

MESTRADO INTERGRADO EM MEDICINA

Relação do Colesterol e Estatinas com o Síndrome Coronário Agudo: uma revisão

Mariana Silva Barros

M

2019



Dissertação de candidatura para conclusão de Mestrado Integrado em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto.

Autora: Mariana Silva Barros¹

Orientador: Professor Doutor Humberto José da Silva Machado²

1. Estudante do 6º ano Profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; Número de aluna: 201202671 Endereço eletrónico: marianaasilvabarros@gmail.com

2. Especialista em Anestesiologia; Diretor do Serviço de Anestesiologia CHP-HSA; Professor Catedrático Convidado do ICBAS; Endereço eletrónico: hjs.machado@gmail.com

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR DA UNIVERSIDADE DO
PORTO

ABRIL 2019

ABRIL, 2019

ASSINATURA DO ESTUDANTE:

Mariana Silva Barros

ASSINATURA DO ORIENTADOR:

Humberto Machado.

DEDICATÓRIA

Ao Dr. Humberto Machado pela sua disponibilidade, atenção e conhecimento infindável.

Aos meus pais e irmãos pelo apoio em todo este percurso e por serem o meu porto seguro.

Ao meu namorado pela paciência infindável e pelo apoio incondicional.

Aos amigos que tornaram estes anos inesquecíveis e pelo carinho.

RESUMO

Introdução: A aterosclerose é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças artérias coronárias (DAC) e assim de síndrome coronário agudo (SCA). A prevalência desta patologia justifica a existência de 200 milhões de pessoas no mundo medicadas com estatinas. Mas a investigação científica salienta que apesar destes fármacos serem efetivos na diminuição dos níveis de colesterol, não o são redução morbimortalidade associada às doenças cardiovasculares (DCV).

Objetivos: Esta dissertação tem por objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre a temática de forma a responder a duas principais questões:

1. Será o colesterol o principal fator de risco para o desenvolvimento de SCA?
2. Serão as estatinas um tratamento com impacto significativo na diminuição da morbimortalidade dos SCA?

Material e Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Google Scholars, de artigos científicos pertinentes sobre o tema entre 2014 a 2018 na língua inglesa.

Resultados: A eficácia das estatinas como fármacos hipolipemiantes é inegável, mas o seu impacto na morbimortalidade dos SCA é dúbio. Surgem críticas às mais reconhecidas investigações desta temática: JUPITER, AFCAPS/TEXCAPS, PROVE-IT-TIMI-22 e TNT, a sua maioria patrocinadas pela indústria farmacêutica. Nos últimos anos, novas teorias na patogénese do SCA têm sido delineadas, de que é exemplo o contributo dos mecanismos inflamatórios no processo de aterogénese.

Discussão: A relação custo-benefício, a efetividade das estatinas e a investigação de outras etiologias, para além do colesterol, na génese do SCA devem ser considerados (com destaque para o processo inflamatório e insulinoresistência). Este grupo de fármacos contempla, como efeito pleiotrópico, a ação anti-inflamatória. Por este motivo, decorrem estudos promissores com objetivo de apurar se a redução da inflamação será tão efetiva na diminuição de eventos cardiovasculares adversos independentemente da hipolipidemia resultante das estatinas.

Conclusão: Os estudos não são unânimes em apontar o colesterol como o principal fator de risco. O SCA é uma patologia com etiologia multifatorial e tratar farmacologicamente o paciente para um único fator etiológico não parece trazer um impacto significativo na redução da morbimortalidade. É necessário um completo e combinado tratamento dirigido não só à dislipidemia como também à insulina-resistência e ao processo inflamatório.

Palavras- Chave: Colesterol, estatinas, inibidores da HMG-CoA redutase, síndrome coronário agudo, aterogénese, doença cardiovascular, prevenção primária, prevenção secundária, dislipidemia, inflamação, fatores de risco cardiovasculares, resistência à insulina.

ABSTRACT:

Introduction: Atherosclerosis is one of the major risk factors for the development of coronary artery disease (CAD) and thus acute coronary syndrome (ACS). The contribution of lipid profile to these conditions justified the existence of 200 million people in the world medicated with statins. However, scientific research shows that although statins are effective in lowering cholesterol levels, the relation between this lowering with morbidity and mortality reduction associated with cardiovascular disease (CVD) has been questioned.

Objectives: This review's objective to find what has been published in order to try and answer two questions:

1. Is cholesterol the main risk factor for the development of ACS?
2. Will statins be a treatment with a significant impact in reducing the morbidity and mortality of ACS?

Methods: A bibliographic search was conducted in the PubMed and Google Scholars databases of relevant scientific articles between 2014 and 2018 in the English language.

Results: The efficacy of statins as lipid-lowering drugs is undeniable, but their impact on the morbidity and mortality of ACS is dubious. Criticism emerges from investigations as JUPITER, AFCAPS/TEXCAPS, PROVE-IT-TIMI-22 and TNT studies, some of them sponsored by the pharmaceutical industry. New theories on the pathogenesis of ACS have been delineated as the contribution of inflammatory mechanisms in the process of atherogenesis.

Discussion: Cost-effectiveness, statin effectiveness, and other investigations of ACS contributors should be considered, (with emphasis on the inflammatory process and insulin resistance). Statins also have an anti-inflammatory effect (pleiotropic effect) and therefore studies are being conducted to determine whether the reduction of inflammation will be as effective in reducing adverse CV events regardless of statins-proven hypolipidemia.

Conclusion: Studies published so far aren't unanimous in naming cholesterol as the main risk factor. ACS are a pathology with multifactorial etiology and treating the patient pharmacologically for a single etiological factor doesn't appear to have a significant impact in reducing morbidity and mortality. A comprehensive and combined treatment is required not only for dyslipidemia but also for insulin resistance and inflammatory process, regarding their relationship with ACS.

Key words: Cholesterol, statins, hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, acute coronary syndrome, atherogenesis, cardiovascular disease, primary prevention, secondary prevention, dyslipidemia, inflammation, cardiovascular risk factors, insulin resistance.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC-AHA - *American College of Cardiology / American Heart Association*

ATP-III - *Third Adult Treatment Panel*

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CT - Colesterol sérico total

DAC – Doenças das artérias coronárias

DALYS - *disability-adjusted life years*

DCV- Doenças Cardiovasculares

FRCV – Factores de Risco Cardiovasculares

HDL-C - Colesterol de lipoproteína de alta densidade

HMG-CoA redutase - 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase

IL-1 β - interleucina- 1 β

IR – insulinoresistência

LDL-C – Colesterol de lipoproteína de baixa densidade

MMP - metaloproteinases

PCR - proteína-C reativa

SCA – Síndrome Coronário Agudo

SCORE - *Systemic Coronary Risk Estimation*

ÍNDICE

ÍNDICE	10
INTRODUÇÃO.....	11
MATERIAL E MÉTODOS:	14
RESULTADOS:	15
DISCUSSÃO	21
CONCLUSÃO.....	27
BIBLIOGRAFIA.....	29
ANEXO.....	34

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DVC) (doença coronária, acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial periférica) são a principal causa de morte nos países da União Europeia. Apesar disso, têm-se assistido a uma gradual diminuição da proporção do número de óbitos por DVC. Epidemiologicamente, em 2015 registou-se 29,7% dos casos de morte por DCV em Portugal[1].

Na Europa, as DCV foram responsáveis por 45% dos casos de morte, sendo a patologia cardíaca isquémica responsável por 862,000 mortes nos homens e 877,00 mortes nas mulheres. No que diz respeito aos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, em inglês DALYS (*disability-adjusted life years*), este indicador permite medir o impacto da mortalidade e da morbilidade na qualidade de vida das pessoas somando o número total de anos de vida perdidos por morte prematura e o número e anos de vida saudável perdidos devido a determinada incapacidade. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), as DCV foram responsáveis por uma diminuição de mais de 64 milhões de DALYS na Europa (23% de todos os DALYS perdidos) na última década [2].

Na temática das doenças arteriais coronárias (DAC), a aterosclerose é, inequivocamente, um dos principais fatores de risco para o seu desenvolvimento sendo por isso um dos alvos terapêuticos [3]. Nos países desenvolvidos, mais de 60% das DAC são devidas à hipercolesterolemia. Esta condição clínica pode ser, em parte, revertida por alterações no estilo de vida, sendo frequentemente controlada pela prescrição de fármacos hipolipemiantes como as estatinas [4]. Segundo a OMS, entre 2000 e 2013, houve um aumento da prescrição destes fármacos em todos os países da Europa, tendo-se verificado um aumento mais significativo na Eslováquia e no Reino Unido [2]. Atualmente, estima-se que 200 milhões de pessoas no mundo estão medicadas com estatinas [5].

Desde há muito tempo que esta possível relação entre a hipercolesterolemia e as DCV são alvo de estudo e tema de muitos trabalhos científicos, sendo uma referência o estudo de Framingham Heart Study[6].

De entre os fatores de risco modificáveis, a dislipidemia em geral e a hipercolesterolemia são dos principais determinantes no processo de ateromatose.

As dislipidemias expressam-se com a elevação da concentração do colesterol sérico total (CT), do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), dos

triglicerídeos, e pela diminuição do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL - C).

Para além destes fatores, diversas condições clínicas como a diabetes, a hipertensão arterial, os baixos níveis de atividade física, o tabagismo e o excesso de peso constituem fatores de risco importantes no processo multifatorial de aterosclerose. A presença de concentrações elevadas de lipoproteínas, células inflamatórias e elementos fibrosos, responsáveis pela remodelagem da matriz arterial, na túnica íntima das artérias conduzem à formação de placas ateroscleróticas.

Em última instância, estas placas poderão levar à obstrução do lúmen vascular e conseqüentemente ao desenvolvimento de patologia isquémica aguda de que é exemplo a DAC, a doença cerebrovascular e a doença arterial periférica [7].

No sentido de travar o aumento de incidência de DCV, houve a necessidade de estabelecer valores alvo para o LDL-C, HDL-C e triglicerídeos, bem como algoritmos para calcular o risco cardiovascular para cada indivíduo, de que é exemplo o SCORE (*Systemic Coronary Risk Estimation*) [8]. Atualmente, as *guidelines* preconizam o uso de fármacos para diminuir o LDL-C como prevenção primária e secundária [9]. Assim, em 2013, *American College of Cardiology / American Heart Association (ACC-AHA)* definiu quatro grupos de indivíduos com benefício no uso de estatinas para a prevenção de DCV:

- 1) pacientes com DCV aterosclerótica clinicamente evidente;
- 2) pacientes com elevações primárias do LDL-C $\geq 4,9$ mmol/L (190mg/dL);
- 3) indivíduos com meia-idade, entre 40-75 anos de idade, com diabetes e com níveis de LDL-C de $\geq 1,8$ mmol/L (70 mg/dL);
- 4) pessoas de meia-idade com um risco estimado de doença cardiovascular aterosclerótica aos 10 anos de pelo menos 7,5% e com níveis de LDL-C de $\geq 1,8$ mmol/L (70 mg/dl) [10].

Estudos recentes demonstram o efeito benéfico das estatinas não só pela sua efetividade na redução do colesterol, mas também devido aos seus efeitos pleiotrópicos. Assim, investigadores defendem a utilização destes fármacos na melhoria da função endotelial, na diminuição da proliferação das células responsáveis pela remodelagem vascular e miocárdica, bem como na diminuição da inflamação, oxidação das placas ateroscleróticas, promovendo a sua estabilização [11, 12].

Por oposição, na última década foram desenvolvidos trabalhos científicos que demonstram que apesar de as estatinas serem efetivas na diminuição dos níveis de colesterol, o mesmo não se aplica à redução morbimortalidade associada às DCV, para além dos efeitos adversos que lhes estão associados [13]. Os autores destes trabalhos

alertam para o fato de a maior parte dos estudos que mostram resultados benéficos do uso das estatinas como método de prevenção primária na morbimortalidade serem financiados pela indústria farmacêutica. Dessa forma, questionam a veracidade dos resultados [14].

Dada esta dicotomia, esta dissertação tem por objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre a temática de forma a responder a duas principais questões:

3. Será o colesterol o principal fator de risco para o desenvolvimento de SCA?
4. Serão as estatinas um tratamento com impacto significativo na diminuição da morbimortalidade dos SCA?

MATERIAL E MÉTODOS:

Esta dissertação foi elaborada a partir de artigos científicos pesquisados na base de dados PubMed e Google Scholars, entre Fevereiro de 2018 a Abril de 2018. Os termos, ou combinação dos mesmos, utilizados nesta pesquisa foram: colesterol, estatinas, inibidores da HMG-CoA redutase, síndrome coronário agudo, aterogénese, doença cardiovascular, prevenção primária, prevenção secundária, dislipidemia, inflamação, fatores de risco cardiovasculares, resistência à insulina.

Como critérios de inclusão foram definidos artigos de revisão escritos em inglês e publicados entre 2014 a 2018. Os artigos foram selecionados, inicialmente, pela leitura do *abstract* e, posteriormente pela leitura completa dos mesmos. Desta pesquisa resultaram seiscentos e setenta e dois artigos.

Foram ainda excluídos os artigos nos quais o tratamento da hipercolesterolemia se aplicava a grupos de indivíduos e patologias específicas, tais como crianças, idosos, indivíduos com patologia renal, e os artigos cujo tratamento da dislipidemia era um grupo farmacológico distinto das estatinas.

Com a aplicação destes critérios de inclusão e exclusão foram obtidas aproximadamente quatrocentos e vinte e duas publicações

Por fim, foram analisados outros artigos, através da consulta das referências bibliográficas dos artigos inicialmente selecionados, onde não foi tida em conta o ano da publicação dos mesmos. No final, para esta revisão bibliográfica foram usados oitenta artigos científicos.

RESULTADOS:

A dislipidemia é o reflexo de alterações metabólicas das lipoproteínas devidas às perturbações numa ou mais fases do seu metabolismo e que se caracterizam por variações nos seus níveis séricos para além dos valores tidos como referência. Esta patologia pode por si só, ou em associação com outros fatores de risco cardiovasculares (FRCV), conduzir ao desenvolvimento de aterosclerose[15]. As elevadas concentrações de LDL-C potenciam o desenvolvimento de doença aterosclerótica coronária que também é determinada, em parte, pelos níveis de HDL-C, que é tido como fator de risco independente[16]. Existe uma vasta evidência científica de que a diminuição dos níveis de LDL-C inibe inequivocamente a progressão de doença aterosclerótica e diminui a incidência de SCA [17].

As estatinas (Sinvastatina, Rosuvastatina, Atorvastatina, Pravastatina, ...) são, de todos fármacos com ação hipolipemiantes, os mais prescritos. Estas são usadas no tratamento de dislipidemias sem prescindir a necessidade de efetuar alterações do estilo de vida [18, 19]. São usadas tanto como método de prevenção primária, no caso de elevados níveis de LDL, colesterol e triglicédeos, bem como prevenção secundária, nos indivíduos com antecedentes de um evento cardiovascular isquémico [20].

Este grupo farmacológico inibe a síntese do colesterol intracelular através da inibição reversível e competitiva da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase). O seu mecanismo de ação passa pela mimetização do substrato que se liga ao local catalítico da enzima e conseqüentemente inibem a síntese de ácido mevalónico. Este produto é o precursor do colesterol e de muitas outras unidades isoprenóides, o que também justifica os efeitos pleiotrópicos das estatinas [19]. Os inibidores da HMG-CoA redutase permitem um aumento da expressão dos recetores de LDL ao nível dos hepatócitos, e assim justificam uma menor concentração de LDL-C. Têm também efeito no aumento da concentração de HDL-C e na diminuição das lipoproteínas circulantes que contêm apo B e triglicédeos. É de salientar que a potência, eficácia e perfil farmacocinético das estatinas diferem entre si. Dessa forma, uma relação dose-eficácia distinta justifica a análise do nível basal de LDL-C e da percentagem de redução do LDL que se pretende atingir[21, 22].

Aquando da decisão da prescrição das estatinas, no contexto da DCV aterosclerótica, é recomendado o cálculo do risco cardiovascular, que se define como a probabilidade de um indivíduo desenvolver um evento cardiovascular aterosclerótico num determinado período de tempo. Muitos sistemas de avaliação estão disponíveis e

são utilizadas ferramentas de cálculo distintas pelas diferentes entidades clínicas [23, 24].

Nas mais recentes *guidelines*, que utiliza a *ACC/AHA Pooled Cohort Equations* no cálculo do risco cardiovascular, está preconizada a prescrição destes fármacos hipolipemiantes a indivíduos com baixo risco (7,5% de risco de um evento cardiovascular num intervalo de 10 anos). Previamente a esta atualização, as estatinas eram recomendadas em indivíduos com risco cardiovascular superior a 20%[25].

Recentemente, foi realizado um estudo comparando o número de adultos norte-americanos para os quais se recomenda a terapêutica com estatinas, segundo as orientações do *Third Adult Treatment Panel (ATP-III)*, do *National Cholesterol Education Program* implementadas desde 2002, confrontando com as *guidelines* do *ACC-AHA* que foram publicadas em 2013. Neste estudo verificou-se um crescimento de 43,2 milhões de indivíduos elegíveis para a terapêutica com estatinas para 56 milhões de indivíduos, sendo que a maior parte desse aumento, 10,4 milhões para 12,8 milhões, ocorre em indivíduos sem doença cardiovascular. Segundo os autores, seguindo as mais recentes *guidelines*, na população com idades compreendidas entre os 60 e os 75 anos, os indivíduos elegíveis para terapêutica ultrapassariam o dobro dos indivíduos prevista nas *guidelines* de ATP-III. Pelas linhas de orientação do *ACC-AHA*, os indivíduos diabéticos eleitos para a terapêutica com estatinas passariam de 4,5 milhões para 6,7 milhões, já que nestas o LDL de referência diminuiu, de 100 mg/dl para 70 mg/dl. [26].

As duas *guidelines* confrontadas diferem na seleção dos indivíduos para o tratamento com estatinas. Enquanto a ATP-III baseia-se nos níveis de LDL-C, a ACC-AHA seleciona os indivíduos com base no cálculo do risco cardiovascular a 10 anos. Dado o aumento do número de indivíduos no qual está recomendado o tratamento com estatinas e tendo em consideração os efeitos adversos decorrentes da toma desta terapêutica, há necessidade de discutir com o doente os benefícios da mesma tendo em consideração as suas comorbilidades, o que também está preconizado que mais recentes *guidelines*, com vista a evitar o sobretratamento [25, 27].

A eficácia das estatinas como fármacos hipolipemiantes é alvo de vasto número de trabalhos científicos. Uma meta-análise, envolvendo 18 ensaios clínicos randomizados do tipo caso-controlo com 14303 pacientes, evidenciou o benefício do uso dos inibidores da HMG-CoA redutase como forma de prevenção secundária. Neste estudo, decorridos 14 dias de um SCA, os doentes iniciaram terapêutica com estatinas. Os resultados evidenciaram uma redução do risco de morte, de enfarte do miocárdio e AVC. Mas as diferenças não foram estaticamente significativas quando comparado com

o grupo controle, com exceção da angina instável [28].

Os reconhecidos efeitos adversos e a resistência a estes fármacos potenciaram o estudo de novos alvos terapêuticos no tratamento da aterosclerose e subsequente diminuição dos eventos cardíacos adversos[29]. Nos últimos anos foram delineadas novas linhas de pensamento na patogênese do SCA, com o estudo mais aprofundado do processo de aterogênese. Os investigadores salientam a importância de perceber o contributo dos mecanismos imuno-mediados na inflamação verificada na doença cardíaca isquémica. Para além disso, destacam que os mecanismos inflamatórios associados a aterosclerose e as suas complicações podem ser moduladas por mecanismos anti-inflamatórios [30, 31].

Inúmeros componentes de imunidade inata, celular e humoral estão envolvidos no início do processo de aterogênese, assim como na sua progressão e futuras complicações [32]. No processo de aterogênese, monócitos pró-inflamatórios e células T circulantes aderem às células endoteliais através de moléculas de adesão, permitindo a passagem dos mesmos para o interior da parede arterial vascular mediado por quimiotaxia que é regulada por citocinas. Já ao nível da íntima a diferenciação dos monócitos em macrófagos perpetua e amplifica o processo inflamatório local. Após a fagocitose de partículas LDL oxidadas, ocorre um processo de precipitação do colesterol intracelular que conduz à ativação de proteínas da família da NLRP3 que, por seu turno, permitirá a formação do inflamassoma. A sua constituição induz a morte celular e permite a ativação de interleucina-1 β (IL-1 β). Esta interleucina é preponderante na expressão de moléculas de adesão dos leucócitos, bem como ativação de metaloproteinases (MMP), interleucina-6 e prostaglandina-E2[33].

Com a evolução do recrutamento de células pró-inflamatórias, citocinas e o acúmulo de lípidos verifica-se a formação de um centro necrótico na placa de aterosclerose após ocorrerem fenómenos de apoptose e necrose. Este centro necrótico tem a particularidade de ser envolvido por um ambiente hipóxico que constitui um importante *trigger* à neovascularização [34]. Em adição, na fase mais tardia do processo a ação de citocinas pró-inflamatórias e de MMP conduz à rutura da cápsula fibrótica da placa aterosclerótica com consequente ativação da cascata da coagulação e formação de trombo oclusivo ou suboclusivo [32, 35].

Infelizmente, a ciência evidencia que apesar da terapêutica com estatinas reduzir substancialmente a ocorrência de eventos CV, muitos dos indivíduos tratados serão alvo da recorrência desses eventos apesar de medicados com inibidores da HMG-CoA

reduzase. Assim, o desenvolvimento de novos fármacos com alvo para as vias inflamatórias anteriormente descritas parece promissor e carece de mais estudos [30-32].

Ensaio clínico apoiam o doseamento de biomarcadores do estado inflamatório como preditores do risco inicial e a recorrência de eventos cardiovasculares, como o enfarte agudo do miocárdio e o AVC[36].

Nesta temática do reconhecimento do estado inflamatório no desenvolvimento de patologia isquémica, foi realizado um ensaio clínico: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT-TIMI-22). Neste ensaio clínico, após o diagnóstico de SCA, um grupo de doentes foi medicado com atorvastatina 80mg e os restantes com pravastatina 40mg. Ambos foram seguidos por um período médio de 2 anos. Os resultados evidenciaram que no grupo com uma prescrição de estatina numa dose mais elevada a redução do risco de morte, enfarte miocárdio e angina instável foi 16% superior ao grupo prescrito com uma dosagem inferior. Neste último grupo, também se verificou uma redução mais modesta dos níveis de LDL-C e de proteína-C reativa (PCR), denotando um dos efeitos pleiotrópicos das estatinas, na redução da inflamação[16, 37, 38].

Um outro subestudo do célebre, *Cholesterol and Recurrent Events (CARE)*, evidenciou o uso de pravastatina na redução dos níveis de PCR, independente dos níveis de LDL-C, com uma significativa redução dos eventos CV. Este fármaco foi usado como prevenção secundária durante os 5 anos de seguimento de indivíduos com história de enfarte agudo do miocárdio. No grupo placebo, verificou-se um aumento dos níveis de PCR nos 5 anos subsequentes ao evento cardiovascular. Já no grupo medicado com uma estatina, verificou-se uma redução dos níveis séricos dos biomarcadores inflamatórios, que não se correlacionava com a magnitude das alterações de LDL-C. Desta forma, os investigadores reforçam os potenciais efeitos deste grupo farmacológico para além do efeito hipolipemiante [39].

Na temática do uso dos inibidores da HMG-CoA redutase, a sua prescrição como forma de prevenção secundária e principalmente primária não é aceite por todos os investigadores e clínicos. Recentemente, surgiram trabalhos científicos que criticam os ensaios clínicos que impulsionaram o aumento da prescrição deste fármaco e ficaram célebres como: *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial (JUPITER)*, *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TEXCAPS)*, *PROVE-IT-TIMI-22* e *Treating to New Targets (TNT)* [40].

JUPITER é dos estudos mais reconhecidos na abordagem das estatinas. Neste estudo multicêntrico, randomizado e duplamente cego, com um grupo placebo e um grupo controle, os indivíduos seguidos tinham valores normais de LDL-C (LDL-C <130mg/dl), mas níveis aumentados de PCR (PCR >2mg/l). Os resultados do uso de rosuvastatina mostrou uma redução de cerca de 50% de LDL-C e de 27% nos níveis de PCR. Verificou-se ainda uma redução em 44% de eventos cardiovasculares adversos, como o enfarte agudo do miocárdio, AVC, hospitalização por angina instável, revascularização arterial ou morte de etiologia cardiovascular. Para além disso, não se registaram diferenças estatisticamente significativas, entre no grupo tratado e no grupo controle, no que concerne a efeitos secundários, à exceção de um aumento do risco relativo, em 25% de diabetes *mellitus* no grupo tratado com rosuvastatina. Embora este estudo tenha demonstrado a eficácia da terapêutica na redução dos níveis de reagentes de fase aguda, é uma incógnita se a redução da PCR isoladamente, pode, por sua vez, reduzir os índices de eventos vasculares [41].

No que concerne à prevenção secundária, é quase unânime a eficácia das estatinas na diminuição do risco de todas as causas de morte nos indivíduos com história pregressa de doença coronária. Mas será essa redução da morbimortalidade visível aquando do uso das estatinas como método de prevenção primária? Uma meta-análise envolvendo 11 ensaios clínicos com 65,229 participantes considerados com elevado risco cardiovascular, sem história previa de EAM ou AVC. Ao grupo em estudo foi-lhe prescrito uma estatina numa dose que variou entre 10 a 40 mg por dia e mantiveram o tratamento por cerca de 3,7 anos. As conclusões desta meta-análise mostraram não haver benefício para a redução de risco de todas as causas de morte neste grupo em estudo[42].

Conclusões semelhantes foram obtidas numa outra meta-análise onde foram contemplados 13 ensaios clínicos, 6 dos quais envolveram 11435 mulheres sem doença CV. Neste trabalho, verificou-se que prescrição de estatinas não teve efeito significativo na redução no risco de morte, na ocorrência de EAM, de revascularização, ou doença coronária. No entanto, nos restantes 8 ensaios clínicos em estudo e que incluíram 8282 mulheres com história de doença CV, a prescrição de estatinas teve um significativo efeito na redução dos parâmetros anteriormente mencionados. Em conclusão os investigadores apoiam o uso dos inibidores da HMG-CoA redutase como método de prevenção secundária, mas realçam a falta de evidência do seu uso como método de prevenção primária [41].

Um outro trabalho de investigação teve como objetivo estudar o efeito das estatinas na redução da progressão da placa aterosclerótica nas artérias coronárias. Para o efeito, 182 pacientes assintomáticos foram avaliados durante 1,2 anos com medição das placas por tomografia no início e no fim do estudo, durante o qual foram medicados com uma estatina isoladamente ou em combinação com niacina. No final do estudo, pacientes com LDL-C \leq 80mg/dl foram comparados com os que apresentavam níveis de LDL-C $>$ 80 mg/dl. Os resultados mostram que apesar de ter havido uma redução dos níveis de LDL-C, não houve diferenças estatisticamente significativas na progressão do desenvolvimento da placa aterosclerótica calcificada em ambos os grupos (9,3%/ano *versus* 9,1%/ano, respetivamente). Com este trabalho, os investigadores concluem que a crença de que “quanto mais baixos níveis os níveis de LDL melhor” não é suportado por alterações na progressão das placas de aterosclerose. [43].

Nesta temática da aterosclerose para além do tratamento farmacológico, a adoção de um estilo de vida mais saudável é preponderante. Um dos determinantes mais importantes do estilo de vida reconhecidos é a dieta alimentar. Assim, o tratamento da dislipidemia e a prevenção do desenvolvimento da DCV deve ser sempre acompanhada por uma dieta alimentar pobre em gorduras saturadas que conduzirá à diminuição da concentração sérica de LDL-C e, conseqüente, diminuição dos eventos cardiovasculares adversos [44, 45].

O estudo *The Oslo Diet-Heart Study* evidencia a relação das alterações na dieta alimentar com os diferentes eventos cardíacos adversos. Neste estudo 412 homens com história de EAM foram aleatoriamente colocados no grupo controlo, com manutenção da sua dieta rica em gordura saturada habitual ou no grupo experimental onde se instituiu uma dieta polinsaturada. Ambos os grupos foram seguidos por um período de 5 anos. No grupo experimental verificou-se uma redução de 14% dos níveis séricos de colesterol, bem como uma diminuição dos principais eventos adversos cardíacos: 37% menor risco de EAM e 66% de angina instável[46].

Sendo o tabagismo, o excesso de peso e a obesidade, o consumo frequente de alimentos ricos em gordura saturada e o sedentarismo reconhecidos como fatores de risco major para a ocorrência de eventos CV, os clínicos devem aconselhar os indivíduos a adotarem estilos de vida mais saudáveis no seu quotidiano, independentemente de estar ou não medicado[47].

DISCUSSÃO

As estatinas são os fármacos mais prescritos na história da medicina. São apresentados como possíveis protetores de eventos cardíacos isquémicos e das suas complicações, diminuindo a morbimortalidade associada. Nos últimos anos, a opinião da comunidade médica da veracidade destes benefícios mostrou-se dúbia, principalmente quando prescritos como método de prevenção primária [48].

Inúmeros dados científicos suportam o uso destes fármacos hipolipemiantes como forma prevenção primária para o desenvolvimento de patologia cardíaca isquémica. Mas os mais críticos defendem que os diferentes estudos, que alegadamente provam esta teoria, não são comparáveis ao ponto de tirar tais conclusões. Alegam que os benefícios destes fármacos não podem ser ditados com base na percentagem de redução dos níveis de LDL-C entre o grupo controlo e o grupo sob tratamento. Dados epidemiológicos afirmam que a diferença absoluta dos níveis de LDL-C entre os dois grupos é uma medida mais informativa. A discordância do uso dos inibidores de HMG-CoA redutase é igualmente justificada por não ser estatisticamente significativa a redução de todas as causas de morte num período superior a 5 anos quando prescritos neste contexto[42]. Por estes factos, a comunidade médica e científica não têm uma opinião unânime no que concerne às orientações da sua prescrição[49, 50].

Na prática clínica a prescrição destes fármacos deve ser ponderada, principalmente quando o objetivo é a prevenção primária. A relação custo-benefício, a efetividade das estatinas para determinado valor de LDL-C e a investigação de outros fatores contribuintes para o desenvolvimento de patologia cardíaca isquémica são fatores que o clínico deve ter em consideração[51].

No que concerne à relação custo-benefício das estatinas, os conhecidos efeitos adversos dos inibidores da HMG CoA redutase não são negligenciáveis. As estatinas ocasionam efeitos a curto prazo de que são exemplos o rash, cefaleias, dores abdominais, náuseas, dispepsia, flatulência, obstipação, perturbações de memória e disfunção sexual[52].

No que concerne aos efeitos a longo prazo, apesar raros podem ser graves. O efeito mais frequentemente reportado afeta o sistema músculo-esquelético e é dose-dependente da estatina em causa. Estas podem ir de mialgias toleráveis ou condicionar miosites e rabdomiólise marcada. Nesta última condição verifica-se um aumento nos níveis séricos da creatina cínase (CK) acima de 10 vezes o limite superior normal[53].

A longo prazo, a diabetes, a neuropatia periférica e o risco aumentado de desenvolvimento de neoplasia são outros fatores adversos a ter em consideração [54, 55].

A neuropatia periférica está documentada como um efeito lateral da toma das estatinas, no entanto outros estudos admitem a presença de fatores predisponentes no indivíduo para o seu desenvolvimento, para além da toma dos inibidores de HMG-CoA redutase. Pensa-se que a neuropatia é reflexo da perturbação da constituição da membrana neuronal, sendo o colesterol um dos seus componentes maioritários, bem como pela inibição da coenzima Q10 que as estatinas induzem[54].

No que diz respeito à *diabetes mellitus*, na tentativa de melhor caracterizar este efeito adverso foi realizado um estudo multicêntrico, observacional e retrospectivo que incluiu 136 966 pacientes, com idades iguais ou superiores a 40 anos, sem diabetes previamente diagnosticada ou tratada. Estes doentes, com história prévia de SCA, foram medicados com uma estatina. Neste estudo definiu-se como “estatina de alta potência” atorvastatina ≥ 20 mg, a rosuvastatina ≥ 10 mg ou sinvastatina ≥ 40 mg; todos os restantes tratamentos com os inibidores da HMG-CoA redutase foram considerados como de baixa potência. Após os dois primeiros anos de uso regular deste fármaco, observou-se um aumento de 15% de novos casos de diabetes com estatinas de potência mais elevada em comparação com as de menor potência, sendo o aumento do risco superior nos primeiros 4 meses da sua toma. Assim os investigadores alertam para que as doses mais elevadas devem ser preferencialmente reservadas para pacientes que não respondem a tratamentos de baixa potência, dado o risco aumentado de desenvolvimento desta endocrinopatia [56].

No que concerne aos efeitos adversos a nível oncológico há uma enorme dicotomia. Se por um lado existem estudos a referenciar o risco aumentado de desenvolvimento de neoplasia, existem outros a reforçar a prescrição de inibidores da HMG-CoA redutase pelo seu efeito anti carcinogénico. De fato as estatinas inibem a síntese das selenoproteínas e interferem com a função imunológica nas células *natural killer* justificando um possível risco acrescido de neoplasia. No entanto, estes fármacos são igualmente reconhecidos pelo seu efeito anti-angiogénico, anti-proliferativo e anti-inflamatório, justificando um possível efeito anti-carcinogénico[57].

Ainda nesta temática, uma meta-análise teve como objetivo avaliar a relação da pravastatina e o risco aumentado de neoplasia, e ainda se esse risco era idade-dependente. Dos 22 estudos em análise, os investigadores concluíram que a relação entre o uso deste fármaco e o risco aumentado de neoplasia não foi estatisticamente

significativa. Porém, analisando os resultados pela idade dos participantes, verificou-se que a pravastatina teria um efeito pró-cancerígeno ($p=0,006$). Assim, os autores realçam a importância da realização de mais estudos que verifiquem esta possível associação[58].

Em oposição, as estatinas atuam por inibição da via do mevalonato, com consequente inibição da prenilação proteica. Ora a inibição desta via é fundamental já que a mutação da enzima p53, presente num grande número de neoplasias, parece estimular esta via metabólica. Assim os inibidores da HMG-CoA redutase poderão constituir um alvo terapêutico em concomitância ao tratamento quimioterápico convencional[59]. A nível da neoplasia mamária, as estatinas evidenciam um efeito inibitório nas proteínas da família Rho, responsáveis pela invasão metastática, e da família Ras com consequente diminuição da probabilidade de mutação e diferenciação das células cancerígenas [60].

Nesta dicotomia custo-benefício, é pertinente ter em consideração o *Number Needed to Treat* (NNT). Este indicador representa o número de indivíduos a tratar para a prevenção de um evento. A Cochrane divulgou que por cada 1000 indivíduos medicados com estatinas como forma de prevenção primária por um período de 5 anos, 18 irão evitar a ocorrência de um evento cardiovascular (NNT=55) [61].

Nesta relação custo-benefício do uso dos inibidores da HMG CoA redutase é importante salientar as consequências metabólicas do seu uso. As estatinas atuam sobre a enzima HMG CoA redutase, inibindo a síntese de colesterol e a biossíntese de coenzima Q10. A coenzima Q10, por sua vez tem um importante papel na prevenção da peroxidação lipídica, associada ao processo de aterogénese [62]. Para além da sua ação antioxidante, a coenzima Q10 melhora a produção de energia pelo músculo cardíaco e tem propriedades de estabilização da membrana[63]. Dado esta problemática, muitos estudos têm sido desenvolvidos sobre a necessidade de suplementação desta coenzima aos indivíduos medicados com estatinas[64]. Outros dados demonstram que apesar da diminuição dos níveis séricos de coenzima Q10, os níveis intra-musculares desta enzima pré e pós início do tratamento com as estatinas são inconsistentes ou sem significado estatístico. Assim coloca-se a dúvida da prescrição da suplementação, principalmente se a justificação for a melhoria dos sintomas musculares[65].

Ainda no tema das alterações metabólicas induzidas pelas estatinas, para além da depleção da coenzima Q10, a síntese de vitamina K2 é igualmente afetada. A

vitamina K2 é um cofator que assegura a carboxilação de ácido glutâmico levando à formação de gama carboxiglutâmico. Esta matriz proteica protege os vasos sanguíneos da calcificação, já que detém a capacidade de ligação ao cálcio. Assim o uso de inibidores da HMG CoA redutase inibe a formação de vitamina K2 e acelera a calcificação das artérias coronárias, que é um importante marcador da aterosclerose[66].

A estimulação da aterosclerose, o efeito oposto para o qual as estatinas foram comercializadas, é também dado pela inibição da síntese das selenoproteínas. Blankenberg et al., destaca a inibição da síntese da glutathione peroxidase, uma selenoproteína, que contribuirá para um aumento do stress oxidativo. Este, por sua vez, relaciona-se com a aterogénese, carcinogénese e envelhecimento [67]. Dado este paradoxo do efeito pró-aterosclerótico, consequente dos efeitos laterais do uso de HMG CoA redutase, são necessários mais estudos clínicos que o confirmem.

E quanto à efetividade das estatinas: haverá um valor de LDL-C mínimo a partir da qual é negligenciável a efetividade das estatinas?

No estudo JUPITER, 73% dos indivíduos tratados com rosuvastatina atingiram níveis de colesterol abaixo dos 70mg/dl e uma redução de 55% nos principais eventos CV. Já nos indivíduos que não atingiram tal patamar, a redução dos principais eventos CV foi de 9%. Neste estudo, 4,154 participantes atingiram níveis de LDL-C abaixo dos 50 mg/dl, com consequente diminuição do risco de eventos CV de 65% e redução da mortalidade associada em 46%. Mas estes não experienciavam um risco de eventos CV adversos significativamente distinto dos que tinham níveis de LDL-C acima de 50 mg/dl. Assim, a existir um limite a partir do qual as estatinas não são efetivas, este será um valor de LDL-C abaixo de 50mg/dl [68, 69].

Abordada a relação do custo-benefício das estatinas e a sua efetividade para valores mais baixos de LDL-C, a veracidade da teoria do colesterol como sendo o principal fator da génese da doença cardíaca isquémica é também contestável por muitos investigadores. Dessa forma, outras hipóteses têm sido estudadas.

Com o conhecimento dos efeitos pleiotrópicos das estatinas nomeadamente na diminuição dos marcadores inflamatórios, a comunidade científica depara-se com um novo paradigma: Será que a redução da inflamação, objetivada pelos níveis de PCR, tão efetiva na diminuição de eventos CV adversos independentemente dos níveis de LDL-C?[70] Tal paradigma é hoje alvo de dois reconhecidos estudos, que ainda estão em curso: *The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial* e *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*. No primeiro os investigadores alocaram

7000 doentes com doença coronária e com elevação persistente de PCR no grupo placebo ou no grupo tratado com baixa dose de metotrexato (10mg/semana). Esta investigação tem por objetivo verificar se uma baixa dose de metotrexato reduz a ocorrência de SCA, AVC ou morte nos indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 ou com síndrome metabólico e com história patologia cardíaca isquémica. Até à data ainda não foram divulgados os resultados[71]. No segundo estudo, foi usado canaquinumabe, um anticorpo monoclonal da IL-1 β . No grupo de indivíduos tratados com o anticorpo monoclonal verificou-se uma diminuição dos níveis de PCR e não foi obtido qualquer redução nos níveis de LDL-C. Após os 3,7 anos de seguimento, o uso do anticorpo evidenciou uma diminuição da taxa de recorrência de eventos cardiovasculares adversos quando comparando com o placebo, independentemente dos níveis de LDL-C. Mas não se verificaram diferenças estatisticamente significativas em todas as causas de morte entre os dois grupos.[72].

Será que uso de metotrexato em baixa dose e de inibidores de IL-1 β possíveis armas terapêuticas? Não sabemos, mas o papel da inflamação na aterotrombose deve ser alvo de mais estudos científicos, para verificar se existe ou não a perspectiva de existirem novos alvos terapêuticos[73].

Mas haverá outro fator, para além da dos elevados níveis de colesterol, que acelere o processo de aterosclerose e, por conseguinte, aumente o risco de doença cardiovascular?

Recentemente surgiram trabalhos científicos a identificar a resistência à insulina como o principal fator predisponente na aterogénese [74]. A insulinoresistência (IR) contribui para várias patologias crónicas como a dislipidemia, hipertensão, hiperglicemia, formação de produtos finais glicação e propicia um ambiente inflamatório, pró trombótico e pró-oxidativo[75]. À IR estão associados elevados níveis séricos de PCR e alterações histológicas e funcionais da túnica íntima das paredes vasculares [76]. Esta evidência justifica o comprometimento da homeostasia da parede vascular, dado o dano endotelial pela glicotoxicidade e lipotoxicidade gerada pelo estado pró-inflamatório causado pela IR[76, 77].

A hiperglicemia consequente ao processo de IR, estimula as células β pancreáticas a produzir mais insulina. Elevados níveis séricos de insulina promovem a aterosclerose por estimulação da proliferação do músculo liso na parede arterial, o que predispõe à rigidez arterial, bem como ao seu estreitamento. A hiperinsulinemia também contribui para a lipólise, com consequente aumento dos níveis séricos de ácidos gordos, que posteriormente serão captados pelo fígado e contribuem para a formação de VLDL,

LDL, triglicérides,..., estando também descritas diminuições na concentração de HDL[78].

Ainda dentro desta temática, a IR contribui para a agregação plaquetária e elevados níveis séricos de fibrinogénio, ambos os fenómenos incluídos na fisiopatologia da formação de trombos que condicionam o surgimento da patologia cardíaca isquémica[79].

Para além da insulinoresistência e do estado inflamatório, o estilo de vida e o padrão alimentar parece condicionar os fenómenos ateroscleróticos. O excesso de peso e obesidade, já por muitos considerada a epidemia do século XXI, são os principais fatores para o desenvolvimento IR. O elevado consumo deste tipo de gorduras e ácidos gordos trans (particularmente os óleos vegetais hidrogenados), associado a baixos níveis de ácidos gordos ómega 3 contribui para a IR. Uma das razões apontadas é o efeito desta dieta na composição da membrana celular, já que leva a uma diminuição da sua fluidez com conseqüente diminuição da acoplamento insulina-recetor e na diminuição da sua ação [80].

CONCLUSÃO

1. Nos últimos anos temos vindo a assistir a debates na comunidade médica e científica sobre a contribuição do colesterol para a doença cardíaca isquémica e o benefício do uso das estatinas na redução dos níveis de colesterol e na morbimortalidade associada a eventos cardíacos isquémicos.
2. Se por um lado existe defensores do uso de inibidores de HMG CoA redutase como forma de prevenção primária e secundária, outros clínicos restringem a prescrição ao seu uso como forma de prevenção secundária.
3. As justificações dos mais críticos que foram abordadas são diversas. Por um lado, acreditam haver outras teorias complementares que justificam a relação entre a aterosclerose e o SCA, nomeadamente o processo inflamatório. Os defensores desta última teoria realçam que a inflamação condicionará a oxidação das lipoproteínas e poderá até ter efeito na rutura da cápsula fibrótica da placa aterosclerótica. Mais estudos deverão ser realizados para avaliar a pertinência de novos alvos terapêuticos na abordagem da aterosclerose e da patologia cardíaca isquémica.
4. Outro argumento apontado pelos mais céticos ao uso das estatinas como método preventivo primário prende-se com a relação custo-benefício. São muitos os efeitos adversos que frequentemente levam à descontinuação da terapêutica. Para além dos sintomas musculares, as estatinas levam a determinadas repercussões metabólicas, nomeadamente na diminuição dos níveis de coenzima Q10, das selénio-proteínas e de vitamina K2. Tais interferências no metabolismo não são negligenciáveis e devem ter sido em conta.
5. Por seu turno, a insulinoresistência parece também ter o seu contributo no processo de aterogénese. Em parte, devido ao seu contributo para um ambiente inflamatório, pró trombótico e pró-oxidativo, que comprometem a homeostasia da parede vascular.

Concluo que nesta temática da patologia cardíaca isquémica, os inúmeros estudos até à data publicados não são unânimes em apontar o colesterol como o principal fator de risco. O SCA é uma patologia com etiologia multifatorial e tratar farmacologicamente o paciente para um único fator etiológico não parece trazer um impacto significativo na redução da morbimortalidade. É necessário um completo e combinado tratamento dirigido não só à dislipidemia como também à insulina-resistência e ao estado

inflamatório. Esse mesmo tratamento deverá passar por alterações do padrão alimentar e outras medidas não farmacológicas, para além do uso das estatinas e outros farmacoterápicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Cérebro-Cardiovasculares, P.N.p.a.D., *PROGRAMA NACIONAL PARA AS DOENÇAS CÉREBRO-CARDIOVASCULARES*. 2017, Direção-Geral da Saúde: Lisboa.
2. Wilkins E, W.L., Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*, European Heart Network, Brussel.
3. Jarcho, J.A. and J.F.J. Keaney, *Proof That Lower Is Better — LDL Cholesterol and IMPROVE-IT*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(25): p. 2448-2450.
4. Nichols M, T.N., Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M, *European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition*. 2012.
5. Desai, C.S., S.S. Martin, and R.S. Blumenthal, *Non-cardiovascular effects associated with statins*. BMJ : British Medical Journal, 2014. **349**.
6. Temple, N., *Fat, Sugar, Whole Grains and Heart Disease: 50 Years of Confusion*. Nutrients, 2018. **10**(1): p. 39.
7. Kasper, D., et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. 2015: New York : McGraw-Hill Education.
8. Miller, M., *Dyslipidemia and cardiovascular risk: the importance of early prevention*. Qjm, 2009. **102**(9): p. 657-67.
9. Pinal-Fernandez, I., M. Casal-Dominguez, and A.L. Mammen, *Statins: pros and cons*. Med Clin (Barc), 2017.
10. Stone, N.J., et al., *2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults*. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2013.
11. Oesterle, A., U. Laufs, and J.K. Liao, *Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System*. Circ Res, 2017. **120**(1): p. 229-243.
12. Bedi, O., et al., *Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2016. **389**(7): p. 695-712.
13. Diamond, D.M. and U. Ravnskov, *How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015. **8**(2): p. 201-10.
14. Rabaeus, M., P.V. Nguyen, and M.d. Lorgénil, *Recent flaws in Evidence Based Medicine: statin effects in primary prevention and consequences of suspending the treatment*. 2017, 2017. **3**(1): p. 10.
15. Ahmed, S.M., M.E. Clasen, and J.E. Donnelly, *Management of dyslipidemia in adults*. Am Fam Physician, 1998. **57**(9): p. 2192-2204, 2207-8.
16. Rosenson, R.S., H.B. Brewer, and D.J. Rader, *Lipoproteins as biomarkers and therapeutic targets in the setting of acute coronary syndrome*. Circ Res, 2014. **114**(12): p. 1880-9.
17. Wiviott, S.D., et al., *Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(8): p. 1411-6.

18. Clark, L.T., *Treating dyslipidemia with statins: the risk-benefit profile*. Am Heart J, 2003. **145**(3): p. 387-96.
19. Stancu, C. and A. Sima, *Statins: mechanism of action and effects*. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2001. **5**(4): p. 378-387.
20. Gurwitz, J.H., A.S. Go, and S.P. Fortmann, *Statins for Primary Prevention in Older Adults: Uncertainty and the Need for More Evidence*. Jama, 2016. **316**(19): p. 1971-1972.
21. K Kapur, N. and K. Musunuru, *Clinical Efficacy and Safety of Statins in Managing Cardiovascular Risk*. Vol. 4. 2008. 341-53.
22. Raghov, R., *Statins redux: A re-assessment of how statins lower plasma cholesterol*. Vol. 8. 2017. 230.
23. Cooney, M.T., et al., *Cardiovascular Risk-Estimation Systems in Primary Prevention. Do They Differ? Do They Make a Difference? Can We See the Future?*, 2010. **122**(3): p. 300-310.
24. Cooney, M.T., A.L. Dudina, and I.M. Graham, *Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(14): p. 1209-27.
25. Force, U.S.P.S.T., *Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: Us preventive services task force recommendation statement*. JAMA, 2016. **316**(19): p. 1997-2007.
26. Pencina , M.J., et al., *Application of New Cholesterol Guidelines to a Population-Based Sample*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(15): p. 1422-1431.
27. DuBroff, R. and M. de Lorgeril, *Cholesterol confusion and statin controversy*. World J Cardiol, 2015. **7**(7): p. 404-9.
28. Briel, M., et al., *Updated evidence on early statin therapy for acute coronary syndromes: meta-analysis of 18 randomized trials involving over 14,000 patients*. Int J Cardiol, 2012. **158**(1): p. 93-100.
29. Narasimhan, S.D., *Beyond Statins: New Therapeutic Frontiers for Cardiovascular Disease*. Cell, 2017. **169**(6): p. 971-973.
30. Biasucci, L.M., et al., *Where Does Inflammation Fit?* Curr Cardiol Rep, 2017. **19**(9): p. 84.
31. Crea, F. and P. Libby, *Acute Coronary Syndromes. The Way Forward From Mechanisms to Precision Treatment*, 2017. **136**(12): p. 1155-1166.
32. Bertrand, M.J. and J.C. Tardif, *Inflammation and beyond: new directions and emerging drugs for treating atherosclerosis*. Expert Opin Emerg Drugs, 2017. **22**(1): p. 1-26.
33. Woollard, K.J. and F. Geissmann, *Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions*. Nat Rev Cardiol, 2010. **7**(2): p. 77-86.
34. Falk, E., *Pathogenesis of atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(8 Suppl): p. C7-12.
35. Libby, P., *Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy*. N Engl J Med, 2013. **368**(21): p. 2004-13.
36. Pai, J.K., et al., *Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women*. N Engl J Med, 2004. **351**(25): p. 2599-610.
37. Rosenson, R.S. and C.C. Tangney, *Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction*. Jama, 1998. **279**(20): p. 1643-50.

38. Cannon , C.P., et al., *Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(15): p. 1495-1504.
39. Ridker, P.M., et al., *Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators*. Circulation, 1999. **100**(3): p. 230-5.
40. Abbas, A., J. Milles, and S. Ramachandran, *Rosuvastatin and Atorvastatin: Comparative Effects on Glucose Metabolism in Non-Diabetic Patients with Dyslipidaemia*. Clinical Medicine Insights. Endocrinology and Diabetes, 2012. **5**: p. 13-30.
41. Walsh, J.E. and M. Pignone, *Drug treatment of hyperlipidemia in women*. JAMA, 2004. **291**(18): p. 2243-2252.
42. Ray, K.K., et al., *Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants*. Arch Intern Med, 2010. **170**(12): p. 1024-31.
43. Hecht, H.S. and S.M. Harman, *Relation of aggressiveness of lipid-lowering treatment to changes in calcified plaque burden by electron beam tomography*. Am J Cardiol, 2003. **92**(3): p. 334-6.
44. Rosenthal, R.L., *Effectiveness of altering serum cholesterol levels without drugs*. Proceedings (Baylor University. Medical Center), 2000. **13**(4): p. 351-355.
45. Sacks, F.M., et al., *Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association*. Circulation, 2017.
46. LEREN, P., *The Oslo Diet-Heart Study. Eleven-Year Report*, 1970. **42**(5): p. 935-942.
47. Jackson, R., et al., *Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk*. Lancet, 2005. **365**(9457): p. 434-41.
48. Grammer, T.B. and W. Maerz, *Are statins really useless in "primary prevention"? Recent Cochrane meta-analysis revisited*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2011. **49**(5): p. 293-6.
49. Kizer, J.R., et al., *Relation of different measures of low-density lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy*. Am J Cardiol, 2010. **105**(9): p. 1289-96.
50. Minder, C., et al., *Making the case for selective use of statins in the primary prevention setting*. Archives of Internal Medicine, 2011. **171**(17): p. 1593-1594.
51. Rehfield, P., C. Kopes-Kerr, and M. Clearfield, *The evolution or revolution of statin therapy in primary prevention: where do we go from here?* Curr Atheroscler Rep, 2013. **15**(2): p. 298.
52. INFARMED. *Prontuário Terapêutico*. 2016 [cited 2018; <http://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>].
53. Golomb, B.A. and M.A. Evans, *Statin adverse effects : a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism*. Am J Cardiovasc Drugs, 2008. **8**(6): p. 373-418.
54. Vaughan, T.B. and D.S. Bell, *Statin neuropathy masquerading as diabetic autoimmune polyneuropathy*. Diabetes Care, 2005. **28**(8): p. 2082.
55. Thompson, P.D., *What to believe and do about statin-associated adverse effects*. JAMA, 2016. **316**(19): p. 1969-1970.

56. Dormuth, C.R., et al., *Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases*. *BMJ : British Medical Journal*, 2014. **348**.
57. Dale, K.M., et al., *Statins and cancer risk: a meta-analysis*. *Jama*, 2006. **295**(1): p. 74-80.
58. Bonovas, S. and N.M. Sitaras, *Does pravastatin promote cancer in elderly patients? A meta-analysis*. *Cmaj*, 2007. **176**(5): p. 649-54.
59. Thurnher, M., G. Gruenbacher, and O. Nussbaumer, *Regulation of mevalonate metabolism in cancer and immune cells*. *Biochim Biophys Acta*, 2013. **1831**(6): p. 1009-15.
60. Van Wyhe, R.D., O.M. Rahal, and W.A. Woodward, *Effect of statins on breast cancer recurrence and mortality: a review*. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2017. **9**: p. 559-565.
61. Taylor, F., et al., *Statins for the primary prevention of cardiovascular disease*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(1).
62. Ferrara, N., et al., *Protective role of chronic ubiquinone administration on acute cardiac oxidative stress*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995. **274**(2): p. 858-65.
63. Langsjoen, P.H. and A.M. Langsjoen, *Overview of the use of CoQ10 in cardiovascular disease*. *Biofactors*, 1999. **9**(2-4): p. 273-84.
64. Peres, H., et al., *The Role of Coenzyme Q10 Supplementation with Statin Drug Use and Chronic Diseases*. Vol. 5. 2017. 1-4.
65. Marcoff, L. and P.D. Thompson, *The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(23): p. 2231-7.
66. Okuyama, H., et al., *Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms*. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015. **8**(2): p. 189-99.
67. Blankenberg, S., et al., *Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(17): p. 1605-13.
68. Forrester, J.S., *Redefining normal low-density lipoprotein cholesterol: a strategy to unseat coronary disease as the nation's leading killer*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **56**(8): p. 630-6.
69. Hsia, J., et al., *Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **57**(16): p. 1666-75.
70. Genest, J., *C-reactive protein: risk factor, biomarker and/or therapeutic target?* *Can J Cardiol*, 2010. **26 Suppl A**: p. 41a-44a.
71. Everett, B.M., et al., *Rationale and Design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT): A Test of the Inflammatory Hypothesis of Atherothrombosis*. *American heart journal*, 2013. **166**(2): p. 199-207.e15.
72. Ridker, P.M., et al., *Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **377**(12): p. 1119-1131.
73. Ridker, P.M., *Closing the Loop on Inflammation and Atherothrombosis: Why Perform the Cirt and Cantos Trials?* *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 2013. **124**: p. 174-190.

74. Stohr, R. and M. Federici, *Insulin resistance and atherosclerosis: convergence between metabolic pathways and inflammatory nodes*. *Biochem J*, 2013. **454**(1): p. 1-11.
75. Toth, P.P., *Insulin resistance, small LDL particles, and risk for atherosclerotic disease*. *Curr Vasc Pharmacol*, 2014. **12**(4): p. 653-7.
76. Janus, A., et al., *Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic Disorders*. *Mediators of Inflammation*, 2016. **2016**: p. 10.
77. Choi, S.H. and H.N. Ginsberg, *Increased Very Low Density Lipoprotein Secretion, Hepatic Steatosis, and Insulin Resistance*. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 2011. **22**(9): p. 353-363.
78. Shulman, G.I., *Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(12): p. 1131-41.
79. Kohler, H.P., *Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis*. *Swiss Med Wkly*, 2002. **132**(19-20): p. 241-52.
80. Hung, T., et al., *Fat versus carbohydrate in insulin resistance, obesity, diabetes and cardiovascular disease*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2003. **6**(2): p. 165-76.

ANEXO

Esta revisão bibliográfica foi publicada no “*Journal of Medical and Health Sciences*” a 23/4/2018. A cópia da primeira página do artigo segue em anexo.

Research & Reviews: Journal of Medical and Health Sciences

e-ISSN: 2319-9865

p-ISSN: 2322-0104

www.rroj.com

The Cholesterol and Statins Relationship with the Acute Coronary Syndrome: A Review

Humberto S Machado^{1-3*} and Mariana Silva Barros¹

¹Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal

²Department of Anaesthesiology, Centro Hospitalar do Porto, Portugal

³Center for Clinical Research in Anaesthesiology, Centro Hospitalar do Porto, Portugal

*For Correspondence: Humberto S Machado, Department of Anaesthesiology, Centro Hospitalar do Porto, Portugal, Tel: +351935848475; E-mail: hjs.machado@gmail.com

Received date: 03/04/2018; Accepted date: 16/04/2018; Published date: 23/04/2018

Copyright: © 2018 Humberto S Machado, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Review Article

ABSTRACT

Introduction: Atherosclerosis is one of the major risk factors for the development of coronary artery disease (CAD) and thus acute coronary syndrome (ACS). The contribution of lipid profile to these conditions justified the existence of 200 million people in the world medicated with statins. However, scientific research shows that although statins are effective in lowering cholesterol levels, the relation between this lowering with morbidity and mortality reduction associated with cardiovascular disease (CVD) has been questioned. This review's objective to find what has been published in order to try and answer two questions:

1. Is cholesterol the main risk factor for the development of ACS?
2. Will statins be a treatment with a significant impact in reducing the morbidity and mortality of ACS?

Methods: A bibliographic search was conducted in the PubMed and Google Scholars databases of relevant scientific articles between 2014 and 2018 in the English language.

Results: The efficacy of statins as lipid-lowering drugs is undeniable, but their impact on the morbidity and mortality of ACS is dubious. Criticism emerges from investigations as JUPITER, AFCAPS/TEXCAPS, PROVE-IT-TIMI-22 and TNT studies, some of them sponsored by the pharmaceutical industry. New theories on the pathogenesis of ACS have been delineated as the contribution of inflammatory mechanisms in the process of atherogenesis.

Discussion: Cost-effectiveness, statin effectiveness, and other investigations of ACS contributors should be considered, such as inflammation and insulin resistance theory.

Statins also have an anti-inflammatory effect (pleiotropic effect) and therefore studies are being conducted to determine whether the reduction of inflammation will be as effective in reducing adverse CV events regardless of statins-proven hypolipidaemia. Furthermore, insulin resistance may play a major role in this atherogenic inflammatory process.

Conclusion: A complete and combined treatment is required not only for dyslipidemia but also for insulin resistance, never forgetting the changes in the dietary pattern.

Keywords: Cholesterol, Statins, Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, Acute coronary syndrome, Atherogenesis, Cardiovascular disease, Primary prevention, Secondary prevention, Dyslipidemia, Inflammation, Cardiovascular risk factors, Insulin resistance