenção de doenças cardiovasculares, sendo as vezes necessário o uso de medicamentos para alcançar esse objetivo. A classe medicamentosa de primeira escolha para esse fim, são as estatinas que atuam controlando a produção do colesterol no organismo (biossíntese), porém elas podem causar miopatias aos pacientes durante o uso. O estudo teve como objetivo discutir a relação risco/benefício do tratamento e verificar na prática os resultados obtidos por pacientes da rede pública de saúde com a farmacoterapia. Foi realizada uma pesquisa de campo fundamentada em ampla revisão de literatura científica através da coleta de dados de arquivos de um centro de Programa Saúde da Família (PSF), na cidade de Teófilo Otoni – MG. O trabalho teve como foco comparar os níveis de colesterol antes e após o uso dos fármacos e analisar se o benefício do tratamento é compensatório apesar do risco de desenvolvimento de eventos adversos como as miopatias. Esses dados foram analisados e interpretados verificando se os resultados são positivos ou negativos mencionando as informações encontradas nos artigos científicos e correlacionando com os dados da pesquisa prática. Os resultados encontrados na pesquisa de campo mostraram que os registros dos arquivos pertencem em sua maioria ao sexo feminino (82%) de um espaço amostral de 50 arquivos, onde 62% apresentam duas

comorbidades sendo essas Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensão Arterial (HA), a faixa etária em maior porcentagem de uso da medicação encontrada nos arquivos foi: 60 a 69 anos correspondendo a 32%, a estatina mais prescrita pelos profissionais é a sinvastatina de 20 mg que representa 88%, antes do uso dos fármacos a dosagem ideal de colesterol total, inferior a 190 mg/dL, representava menos de 5% e após o uso aumentou para mais de 45%, o que comprova que a medicação é eficaz e contribui para reduzir os níveis lipêmicos. Os fatores que contribuem para o risco de desenvolvimento de EA são diversos, sendo importante considerar a idade, o sexo, as comorbidades que o indivíduo apresenta e as medicações que já está em uso. Baseando-se no estudo dos artigos científicos e na pesquisa de campo realizada, foi possível verificar que a maioria dos autores defendem o uso da classe farmacológica das estatinas no controle e tratamento das dislipidemias para prevenção de DCVs e o uso dos fármacos tem resposta satisfatória e eficaz. Porém, ambos ressaltam a importância da escolha do medicamento (média ou alta potência, primeira ou segunda geração), de acordo com o grau de risco vascular e histórico clínico do paciente.
Palavras-chave: Dislipidemias; Doenças Cardiovasculares; Estatinas; Miopatias.

ABSTRACT

The dyslipidemias treatment and control are primordial factors a cardiovascular disease prevention, being sometimes necessary the use of medications to reach this objective. The drug class of first choice for this purpose, are the statins that control the production of the cholesterol in the body (biosynthesis), however it can cause myopathies to patients during its use. The study had as an objective to discuss the treatment´s risk/benefit relation and verify in practice the results obtained by public health patients with the pharmacotherapy. A field research was conducted based on a broad review of the scientific literature through the collection of data from archives of a Family Health Program (PSF) center in the city of Teofilo Otoni – MG. The research work focused on comparing cholesterol levels before and after the use of drugs, and analyzing whether the benefit of treatment is compensatory, despite the risk of developing adverse events such as myopathies. These data were analyzed and interpreted, verifying whether the results are positive or negative, mentioning the information found in the scientific articles and correlated with the practical research data. The results found in the filed research showed that the archives records are mostly female (82%) from a sample space of 50 files, where 62% have tow comorbidities, these being Diabetes Mellitus (DM) and Arterial Hypertension (AH), the age group with the highest percentage of medication use found in the archives was: 60 to 69 years old corresponding to 32%, the statin most prescribed by professionals is simvastatin 20mg, which represents 88%, before the use of drugs, the ideal dosage of total cholesterol, less than 190 mg/dL, represented less than 5% and after its use, it increased to more than 45%, which proves that the medication is effective and contributes to reduce lipemic levels. The factors that contribute to the risk of developing AE are diverse, it is important to consider age, Sex, the comorbidities that the individual has and the medications that are already in use. Based on scientific articles study and field research conducted, it was possible to verify that most of the authors defended the use of pharmacological class of the statins in the control and treatment of the dyslipidemias for the prevention of CVDs and the use of drugs has a satisfactory and effective response. However, both emphasize the importance of choosing the medication (medium or high power,

first or second generation), according to the degree of vascular risk and the patient´s clinical history.
Keywords: Dyslipidemias; Cardiovascular diseases; Statins; Myopathies.

1. INTRODUÇÃO

As dislipidemias contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCVs) sendo essas uma das causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) revelam que em 2012 ocorreram 56 milhões de mortes em todo mundo e destas 38 milhões foram devido a doenças não transmissíveis, estando no topo as DCVs (17,5 milhões de mortes). O número de mortes por essas doenças aumentou em todo o mundo desde o ano 2000, prevendo-se que o número de mortes por doenças não transmissíveis aumente de 38 para 52 milhões, no ano de 2030 (OMS, 2014). A associação medicamentosa de estatinas e atividade física reduz os riscos de DCVs em pacientes dislipêmicos, entretanto essa ação está sendo relacionada ao desenvolvimento de miopatias. A rabdomiólise é incomum na terapia com estatinas, entretanto as miopatias ocorre entre 1%-5% dos casos (MAGALHÃES, 2005).

Diante dessas informações foram levantadas algumas questões: se as estatinas seriam a melhor opção para controle dos níveis lipêmicos e prevenção de DCVs ou se mesmo podendo desencadear miopatias, a eficácia terapêutica representaria maior grau de importância ou se a farmacoterapia com essa classe forneceria resultados satisfatórios aos pacientes.

As reações adversas devem ser levadas em consideração para a escolha do fármaco. As estatinas são divididas em duas classes: alto potência e potência moderada. Essas reações podem ter influência de maior ou menor grau de acordo com o fármaco escolhido. A prática de atividade física de forma exacerbada pode influenciar no desenvolvimento dessas reações. A resposta terapêutica e benefício do uso devem ser comparados aos riscos do tratamento.

Os fatores de risco associados a DCVs são vários como sexo, idade, peso, diabetes, hipertensão, dentre outros, podendo ser modificados ou não. As dislipidemias são um dos fatores que podem ser modificados para prevenir as DCVs. Desse modo é importante estudar a fundo as formas de tratamento objetivando minimizar os riscos e os gastos. Além de estabelecer a melhor forma de tratamento é importante verificar as consequências do mesmo, visando a saúde do paciente como um todo.

Foi realizada uma pesquisa aplicada, de nível descritivo, de natureza qualitativa, delineada como pesquisa de campo fundamentada em ampla revisão de literatura científica e através da coleta de dados de arquivos de um centro de Programa Saúde da Família (PSF), na cidade de Teófilo Otoni – MG. Esses dados foram analisados e interpretados verificando se os resultados são positivos ou negativos mencionando as informações encontradas nos artigos científicos e correlacionando com os dados da pesquisa prática.

O objetivo do estudo foi discutir a relação risco/benefício do tratamento hipolipemiante com estatinas, visando mensurar os fatores de risco relacionados às dislipidemias e conhecer a fundo o mecanismo de ação das estatinas estabelecendo uma conexão entre os dados obtidos na pesquisa e as informações científicas extraídas da literatura.

2. METODOLOGIA

O estudo foi realizado através de uma pesquisa ex-post-facto, sendo uma pesquisa aplicada, de nível explicativo e natureza qualitativa, através de um trabalho delineado como pesquisa de campo fundamentada em ampla revisão de literatura científica visando verificar a existência de uma relação entre o fato ocorrido e os dados coletados.

A pesquisa foi realizada no Programa Saúde da Família (PSF), na cidade de Téofilo Otoni – MG, através da consulta de arquivos da unidade. Foram selecionados arquivos usando como critério de seleção o uso de medicamentos hipolipemiantes da classe das estatinas. As informações coletadas incluíram sexo, idade, comorbidades e dados de resultados dos exames laboratoriais de base bioquímica expressando os níveis de colesterol total e frações antes e após o uso de estatinas ou durante o uso das mesmas.

A coleta de dados foi realizada através da consulta de arquivos que ficam armazenados no PSF e que trazem informações sobre a terapêutica estabelecida pelo médico que está acompanhando o quadro clínico. Visando obter dados mais precisos foram selecionados arquivos que registraram o uso de medicamentos hipolipemiantes da classe das estatinas. Nesse caso foram consultados valores dos níveis de colesterol total e frações antes do tratamento com estatinas e após a introdução da terapêutica e também os valores registrados

durante uso da medicação, sendo também verificado se houve alguma queixa durante o tratamento.

Os dados foram analisados e interpretados através do programa Excel por meio eletrônico (computador) calculando os resultados da pesquisa de forma estatística e fazendo uma comparação com os dados científicos pesquisados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso de estatinas para o controle da biossíntese de colesterol tem se mostrado satisfatório, sendo usado para controle das dislipidemias e para prevenção de doenças cardiovasculares (DCVs) como aterosclerose. Entretanto, apesar de raros, existem eventos adversos (EA) que podem ser desenvolvidos durante o tratamento, dentre eles a miopatia, que é o mais comum e pode ocorrer em semanas ou meses após início da farmacoterapia. A miopatia tem se destacado clinicamente, pois pode provocar desde uma mialgia com ou sem alteração da creatinoquinase (CK) até uma rabdomiólise (SILVA *et al*, 2018).

Apesar das estatinas serem reconhecidamente o tratamento de escolha para o controle lipídico, e seu uso ser considerado relativamente seguro e com poucos efeitos colaterais. Relatos de miopatia induzida pelo uso de estatinas aparecem como o efeito indesejado mais comum e preocupante entre os pacientes que utilizam frequentemente esse grupo de drogas. Os sintomas podem variar desde fadiga, fraqueza e desconforto até sintomas de dor associada à rabdomiólise - síndrome causada por danos na musculatura esquelética que resulta em extravasamento para o plasma do conteúdo de células musculares (mioglobina, potássio, fosfato, dentre outras) que pode ser fatal e, para a qual, o único tratamento existente é a descontinuação da terapia medicamentosa (DIRKS; JONES, 2006).

Os EA não se restringem apenas as miopatias e lesões musculares, apresentando também, perturbações gastrointestinais ou descoloração da urina. Outros problemas mais importantes, embora raros, são a hepatotoxicidade e as mialgias/miopatias, que podem, em situações raras, progredir para rabdomiólise caraterizada por necrose muscular massiva, mioglobinúria e falência renal aguda. Estes efeitos secundários são normalmente devido à

dosagem excessiva ou interações que inibem o metabolismo das estatinas (GAZZERRO *et al*, 2012).

Tem sido também referido na literatura a ginecomastia, cuja ocorrência é mais frequente em substâncias ativas com maior potência de inibição da enzima HMG-CoA redutase (ROBERTO *et al*, 2012). É ainda referida a ocorrência de doença pulmonar intersticial, cujo mecanismo de dano pulmonar ainda não está bem definido (FERNANDEZ *et al*, 2008).

De acordo com a Food and Drug Administration (FDA), as estatinas atuam no fígado, órgão alvo da biossíntese de colesterol, podendo provocar danos hepáticos, que normalmente são raros. É importante monitorizar as enzimas hepáticas antes de iniciar o tratamento com as estatinas e, posteriormente, apenas se forem detectados sinais e sintomas clínicos de lesão hepática como fadiga, perda de apetite, desconforto abdominal, urina escura e icterícia (FDA, 2014).

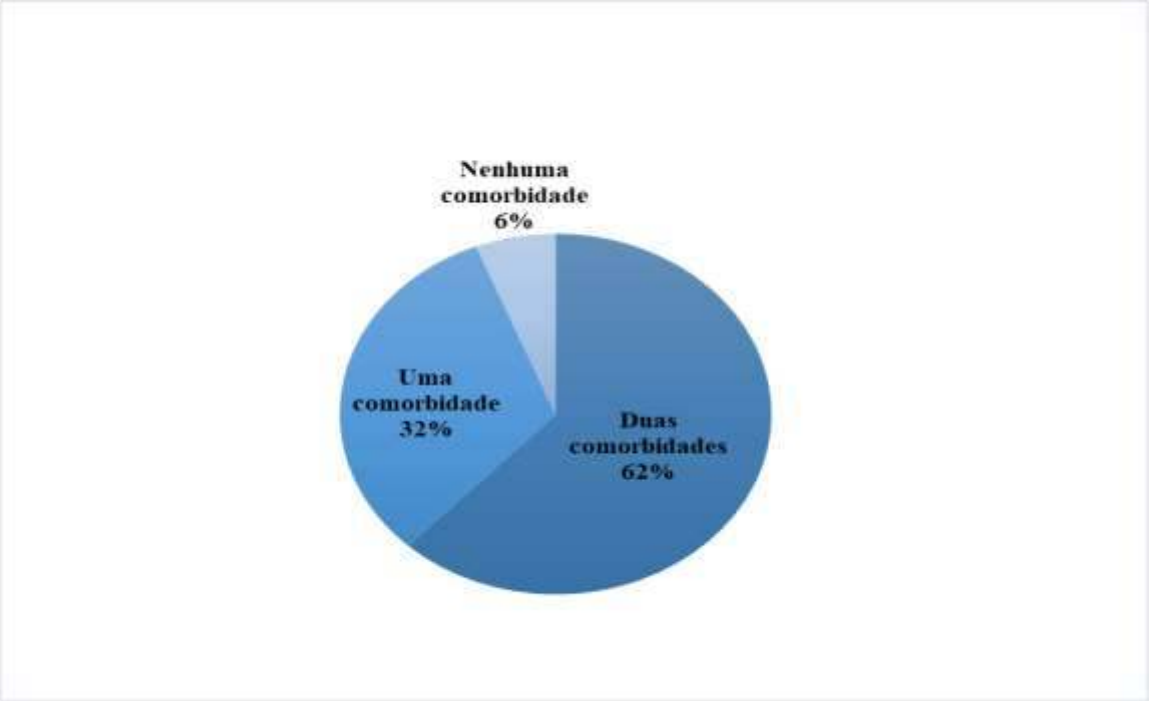
O risco de dano muscular é amplamente referido, estando na maioria dos casos associado às interações com alguns fármacos que são metabolizados pelas mesmas vias das estatinas e que resultam no aumento dos níveis destas no sangue (FDA, 2014). O potencial para causar miopatia varia também com o tipo de estatina, estando mais associado ao uso de estatinas sintéticas, potentes e mais lipofílicas (MAJI *et al*, 2013).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCVs) são aumento do low density lipoprotein (LDL-c), níveis baixos de high density lipoprotein (HDL-C), tabagismo, hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, idade avançada e histórico familiar de eventos prematuros de coronariopatia (CP) (homens < 55 anos de idade; mulheres < 65 anos) em um parente de primeiro grau. Se os níveis de colesterol total estiverem abaixo de 160 mg/dL, o risco de DCVs diminui mesmo com fatores de risco adicionais. Os níveis elevados de colesterol causam aterogênese e a dieta é fator determinante para reduzir os níveis de colesterol e o risco de CP. Alimentação rica em gordura de origem animal aumentam os níveis de colesterol. Uma redução moderada no colesterol total e LDL-c reduz os eventos fatais e não fatais de CP, mas não a mortalidade total (GOODMAN; GILMAN, 2015; RANG; DALE, 2011; SPOSITO *et al*, 2007; FALUDI *et al.*, 2017).

Diante desses fatos relatados na pesquisa bibliográfica de cunho científico, foi realizada uma pesquisa de campo coletando-se dados na prática de como esses medicamentos são usados e a resposta terapêutica obtida pelos usuários.

Os resultados encontrados na pesquisa de campo mostraram que os registros dos arquivos pertencem 82% ao sexo feminino e 18% ao sexo masculino de um espaço amostral de 50 arquivos. Os demais resultados, relacionados às comorbidades associadas, faixa etária, medicação em uso e níveis de colesterol estão expressos nos gráficos abaixo.

Figura 1: Porcentagem de comorbidades associadas.



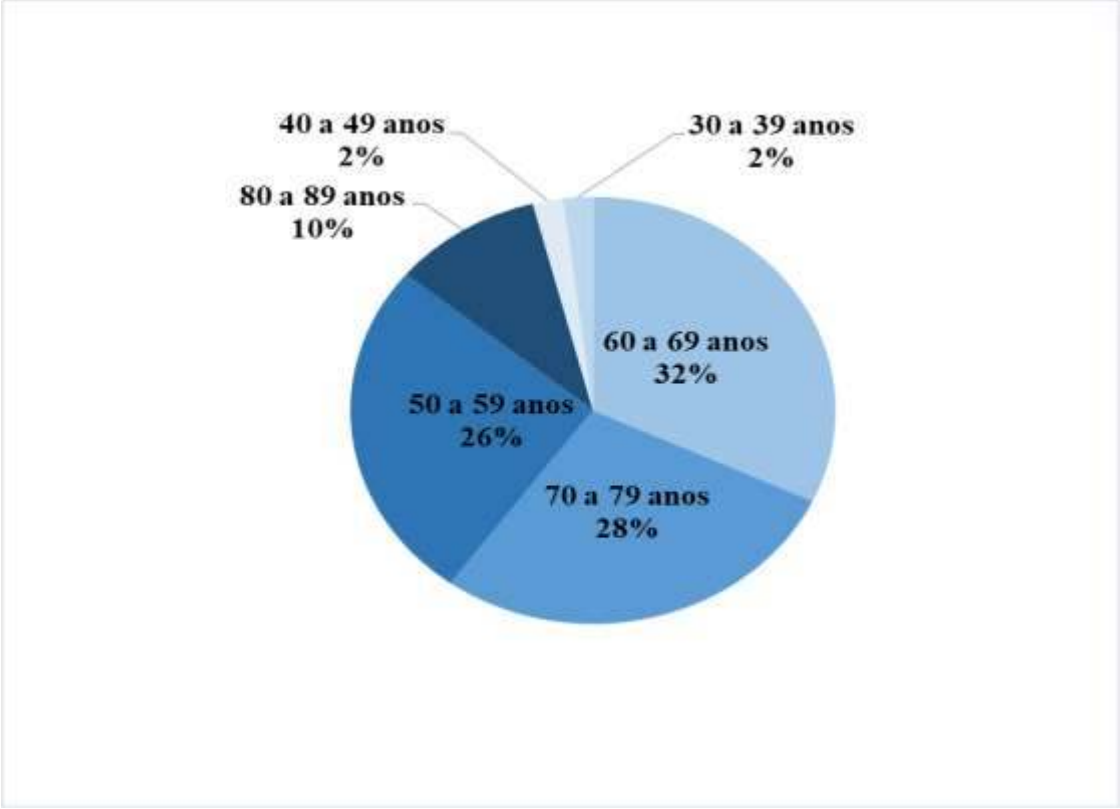
Fonte: própria pesquisa.

Na figura 1 está presente a relação de comorbidades encontradas nos arquivos, onde 62% apresentam duas comorbidades sendo essas Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensão Arterial (HA), 32% apresentam apenas uma dessas comorbidades e 6% não apresentem nenhuma. Esses dados mostram que a maioria (62%) dos usuários do PSF, registrados nesses arquivos que apresentam dislipidemias, possuem comorbidades associadas. Os indivíduos que apresentam comorbidades tem uma tendência maior para apresentar dislipidemia, tanto pelo fato de certas condições mórbidas quanto pelo estilo de vida inapropriado ou pelo uso de medicamentos (FALUDI *et al*, 2017).

O uso de estatinas na prevenção primária e secundária de DCVs teve um impacto significativo na redução de riscos, considerando dados de mortalidade de uma forma geral, quando se trata de infarto agudo do miocárdio (IAM) por DVCs e morbidades associadas como acidente vascular cerebral (AVC) (BRATS, 2009).

Do ponto de vista etiológico, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é apontada como o fator de risco mais significativo para as DCVs, pois cerca de 80% das mortes por acidente vascular cerebral e de 40% dos óbitos por doença isquêmica cardíaca resultam de HAS. A doença hipertensiva por si só responde diretamente por cerca de 5% dos óbitos dentro do grupo das DCVs (BRASIL, 2005). Desse modo, é importante destacar que indivíduos que apresentam condições de morbidade necessitam de acompanhamento, pois tendem a apresentar dislipidemias sendo necessário mudanças de hábitos e o uso de medicação para prevenção DCVs e controle dos níveis séricos de lipídios.

Figura 2: Porcentagem por faixa etária em uso da medicação.



Fonte: própria pesquisa.

Na figura 2 foi demonstrado a porcentagem de uso da medicação por faixa etária, evidenciando que nos registros encontrados nos arquivos os que apresentam faixa etária de 60 a 69 anos correspondem a maior porcentagem 32%, de 70 a 79 anos 28%, de 50 a 59 anos 26%, de 80 a 89 anos 10%, de 40 a 49 anos 2% e de 30 a 39 anos 2%.

Alterações no metabolismo podem aumentar as concentrações da droga contribuindo para o desenvolvimento de EA. A identificação de pacientes com predisposição a miopatias também minimiza o risco do desenvolvimento de EA. São considerados fatores de risco relacionados ao uso de estatinas: gênero (feminino), idade avançada (>80 anos), polimedicação (interação medicamentosa), altas doses de estatinas, insuficiência renal crônica e hepática, hipotireoidismo, diabetes mellitus, consumo abusivo de álcool, baixo índice de massa corpórea (IMC menor ou igual 18,5), cirurgia com alta demanda metabólica e exercício físico extenuante (COSTA *et al*, 2015).

Interações medicamentosas também contribuem para o desenvolvimento de miopatias, sendo também consideradas fatores predisponentes. Administração concomitante de inibidores do citocromo P (CYP) 450 como antibióticos macrolídeos (azitromicina), ciclosporinas, antifúngicos (fluconazol), antivirais (inibidores de protease – amprenavir), amiodarona, antagonistas do cálcio (diltiazem) e varfarina, fibratos e ácido nicotínico. A toxicidade das estatinas depende da dose, ou seja, quanto maior sua concentração na corrente sanguínea, maior o risco de danos musculares (COSTA *et al*, 2015).

Outro risco apontado pela FDA é a perda de memória, devido ao uso de qualquer das estatinas e em qualquer idade. Este sintoma geralmente não é grave e é reversível após algumas semanas de suspensão do tratamento (FDA, 2014). Apesar dos sintomas cognitivos terem sido reportados em alguns utilizadores deste grupo de fármacos, a informação não é conclusiva e não foi provada a relação causa-efeito, havendo outros fatores como a idade, uso de outros medicamentos como os sedativos e anti-histamínicos e os efeitos de outras condições médicas como a ansiedade, depressão e apneia do sono, que podem interferir nos resultados (FERNANDEZ *et al*, 2008).

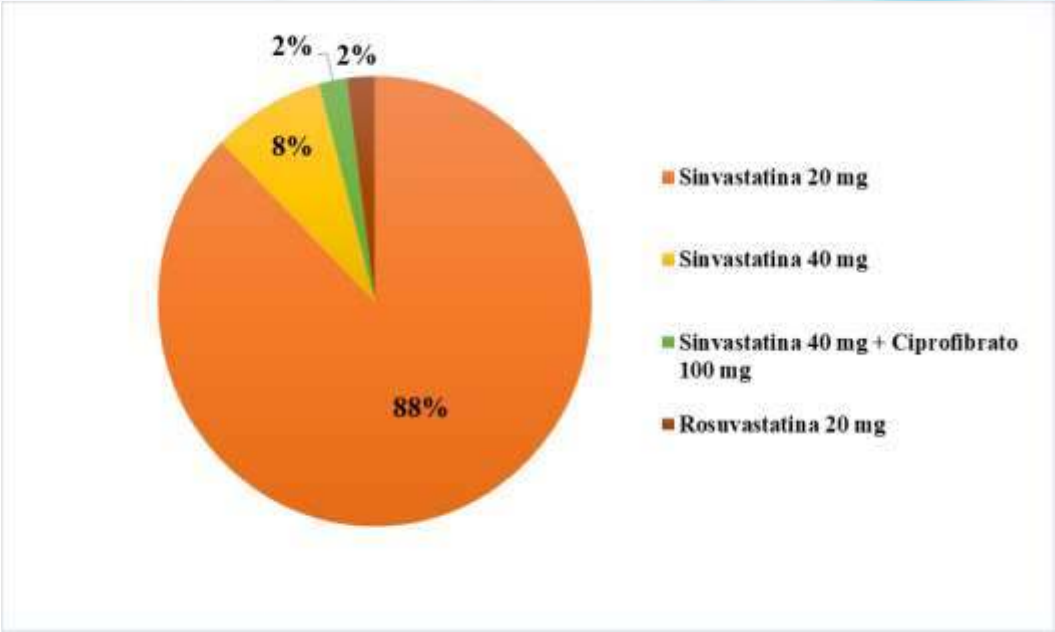
No estudo de Gnjidic e Hilmer (2013), destaca-se que o uso de estatinas é elevado em pessoas com mais de 65 anos e a partir de uma meta-análise de ensaios clínicos de pacientes idosos em uso de estatinas perceberam que a exposição a estatinas mais potentes ou em doses elevadas não aumentam sua efetividade, porém eleva o risco de EA, como miopatia e

comprometimento cognitivo. Pacientes idosos tem o aumento da idade como fator de risco para EA e podem ser menos tolerantes ao tratamento. Além disso, são mais suscetíveis a comorbidades fazendo uso de maior quantidade de medicamentos (polifarmacoterapia), o que aumentam as chances de interações medicamentosas. Portanto, pacientes idosos devem ser monitorados com maior cautela durante o uso de estatinas.

Os fatores que contribuem para o risco de desenvolvimento de EA são diversos, sendo importante considerar a idade, o sexo, as comorbidades que o indivíduo apresenta e as medicações que já está em uso. Desse modo o risco de EA é minimizado e de acordo com as informações retiradas da literatura científica estes fatores contribuem para a ocorrência de EA, em especial a miopatia, sendo importante a avaliação de todos estes fatores considerando o fármaco a ser escolhido e a dosagem, uma vez que quanto mais potente e maior a dosagem, maior o maior o risco de EA.

De acordo com as informações dos arquivos consultados a estatina que mais é prescrita pelos profissionais é a sinvastatina de 20 mg (figura 3) que representa 88% do espaço amostral, seguida da sinvastatina de 40 mg 8%, sinvastatina de 40 mg associada ao ciprofibrato 100 mg (usado para reduzir os níveis de triglicerídeos) 2% e a rosuvastatina 20 mg 2%. A sinvastatina pertence a primeira geração de estatinas sendo classificada como média potência (reduz o LDL-c em até 50%). Já a rosuvastatina é uma estatina de segunda geração classificada como alta potência (redução de LDL-c >50% com dose máxima) (GISMONDI, 2018; FONSECA 2005).

Gráfico 3: Farmacoterapia.



Fonte: própria pesquisa.

O uso de fármacos que diminuem o LDL plasmático complementa a dieta e a correção de fatores de risco modificáveis, tais como: hipertensão, diabetes, tabagismo, obesidade, sedentarismo, elevação do LDL, diminuição do HDL, elevação da proteína C-reativa, elevação de fatores de coagulação, elevação de homocisteína e elevação de lipoproteína. Os principais fármacos usados são: estatinas (inibidores da enzima HMG-Coa redutase) classe composta por sete medicamentos: sinvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina; fibratos; inibidores da absorção de colesterol (ezetimiba); ácido nicotínico e seus derivados; derivados de óleo de peixe. O óleo de peixe popularmente conhecido como ômega-3 auxilia na redução plasmática de triglicerídeos, mas pode acarretar o aumento do colesterol (GOODMAN; GILMAN, 2015; RANG; DALE, 2011; SPOSITO *et al*, 2007; FALUDI *et al.*, 2017).

A absorção das estatinas varia entre 30-85%. Portanto, apresentam um intenso efeito de primeira passagem hepática, sendo a biodisponibilidade em torno de 5 a 30%. A metabolização e excreção são predominantemente hepáticos. Apresenta o risco de interação medicamentosa no citocromo CYP450, sendo a pravastatina e a rosuvastatina as drogas com menor risco. Essa informação é especialmente importante em paciente com uso de antirretrovirais, antibióticos e fármacos para epilepsia. As estatinas são contraindicadas na

gravidez e na amamentação. Em crianças, a pravastatina é aprovada para crianças com idade ≥ 8 anos (GISMONDI, 2018).

As estatinas são usadas na prevenção secundária de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com doença aterosclerótica sintomática (angina, eventos isquêmicos transitórios ou após infarto do miocárdio ou AVC). Na prevenção primária de doença arterial em pacientes de alto risco devido à elevação de colesterol sérico, principalmente quando há outros fatores de risco associados para aterosclerose. A atorvastatina reduz o colesterol em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (alteração genética). Em casos de dislipidemia grave e resistente aos fármacos (HF heterozigota – alteração genética) o tratamento com estatinas é combinado com ezetimiba (GOODMAN; GILMAN, 2015; RANG; DALE, 2011; RIBEIRO, 2011; SPOSITO *et al* 2007; FALUDI *et al.*, 2017).

Segundo Masson (2019), os benefícios do tratamento e o risco de EA, depende do tipo de estatina e da dose utilizada, aquelas que reduzem em mais de 50% os níveis de lipoproteínas são classificadas como alta intensidade. Sendo necessário identificar os grupos de pacientes que precisam de prevenção primária e secundária, escolhendo o tratamento de acordo com histórico clínico do paciente.

Na obra de Layerle e Vignolo (2019), ressaltam a importância de provas científicas relevantes da experiência clínica dos pacientes durante o tratamento. Apontam que o tratamento deve ser iniciado após uma avaliação de risco vascular identificando o grau de risco de DCVs do paciente. Enquanto em casos de pacientes que estão na prevenção secundária, LDL-c menor ou igual a 190 mg/dl e diabéticos entre 40 e 75 anos não é necessário tal avaliação. Mas, consideram importante avaliar o risco de efeitos adversos potenciais e a vontade do paciente de realizar o tratamento e manter o acompanhamento, o que permite monitorar a evolução da terapêutica e registrar se houve algum EA.

De acordo com Castro *et al* (2017), foi realizado um estudo com dados clínicos e laboratoriais de 120 pacientes dislipidêmicos em uso de estatinas obtidos de janeiro a dezembro de 2013 em um Hospital Universitário da cidade de São Paulo, Brasil, para estudar fatores associados a eventos musculares adversos relacionados à estatintas (AME). Os dados da farmacoterapia e AME registrados foram: elevação da CK no soro e qualquer grau de miopatia, mialgia, miosite ou rabdomiólise. As estatinas mais prescritas foram sinvastatina

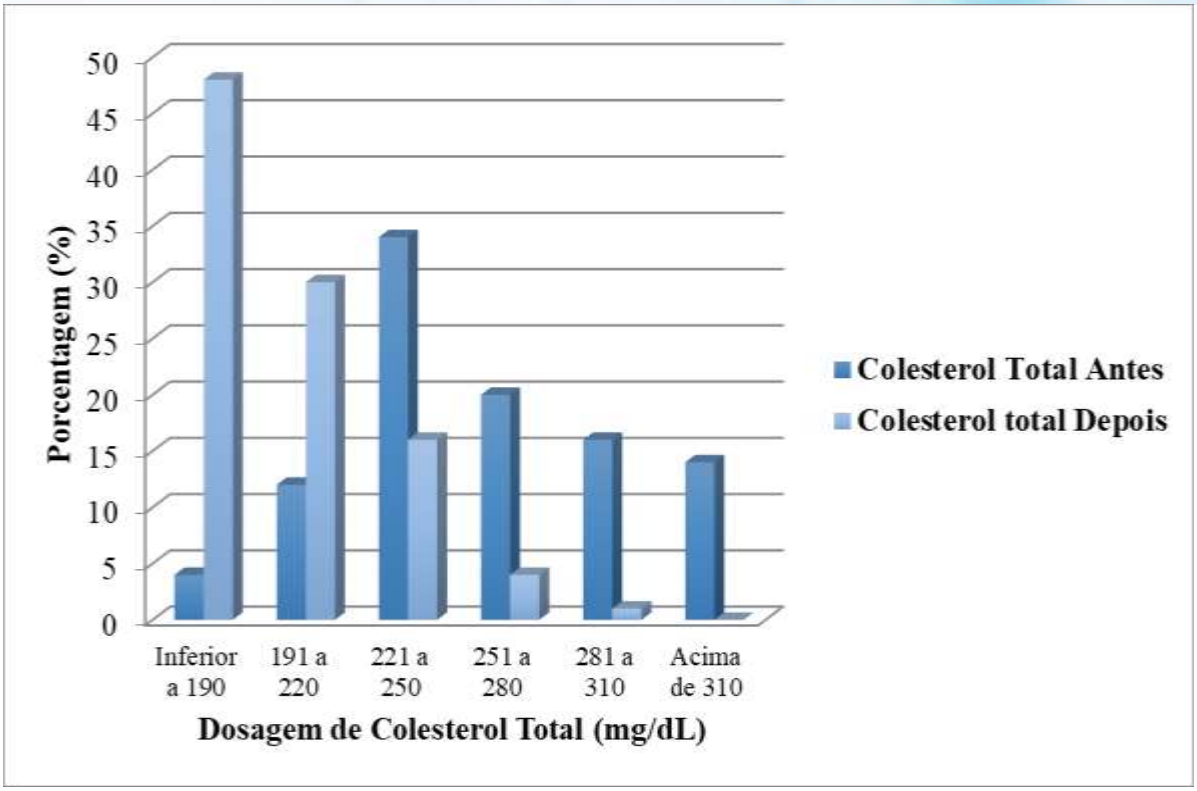
(70%) e atorvastatina (25%), o AME relacionado ao tratamento foi encontrado em 17% dos pacientes. Pacientes que usam sinvastatina apresentaram menor probabilidade de desenvolver AME que usuários de atorvastatina. Pacientes em uso de inibidores da bomba de efluxo de glicoproteína P (ABCB1) foram associados a alto risco de AME. Os resultados sugerem que o tipo de estatina prescrita e uso concomitante de inibidores ABCB1 aumentam a suscetibilidade a eventos musculares adversos durante terapia com estatinas.

A estatina mais prescrita (sinvastatina 20 mg 86%) classificada como média potência e pertencente a primeira geração demonstrou ser eficaz e apresentar menor risco de miopatias aos usuários na dosagem menor (20mg), tendo resultado satisfatório no controle dos níveis lipêmicos. Entretanto, as estatinas de alta potência pertencentes a segunda geração (atorvastatina e rosuvastatina) apresentam menor risco de interação com outros fármacos o que contribuí para a minimização do risco de EA (miopatias).

Na relação municipal de medicamentos essenciais (REMUNE) da cidade de Teófilo Otoni – MG consta somente a sinvastatina nas dosagens de 10mg, 20 mg e 40 mg, o que indicou facilidade de acesso do sistema único de saúde (SUS) a medicação hipolipemiante. Já na relação de medicamentos de alto custo disponibilizados pela secretária estadual de saúde de Minas Gerais (SES-MG) constam: atorvastatina nas dosagens de 10 mg, 20 mg e 80 mg, fluvastatina de 40 mg, lovastatina de 20 mg e 40 mg e pravastatina de 40 mg. O acesso a esses medicamentos é mais burocrático e demanda intervenção judicial sendo fornecidos pelo Estado (PREFEITURA MUNCIPAL DE TEÓFILO OTONI-MG).

Na figura 4 foi estabelecida a comparação dos níveis lipêmicos antes e após o uso de estatinas, demonstrando que antes do uso a dosagem ideal inferior a 190 mg/dL representava menos de 5% e após o uso aumentou para mais de 45%, o que comprova que a medicação é eficaz e contribui para reduzir os níveis lipêmicos, de 191 mg/dL a 220 mg/dL antes havia pouco mais de 10% e após o uso chegou a aproximadamente 30%; de 221 mg/dL a 250 mg/dL antes havia mais de 30 % reduzindo para 15 % após uso da medicação; de 251 mg/dL a 280 mg/dL havia quase 20% caindo para menos de 5% após tratamento; entre 281 mg/dL e 310 mg/dL havia 15% caindo para menos de 1% e acima de 310 mg/dL apresentava quase 15% caindo para 0%.

Figura 4: Níveis de colesterol antes e após o uso de estatinas.



Fonte: própria pesquisa.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DCVs são aumento do LDL-c, níveis baixos de HDL-C, tabagismo, hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, idade avançada e histórico familiar de eventos prematuros de coronariopatia (CP) (homens < 55 anos de idade; mulheres < 65 anos) em um parente de primeiro grau. Se os níveis de colesterol total estiverem abaixo de 160 mg/dL, o risco de DCVs diminui mesmo com fatores de risco adicionais. Os níveis elevados de colesterol causam aterogênese e a dieta é fator determinante para reduzir os níveis de colesterol e o risco de CP. Alimentação rica em gordura de origem animal aumentam os níveis de colesterol. Uma redução moderada no colesterol total e LDL-c reduz os eventos fatais e não fatais de CP, mas não a mortalidade total (GOODMAN; GILMAN, 2015; RANG; DALE, 2011; SPOSITO *et al*, 2007; FALUDI *et al.*, 2017).

O ateroma é uma doença localizada nas artérias médias e grandes. A formação de placas nas paredes das artérias provoca lesões que evoluem por décadas e durante esse tempo quase não apresentam sintomas, quando os sintomas aparecem é sinal de doença avançada. Fatores que desencadeiam o processo de aterosclerose: disfunção endotelial por alterações na

biossíntese de óxido nítrico (substância que protege contra a formação do ateroma); a lesão contribui para migração de monócitos da luz para o interior dos vasos onde eles ficam aderidas; o LDL transportado para a parede do vaso onde as células endoteliais, macrófagos e monócitos geram os radicais livres que causam a oxidação do LDL (oxLDL) que é captado pelos macrófagos que liberam citocinas pró-inflamatórias; células espumosas (macrófagos) e linfócitos T formam estrias de gordura; plaquetas macrófagos e células endoteliais liberam citocinas e fatores de crescimento, o que causa a proliferação da musculatura lisa e deposição de tecido conjuntivo; esta é uma resposta inflamatória fibroproliferativa que forma densa camada fibrosa sobre uma parte rica em lipídeos e esta estrutura forma o ateroma; o rompimento dessa placa pode levar a uma trombose (o grande número de macrófagos predispõe o rompimento dessa placa causando a trombose) (GOODMAN; GILMAN, 2015; RANG; DALE, 2011; SPOSITO *et al*, 2007; FALUDI *et al.*, 2017).

O uso de medicamentos é associado como complemento de hábitos saudáveis. O controle da hipertensão e do diabetes mellitus reduzem os riscos de CP e antitrombóticos reduzem o risco de trombose arterial. Reduzir os níveis de LDL sérico também é essencial para amenizar e prevenir as complicações. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina melhoram a função endotelial e ajuda prolongar a vida de pacientes com aterosclerose. Medidas para aumentar os níveis de HDL como a ingestão moderada de álcool e exercícios regulares também ajudam na prevenção. O uso de antioxidantes (como a vitamina C e E) melhoram a função endotelial e reduzem os riscos de CP (GOODMAN; GILMAN, 2015; RANG; DALE, 2011; SPOSITO *et al*, 2007; FALUDI *et al.*, 2017).

De acordo com os dados apontados pela pesquisa teórica e os dados obtidos na pesquisa prática as estatinas são eficazes na redução e no controle dos níveis lipêmicos, contribuindo para prevenção DCVs, principalmente a aterosclerose, patologia que quando não tratada ou prevenida causa complicações como IAM, AVC e trombose, situações de agravo do quadro clínico mais grave para o indivíduo. O que demonstra a importância do uso desses fármacos para tratamento e prevenção de DCVs que quando apresentam sintomas já estão em quadro mais grave.

4. CONCLUSÃO

Baseando-se no estudo dos artigos científicos e na pesquisa de campo realizada, foi possível verificar que a maioria dos autores defendem o uso da classe farmacológica das estatinas no controle e tratamento das dislipidemias para prevenção de DCVs e o uso dos fármacos tem resposta satisfatória e eficaz. Porém, ambos ressaltam a importância da escolha do medicamento (média ou alta potência, primeira ou segunda geração), de acordo com o grau de risco vascular e histórico clínico do paciente. Os estudos publicados sugerem que os mecanismos que causam as lesões musculares (miopatias), principal EA destacado na literatura, e os demais EA (perda de memória, hepatoxicidade, etc.), apesar de não serem específicos, envolvem outros fatores (idade, sexo, comorbidades associadas, polifarmacoterapia e possíveis interações medicamentosas). Como não foi apontado somente o uso da medicação como fator para ocorrência de EA, os estudos revelam que é indispensável o acompanhamento profissional do paciente durante o tratamento bem como a colaboração do mesmo. O monitoramento permite avaliar os fatores de risco associados, bem como registrar os EA trazendo informações mais fidedignas clinicamente e possibilita a obtenção de provas científicas para a comprovação da experiência clínica dos pacientes durante a farmacoterapia.

REFERÊNCIAS

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Global status report on non communicable diseases 2014**. Disponível em <htpp://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>. Acesso em: 23 jan. 2020.

MAGALHÃES, M. E. C. Mecanismos de rabdomiólise com as estatinas. **Arquivos brasileiros de cardiologia.** v. 85, suplemento IV, outubro 2005. Disponível em:< https://www.scielo.br/pdf/abc/v85s5/v85s5a11.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2020.

SILVA, E. A; *et al*. O uso das estatinas no tratamento da dislipidemia e o mecanismo da biossíntese do colesterol. **Revista científica FAEMA**. Ariquemes, v.9, ed. esp, p. 597-602, maio-jun, 2018. Disponível em:< http://www.faema.edu.br/revistas/index.php/Revista-FAEMA/article/view/rcf.v9iedesp.606>. Acesso em: 23 jan. 2020.

DIRKS, A. J; JONES, K. M. **Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy**. Am J Physiol Cell Physiol, v.291, p.C1208-C1212, 2006.

GAZZERRO, P. *et al*. (2012). **Pharmacological Actions of Statins: A Critical Appraisal in the Management of Cancer**. Pharmacological Reviews, 64:102–146.

ROBERTO, G. *et al*. **Statin-associated gynecomastia: evidence coming from the Italian spontaneous ADR reporting database and literature**. European Journal of Clinical Pharmacology, 68(6):1007-11.

FERNÁNDEZ, A.B, *et al*. **Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse event reports**. Chest, 134(4):824-30.

FDA. **Food and Drug Administration expands advice on statin risks**. Disponível em:<htpp://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM293705.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2020.

MAJI, D, *et al*. **Safety of statins**. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(4):636-46.

GOODMAN; GILMAN. **Manual de farmacologia e terapêutica**. 2 ed. Porto Alegre: AMGH, 2015. P. 544-559.

RANG, H.P; *et al*. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 285-292.

SPOSITO, A.C; CARAMELLI, B; BERTOLAMI, M.C**. IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de aterosclerose da sociedade brasileira de cardiologia**. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/abc/v88s1/01.pdf>. Acesso em: 10 Out. 2019.

FALUDI, A. A. *et al*. **Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017**. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/abc/v109n2s1/0066-782X-abc-109-02-s1-0001.pdf>. Acesso em: 10 out. 2019.

Estatinas na prevenção primária de eventos cardiovasculares. **Boletim brasileiro de avaliação de tecnologias em saúde (BRATS)**. Anexo IV n. 9 set. 2009. Disponível em:< http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Perfil_setor/Brats/2009_mes09_brats_09.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2020.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Guia alimentar para a população brasileira. Brasília, 2005. Disponível em:<http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 23 jan. 2020.

COSTA, V. M; *et al*. Eventos adversos em usuários de sinvastatina: uma revisão farmcoepidemiológica. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**. V.11, n.4, pp.42-47 Jun - Ago 2015. Disponível em:< https://www.mastereditora.com.br/periodico/20150802_182030.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2020.

HILMER, S; GNJIDIC, D. Uso de estatinas em idosos. **Revista Conselho Federal de Farmácia**. Boletim farmcoterapeutico jul-ago-set/2013. Disponível em:< http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:P9h3tglO_n4J:www.revistas.cff.org.br/%3Fjournal%3Dboletimfarmacoterapeutica%26page%3Darticle%26op%3Ddownload%26path%255B%255D%3D1143%26path%255B%255D%3D895+&cd=8&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>. Acesso em: 23 jan. 2020.

GISMONDI, R. Estatinas: quando são indicadas?. **Portal PEBMED**. Disponível em:< https://pebmed.com.br/estatinas-revisao-clinica-pebmed/>. Acesso em: 23 jan. 2020.

FONSECA, F. A. H; *et al*. **Farmacocinética das estatinas**. Revista Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2005.

RIBEIRO, A.R. **Efetividade e custo-efetividade de diferentes esquemas terapêuticos de estatinas para prevenção de eventos cardiovasculares**. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/premio2012/doutorado/Rodrigo%20Antonini%20Ribeiro.pdf>. Acesso em: 10 Out. 2019.

MASSON, W. Uso adecuado de las estatinas de alta intensidad. **Revista uruguaia de cardiologia**. V. 34 n. 3 novembro 2019. Disponível em:< http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v34n3/1688-0420-ruc-34-03-305.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2020.

LAYERLE, B; VIGNOLO, W. Encare clínico de las dislipidemias. **Revista uruguaia de cardiologia**. v. 34. n. 3. novembro 2019. Disponível em:< http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v34n3/1688-0420-ruc-34-03-401.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2020.

CASTRO, P. F; *et al*. Factors associated with statin-related adverse muscular events in adult dyslipidemic outpatients. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. 2017;53(4):e00199. Disponível em:< https://www.scielo.br/pdf/bjps/v53n4/1984-8250-bjps-53-04-e00199.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2020.

_____REMUNE. **Relação Municipal de Medicamentos 2020 da prefeitura municipal de Teófilo Otoni – MG**. Assistência farmacêutica. Disponível em:< http://www.teofilootoni.mg.gov.br/servicos/assistencia-farmaceutica/>. Acesso em: 23 jan. 2020.