



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Influência do uso de estatinas sobre a regressão/estabilização da placa de ateroma

Leandro José Martins Valente

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Luís Bronze

Covilhã, Maio de 2019

Agradecimentos

É com enorme prazer que dedico este trabalho à minha família, por todo o apoio incondicional, sobretudo à minha mãe, a quem devo tudo aquilo que sou e tudo aquilo que consegui alcançar, e ainda aos meus irmãos, Edgar e Bernardo, companheiros desta longa jornada.

Um agradecimento especial ao Professor Doutor Luís Bronze, por toda a ajuda, conhecimento e simpatia com que orientou o desenvolvimento deste trabalho.

Resumo

As doenças cardiovasculares correspondem atualmente à principal causa de morbidade e mortalidade a nível global. A aterosclerose constitui a principal causa de aparecimento deste tipo de doenças. Sendo o seu desenvolvimento precipitado pela ação de diversos fatores de risco, nomeadamente hipertensão arterial, DM, obesidade, tabagismo, dislipidemia, consumo abusivo de álcool e inatividade física. Surgem evidências de que certos fármacos, nomeadamente as estatinas, podem atuar através de mecanismos que levem à estabilização ou mesmo regressão das placas de ateroma, podendo assim contribuir para a diminuição da incidência de doenças cardiovasculares.

A presente monografia tem como objetivo a revisão bibliográfica de artigos científicos selecionados com vista a clarificar o possível efeito das estatinas sobre as placas de ateroma, de forma a que estas atinjam um estado de regressão ou, pelo menos, de estabilização, no sentido de diminuir o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares.

Metodologia: Recolha e revisão de artigos de literatura científica, incluindo artigos de revisão e de investigação, que tenham relevo para o tema em estudo. Foram feitas pesquisas na “Pubmed” e outras bases científicas de referência utilizando os termos “statins”, “atherosclerosis”, “ateroma plaque”, “stabilization”, “regression”, “cardiovascular diseases”. Foi dada prevalência aos artigos mais recentes na medida que podem traduzir um conhecimento mais atual e portanto mais rigoroso acerca do tema em questão.

Após a análise dos diferentes estudos há diversas conclusões que se podem retirar relativamente à influência das estatinas sobre a placa de ateroma. Uma conclusão universal é de que estes fármacos efetivamente têm influência positiva sobre este o processo aterosclerótico, e que os possíveis efeitos adversos que advêm do seu uso são largamente suplantados pelos efeitos benéficos associados ao seu uso.

Este tipo de fármacos leva a uma maior estabilização da placa aterosclerótica através de modificações induzidas na sua composição, de forma a torná-la mais estável e menos propensa a rutura. Dessa forma, abrandam a progressão da aterosclerose e podem mesmo induzir sua regressão. Em alguns dos estudos analisados, foi relatada a ocorrência de regressão do volume da placa, enquanto noutros apenas foi descrita uma desaceleração do processo de aterosclerose.

Outras modificações da composição da placa de ateroma incluem um aumento da espessura da camada fibrosa da placa aterosclerótica e da macrocalcificação intraplaca, bem como uma redução do número de macrófagos que se infiltram na parede arterial, do nível sérico de colesterol-LDL, da oxidação das partículas lipoproteicas e da Proteína C-reativa ultrasensível (hsPCR).

A utilização de estatinas em pacientes com níveis normais de c-LDL e a diminuição da ocorrência de eventos CV que daí resultou permitiu salientar a importância dos efeitos pleiotrópicos destes fármacos, comprovando que a sua ação vai muito para além da redução dos níveis lipídicos em circulação. Assim, é possível afirmar com segurança, que as estatinas contribuem para a estabilização da placa e conseqüentemente para a diminuição da probabilidade de ocorrência de eventos CV.

Palavras-chave

Estatinas; Aterosclerose; Placa de Ateroma; Estabilização; Regressão; Doenças Cardiovasculares

Abstract

Cardiovascular diseases are currently the leading cause of global morbidity and mortality. Atherosclerosis is the leading cause of this type of disease. Its development is precipitated by the action of several risk factors, namely hypertension, diabetes, obesity, smoking, dyslipidemia, alcohol abuse and physical inactivity. There is evidence that certain drugs, such as statins, may act through mechanisms that lead to the stabilization or even regression of atherosclerosis, thus contributing to a reduction in the incidence of cardiovascular diseases.

This monograph aims to review the literature of selected scientific articles to clarify the possible effect of statins on atheroma plaques, so that they reach a state of regression or, at least, stabilization, in order to decrease the risk of cardiovascular events.

Methods: Collection and review of articles in scientific literature, including review articles and research articles, which are relevant to the topic under study. Pubmed and other scientific bases of reference were used using the terms "statins", "atherosclerosis", "atheroma plaque", "stabilization", "regression", "cardiovascular diseases"

Prevalence has been given to the most recent articles insofar as they can translate a more current and therefore more rigorous knowledge about the subject in question.

After analyzing the different studies there are several conclusions that can be drawn regarding the influence of statins on the atherosclerotic plaque. A universal conclusion is that these drugs effectively have a positive influence on this atherosclerotic process, and that the possible adverse effects arising from its use are largely supplanted by the beneficial effects associated with its use.

This type of drug leads to a greater stabilization of the atherosclerotic plaque through induced changes in its composition, in order to make it more stable and less prone to rupture. Thus, they slow the progression of atherosclerosis and may even induce their regression. In some of the studies analyzed, plaque volume regression was reported, while in others only a deceleration of the atherosclerosis process was reported.

Further modifications of the atherosclerotic plaque composition include an increase in fibrous layer thickness of the atherosclerotic plaque and intraplate macrocalcification, as well as a reduction in the number of macrophages infiltrating the arterial wall, serum LDL-cholesterol level, oxidation of lipoprotein particles and hsCRP.

The use of statins in patients with normal levels of LDL-C and the decrease in the occurrence of CV events resulted in the importance of the pleiotropic effects of these drugs, proving that their action goes far beyond the reduction of circulating lipid levels. Thus, it is possible to safely state that statins contribute to plaque stabilization and consequently decrease the likelihood of CV events.

Keywords

Statins; Atherosclerosis; Atheroma plaque; Stabilization; Regression; Cardiovascular diseases.

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Palavras-chave	iv
Abstract	v
Keywords	vi
Lista de Tabelas.....	vii
Lista de Figuras	viii
Lista de Abreviaturas.....	ix
Introdução/ Contextualização.....	1
Metodologia.....	2
Definições	3
Aterosclerose	3
Estatinas	7
Estatinas em Portugal.....	8
Profilaxia primária e profilaxia secundária	8
Efeitos Secundários das estatinas.....	9
Efeitos Adversos.....	9
Efeitos Benéficos.....	10
Tipos de estatinas	12
Ação das estatinas sobre a placa de ateroma	14
Discussão/Conclusão	22
Referências bibliográficas.....	24

Lista de Tabelas

Tabela 1. Fatores de risco para o desenvolvimento do processo de aterosclerose	6
Tabela 2. Equivalência de dose entre os diferentes tipos de estatinas.....	12
Tabela 3. Tipos de Estatinas.....	13
Tabela 4. Sumário dos resultados descritos pelos diferentes estudos em relação aos efeitos das estatinas sobre o processo aterosclerótico	20

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura da placa de ateroma	5
---	---

Lista de Abreviaturas

AHA: *American Heart Association*

AIT: Acidente Isquémico Transitório

AVC: Acidente Vascular Cerebral

C-LDL: *Cholesterol-low-density lipoprotein*

C-HDL: *Cholesterol-high-density lipoprotein*

DM: Diabetes Mellitus

EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio

hsCRP: *High-sensitivity-C-reactive-protein*

IL-6: Interleucina 6

IVUS: Ultrassom Intravascular

MCP-1: *Monocyte chemoattractant protein*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PA: Placa Aterosclerótica.

PCR: Proteína-C-Reativa

RCV: Risco Cardiovascular.

SPA: Sociedade Portuguesa de Aterosclerose

TA: Tensão Arterial.

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor alfa*

Introdução/Contextualização

Segundo a OMS, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morbidade e mortalidade a nível global e a causa nº1 de morte nos últimos 50 anos.[1][2] No ano de 2015 foram diretamente responsáveis por 17,7 milhões de mortes em todo o mundo.[3]

Devido ao facto de a sua evolução ocorrer durante anos sem originar sintomas, estas doenças são muitas vezes negligenciadas no que se refere á sua adequada prevenção.

No entanto, muitas destas doenças podem ser prevenidas através do controlo dos fatores de risco a elas associados, uma vez que resultam, na sua maioria, da adoção de um estilo de vida pouco saudável. Estes fatores de risco incluem tabagismo, obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial (HTA), consumo abusivo de álcool e inatividade física/sedentarismo.

A principal forma de estes fatores prejudicarem o sistema cardiovascular e, conseqüentemente, predispor ao aparecimento de doenças passa pelo desenvolvimento de aterosclerose, um processo que se inicia pela disfunção do endotélio arterial, precipitada pelos fatores supracitados, e que leva á formação de “estrias lipídicas” e culmina, ao fim de anos de progressão, na formação de placas de ateroma.

Em Portugal, de acordo com um estudo desenvolvido pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, cerca de 55% da população entre os 18 e os 79 anos têm 2 ou mais fatores de risco cardiovasculares.[4]

Uma vez que a aterosclerose constitui a base de ação destes fatores, torna-se essencial perceber de que forma é possível atuar no sentido de reverter este processo ou, pelo menos, travar a sua progressão.

As estatinas constituem um grupo de fármacos cujo uso está largamente difundido com o objetivo principal de reduzir os níveis de c-LDL. No entanto, estudos recentes mostram que estes fármacos têm outras propriedades benéficas contra a aterosclerose, nomeadamente em relação à estabilização, ou mesmo regressão, das placas de ateroma[5].

A presente monografia tem como objetivo a revisão bibliográfica do efeito das estatinas sobre as placas de ateroma, de forma a analisar de que forma atuam estes fármacos, para além da redução dos níveis de colesterol em circulação.

Metodologia

A presente monografia foi elaborada com recurso à pesquisa bibliográfica de artigos científicos na base de dados Pubmed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), que foi restringida utilizando os termos “Atherosclerosis”, “Statins”, “Cardiovascular diseases”, “ateroma plaque”. Foram selecionados os artigos mais relevantes de acordo com o seu conteúdo e pertinência para o presente trabalho.

Apenas foram incluídos os artigos na língua inglesa e portuguesa, não tendo havido restrição temporal na escolha publicações, embora tenha sido dada preferência aos artigos mais recentes pelo facto de poderem refletir os achados mais recentes nesta área.

Para além da base de dados PubMed, também foi incluída neste trabalho a pesquisa de informações de relevo nas páginas web de sociedades científicas, tais como a OMS, SPA, Heart UK, AHA.

Definições

Antes de iniciar a análise da pesquisa efetuada e os resultados obtidos, importa clarificar conceitos-chave que servem de base de compreensão a todo o processo de ação que envolve os efeitos das estatinas e a forma com estes fármacos atuam sobre a placa de ateroma.

Aterosclerose

A aterosclerose corresponde a um processo resultante da infiltração por leucócitos da parede arterial e acumulação de lípidos, principalmente colesterol-LDL, e que resulta no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, que por sua vez constituem a principal causa de morte prematura, nos países desenvolvidos, incluindo Portugal.

Este processo consiste na formação de placas de ateroma no lúmen das artérias, dificultando o fluxo sanguíneo e facilitando a formação de coágulos. Quando ocorre nas artérias coronárias origina enfarte agudo do miocárdio ou angina. Por outro lado, pode produzir acidentes vasculares cerebrais (AVCs) ou acidentes isquémicos transitórios (AITs) caso ocorra na circulação que irriga o sistema nervoso central. Já no caso de afetar a circulação periférica ou a circulação esplâncnica, pode resultar em claudicação intermitente ou isquémia mesentérica, respetivamente.

No entanto, nem todas as manifestações da aterosclerose são decorrentes de doença oclusiva estenótica. A título de exemplo, é comum originar, na artéria aorta, o desenvolvimento de aneurismas. O desenvolvimento da placa de aterosclerose não é um processo agudo, ocorrendo ao longo de décadas de forma silenciosa, através de uma evolução que segue um padrão descontínuo, com períodos de desenvolvimento rápido intercalados com períodos de inatividade.

Muitos indivíduos não apresentam sintomas decorrentes deste processo patológico, no entanto as manifestações clínicas, a existirem, podem ter carácter agudo, apresentando-se como um IAM, AVC ou mesmo morte súbita, ou crónicas, como por exemplo a angina estável induzida por exercício ou a claudicação intermitente.

Etapas do Processo

Este processo patológico terá início com a disfunção endotelial, que corresponde ao dano provocado pela ação dos diversos fatores de risco sobre o endotélio vascular e que origina a exposição da parede vascular e permite a infiltração e deposição de lipoproteínas, principalmente as de baixa densidade, LDL, ao nível da camada íntima. A disfunção da capacidade vasodilatadora também é um passo inicial na aterosclerose e parece ser causada principalmente pela perda de óxido nítrico derivado do endotélio.

Após a acumulação destas partículas lipídicas sob o efeito dos diversos fatores de risco, ocorre a sua modificação por processos oxidativos, originando produtos de lipoproteínas oxidadas que terão um papel importante na aterogénese. Estes produtos constituem partículas pró-inflamatórias.

O processo inflamatório que resulta da lesão endotelial leva a que as células endoteliais, ativadas pelas partículas pro-inflamatórias, libertem quimiocinas e moléculas de adesão, levando ao recrutamento de monócitos, linfócitos, mastócitos e neutrófilos. No interior da parede arterial, mais concretamente na íntima, os fagócitos mononucleares recrutados transformam-se em macrófagos e, ao incorporar as partículas lipídicas, em células espumosas, levando a um espessamento focal da camada íntima através da acumulação deste tipo de células, e também de matriz extracelular. A formação de células espumosas marca o ponto de partida de formação da placa de ateroma propriamente dita.

À medida que estas lesões progridem, ocorre concomitantemente a migração de células de **musculo liso** da camada média da parede vascular arterial, e que se acumulam na camada íntima. As células de músculo liso inseridas desta forma na camada mais profunda da estria lipídica sofrem apoptose, que por sua vez leva a uma maior acumulação de macrófagos e microvesículas, que podem calcificar, contribuindo dessa forma para a transição das estrias lipídicas para placas ateroscleróticas.

A ativação endotelial e a infiltração de macrófagos são pré-requisitos essenciais para a formação da capa fibrosa, que compreende proliferação e migração de células musculares lisas e deposição de matriz extracelular. As células espumosas de macrófagos e o endotélio atuam como fonte de fatores de crescimento e de atração para as células musculares lisas. Esta capa fibrosa que cobre o núcleo lipídico das lesões ateroscleróticas varia em espessura, celularidade, composição da matriz e conteúdo de colágeno, e constitui um fator determinante da estabilidade da placa.

Após a formação das placas de ateroma, mesmo que a estenose do vaso sanguíneo acometido não seja crítica, pode ocorrer ainda a erosão superficial da capa fibrosa que “cobre” a placa ou mesmo a rutura da placa propriamente dita, que expõe fibras de colagénio e lípidos à corrente sanguínea ocorrendo conseqüentemente a adesão de plaquetas e formação de coágulos, que acabam por ocluir o lúmen arterial, precipitando a ocorrência de um evento cardiovascular.

Durante todo este processo, os macrófagos ativados libertam enzimas proteolíticas, como as metaloproteinases, que podem enfraquecer a capa fibrosa, principalmente na “*shoulder region*”, mais vulnerável, principalmente constituída por elementos celulares, incluindo células de musculo liso e macrófagos, [figura 1], e que à medida que se torna mais enfraquecida contribui para a instabilidade da placa, rutura e finalmente trombose, levando à ocorrência de um evento cardiovascular agudo.

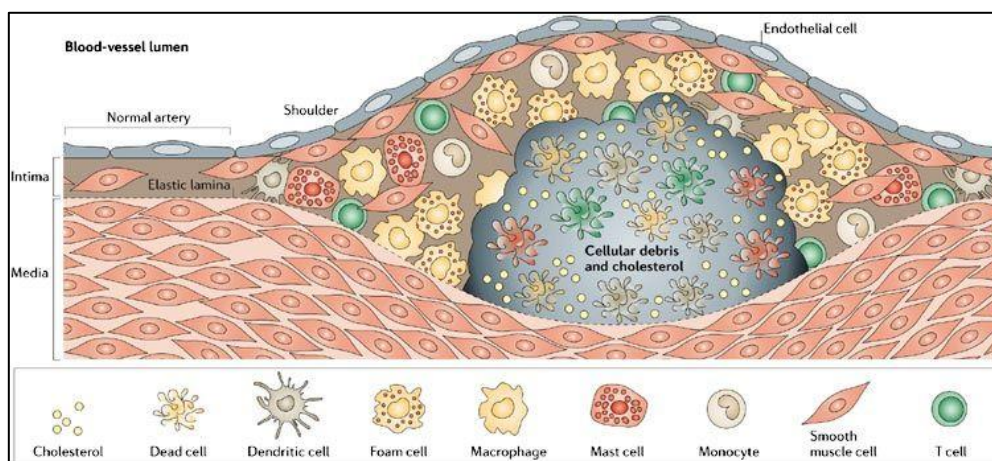


Figura 1. Estrutura da placa de ateroma[6]

No desenvolvimento do processo de aterosclerose há que ter em consideração diversos fatores de risco identificados[7], e que estão implicados nestas modificações, de entre os quais se destacam:

Hipercolesterolemia

Vários estudos mostraram uma forte correlação entre níveis séricos elevados de colesterol total e o risco cardiovascular.[8] Isoladamente, níveis elevados de colesterol-LDL são fator de risco cardiovascular.

Numa fase inicial, a acumulação de c-LDL nos macrófagos poderá funcionar, como uma resposta adaptativa na tentativa de evitar a ocorrência de lesão endotelial induzida pelo c-LDL. No entanto, esta acumulação lipídica nas células espumosas leva a disfunção mitocondrial, apoptose e necrose celular, com conseqüente libertação de proteases, citocinas inflamatórias e outras moléculas protrombóticas.

Diabetes Mellitus

A DM acelera o desenvolvimento do processo aterosclerótico e está associada a um aumento de 2 a 3 vezes na probabilidade de desenvolver doenças cardiovasculares, independentemente da presença de outros fatores de risco. Este aumento é maior em mulheres do que em homens[9].

Estes pacientes apresentam artérias coronárias que contêm núcleos lipídicos de maiores dimensões e maior taxa de infiltração por macrófagos, em comparação com doentes não-diabéticos.[10]

Hipertensão Arterial

A HTA corresponde a um fator de risco major no desenvolvimento de aterosclerose, principalmente na circulação coronária e cerebral, e constitui um fator preditivo de mortalidade por doenças cardiovasculares.[11]

O aumento da tensão arterial acima dos valores considerados normais leva a um incremento do volume da placa aterosclerótica, contrastando com a redução do risco cardiovascular verificada em pacientes sujeitos a diminuição dos níveis de tensão arterial através de modificações nos estilos de vida ou agentes farmacológicos.[12]

Tabagismo

O tabagismo está associado à ocorrência de disfunção endotelial, a qual está na base do desenvolvimento de processo aterosclerótico.[13] Ao diminuir a disponibilidade de óxido nítrico reduz a vasodilatação induzida normalmente pelo endotélio vascular.[14]

Além disso, aumenta a oxidação do colesterol-LDL e diminui a quantidade sérica de paraoxonase, enzima que protege contra a oxidação do c-LDL.

A exposição ao fumo do cigarro aumenta a inflamação intraplaca e a neovascularização, o que leva à hemorragia intraplaca e conseqüente desenvolvimento do núcleo necrótico.[15]

Fatores de risco
Hipercolesterolemia
Hipertensão Arterial
Tabagismo
Resistência à insulina
Diabetes
Excesso de peso /Obesidade
Estilo de vida sedentário
Dieta
Idade
História familiar de doença cardiovascular
Inflamação/ níveis elevados de PCR
Apneia do sono
Stress
Álcool

Tabela 1. Fatores de risco para o desenvolvimento do processo de aterosclerose[16].

Estatinas

As estatinas são fármacos que atuam através da inibição da síntese hepática de colesterol-LDL. São inibidores competitivos da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A redutase (HMG-CoA-redutase), que intervém no passo limitante na biossíntese do colesterol. Estes fármacos atuam ocupando uma parte do local de ligação de HMG-CoA, de forma a impedir o acesso deste substrato ao sítio ativo da enzima HMG-CoA-redutase. A redução nos níveis de colesterol intra-hepático leva a um aumento da “renovação” dos recetores de LDL dos hepatócitos, reduzindo os níveis de colesterol-LDL e, em menor escala, reduzindo também os níveis de triglicédeos e aumentando os níveis de colesterol-HDL.

As estatinas são os únicos agentes farmacológicos que têm mostrado de forma consistente efeitos anti-ateroscleróticos.

Estes efeitos anti-ateroscleróticos podem ser divididos em dois grupos entre aqueles relacionados com a diminuição dos níveis de colesterol-LDL e aqueles que não estão diretamente relacionados com esta redução, também chamados de efeitos pleiotrópicos.

Vários estudos demonstraram que a redução dos níveis lipídicos séricos atribuíveis ao uso de estatinas levam a uma maior estabilização da placa aterosclerótica. No entanto, os efeitos benéficos observados através do uso destes fármacos parece se bastante superior aos efeitos que podem ser diretamente atribuíveis à diminuição dos níveis de c-LDL.

Estudos recentes indicam que as estatinas têm outros efeitos independentes dos níveis de colesterol, também chamados de efeitos pleiotrópicos, que incluem a melhoria da função endotelial, aumentando a estabilidade da placa e potencialmente promovendo a sua regressão, diminuição do stress oxidativo e inflamação, e inibição da resposta trombogénica.

Desta forma, o processo de estabilização ou mesmo de regressão que poderá ser atribuído à ação das estatinas estará mais intimamente ligado aos efeitos pleiotrópicos do que aqueles atribuíveis à redução dos níveis de c-LDL, ainda que ambos os efeitos ocorram concomitantemente.

Estatinas em Portugal

Segundo um relatório elaborado pelo Infarmed em 2004, a utilização de fármacos antilipídicos em Portugal, tem crescido a um ritmo notável. As estatinas, que correspondem atualmente a 90% dos antilipídicos utilizados em Portugal, apresentaram uma tendência de crescimento, de 8,7 DHD no ano de 2000 para 92,6 em 2013. DHD corresponde à dose diária por habitante.[17]

A nível regional, a utilização deste tipo de fármacos apresenta assimetrias no território continental. Verifica-se um menor nível de utilização nos distritos do Porto, Lisboa, Setúbal, Beja e Faro. Pelo contrário, os distritos de Évora, Vila Real e Viana do Castelo são aqueles em que se observou uma maior utilização destes fármacos.

No plano europeu, em comparação com os restantes países da OCDE, Portugal apresenta um grau de utilização similar ao que podemos encontrar em países com Espanha e França, sendo no entanto inferior ao que se regista no Reino Unido e nos países nórdicos.

Dentro do grupo das estatinas, a Sinvastatina é a mais utilizada no nosso país, tendo registado em 2013 um consumo de 42,5 DHD (em 92,6 DHD), seguida pela Rosuvastatina (18,3 DHD) e pela Atorvastatina (15,8 DHD).

Profilaxia Primária e Profilaxia Secundária [18,19]

A utilização de estatinas como prevenção secundária na prática clínica está bem estabelecida, uma vez que os pacientes que sofreram um evento cardiovascular prévio e tem maior probabilidade de sofrer um novo evento no futuro.[20]

No entanto, a polémica surge quando se equaciona o uso deste tipo de fármacos na prevenção primária, ou seja, o seu uso em pacientes que não têm antecedentes pessoais de eventos cardiovasculares, mas que têm fatores de risco que os tornam propensos para a sua ocorrência no futuro.[21]

Atualmente, é recomendado iniciar estatinas numa dose baixa a moderada aos pacientes com idades entre 40 a 75 anos sem história de doença cardiovascular que tenham 1 ou mais fatores de risco de doença cardiovascular, e um Risco Cardiovascular calculado a 10 anos superior ou igual a 10%. Para os pacientes com as mesmas características, mas com Risco Cardiovascular a 10 anos de 7,5% a 10%, é recomendada a terapêutica com um dose baixa a moderada. No entanto, a evidência atual é insuficiente para avaliar o equilíbrio entre benefícios e danos de iniciar o uso de estatina em adultos com idade superior ou igual a 76 anos.[22]

Efeitos Secundários das estatinas

Efeitos Adversos

Diabetes Mellitus

Novos estudos apontam para que a terapia com estatinas aumente ligeiramente risco de vir a desenvolver DM e de que esse risco é relativamente superior quando o paciente é sujeito a uma terapia com doses elevadas, em comparação com doses baixas ou moderadas[23].

Este aumento no risco de desenvolver DM, ainda que reduzido, deve-se ao facto de as estatinas poderem influenciar o metabolismo da glucose.

Ainda assim, um subtipo específico, a pitavastatina, não terá associado o risco de desenvolvimento de DM.[24]

Disfunção hepática

Vários estudos revelaram a ocorrência de alterações na função hepática, verificada através de alterações nas transaminases, em 0,5-3,0% dos pacientes sujeitos a terapia com estatinas.

Lesão muscular

A nível muscular, o efeito mais comumente observado é a mialgia, em 1-10%. No entanto, o efeito secundário muscular mais grave é a rabdomiólise, que ocorre em cerca de 0,1% dos casos. Um tipo específico de estatina, a cerivastatina deixou de ser comercializada devido à ocorrência de rabdomiólise com o seu uso ter sido entre 10-100 vezes mais frequente do que a verificada com os outros tipos de estatinas.

Disfunção renal

Aparentemente o uso de estatinas poderá estar relacionado com a ocorrência de proteinúria através da inibição do transporte tubular de proteínas de baixo peso molecular.

Já foram relatados casos, embora raros, de disfunção renal em pacientes tratados com 80mg/dia de rosuvastatina.

Outros

Para além dos possíveis efeitos secundários referidos anteriormente, houve ainda estudos que levantaram suspeitas sobre outros possíveis efeitos, nomeadamente alterações comportamentais e cognitivas.

Efeitos Benéficos

Prevenção da Demência

Devido ao facto de mecanismos vasculares e relacionados com lípidos terem, potencialmente, um papel importante na patogénese da Doença de Alzheimer e na Demência vascular, tem sido objeto de estudo o possível efeito das estatinas na prevenção destas doenças.

Um estudo desenvolvido por Jick et al.[25], suportou a conclusão de que a terapia com estatinas em indivíduos com 50 ou mais anos levou à diminuição significativa do risco de desenvolvimento de demência, independentemente da presença ou ausência de hiperlipidémia não tratada. Este resultado não distingue os diferentes tipos de demência.

Prevenção do Cancro

Apesar de não ser consensual, alguns estudos [26,27] indicam que a terapia com estatinas pode diminuir o risco de desenvolver cancro, no geral, e de alguns tipos de cancro em particular.

Num estudo conduzido por Karp et al.[26], a taxa de admissão hospitalar com o diagnóstico de qualquer tipo de cancro foi de 13.9, 17.2 e 26.0 por cada 100 pessoas, entre os utilizadores de estatinas de altas doses, baixas doses, e não utilizadores, respetivamente, não tendo sido encontrada relação clinicamente significativa entre a duração do tratamento e o efeito observado.

Função renal

Relativamente ao efeito das estatinas sobre a função renal, apesar de não haver consenso, surge evidencia de que estes fármacos possam ter um efeito benéfico, tanto na preservação da função renal em pacientes com insuficiência renal crónica de grau moderado, como em pacientes com uma função renal normal[28].

Atualmente ainda não é clara a associação entre o uso de estatinas e o desenvolvimento de lesão renal, uma vez que existem estudos que apontam tanto no sentido de que existe uma relação positiva de causa-efeito, como também existem outros que defendem não existir qualquer associação.

Sepsis e infeções

Em pacientes previamente tratados com estatinas, a ocorrência de sépsis poderá ter um *outcome* ligeiramente superior comparativamente a pacientes que se encontrem face a este quadro clínico sem que previamente tivessem sido alvo de terapia com estes fármacos.[29]

Uma meta-análise de 2012 sugere que a terapia com estatinas reduz a mortalidade em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade.[30]

Outros

Há evidencias crescentes de que a terapia com estatinas poderá ter efeitos benéficos sobre outras situações clínicas, nomeadamente sobre o tromboembolismo venoso, a esclerose múltipla,

hipertensão, a formação óssea e diminuição do risco de fraturas[31], a insuficiência cardíaca, a DPOC e ainda na diminuição da necessidade de colecistectomia por litíase biliar e diminuição do risco de pancreatite.

Tipos de estatinas

De entre os diferentes tipos de estatinas, o principal fator diferenciador consiste na distinta capacidade que apresentam na redução dos níveis de colesterol-LDL. Atualmente, os mais potentes neste âmbito são a Atorvastatina e a Rosuvastatina, em contraposição com a Fluvastatina, que tem menor efeito redutor sobre os níveis de c-LDL.

Alta intensidade >50% redução do c-LDL	Moderada intensidade 30-50% redução do c-LDL	Baixa intensidade <30% redução do c-LDL
Atorvastatina 40-80mg	Atorvastatina 10-20mg	Sinvastatina 10mg
Rosuvastatina 20-40mg	Rosuvastatina 5-10mg	Pravastatina 10-20mg
	Sinvastatina 20-40mg	Lovastatina 20mg
	Pravastatina 20-80mg	Fluvastatina 20-40mg
	Lovastatina 40mg	Pitavastatina 1mg
	Fluvastatina 40mg	
	Pitavastatina 2-4mg	

Tabela 2. Equivalência de dose entre os diferentes tipos de estatinas [32].

Relativamente ao grau potencial de interações com outros fármacos, o subtipo de estatina que apresenta menor risco de interações é a pravastatina, uma vez que os principais metabolitos são obtidos através de degradação química no estômago e não pelo metabolismo dependente do citocromo P450 no fígado.

Relativamente aos diferentes tipos de estatinas atualmente disponíveis, estas podem ser divididas primariamente em dois tipos:

- Tipo 1: Derivados de fontes naturais: Lovastatina, Pravastatina, Sinvastatina
- Tipo 2: Obtidos de forma sintética: Atorvastatina, Fluvastatina, Pitavastatina, Rosuvastatina.

<i>Estatina</i> (Nome Comercial)	Lipofilicidade	Origem	Metabolismo	Biodisponibilidade (%)	t _{1/2} (h)
Atorvastatina (Lipitor®, Torvast®)	Sim	Sintética	CYP3A4	12	15- 30
Fluvastatina (Lescol®, Lescol XL®)	Sim	Sintética	CYP2C9	6	4.7
Lovastatina (Mevacor®, Altacor®, Altoprev®)	Sim	Derivado de Fermentação	CYP3A4	5	2.9
Pitavastatina (Livalo®, Pitava®)	Sim	Sintética	CYP2C9 (grau cl clinicamente insignificante)	60-80	13
Pravastatina (Pravachol®, Selektine®, Lipostat®)	Não	Derivado de Fermentação (<i>Nocardia autotrophica</i>)	Não-CYP	18	1.3- 2.8
Rosuvastatina (Crestor®)	Não	Sintética	CYP2C9 e CYP2C19	20	20.8
Sinvastatina (Zocor®, Lipex®)	Sim	Derivado de Fermentação (<i>Aspergillus terreus</i>)	CYP3A4	5	2-3

Tabela 3. Tipos de Estatinas

Nota: Não foram considerados nesta tabela os subtipos Cerivastatina e Merivastatina, atualmente não comercializados.

Ação das estatinas sobre a placa de ateroma

Tradicionalmente, a concepção de doenças cardiovasculares idealizava que o grau de estenose vascular estaria diretamente relacionado com a presença de lesões de alto risco cardiovascular e que a diminuição do grau de colesterol destas lesões reduzia o seu tamanho e, conseqüentemente, aumentava o lúmen, facilitando a circulação. Atualmente há evidências que nos levam a pensar que a ação das estatinas sobre a placa de aterosclerose é ainda mais abrangente, e não se limita à redução do volume de colesterol da placa através da redução dos níveis de colesterol circulantes, mas envolve também a estabilização da placa, e possivelmente também, regressão da mesma através de modificações na sua composição e biologia vascular.

Além de reduzir o teor de colesterol da placa, as estatinas têm outros efeitos, chamados de pleiotrópicos, que incluem a atividade anti-inflamatória e melhoria da função endotelial, bem como a diminuição da atividade colagenolítica e o potencial trombótico. O papel destes efeitos, independentes da redução dos níveis lipídicos, ainda não está totalmente claro, porque muitos estudos usaram concentrações de estatinas muito altas para ter qualquer relevância clínica.

No entanto, é possível afirmar que atualmente as estatinas são os únicos agentes farmacológicos que têm demonstrado consistentemente efeitos anti ateroscleróticos.

Após seleção e análise de diversos artigos científicos de relevo, há vários pontos a destacar e a partir dos quais podemos retirar algumas conclusões acerca do efeito das estatinas sobre a placa de aterosclerose.

Começando pelo estudo prospectivo ASTEROID [33], publicado por Nissen et al., teve como objetivo avaliar, com recurso a ultrassom intravascular, o efeito da terapêutica com Rosuvastatina em altas doses (40mg/dia), na progressão da placa de ateroma de doentes com doença cardiovascular previamente conhecida, ao longo de 24 meses.

Os resultados indicaram uma redução média nos níveis de colesterol-LDL em cerca de 53,2% e um aumento médio dos níveis de colesterol-HDL de 14,7%, que foram acompanhados por uma diminuição de 6,8% do volume da placa de ateroma.

Este estudo sugere que a terapêutica com estatinas, quando em doses elevadas e ao longo de um período de tempo considerado extenso, pode promover a regressão da placa de ateroma, uma vez que a diminuição de volume ocorreu paralelamente à redução espectável dos níveis lipídicos.

Um resultado similar foi obtido no estudo ESTABLISH [34], no qual foi possível registar uma redução significativa do volume plaquetário, que foi acompanhada pela redução espectável dos níveis de colesterol-LDL.

Já o estudo desenvolvido por Kwon et al.[35] teve por objetivo avaliar a correlação entre as alterações nos níveis de marcadores inflamatórios e alterações na composição da placa de ateroma, após tratamento com estatinas. Este estudo mostrou a existência de uma correlação linear entre os níveis de hsCRP e as alterações nos seguintes parâmetros: *percent-necrotic-core-volume*, *percent-dense-calcium-volume*. No entanto, verificou-se uma correlação linear negativa (inversamente

proporcional) nos parâmetros *percent-fibrous-volume* e *fibrofatty-volume*, verificando-se um “alargamento” do lúmen vascular.

Uma meta-análise desenvolvida por Banach et al.[36] teve por objetivo explorar, através de IVUS, os efeitos das estatinas na composição das placas de aterosclerose. Como resultado, é descrito que o tratamento com estatinas em altas doses resultou na redução significativa do volume das placas de aterosclerose, ao contrário do que aconteceu com baixas doses. No entanto, os volumes “*fibrofatty*” e “*necrotic core*” não mostraram alterações significativas após a terapêutica com estatinas. Registou-se uma redução do “*fibrous plaque volume*”, que foi acompanhada por um aumento do “*dense calcium volume*”, verificando-se ainda uma correlação direta entre o nível de estatinas usados e o grau de alterações destes parâmetros.

O “*necrotic core*”, um dos parâmetros analisados neste estudo, corresponde ao acumular de células mortas no seio de uma placa aterosclerótica. Estudos mostram que em fases avançadas do processo de aterosclerose, a grande maioria das células moribundas em placas ateroscleróticas humanas avançadas sofre necrose.

Acerca do papel da calcificação coronária no processo de aterosclerose, um estudo feito pela *Multi-Ethnic Study Association (MESA)*[37] concluiu que há uma relação inversamente proporcional entre a quantidade de cálcio na placa e o risco de eventos cardiovasculares. Enquanto pequenos depósitos de cálcio estão associados a progressão da aterosclerose e maior risco de ruptura plaquetária, os depósitos maiores estão associados a estabilização da placa e melhores *outcomes*, correspondendo a uma diminuição do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares.

No global, estes estudos indicam que o uso de estatinas leva a uma estabilização da placa de aterosclerose, a qual apresenta uma dimensão ligeiramente mais reduzida do que previamente ao tratamento, e tem menor risco de sofrer ruptura. No entanto há ainda um risco residual para os pacientes sob terapia com estatinas, o que sugere que o processo de estabilização é incompleto. Ainda assim, nestes pacientes, é mais provável que ocorram eventos cardiovasculares por erosão da placa do que por ruptura propriamente dita.

No estudo Saturn [38] foram comparados os efeitos de dois regimes terapêuticos intensivos, um com rosuvastatina (40mg/dia) e outro com Atorvastatina (80mg/dia). Teve por base o estudo e 1039 pacientes ao longo de 104 semanas, sendo os efeitos da terapêutica avaliados com recurso a IVUS.

Apos este tempo, verificou-se uma regressão significativa da aterosclerose coronária, tanto no caso da rosuvastatina como da atorvastatina. Apesar de uma maior diminuição dos níveis de colesterol-LDL e um maior aumento dos níveis de colesterol-HDL atingidos com o uso da rosuvastatina, o nível de regressão, estimado pelo PAV (*Percent Atheroma Volume* - Volume da placa de ateroma), foi similar para os dois grupos de tratamento. Portanto, tanto no caso dos pacientes tratados com rosuvastatina como nos pacientes tratados com atorvastatina se verificou um grau de regressão clinicamente significativo.

Em 2013, Kini et al. procederam à realização de um estudo com o objetivo de determinar o impacto da terapia intensiva de curta duração com estatinas na composição da placa lipídica, em comparação com uma terapia padrão para estes pacientes. Após a realização do estudo, denominado YELLOW[39], que envolveu 87 pacientes com doença cardiovascular em múltiplos vasos e que foram submetidos a intervenção coronária percutânea, chegou-se à conclusão que a terapêutica intensiva com estatinas num curto período de tempo de 7 semanas levou à diminuição da LCBI4mmmax no grupo em estudo (LCBI4mm= -149,1), em comparação com o grupo de controlo, no qual se observou um ligeiro aumento, não significativo (LCBI4mm= +2,4). Assim, este estudo indica que a terapia intensiva de curta duração pode reduzir o núcleo lipídico de lesões obstrutivas. Estudos anteriores indicavam que seria necessário um período de 6 meses para se poder observar uma diminuição do volume do núcleo lipídico da placa de ateroma[40].

[Nota: LCBI4mmmax: *maximum lipid core burden in any 4mm section within a defined segment* - quantidade máxima de núcleo lipídico medida num segmento de 4mm, através de angiografia-TC]

No âmbito do Estudo de Roterdão [41], foi feita uma pesquisa com o objetivo de investigar a associação entre o tratamento com estatinas e a presença de diferentes elementos da placa aterosclerótica, sendo eles o grau de calcificação, o núcleo lipídico e a presença de hemorragia intraplaca. A avaliação destes 3 componentes foi feita com recurso a ressonância magnética (IRM), através de 4 sequências de análise.

Após a análise dos resultados obtidos com esta investigação, ficou descrito que o uso de estatinas conduz à formação de calcificações na placa de aterosclerose quer em altas doses quer em baixas doses, sendo a sua ocorrência mais notável quanto maior a dose instituída. Estes resultados também se verificaram em relação ao fator tempo, sendo o grau de calcificação proporcional ao tempo de tratamento instituído. Já relativamente ao núcleo lipídico da placa é descrito que a redução do seu tamanho ocorreu mais significativamente em quando foram instituídas doses mais elevadas de estatinas, em comparação a doses mais baixas. Também no caso no núcleo lipídico, o tempo de tratamento instituído é um fator em consideração, uma vez que a sua redução foi maior nos pacientes que foram sujeitos a um tratamento mais prolongado.

Já em relação ao grau de Hemorragia Intra-Placa (HiP), não foram obtidos resultados estatisticamente significativos que permitam relacionar este fator com o tratamento com estatinas.

De acordo com estes achados, o tratamento com estatinas aumenta o grau de calcificação na placa aterosclerótica e diminui o tamanho do núcleo lipídico, inibindo desta forma a progressão de componentes vulneráveis da placa (o núcleo lipídico) e estimulando a transição de uma placa aterosclerótica vulnerável para uma mais estável, principalmente quando o tratamento é realizado recorrendo a elevadas doses de estatinas.

No estudo realizado por Migrino et al[42] em 2011, foram examinados 26 pacientes com placa aterosclerótica carotídea previamente conhecida e doença aterosclerótica coronária ou cerebrovascular, através de ressonância magnética cardiovascular, que permite a medição volumétrica da placa aterosclerótica carotídea e nos dá o valor da espessura das camadas intima-

média. O objetivo deste estudo foi o de testar se um tratamento de 6 meses com estatinas levará a regressão da placa aterosclerótica, o que correspondeu de facto aos resultados atingidos.

Num estudo de revisão, Noyes et al.[5] procuraram investigar qual o tempo necessário para que o tratamento realizado com estatinas leve à diminuição dos níveis de colesterol das placas de aterosclerose, e consequente regressão das mesmas, que possivelmente traduz a sua estabilização e diminuição da probabilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares.

Através da análise de casos de regressão plaquetária em diferentes leitos vasculares das artérias carótidas, coronárias e aorta, os autores concluíram que a regressão ocorre, em média, ao fim de um período de 19,7 meses de uso.

Desta forma, foi possível concluir que os pacientes podem ser sujeitos a uma redução de uma dose de estatinas ao fim de quase dois anos de terapia intensiva, período após o qual se pode considerar que a regressão tenha efetivamente ocorrido, segundo este estudo.

No estudo STABLE, Park et al.[43] procuraram estabelecer de que forma o tratamento com estatinas altera a composição da placa aterosclerótica. Para tal, foram analisados 312 pacientes ao longo de 1 ano, recorrendo à histologia virtual e ao IVUS. Os pacientes foram divididos em dois grupos, nos quais apenas diferia a dose diária de rosuvastatina instituída, sendo num deles de 40mg/dia e no outro de 10mg/dia. Como resultados, é de salientar que se verificaram melhorias ao nível da composição plaquetária tanto no grupo tratado com dose moderada (10mg/dia) como no grupo tratado com dose elevada (40mg/dia), não tendo sido registadas diferenças clinicamente significativas entre os dois grupos em estudo.

Este estudo mostrou uma diminuição significativa no núcleo lipídico da placa de ateroma e no volume da placa, bem como uma redução da quantidade dos chamados “thin-cap fibroatheromas”, os quais correspondem a lesões percutoras com elevado risco de rutura devido à espessura reduzida da capa fibrosa que reveste a placa e que mais facilmente pode sofrer erosão e consequentemente dar origem a um evento cardiovascular.

No estudo CARDS [44] foi investigado o efeito da terapia com atorvastatina 10mg na prevenção primária de eventos cardiovasculares major em pacientes com diabetes mellitus sem níveis séricos elevados de colesterol-LDL. Em comparação com o grupo placebo, o grupo alvo de tratamento registou uma redução bastante significativa, de 37%, na ocorrência de eventos cardiovasculares major.

Analisando este resultado é possível concluir que a ação terapêutica das estatinas foi relevante mesmo em pacientes com níveis normais de c-LDL, salientando a importância dos efeitos pleiotrópicos destes fármacos.

Um outro estudo, o PROVE-IT TIMI [45] mostrou que uma redução dos níveis de c-LDL abaixo dos 60mg/dL está associada a uma redução da ocorrência de eventos cardiovasculares major em pacientes que sofreram um evento coronário agudo recentemente.

Os estudos PROSPECT e VIVA [46,47] mostraram que a carga aterosclerótica das placas coronárias está intimamente relacionada com a ocorrência de eventos cardiovasculares major.

No estudo REVERSAL[48], os pacientes foram divididos em dois grupos de tratamento sendo

que num deles 249 pacientes foram sujeitos a terapia com uma dose moderada de estatina, (40mg/dia de pravastatina), enquanto que no outro 253 pacientes foram submetidos a uma dose alta de estatina, (80mg/dia de Atorvastatina).

Ao longo dos 18 meses os investigadores analisaram a resposta dos pacientes recorrendo a IVUS para avaliar o volume de placa aterosclerótica coronária, e concluíram que continuou a haver progressão da aterosclerose (aumento do volume da placa) nos pacientes que foram sujeitos a uma dose moderada de estatina não se verificando tal progressão nos pacientes sujeitos a um tratamentos com dose mais elevada. Tal resultado sugere que uma terapia com altas doses de estatina versus uma com doses moderadas é mais benéfica em termos de desaceleração da evolução do processo aterosclerótico.

Já no estudo TRUTH [49], Nozue et al. avaliaram os efeitos da terapia com estatinas em pacientes com angina estável e angina instável, e que levou á redução do volume fibro-lipídico da placa nos dois grupos em estudo (4mg/dia de pitavastatina e 20mg/dia de pravastatina). Além disso, também se verificou um aumento da calcificação da placa aterosclerótica nestes pacientes, nos dois grupos em estudo.

Esta modificação ao nível da calcificação da placa parece ser independente das alterações observadas no que refere aos níveis séricos de c-LDL [50], e poderá contribuir para a estabilidade da placa.

Estudos realizados com recursos a OCT (*Optical Coherence Tomography*)[58] demonstraram que uma terapia com estatina em doses elevadas está associada a um aumento da espessura da camada fibrosa da placa aterosclerótica, havendo uma possível correlação entre este aumento e uma redução da quantidade de macrófagos que se infiltram na parede arterial, do nível sérico de colesterol-LDL, da oxidação das partículas lipoproteicas, da hsPCR e ainda da metaloproteínase-9, o que reflete, no geral, uma diminuição do grau de inflamação na região vascular em que está inserida a placa aterosclerótica.

Desta forma, a terapia com estatinas leva a uma maior estabilização da placa aterosclerótica através de modificações induzidas na sua composição.

Importa também fazer referência aos efeitos das estatinas sobre os níveis séricos de colesterol-HDL, que são inversamente proporcionais ao risco de ocorrência de eventos cardiovasculares relacionados com o processo aterosclerótico. Além disso, um nível baixo de colesterol-HDL pode ser usado como fator preditivo de doença coronária, independentemente dos níveis de colesterol-LDL[51].

O efeito protetor de níveis moderados/altos de colesterol-HDL advém das suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anti-trombóticas/fibrinolíticas e de promover da função endotelial, bem como da sua capacidade em promover o efluxo de colesterol de macrófagos de tecidos periféricos para o fígado[52].

Outro estudo estabeleceu a associação entre os níveis séricos de colesterol-HDL e a espessura da capa fibrosa (*fibrous cap thickness*), levando a considerar o colesterol-HDL como um alvo

terapêutico com vista a atingir a estabilização da placa.

No estudo PARADIGM[53], de 2018, foram analisados 1255 pacientes sem historial de doença arterial coronário, recorrendo a *angio-TC* seriadas. As placas ateroscleróticas foram qualificadas tendo em conta diversos parâmetros, incluindo o volume da placa (*Percent Ateroma Volume - PAV*), a sua composição e a presença de placas de alto risco.

A utilização de estatinas foi associada a uma diminuição da velocidade de progressão do processo de aterosclerose, mais concretamente visível com um abrandamento da evolução do volume da placa e também dos fatores característicos de placas de alto risco, como a presença de microcalcificações. No entanto, neste estudo não foi observável um efeito positivo sobre o grau de estenose do lúmen vascular.

Num estudo realizado por Liu et al.[54] 180 pacientes foram divididos em 4 grupos de estudo, nomeadamente o grupo de controlo e 3 grupos de tratamento, em cada um dos quais os pacientes foram tratados com 20mg de sinvastatina, 20mg de pravastatina e 20mg de Atorvastatina. Foram analisados diversos parâmetros antes e após o tratamento com a duração de 6 meses, incluindo níveis lipídicos, espessura conjunta das camadas íntima e média (*IMT - intima-media thickness*), e tamanho da placa de aterosclerose.

Após os 6 meses de terapêutica, para além de os investigadores poderem afirmar que as estatinas são seguras e que o seu uso deve ser incentivado na prática clínica, os resultados mostraram que após este período de tratamento se verificou um aumento dos níveis de óxido nítrico e da óxido nítrico sintase. O óxido nítrico tem importância fundamental na manutenção de equilíbrio a nível do endotélio. Sua liberação pelo endotélio exerce um efeito tónico hipotensivo, antiplaquetário e antiaterogénico na rede vascular arterial[55]. Simultaneamente, a espessura das camadas íntima e média tornou-se mais fina.

No estudo AQUAMARINE[56], foi testada a possibilidade de a terapêutica com estatinas ter influência na estabilização da placa, através da diminuição do PMR (*plaque-to-myocardium signal-intensity ratio*). As *High Intensity Plaques* (HIP), visualizadas através de RMN com ponderação em T1 constituem um novo fator preditivo da ocorrência de eventos cardiovasculares[57]. As HIP localizadas nas artérias coronárias podem ser quantitativamente avaliadas através da taxa de intensidade do sinal entre a placa e o miocárdio (PMR). Foram analisados os níveis de c-LDL, de PMR e de volume total da placa de ateroma em 48 pacientes com historial de doença arterial coronária, antes e 12 meses depois de um regime intensivo com pravastatina.

Ao fim de 12 meses, verificou-se uma melhoria significativa dos 3 parâmetros referidos, salientando a contribuição da terapia com estatinas para a estabilização de placa e consequente diminuição da probabilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares.

Estudo	Resultado
ASTEROID, ESTABLISH	Diminuição dos níveis de c-LDL e aumento dos níveis de c-HDL, paralelamente à redução do volume total da placa de ateroma.
Kwon et al.	Correlação linear positiva entre os níveis de hsPCR e o volume do <i>necrotic-core</i> e <i>dense-calcium-volume</i> , e negativa em relação aos volumes <i>fibrous-volume</i> e <i>fibrofatty-volume</i> , verificando-se um “alargamento” do lúmen vascular.
Roterdão, Banach et al.	Diminuição do volume total da placa de ateroma, principalmente à custa da diminuição do volume do núcleo lipídico. Redução do núcleo lipídico e proporcional à duração do tratamento instituído e da dosagem utilizada. O tratamento com altas doses resulta na redução significativa do volume das placas de aterosclerose, ao contrário do que acontece com baixas doses.
Roterdão, MESA	Aumento do grau de calcificação da placa, principalmente à custa de um maior grau de macrocalcificações, que estão associadas a estabilização da placa e conseqüentemente a uma diminuição do risco de ocorrência de eventos CV. Grau de calcificação intraplaca é proporcional à dosagem usada e à duração do tratamento.
REVERSAL	Uma terapia com altas doses é mais benéfica em termos de desaceleração da evolução do processo aterosclerótico, em comparação com doses moderadas.
Saturn	Regressão da aterosclerose equiparável e significativa em dois grupos de tratamento com doses equivalentes de rosuvastatina e atorvastatina, apesar da melhoria mais considerável dos níveis de c-LDL e de c-HDL atingida com o uso da rosuvastatina.
Kini et al.	A terapia intensiva de curta duração pode reduzir o núcleo lipídico de lesões obstrutivas.
Noyes et al.	A regressão da placa aterosclerótica ocorre, em média, ao fim de um período de 19,7 meses de terapia, sendo que 2 anos de terapia intensiva corresponde ao período após o qual se pode considerar que a regressão tenha efetivamente ocorrido.
STABLE	Melhorias equivalentes na composição plaquetária tanto no grupo tratado com dose moderada como no grupo tratado com dose elevada, sem diferenças significativas entre ambos. Diminuição significativa no núcleo lipídico e volume total da placa de ateroma, assim como uma redução da quantidade dos chamados “ <i>thin-cap fibroatheromas</i> ” (lesões percussoras com elevado risco de rutura).
CARDS	Diminuição da ocorrência de eventos CV em pacientes com níveis normais de c-LDL.
PROVE-IT	A redução dos níveis de c-LDL abaixo dos 60mg/dL está associada a uma redução da ocorrência de eventos CV major em pacientes que sofreram um evento coronário agudo recentemente.
REVERSAL	Uma terapia com altas doses é mais benéfica em termos de desaceleração da evolução do processo aterosclerótico em comparação com doses moderadas.
TRUTH	Redução do volume fibro-lipídico da placa e da calcificação da mesma em dois grupos. em

	estudo tratados com doses moderadas.
Estudos com OTC	Aumento da espessura da camada fibrosa da placa aterosclerótica, quando a terapêutica é feita com altas doses. Possível correlação entre este aumento e uma redução da quantidade de macrófagos que se infiltram na parede arterial, do nível de c-LDL, da oxidação de partículas lipoproteicas, da hsPCR, o que reflete, no geral, uma diminuição do grau de inflamação vascular.
PARADIGM	Desaceleração da progressão do processo aterosclerótico, com um abrandamento da evolução do volume da placa e também dos fatores característicos de placas de alto risco, como a presença de microcalcificações.
Liu et al.	Aumento dos níveis de óxido nítrico e da óxido nítrico sintase, que têm importância fundamental na manutenção de equilíbrio a nível do endotélio.
AQUAMARINE	Melhoria significativa dos parâmetros c-LDL, de PMR e de volume total da placa de ateroma, após regime terapêutico intensivo.

Tabela 4. Sumário dos resultados descritos pelos diferentes estudos em relação aos efeitos das estatinas sobre o processo aterosclerótico.

Discussão/Conclusão

Após a análise dos diferentes estudos há diversas conclusões que daí se podem retirar relativamente à influência das estatinas sobre a placa de aterosclerose. Uma conclusão a que os investigadores chegaram de forma universal é que estes fármacos efetivamente têm influência positiva sobre este o processo aterosclerótico, e que os possíveis efeitos adversos que advêm do seu uso são largamente suplantados pelos efeitos benéficos associados ao seu uso. Desta forma, as estatinas são consideradas seguras e é indicado que o seu uso deve ser incentivado na prática clínica.

Este tipo de fármacos leva a uma maior estabilização da placa aterosclerótica através de modificações induzidas na sua composição.

As estatinas abrandam a progressão da aterosclerose e podem mesmo induzir sua regressão. Em relação a este aspeto subiste ainda alguma dúvida, uma vez que em alguns dos estudos analisados, foi relatada a ocorrência de regressão do volume da placa quer em altas doses quer em baixas doses, sendo que esta redução foi tanto maior quanto maior a dose instituída e a duração da terapêutica. Por outro lado, noutros estudos apenas foi descrito uma desaceleração do processo de aterosclerose, sendo que nestes estudos os investigadores descreveram que houve um abrandamento ligeiro nos pacientes tratados com doses baixas, e uma quase paragem do processo naqueles tratados com doses mais elevadas, sem se verificar, no entanto, redução do volume total da placa.

Nos estudos em que é relatada a redução do volume total da placa também se verificou um consequente aumento do lúmen vascular na região analisada, dificultando a ocorrência de eventos cardiovasculares embólicos.

Outros achados refletem que a terapêutica com estatinas promove a modificação da composição da placa de ateroma, de forma a torná-la mais estável e menos propensa a rutura. Uma modificação da composição da placa Uma terapia com estatinas em doses elevadas está associada a um aumento da espessura da camada fibrosa da placa aterosclerótica, havendo também uma provável correlação entre este aumento e uma redução do número de macrófagos que se infiltram na parede arterial, do nível sérico de colesterol-LDL, da oxidação das partículas lipoproteicas, da hsPCR, o que reflete, no geral, uma diminuição do grau de inflamação na região vascular em que está inserida a placa aterosclerótica. Há uma relação inversamente proporcional entre a quantidade de cálcio na placa e o risco de inventos cardiovasculares. É de salientar que a ação das estatinas promove a macrocalcificação intraplaca, enquanto o processo aterosclerótico promove a microcalcificação.

Enquanto as microcalcificações estão associadas a progressão da aterosclerose e maior risco de rutura plaquetária, as macrocalcificações estão associadas a estabilização da placa e consequentemente a uma diminuição do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares.

A formação de calcificações na placa de aterosclerose e a diminuição de tamanho do núcleo

lipídico, ocorrem quer em altas doses quer em baixas doses, sendo a sua ocorrência mais notável quanto maior a dose instituída. Esta influência é tanto mais evidente quanto maior a duração do tratamento instituído.

Após um regime terapêutico com recurso a estatinas, o período médio após o qual se pode considerar que a regressão da placa aterosclerótica tenha efetivamente ocorrido é de cerca de 20 meses. No entanto, é descrito que uma terapia intensiva pode promover a redução do núcleo lipídico de lesões ateroscleróticas ao fim de 7 semanas de tratamento.

A utilização de estatinas em pacientes com níveis normais de c-LDL e a diminuição da ocorrência de eventos cardiovasculares que daí resultou permitiu salientar a importância dos efeitos pleiotrópicos destes fármacos, comprovando que a sua ação vai muito para além da redução dos níveis lipídico em circulação.

Ao analisar estas conclusões é possível afirmar com elevado grau de certeza, que as estatinas contribuem para a estabilização da placa através de modificações induzidas na sua composição, e consequente para a diminuição da probabilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares.

Referências Bibliográficas

1. Murray CJ LA. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1436-1442.
2. Beaglehole R BR. Global public health: a scorecard. *Lancet*. 2008;372:1988-1996.
3. Takata K, Imaizumi S, Zhang B, Miura S, Saku K. Stabilization of high-risk plaques. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6(4):304-321. doi:10.21037/cdt.2015.10.03
4. Mariano, Cibelle; Antunes, Marília; Rato, Quitéria; Bourbon M. E_LIPID, Caracterização do perfil lipídico da população portuguesa. *Obs Bol Epidemiológico, Inst Nac Saude Dr Ricardo Jorge*. 2015;14(artigos breves_ n. 2).
5. Noyes AM, Thompson PD. A systematic review of the time course of atherosclerotic plaque regression. *Atherosclerosis*. 2014. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.007
6. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: A double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(7):508-519. doi:10.1038/nri1882
7. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2008;61(3):299-310. doi:10.1016/S1885-5857(08)60118-8
8. Anderson KM, Castelli WP LD. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA*. 1987;257:2176-2180.
9. Fox C, Coady S, Sorlie P, Levy D, Meigs JB DRJ. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004;292:2495-2499.
10. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, et al. Effect of Diabetes on Progression of Coronary Atherosclerosis and Arterial Remodeling. A Pooled Analysis of 5 Intravascular Ultrasound Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(4):255-262. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.051
11. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti a, Nissinen a, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med*. 2000;342(1):1-8. doi:10.1056/NEJM200001063420101
12. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Br Med J*. 2009;338(may19_1):b1665-. doi:10.1136/bmj.b1665
13. Heitzer T, Ylä-Herttua S, Luoma J, et al. Cigarette Smoking Potentiates Endothelial Dysfunction of Forearm Resistance Vessels in Patients with Hypercholesterolemia Role of Oxidized LDL. *Circulation*. 1996;93(7):1346-1353. doi:10.1161/01.CIR.93.7.1346
14. Mayhan WG, Sharpe GM. Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. *J Appl Physiol*. 1996;81(5):1996-2003. doi:10.1152/jappl.1996.81.5.1996
15. Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(7). doi:10.1161/ATVBAHA.112.300154

16. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med.* 2014;5(8):927-46.
17. Furtado C, Oliveira R. Estatinas 2000-2013. *Infarmed.* 2014.
18. Engeli S. Zusammenfassung der „2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice“. *Adipositas - Ursachen, Folgeerkrankungen, Ther.* 2018;11(02):69-75. doi:10.1055/s-0037-1618960
19. Catapano AL, Graham I, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2016;253:281-384. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018
20. Spector R, Snapinn SM. Statins for secondary prevention of cardiovascular disease: The right dose. *Pharmacology.* 2011;87(1-2):63-69. doi:10.1159/000322999
21. Rabaeus M, Nguyen P. Recent flaws in Evidence Based Medicine: statin effects in primary prevention and consequences of suspending the treatment. *J Controv Biomed Res.* 2017;3(1):1. doi:10.15586/jcbmr.2017.18
22. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Jama.* 2016;316(19):1997. doi:10.1001/jama.2016.15450
23. Collins R, Reith C, Emberson, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388(10059):2532-2561. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5
24. Wang KL, Liu CJ, et al. Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(14):1231-1238. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.019
25. Jick H, Zornberg GL, Jick SS. Statins and the risk of dementia. *Lancet.* 2000;356(9242):1627-1631. doi:10.1016/S0140-6736(00)03155-X
26. Karp I, Behloul H, LeLorier J, Pilote L. Statins and Cancer Risk. *Am J Med.* 2008;121(4):302-309. doi:10.1016/j.amjmed.2007.12.011
27. Loehrer PJ. The Risk of Cancer in Users of Statins. *Yearb Oncol.* 2006;2006(12):12-14. doi:10.1016/S1040-1741(08)70012-5
28. Vidt DG, Cressman MD, Harris S, Pears JS. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology.* 2004;102(1):52-60. doi:10.1159/000077704
29. Giusti-Paiva A, Martinez MR, Felix JVC, et al. Simvastatin decreases nitric oxide overproduction and reverts the impaired vascular responsiveness induced by endotoxic shock in rats. *Shock.* 2004;21(3):271-275. doi:10.1097/10.shk.0000115756.74059.ce
30. Chopra V, Rogers M a M, Buist M, et al. Is statin use associated with reduced mortality after pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2012;125(11):1111-1123. doi:10.1016/j.amjmed.2012.04.011
31. Reid IR, Hague W, Emberson J, et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: Secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9255):509-512. doi:10.1016/S0140-6736(00)04042-3

32. Chou R, Dana T BI. Statin Use for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Statin Use Prev Cardiovasc Dis Adults A Syst Rev US Prev Serv Task Force*. 2016;139.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK396417/table/ch1.t1/>.
33. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID trial. *J Am Med Assoc*. 2006;295(13):1556-1565. doi:10.1001/jama.295.13.jpc60002
34. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: Demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: The ESTABLISH study. *Circulation*. 2004;110(9):1061-1068.
doi:10.1161/01.CIR.0000140261.58966.A4
35. O. K, S.-J. K, S.H. K, et al. Relationship between Serum Inflammatory Marker Levels and the Dynamic Changes in Coronary Plaque Characteristics after Statin Therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(7):e005934. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005934
36. M. B, et al. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: A systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med*. 2015;13(1).
37. Allison MA, Ix J, Morgan C, et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Hum Hypertens*. 2013;27(10):617-622. doi:10.1002/pds.2065.Demographic
38. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2078-2087.
doi:10.1056/NEJMoa1110874
39. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, et al. Changes in Plaque Lipid Content After Short-Term Intensive Versus Standard Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(1):21-29.
doi:10.1016/j.jacc.2013.03.058
40. Lima JAC, Desai MY, Steen H, Warren WP, Gautam S, Lai S. Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging-monitored therapy. *Circulation*. 2004;110(16):2336-2341. doi:10.1161/01.CIR.0000145170.22652.51
41. Mujaj B, Bos D, Selwaness M, et al. Statin use is associated with carotid plaque composition: The Rotterdam Study. *Int J Cardiol*. 2018;260(March):213-218.
doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.111
42. Migrino RQ, Bowers M, Harmann L, Prost R, Ladisa JF. Carotid plaque regression following 6-month statin therapy assessed by 3T cardiovascular magnetic resonance: Comparison with ultrasound intima media thickness. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):1-10.
doi:10.1186/1532-429X-13-37
43. Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, et al. Effect of Statin Treatment on Modifying Plaque Composition A Double-Blind, Randomized Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(15):1772-1783.
doi:10.1016/j.jacc.2016.02.014

44. O.G. O, E. C. The collaborative AtoRvastatin diabetes study: Preliminary results. *Int J Clin Pract.* 2005;59(1):121-123. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=2005085119>.
45. Cannon CP. PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy. 2004;(Timi 22):1-6
46. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):226-235. doi:10.1056/NEJMoa1002358
47. Calvert PA, Obaid DR, O’Sullivan M, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: The VIVA (VH-IVUS in vulnerable atherosclerosis) study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(8):894-901. doi:10.1016/j.jcmg.2011.05.005
48. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effect of Intensive Compared with Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc.* 2004;291(9):1071-1080.
49. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Statin treatment for coronary artery plaque composition based on intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Am Heart J.* 2012;163(2):191-199.e1. doi:10.1016/j.ahj.2011.11.004
50. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(13):1273-1282. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.036
51. Franceschini G. Epidemiologic evidence for high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2001;88(12 SUPPL.):9N-13N.
52. von Eckardstein a, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(1):13-27. doi:10.1161/01.ATV.21.1.13
53. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, et al. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(10):1475-1484. doi:10.1016/j.jcmg.2018.04.015
54. Liu M, Liu G, Wang M. Comparison and analysis of the therapeutic effect of different statins in the treatment of atherosclerosis. *Pak J Pharm Sci.* 2018;31(4(Special)):1737-1742.
55. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart.* 2001;85(3):342-350. doi:10.1136/HEART.85.3.342
56. Noguchi T, Tanaka A, Kawasaki T, et al. Effect of Intensive Statin Therapy on Coronary High-Intensity Plaques Detected by Noncontrast T1-Weighted Imaging the AQUAMARINE Pilot Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(3):245-256. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.056
57. T. N, T. K, A. T, et al. High-intensity signals in coronary plaques on noncontrast T1-weighted magnetic resonance imaging as a novel determinant of coronary events. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(10):989-999. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.034>