

# Associação de medicamentos: estatinas e fibratos

## Combination of drugs: statins and fibrates

Hermes Toros Xavier

Divisão de Moléstias Cardiovasculares - Faculdade de Ciências Médicas de Santos - UNILUS

Monoterapia para o tratamento das dislipidemias é frequentemente insuficiente para o alcance das metas recomendadas pelas diretrizes. Entretanto, nos últimos anos, o uso de terapia combinada tem se apresentado como uma nova opção em muitos casos. Uma revisão de 36 estudos envolvendo a combinação de estatinas com fibratos apresentou 29 casos de rabdomiólise e uma prevalência geral de miopatia de 0,12%. A combinação de estatinas com o genfibrozil parece causar mais rabdomiólise que com os fibratos de nova geração (especialmente quando comparado com fenofibrato ou bezafibrato). Idade avançada, diabetes, mulheres, medicações concomitantes, disfunção renal, consumo excessivo de álcool, exercícios, traumatismos e cirurgias estão também associados com maior risco de efeitos adversos.

*Monotherapy for the treatment of dyslipidemias is commonly insufficient to achieve all lipid targets recommended by current guidelines. Therefore, the use of combined treatment has emerged as a new option in many cases in the last few years. A review of 36 studies in which the combination of statins with fibrates was used revealed 29 cases of rhabdomyolysis with a prevalence of 0,12% in the risk of myopathy. Combination of a statin with genfibrozil appeared to cause more rhabdomyolysis than with newest fibrates (especially when compared with fenofibrate or bezafibrate). Advanced age, diabetes, females, concomitant medications, renal insufficiency, excess in alcohol intake, exercises, trauma and surgery were all associated with higher rates of adverse effects.*

### PALAVRAS-CHAVE

Estatinas, fibratos, rabdomiólise

### KEY WORDS

Statins, fibrates, rhabdomyolysis

### INTRODUÇÃO

Existem situações clínicas onde o tratamento hipolipemiante com estatinas em monoterapia é insuficiente ou inadequado para o alcance das metas. Assim, em certos casos há a necessidade de se associar medicamentos para a otimização dos níveis lipídicos e a conseqüente redução do risco cardiovascular destes indivíduos.

Uma das associações mais freqüentemente utilizadas na terapia hipolipemiante é a combinação das estatinas com os fibratos, a qual estaria indicada nos casos onde ocorre intolerância a doses mais elevadas das estatinas e nas situações de hipertrigliceridemia importante, como descreveremos a seguir.

### INTOLERÂNCIA AS ESTATINAS

Mialgia e miosite são as causas mais comuns de interrupção da terapia com estatinas. Tipicamente envolvem grandes grupos musculares corporais como das pernas, ombros e porção superior dos braços, podendo ocasionar desconforto intenso e até perda da habilidade e força motora.

A dosagem de CPK nem sempre constitui um parâmetro confiável, pois pode apresentar-se em níveis normais na vigência de intensa sintomatologia como, também, pode apresentar-se em níveis elevados nos pacientes em uso de estatinas que sejam inteiramente assintomáticos.

Embora estudos clínicos com estatinas demonstrem uma clara relação dose-sintomas, mialgias podem ocorrer em qualquer dose de tratamento.

A miosite, por sua vez, deve ser caracterizada pela presença de mialgia típica e pelo aumento da CPK em 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN) do método de dosagem laboratorial.

Assim, como abordar um paciente com mialgia em uso contínuo de estatina?

Inicialmente, confirmar se a dor é miopática ou se é uma artralgia ou outro problema ortopédico. Em segundo lugar, sempre realizar a dosagem de CPK na presença de sintomas para afastar a rabdomiólise, mas a CPK em níveis normais não eliminará a estatina como causadora da mialgia. Se os sintomas são compatíveis com o uso de estatinas, devemos suspender o tratamento e aguardar a resolução dos sintomas, que na maioria dos pacientes ocorre rapidamente, de dias a poucas semanas. Alguns raros pacientes cursam com um quadro de miopatia subclínica e podem ser mantidos sobre terapia hipolipemiante se a elevação de CPK for discreta a moderada (<7 x LSN).

Uma vez que os sintomas se resolvam, devemos considerar como potenciais opções de tratamento, caso as metas de LDL possam ser alcançadas sem estatinas, a niacina, as resinas e a ezetimiba, que podem reduzir

LDL de 15% a 20%, a combinação destes agentes também pode ser possível. Porém, quando há uma necessidade de reduções maiores de LDL como nos pacientes de alto risco, podemos escolher uma estatina alternativa, uma vez que a experiência clínica diária nos mostra que alguns pacientes podem tolerar seletivamente uma ou outra droga da classe.

## PACIENTES COM HIPERTRIGLICERIDEMIA

Pacientes com triglicérides elevados freqüentemente apresentam um quadro complexo de alterações metabólicas que devem ser consideradas quando visamos o controle lipídico. São os mais comuns: intolerância à glicose/resistência à insulina, obesidade, consumo de álcool de moderado a intenso, excesso de consumo de carboidratos e uso de medicações como corticóides, estrogênios, inibidores da protease e betabloqueadores, entre outros.

As anormalidades metabólicas devem ser identificadas e tratadas primariamente, caso contrário, se a terapia hipolipemiante for iniciada de imediato, serão grandes as chances de os níveis de triglicérides flutuarem ao longo do seguimento do paciente, não havendo a possibilidade de se estabelecer a efetividade da terapia hipolipemiante adotada.

Os fibratos são os medicamentos de escolha para a hipertrigliceridemia. Sendo as estatinas consideradas moderadamente efetivas, e a niacina e os óleos de peixe, também como opções terapêuticas.

Devemos ressaltar que normalmente os pacientes hipertrigliceridêmicos apresentam também níveis baixos de HDL e que a terapêutica comentada pode tratar adequada e simultaneamente essa anormalidade lipídica.

Porém, em outras situações, relacionadas ao risco cardiovascular e à necessidade de maior efetividade no controle das dislipidemias mistas, colesterol e triglicérides elevados, uma opção terapêutica é a combinação de estatina com fibrato, o que implica, diretamente, em uma maior preocupação com a segurança da terapia.

Geralmente os efeitos adversos da terapia combinada das estatinas com os fibratos se baseiam em interações farmacocinéticas. Sendo que a ocorrência de miopatia se dá em função de efeitos aditivos, uma vez que isoladamente, as duas classes terapêuticas podem

ocasionar miopatia. Nos últimos anos, vivenciamos a retirada de uma estatina do mercado mundial em função de efeitos adversos da terapia combinada com fibratos. Neste caso, a frequência de rabdomiólise fatal foi de 16 a 80 vezes maior com cerivastatina do que com as outras estatinas, sendo esse efeito muitas vezes devido à interação com a gemfibrozila.

Uma revisão de 36 estudos envolvendo a terapia combinada estatina+fibrato apresentou 29 casos de rabdomiólise e uma prevalência de miopatia de 0,12%. O risco de miopatia é maior para combinação de estatinas com a gemfibrozila do que com bezafibrato ou fenofibrato, embora todos os fibratos estejam associados com casos de elevação da CPK e miopatia.

As estatinas e os fibratos podem ser associados levando-se em conta um risco maior de miopatia e rabdomiólise. A gemfibrozila não deve ser utilizada na terapia combinada.

Devemos estar atentos que o risco de miopatia está aumentado nas seguintes situações: altas doses de estatinas, disfunção renal, disfunção tireoideana, medicações concomitantes, sexo feminino, idade acima de 70 anos, diabetes, consumo de álcool excessivo, cirurgia, traumatismo e exercícios vigorosos.

Quando optamos pela terapia combinada, adicionando um fibrato a uma estatina, otimizamos o objetivo terapêutico: melhor ↓TG e ↑HDL, maior ↓LDL, ↑ tamanho partícula LDL, ↓ fibrinogênio e ↓ Inflamação. Por outro lado e contrariamente: aumenta custo e complexidade, eleva o risco de miopatia, eleva o risco de hepatite, potencializa interações com outras drogas e existe uma escassez de dados e estudos em relação à análise crítica da terapia combinada.

Assim, como minimizar o risco de toxicidade muscular da associação estatina + fibrato ?

- Usar estatina como primeira escolha nas dislipidemias mistas com TG < 500 mg/dL.
- Na combinação com fibrato iniciar a estatina na dose inicial e só titular doses mais elevadas com cuidadosa monitoração de enzimas.
- Descombinar a terapia caso enzima hepática  $\geq 3 \times \text{LSN}$  ou CPK  $\geq 10 \times \text{LSN}$ .
- Descontinuar a terapia se sintomas musculares estão presentes e os níveis de CK estão 10 vezes > LSN.

## REFERÊNCIAS

1. Shek A, Ferril MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother.* 2001;35:908-917.
2. Evans M, Rees A. The myotoxicity of statins. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:415-420.
3. Ballantyne CM et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med.* 2003;163:553-564.
4. Bellosa S et al. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation.* 2004;109(suppl III):III-50-III-57.