

Papel do Dimorfismo Sexual na Eficácia e Segurança da Terapia com Simvastatina ou Atorvastatina em uma Coorte no Sul do Brasil

Evaluation of Sexual Dimorphism in the Efficacy and Safety of Simvastatin/Atorvastatin Therapy in a Southern Brazilian Cohort

Lisiane Smiderle¹, Luciana O. Lima², Mara Helena Hutz², César Roberto Van der Sand³, Luiz Carlos Van der Sand³, Maria Elvira Wagner Ferreira³, Renan Canibal Pires³, Silvana Almeida¹, Marilu Fiegenbaum¹

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre¹; Universidade Federal do Rio Grande do Sul²; Centro de Diagnóstico Cardiológico³, Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: A dislipidemia é o principal fator de risco para doenças cardiovasculares e as estatinas são efetivas no controle do perfil lipídico. Diferenças sexuais na farmacocinética e farmacodinâmica contribuem para a variação interindividual na eficácia e toxicidade de fármacos.

Objetivo: Avaliar a existência de dimorfismo sexual na eficácia e segurança do tratamento com simvastatina/atorvastatina.

Métodos: 495 sujeitos (331 mulheres e 164 homens) tiveram seus níveis lipídicos mensurados antes e após 6±3 meses de tratamento com simvastatina/atorvastatina para avaliação dos perfis de eficácia e segurança.

Resultados: As mulheres apresentaram maiores níveis basais de colesterol total, LDL-C e HDL-C quando comparadas aos homens ($p < 0,0001$). Após o tratamento, mulheres tiveram uma maior redução dos níveis de colesterol total e de LDL-C que homens. Após ajuste para covariáveis, foi observado que os níveis basais de colesterol total e de LDL-C são responsáveis por cerca de 30% da eficácia ($p < 0,001$), independentemente do sexo. Mialgia (com ou sem alteração de creatina fosfoquinase - CPK) ocorreu mais frequentemente em mulheres (25,9%) ($p = 0,002$), enquanto o aumento isolado de CPK e alterações de função hepática foram mais frequentemente observados em homens (17,9%) ($p = 0,017$).

Conclusões: Nossos resultados demonstram que os níveis basais de colesterol total e LDL-C são os maiores preditores da eficácia do tratamento, independente do sexo. Adicionalmente, sugerimos que existe dimorfismo sexual na segurança do tratamento com simvastatina/atorvastatina. O efeito das diferenças sexuais em receptores, proteínas transportadoras e rotas de expressão gênica devem ser avaliados e caracterizados para confirmar estas observações. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(1):33-40)

Palavras-chave: Simvastatina; Atorvastatina; Dimorfismo Sexual; Lipídeos.

Abstract

Background: Dyslipidemia is the primary risk factor for cardiovascular disease, and statins have been effective in controlling lipid levels. Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins contribute to interindividual variations in drug efficacy and toxicity.

Objective: To evaluate the presence of sexual dimorphism in the efficacy and safety of simvastatin/atorvastatin treatment.

Methods: Lipid levels of 495 patients (331 women and 164 men) were measured at baseline and after 6 ± 3 months of simvastatin/atorvastatin treatment to assess the efficacy and safety profiles of both drugs.

Results: Women had higher baseline levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) compared with men ($p < 0.0001$). After treatment, women exhibited a greater decrease in plasma TC and LDL-C levels compared with men. After adjustment for covariates, baseline levels of TC and LDL-C influenced more than 30% of the efficacy of lipid-lowering therapy ($p < 0.001$), regardless of sex. Myalgia [with or without changes in creatine phosphokinase (CPK) levels] occurred more frequently in women (25.9%; $p = 0.002$), whereas an increase in CPK and/or abnormal liver function was more frequent in men (17.9%; $p = 0.017$).

Conclusions: Our results show that baseline TC and LDL-C levels are the main predictors of simvastatin/atorvastatin therapy efficacy, regardless of sex. In addition, they suggest the presence of sexual dimorphism in the safety of simvastatin/atorvastatin. The effect of sex differences on receptors, transporter proteins, and gene expression pathways needs to be better evaluated and characterized to confirm these observations. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(1):33-40)

Keywords: Simvastatin; Atorvastatin; Sexual Dimorphism; Lipids.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Marilu Fiegenbaum •

Rua Sarmento Leite 245/403, Centro Histórico. CEP: 90050-170, Porto Alegre, RS – Brasil

Email: mariluf@ufcspa.edu.br; marilu_fiegenbaum@yahoo.com.br

Artigo recebido em 09/12/13; revisado em 02/04/14; aceito em 17/04/14.

DOI: 10.5935/abc.20140085

Introdução

A dislipidemia é o principal fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV)¹. As estatinas são uma classe de medicamentos hipolipemiantes que inibem a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima chave na síntese intracelular de colesterol. As estatinas promovem ainda aumento no número de receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) em hepatócitos, aumento na remoção de partículas de LDL-C do sangue e redução dos níveis de colesterol total e LDL-C².

Além de seus efeitos cardioprotetores, as estatinas também apresentam efeitos pleiotrópicos, incluindo propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes³. Embora as estatinas sejam bem toleradas no organismo e sejam seguras, alguns indivíduos desenvolvem reações adversas a medicamentos (RAM) ou os medicamentos não tem a eficácia farmacológica desejada⁴. O uso de outros fármacos juntamente com as estatinas pode aumentar o risco de RAM devido à ocorrência de interações medicamentosas⁵.

A resposta aos medicamentos pode variar em decorrência do dimorfismo sexual⁶. Variações na farmacocinética e farmacodinâmica entre os sexos contribuem para diferenças interindividuais na eficácia e toxicidade das drogas⁷. Fatores hormonais endógenos diferem entre homens e mulheres, e os efeitos e quantidade dos hormônios mudam com a idade^{6,8}. A incidência de DCV é menor em mulheres durante o período reprodutivo do que em homens da mesma idade⁹. O hormônio sexual estrogênio (17 β -estradiol) pode contribuir para a diminuição da incidência de DCVs em mulheres¹⁰. No entanto, as mulheres após a menopausa são mais suscetíveis ao desenvolvimento de DCVs do que os homens⁸.

Uma meta-análise publicada recentemente mostrou que os benefícios das estatinas na prevenção primária e secundária de DCV não diferiram entre os sexos¹¹. No entanto, dos 18 estudos analisados, apenas 7 estavam relacionados à terapia com simvastatina ou atorvastatina. Além disso, este estudo não forneceu dados da eficácia e segurança de estatinas em relação aos sexos¹². Assim, destacamos a importância dos estudos que forneçam dados de eficácia e segurança de terapias hipolipemiantes, e que estudem o papel do dimorfismo sexual e de interações medicamentosas.

O objetivo do presente estudo foi determinar o papel do dimorfismo sexual e de interações medicamentosas sobre a eficácia e segurança da terapia com simvastatina ou atorvastatina em uma coorte do sul do Brasil, de descendentes de europeus.

Métodos

Grupo de estudo

Este estudo de coorte aberto e prospectivo foi realizado com indivíduos hipercolesterolêmicos submetidos à terapia hipolipemiente com simvastatina ou atorvastatina. Os participantes do estudo eram descendentes de europeus, classificados pela cor da pele e por características morfológicas, residentes de Porto Alegre, Brasil, e coletados por conveniência. O tamanho da amostra foi estimado

pelo desvio padrão de LDL-C e pela diferença esperada entre homens e mulheres, considerando-se os seguintes valores: poder de 80%, nível de significância de 5%, diferença entre homens e mulheres de 5 pontos percentuais e um desvio padrão de 18 mg/dL. Considerando esses parâmetros, o tamanho da amostra estimado inicialmente foi de 205 homens e 205 mulheres. A triagem inicial incluiu 658 indivíduos. Após a aplicação dos critérios de exclusão (idade inferior a 20 anos, concentração de triglicérides ≥ 400 mg/dL, níveis alterados de hormônio estimulante da tireoide, comprometimento de funções hepáticas ou renais, doença instável ou descontrolada que pudesse exercer influência sobre o metabolismo lipídico, e indivíduos anteriormente submetidos a tratamentos utilizando medicamentos hipolipemiantes), 495 pacientes preencheram os critérios de inclusão para a realização do tratamento com simvastatina ou atorvastatina, e foram incluídos no estudo. O exame físico, os dados clínicos e os dados da avaliação laboratorial foram coletados pelo médico. Determinações bioquímicas foram realizadas antes do início do tratamento com estatinas, e após 6 meses de tratamento, para avaliação da eficácia terapêutica. A terapia com estatinas e a dose administrada foram determinadas pelo médico de acordo com as características clínicas de cada paciente. Os participantes receberam outros medicamentos, incluindo bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos, antitrombóticos e não mudaram os seus regimes de medicação durante o período do estudo.

Para avaliar a eficácia do efeito hipolipemiente, as concentrações lipídicas foram quantificadas no início do estudo e após 6 ± 3 meses de tratamento. Cento e sessenta e dois indivíduos que permaneceram em tratamento por pelo menos um ano (35 ± 22 meses) e não apresentaram RAM foram designados como o grupo controle. Os indivíduos que apresentaram RAM, independentemente da duração do tratamento com estatinas, foram designados como o grupo caso. RAM foi considerada pelo médico quando os participantes apresentaram um ou mais casos de mialgia, com ou sem aumento de creatina fosfoquinase (CPK) e concomitante comprometimento de funções hepáticas durante o tratamento com estatinas. Mialgia foi definida como dor muscular com níveis séricos de CPK normais ou aumentados, e alterações nos níveis séricos das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST). A avaliação da presença de RAM foi realizada a cada 3 meses, em média. Os participantes não foram incluídos no grupo RAM quando outras condições não relacionadas pudessem ter causado dor muscular, tais como mialgia induzida pelo exercício físico, artrite e mialgia viral.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Todos os indivíduos que concordaram em participar deste estudo forneceram o seu consentimento informado. Estudos anteriores haviam avaliado parte desta amostra¹³⁻¹⁷. O apoio financeiro foi fornecido pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq Brasil), e pelo programa de bolsas REUNI/UFCSA, PROAP-CAPES, PRONEX-FAPERGS/CNPq e PRONEN-FAPERGS/CNPq.

Análises bioquímicas

Os níveis séricos de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e triglicérides (TG) foram determinados a partir do sangue periférico obtido após 12 horas de jejum por métodos padrão, utilizando kits comerciais. Os níveis de LDL-C foram calculados de acordo com o método proposto por Friedewald e cols.¹⁸. A percentagem de indivíduos que apresentaram níveis lipídicos normais após o tratamento foi avaliada de acordo com as seguintes normas estabelecidas pelo *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP–ATP III)¹⁹ para a prevenção primária de doenças cardiovasculares: CT <200 mg/dL, LDL-C <100 mg/dL, HDL-C >60 mg/dL, e TG <150 mg/dL.

Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS® versão 18.0 (Chicago, IL, EUA). Os níveis de TG foram transformados em logaritmo natural para remover a assimetria dos dados, e os valores não transformados são mostrados. As análises foram realizadas utilizando a amostra total e estratificada por sexo. Nós padronizamos a variável relacionada à dose de estatina para evitar diferenças na eficácia dos agentes hipolipemiantes. Com base no método proposto por Kivistö e cols.²⁰, as doses diárias de simvastatina foram transformadas em doses equivalentes de atorvastatina numa proporção de 2:1. A percentagem média de alteração nos níveis lipídicos plasmáticos foi obtida a partir da diferença dos níveis lipídicos pré- e pós-tratamento, multiplicado por 100 e dividido pelo nível do pré-tratamento para cada parâmetro. Para analisar a associação entre o dimorfismo sexual e o efeito hipolipemiante, a percentagem média de alteração nos níveis lipídicos plasmáticos foi comparada pela soma dos quadrados do Modelo Linear Geral tipo III. Os modelos foram ajustados para idade, tabagismo, níveis lipídicos basais, DCV prévia, hipotireoidismo controlado e uso de antitrombóticos. A análise de regressão linear foi realizada para avaliar o efeito das variáveis sobre a eficácia do efeito hipolipemiante. As variáveis contínuas são apresentadas como a média \pm desvio padrão. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. O teste-t de Student foi realizado para avaliar as diferenças entre variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste de qui-quadrado [um valor de $p < 0,05$ com duas caudas de distribuição foi considerado significativo] com correção de Yates. Os valores residuais ajustados [análises realizadas célula por célula] e o poder dos testes foram avaliadas utilizando WINPEPI²¹, quando apropriado.

Resultados

Perfil clínico da coorte

Nós investigamos 495 descendentes de europeus residentes no sul do Brasil que realizaram tratamento hipolipemiante com simvastatina ou atorvastatina. Este estudo de base populacional incluiu 331 (66,9%) mulheres e 164 (33,1%) homens, dos quais 85,1% eram usuários de simvastatina e 14,9% dos participantes eram usuários de atorvastatina. O tempo médio de tratamento

não diferiu entre os sexos, e foi de $6,4 \pm 3,4$ e $6,1 \pm 2,9$ meses ($p = 0,357$) para mulheres e homens, respectivamente. A dose padrão de estatinas não diferiu entre as mulheres ($10,3 \pm 4,7$ mg) e os homens ($10,2 \pm 4,3$ mg) ($p = 0,840$). A idade dos participantes variou entre 25 e 82 anos (61 ± 11 anos). A idade média dos participantes do sexo feminino ($62,3 \pm 10,7$ anos) foi superior à idade dos indivíduos do sexo masculino ($59,9 \pm 11,1$ anos) ($p = 0,021$). Observou-se um maior número de fumantes entre os homens ($p = 0,008$), enquanto o hipotireoidismo foi mais comum em mulheres ($p < 0,0001$). As características clínicas e demográficas da amostra estão descritas na Tabela 1. No presente estudo, as mulheres apresentaram níveis médios basais de CT, LDL-C e HDL-C maiores que os níveis obtidos em homens ($p < 0,0001$) (Tabela 2).

Eficácia e segurança da terapia hipolipemiante e papel do dimorfismo sexual

Durante o tratamento, 96,5% dos indivíduos atingiram níveis normais de LDL-C e 73,8% e 72,6% deles atingiram os níveis lipídicos desejados de CT e TG, respectivamente. A análise dos níveis de HDL-C revelou que 85,5% dos homens e 51,9% das mulheres alcançaram os níveis recomendados. A percentagem de homens e mulheres que apresentou níveis normalizados de CT e LDL-C foi muito semelhante: 88,9% para CT e 86,8% para LDL-C em mulheres, e 88,5% para CT e 87,2% para LDL-C em homens. A Tabela 3 mostra a percentagem média de alteração nos níveis lipídicos em relação ao sexo. As mulheres apresentaram uma maior redução nos níveis plasmáticos de CT ($-27,32 \pm 12,51$ versus $-24,57 \pm 12,08$, $p = 0,028$) e de LDL-C ($-37,61 \pm 18,34$ versus $-33,49 \pm 7,38$, $p = 0,014$) comparado com indivíduos do sexo masculino, respectivamente, após seis meses de acompanhamento. Depois do ajuste para covariáveis, observou-se que os níveis basais de CT e LDL-C foram o principal fator preditor da eficácia da simvastatina e atorvastatina. O modelo de regressão linear indica que os níveis basais de CT influenciam em 35,8% ($p < 0,001$) e LDL-C em 36,3% ($p < 0,001$) na redução desses parâmetros em resposta à terapia hipolipemiante nesta coorte (Tabela 4).

Ao avaliar a segurança dos tratamentos com simvastatina ou atorvastatina, observou-se que 74 (14,9%) participantes relataram RAM. Mialgia (com ou sem alterações da CPK) ocorreu mais frequentemente em mulheres (25,9%) ($p = 0,002$) do que nos homens, ao passo que o aumento da CPK e/ou alteração de funções hepáticas ocorreram mais frequentemente em homens (17,9%) ($p = 0,017$) do que em mulheres (Tabela 5).

Interações medicamentosas

Os efeitos da terapia hipolipemiante também foram avaliados com co-medicações, incluindo: beta-bloqueadores, antitrombóticos, levotiroxinas, diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio, vasodilatadores, nitratos, benzodiazepínicos, bem como inibidores, substratos e indutores do citocromo P450 (CYP). Mulheres que usavam bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e antitrombóticos apresentaram uma maior frequência de RAM ($p = 0,014$, $p = 0,014$ e $p = 0,002$, respectivamente).

Tabela 1 – Características da coorte

Características	Ambos os sexos	Mulheres	Homens	p ^a
Número de indivíduos	495	331 (66,9%)	164 (33,1%)	
Idade (anos)	61,5 ± 10,9	62,3 ± 10,7	59,9 ± 11,1	0,021
Uso de estatinas (%)				0,229
Sinvastatina	85,1	86,8	81,8	
Atorvastatina	14,9	13,2	18,2	
Tempo de tratamento (meses)	6,3 ± 3,2	6,4 ± 3,4	6,1 ± 2,9	0,357
Dose padronizada (mg)	10,2 ± 4,6	10,3 ± 4,7	10,2 ± 4,3	0,840
Mulheres pós-menopausa (%)		76,0		
Use de terapia hormonal (%)		14,1		
Tabagismo (%)				0,020
Passado	12,1	8,9	18,2	
Presente	8,7	8,1	9,8	
Não fumantes	78,5	82,8	71,2	
DCV anterior (%)	32,5	28,8	40,0	0,014
Histórico familiar de DCV (%)	17,7	16,7	19,7	0,578
Glicose (mg/dL)	100,2 ± 23,9	99,8 ± 26,1	100,9 ± 19,3	0,658
Diabetes (%)	18,7	17,4	21,2	0,465
Hipertensão (%)	71,3	71,3	71,2	1,000
Hipotireoidismo controlado (%)	15,1	20,5	4,5	< 0,001
Uso de co-medicações (%)				
Bloqueadores de canal de cálcio	17,9	16,3	21,3	0,165
Diuréticos	39,5	42,0	34,7	0,126
Antitrombóticos	26,6	23,8	32,3	0,039
Substratos do CYP3A4	17,6	16,6	19,5	0,362
Indutores do CYP3A4	1,6	1,5	1,8	0,719
Inibidores do CYP3A4	21,6	20,2	24,4	0,228

Idade, tempo de tratamento, dose padronizada e níveis de glicose foram expressos como média ± desvio-padrão; ^ap indica comparações entre homens e mulheres; DCV: Doenças cardiovasculares.

Tabela 2 – Níveis lipídicos basais antes do tratamento de acordo com o sexo

	Ambos os sexos (n = 495)	Mulheres (n = 331)	Homens (n = 164)	p ^a
CT (mg/dL)	247,3 ± 39,9	254,1 ± 39,5	234,2 ± 37,5	< 0,0001
LDL-C (mg/dL)	164,4 ± 35,6	169,1 ± 34,9	154,9 ± 36,3	< 0,0001
HDL-C (mg/dL)	51,1 ± 12,8	54,0 ± 13,0	46,2 ± 11,0	< 0,0001
TG (mg/dL) ^b	157,7 ± 78,6	154,2 ± 68,3	164,8 ± 96,3	0,384

Os valores representam média ± desvio padrão; CT: colesterol total; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade; HDL-C: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicérides; ^a Comparações entre homens e mulheres usando o test t de Student; ^b Os valores de TG foram transformados em logaritmo natural para a realização de comparações.

Tabela 3 – Porcentagem média de mudança nos níveis lipídicos de acordo com o sexo

	Ambos os sexos (n = 495)	Mulheres (n = 331)	Homens (n = 164)	p ^a	p ^b
CT (%)	-26,40 ± 12,42	-27,32 ± 12,51	-24,57 ± 12,08	0,028	0,406
LDL-C (%)	-36,41 ± 17,93	-37,90 ± 17,82	-33,41 ± 17,84	0,014	0,179
HDL-C (%)	3,68 ± 21,95	2,90 ± 21,11	5,25 ± 23,55	0,291	0,713
TG (%)	-11,95 ± 32,14	-12,56 ± 31,56	-10,72 ± 33,36	0,572	0,328

Os valores representam média ± desvio padrão; CT: colesterol total; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade; HDL-C: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicérides;
^a Comparações entre homens e mulheres usando o test t de Student; ^b covariáveis incluídas no modelo: idade, tabagismo, níveis lipídicos basais, DCV anterior, hipotireoidismo controlado e uso de antitrombóticos.

Table 4 – Análise de regressão linear: fatores associados a alterações na porcentagem dos níveis de CT e LDL-C

Covariáveis	Coefficiente de regressão ± erro padrão	R ² parcial x 100	p
CT			
Constante	1,742 ± 5,594		0,756
Idade	0,009 ± 0,057	0,8	0,868
Sexo	1,073 ± 1,290	3,8	0,406
Tabagismo	0,697 ± 0,817	3,9	0,394
DCV anterior	-0,276 ± 1,318	-0,9	0,834
CT basal	-0,117 ± 0,015	-35,8	< 0,001
Hipotireoidismo controlado	1,324 ± 1,648	3,6	0,422
Uso de antitrombóticos	-1,305 ± 1,393	-4,2	0,350
LDL-C			
Constante	0,988 ± 7,164		0,890
Idade	-0,100 ± 0,083	-5,5	0,228
Sexo	2,521 ± 1,872	6,2	0,179
Tabagismo	0,833 ± 1,209	3,2	0,491
DCV anterior	-1,729 ± 1,930	-4,1	0,371
LDL-C basal	-0,192 ± 0,024	-36,3	< 0,001
Hipotireoidismo controlado	1,380 ± 2,411	2,6	0,567
Uso de antitrombóticos	-1,433 ± 2,029	-3,2	0,481

CT: colesterol total; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade; DCV: doenças cardiovasculares.

Tabela 5 – Reações adversas a medicamentos (RAM) de acordo com o sexo

	Ambos os sexos (n = 236)	Mulheres (n = 158)	Homens (n = 78)	p
Controle	162 (68,6%)	105 (66,5%)	57 ^a (73,1%)	
Mialgia (independente de alterações na CPK)	48 (20,3%)	41 (25,9%)	7 ^b (9,0%)	0,002
Aumento nos níveis de CPK e/ou alterações nas funções hepáticas	26 (11,1%)	12 (7,6%)	14 ^c (17,9%)	

^aResidual ajustado = 1,03, p = 0,302; ^bResidual ajustado = -3,05, p = 0,002; ^cResidual ajustado = 2,39, p = 0,017; CPK: Creatina fosfoquinase.

O uso concomitante de fármacos que afetam as vias metabólicas associadas ao efeito hipolipemiante, tais como indutores, substratos e inibidores do CYP3A4, foi avaliado, e não mostrou nenhuma influência sobre a segurança e eficácia do tratamento com simvastatina ou atorvastatina. Da mesma forma, a análise de outras interações medicamentosas não indicou qualquer influência sobre o efeito deste tratamento nesta coorte.

Discussão

O objetivo deste estudo foi determinar o papel do dimorfismo sexual e o envolvimento de interações medicamentosas na eficácia e segurança do tratamento com simvastatina e atorvastatina. Altos níveis de CT, LDL-C e TG e baixos níveis de HDL-C são preditores significativos de aterosclerose e DCV em todos os grupos populacionais previamente investigados²².

A análise do perfil lipídico basal revelou que as mulheres apresentam níveis médios mais elevados de CT e LDL-C do que os homens. Além disso, as mulheres foram, em média, mais velhas do que os indivíduos do sexo masculino. A maioria das mulheres estudadas encontrava-se no período de pós-menopausa e apresentaram deficiência hormonal. Esta condição pode levar ao agravamento do perfil lipídico, devido à diminuição da produção de estrógeno, o que resulta em uma diminuição nos níveis de expressão dos receptores de LDL no fígado e, subsequentemente, uma diminuição da depuração de LDL-C sérico²³.

Durante o tratamento com estatinas, há uma redução do LDL-C devido à inibição da síntese hepática de colesterol, o que leva ao aumento nos níveis de expressão de receptores de LDL e uma depuração do colesterol circulante². Estudos anteriores demonstraram que a porcentagem de homens que atingiu níveis normais de CT e LDL-C após o tratamento com estatinas é significativamente maior em comparação com as mulheres^{24,25}. No entanto, observou-se que a porcentagem de homens e mulheres que exibiu níveis normais de CT e LDL-C foi muito semelhante.

HMG-CoA redutase é expressa principalmente nos hepatócitos e a eficácia das estatinas é dependente da concentração local desta enzima no fígado. Além disso, as diferenças individuais na farmacocinética e farmacodinâmica contribuem para variações interindividuais na resposta aos fármacos⁷. A análise da eficácia do tratamento com estatinas revelou uma maior redução dos níveis plasmáticos de CT e LDL-C em mulheres do que em homens. Após o ajuste para as covariáveis, observou-se que o nível basal de CT e LDL-C constituiu uma covariável estatisticamente significativa. Apesar de outros estudos na literatura mostrarem a existência de diferenças entre homens e mulheres em resposta aos fármacos, nesta coorte, cerca de 35-40% da eficácia do tratamento com simvastatina e atorvastatina está relacionada aos níveis individuais basais de lipídios, independentemente do sexo. Indivíduos que apresentam níveis mais altos de CT e LDL-C exibem uma maior eficácia terapêutica com estatinas. As diferentes características observadas entre homens e mulheres podem ser definidas com base no dimorfismo sexual. Em humanos, o dimorfismo sexual também está associado à prevalência, gravidade e desenvolvimento de muitas doenças

comuns, tais como doenças auto-imunes²⁶, asma²⁷, e doenças cardiovasculares²⁸, talvez devido à diferenças na regulação gênica entre homens e mulheres. Estudos anteriores demonstraram que o dimorfismo sexual influencia na expressão de mRNA^{29,30}. Pilote e cols.²² indicaram a possibilidade de que a evolução das diferenças sexuais considerando diferentes perfis de risco é parcialmente atribuída aos hormônios sexuais ou seus receptores. Estudos anteriores indicaram controvérsias nos dados a respeito da resposta à estatinas entre homens e mulheres^{6,11,12,31,32}. Kostis e cols.¹¹ realizaram uma meta-análise para avaliar o efeito das estatinas na redução de eventos cardiovasculares em homens e mulheres. Este estudo avaliou 18 ensaios clínicos randomizados com estatinas, envolvendo 141.235 participantes, para analisar as diferenças específicas de cada sexo. Os autores observaram que os benefícios das estatinas foram semelhantes entre os sexos, independentemente do tipo de controle, risco basal ou resultados da prevenção primária e secundária. Mosca¹² avaliou este estudo e afirmou que Kostis e cols.¹¹ não forneceram resultados de eficácia do uso de estatinas em relação ao dimorfismo sexual e à segurança. Além disso, dos 18 estudos avaliados por Kostis e cols.¹¹, apenas 7 estavam relacionados com o uso de simvastatina ou atorvastatina. Por isso, enfatizamos a importância da realização de estudos de coorte com acompanhamento dos casos para avaliar a eficácia de tratamentos com estas estatinas.

O uso de estatinas pode estar associado à RAM. No presente estudo, observou-se que mialgia (com ou sem alterações na CPK) ocorreu mais frequentemente em mulheres (25,9%) ($p = 0,002$), enquanto que o aumento da CPK e/ou alterações nas funções hepáticas foram mais comumente observadas em homens (17,9%) ($p = 0,017$). Estudos anteriores indicaram uma diferença de até 40% na farmacocinética entre homens e mulheres, com respeito à resposta farmacológica, e que o sexo feminino constitui um fator de risco para reações adversas clinicamente relevantes³³. Mulheres têm uma porcentagem maior de gordura no corpo em relação aos homens, o que pode afetar o volume de distribuição de drogas. Um maior volume de distribuição de fármacos irá diminuir a concentração máxima, aumentar a meia-vida e aumentar o tempo do efeito do fármaco³³. Além disso, fatores genéticos, fisiológicos e ambientais podem afetar as atividades enzimáticas. Estudos anteriores demonstraram que polimorfismos genéticos são capazes de promover variações na expressão de genes que codificam enzimas metabolizadoras, tais como os genes da família CYP450, e estão relacionados com a eficácia e toxicidade do tratamento com estatinas³⁴.

Também foi observado que as mulheres que receberam co-medicações com bloqueadores de canais de cálcio, diuréticos e antitrombóticos apresentaram maior prevalência de RAM do que os homens. Embora a patogênese da toxicidade de estatinas tenha sido explicada por várias hipóteses, não há consenso e teorias claras que possam explicar esses efeitos³⁵.

Simvastatina e atorvastatina são metabolizadas pelo citocromo P450 (CYP) 3A4 (o ácido de simvastatina é também metabolizado pela CYP2C8). A exposição à drogas inibidoras de CYP3A4 concomitantemente com estatinas pode levar ao desenvolvimento de RAM. Bloqueadores dos canais de cálcio são inibidores potentes do CYP3A4 em doses clinicamente relevantes³⁶. Além disso, Kornstein e cols.³⁷ observaram

que a tolerabilidade do tratamento com antidepressivos é dependente do sexo. Outras co-medicações analisadas mostraram que não houve nenhuma influência sobre os resultados do tratamento com simvastatina e atorvastatina nesta coorte. No entanto, a interação entre a idade e o sexo também foi demonstrada para uma variedade de substratos do CYP3A4³³. Mulheres têm um risco 1,5 a 1,7 vezes maior de desenvolver RAM do que indivíduos do sexo masculino³⁸. Sexo feminino, idade avançada, existência de outras doenças, e co-medicações foram descritos como fatores de risco para reações adversas as estatinas³⁹. Os colaboradores do *Cholesterol Treatment Trialists (CTT)*⁴⁰ publicaram uma revisão sistemática de ensaios com estatinas, e indicaram uma forte evidência de que os benefícios de estatinas superam eventuais reações adversas graves. No entanto, observou-se que RAM ocorreu em 14,9% da amostra. Sendo assim, a determinação das causas de RAM é importante para otimizar o tratamento hipolipemiante e o acompanhamento destes indivíduos.

O principal ponto positivo do presente estudo é que ele focou nas características da coorte submetida ao tratamento com simvastatina ou atorvastatina, bem como no perfil de eficácia e segurança destas estatinas.

Como uma das limitações do presente estudo, indicamos que foi realizado um estudo observacional, não randomizado e não controlado com placebo. A amostra diferiu em parte no que diz respeito ao perfil lipídico basal, porcentagem e idade entre homens e mulheres, e os grupos não foram pareados por idade e sexo. Alguns indivíduos apresentaram dados incompletos, tais como o status hormonal (nas mulheres), o uso de terapia hormonal e dislipidemia genética. Além disso, os dados sobre estilo de vida (dieta e exercício físico) não foram considerados. Todos os indivíduos receberam orientação médica para iniciar atividades físicas e controle da dieta, mas tais atividades não foram monitoradas. RAM a simvastatina e atorvastatina foi determinada de acordo com critérios médicos e não representou a incidência de RAM nesta população. A fim de aumentar o poder da análise, em um momento do estudo, apenas indivíduos que apresentaram RAM foram convidados a participar do estudo. Embora a amostra final tenha um tamanho diferente da amostra inicialmente calculada, nossa investigação apresentou um poder de 82% para detectar diferenças de cinco pontos percentuais nos níveis de LDL-C

entre homens e mulheres. Nós minimizamos a possibilidade de erros do tipo II, que poderiam influenciar a resposta final, utilizando ajuste com covariáveis.

Conclusões

Observamos que o tratamento com simvastatina e atorvastatina foi mais eficaz em indivíduos que apresentam níveis mais altos de CT e LDL-C, independentemente do sexo, conforme previamente descrito, e RAM é mais frequente nas mulheres. Na literatura, encontramos uma grande variedade de estudos de farmacogenética, farmacocinética e farmacodinâmica relacionados às estatinas, no entanto, o papel do dimorfismo sexual nos receptores, proteínas transportadoras, e vias de expressão gênica precisa ser melhor explorado.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Smiderle L, Almeida S, Hutz MH, Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira MEW, Pires RC, Fiegenbaum M; Obtenção de dados: Smiderle L, Lima LO, Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira MEW, Pires RC; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Smiderle L, Almeida S, Fiegenbaum M; Obtenção de financiamento: Almeida S, Fiegenbaum M; Redação do manuscrito: Smiderle L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Almeida S, Hutz MH, Fiegenbaum M.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela CNPq, PROAP-CAPES, PRONEX-FAPERGS/CNPq, Bolsa REUNI USCSA, DECIT/SCITE-MS.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Lisiane Smiderle pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Referências

1. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun LT, Goff DC Jr, Havas S, et al. ACCF/AHA 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease) developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(14):1364-405.
2. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990;343(6257):425-30.
3. Ray KK, Cannon CP, Ganz P. Beyond lipid lowering: what have we learned about the benefits of statins from the acute coronary syndromes trials? *Am J Cardiol*. 2006;98(11A):18P-25P.
4. Elis A, Lishner M. Non-every day statin administration -- a literature review. *Eur J Intern Med*. 2012;23(5):474-8.
5. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med*. 2002;346(7):539-40.

6. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(1):33-60.
7. Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol*. 2009;76(2):215-28.
8. Scarabin-Carre V, Canonico M, Brailly-Tabard S, Trabado S, Ducimetiere P, Giroud M, et al. High level of plasma estradiol as a new predictor of ischemic arterial disease in older postmenopausal women: the three-city cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(3):e001388.
9. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations: monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353(9164):1547-57.
10. Mahmoodzadeh S, Pham TH, Kuehne A, Fielitz B, Dworatzek E, Kararigas G, et al. 17beta-Estradiol-induced interaction of ERalpha with NPPA regulates gene expression in cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2012;96(3):411-21.
11. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(6):572-82.
12. Mosca L. Controversy and consensus about statin use: it is not about the sex. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(6):583-4.
13. Fiegenbaum M, Silveira FR, Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira ME, Pires RC, et al. Determinants of variable response to simvastatin treatment: the role of common variants of SCAP, SREBF-1a and SREBF-2 genes. *Pharmacogenomics J*. 2005;5(6):359-64.
14. Fiegenbaum M, da Silveira FR, Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira ME, Pires RC, et al. Pharmacogenetic study of apolipoprotein E, cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase genes and simvastatin therapy in Brazilian subjects. *Clin Chim Acta*. 2005;362(1-2):182-8.
15. Fiegenbaum M, da Silveira FR, Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira ME, Pires RC, et al. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(5):551-8.
16. Sortica VA, Fiegenbaum M, Lima LO, Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira ME, et al. SLCO1B1 gene variability influences lipid-lowering efficacy on simvastatin therapy in Southern Brazilians. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(3):441-8.
17. Lima LO, Almeida S, Hutz MH, Fiegenbaum M. PPARA, RXRA, NR112 and NR113 gene polymorphisms and lipid and lipoprotein levels in a Southern Brazilian population. *Mol Biol Rep*. 2013;40(2):1241-7.
18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
19. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
20. Kivisto KT, Niemi M, Schaeffeler E, Pitkala K, Tilvis R, Fromm MF, et al. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2004;14(8):523-5.
21. Abramson JH. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol Perspect Innov*. 2011;8(1):1.
22. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, Humphries KH, McGrath J, Norris C, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ*. 2007;176(6):S1-44.
23. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005;308(5728):1583-7.
24. Mosca L, Merz NB, Blumenthal RS, Cziraky MJ, Fabunmi RP, Sarawate C, et al. Opportunity for intervention to achieve American Heart Association guidelines for optimal lipid levels in high-risk women in a managed care setting. *Circulation*. 2005;111(4):488-93.
25. Spinarova L, Spinar J, Vitovec J, Linhart A, Widimsky P, Fedorco M, et al. Gender differences in total cholesterol levels in patients with acute heart failure and its importance for short and long time prognosis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012;156(1):21-8.
26. Lockshin MD. Sex differences in autoimmune disease. *Lupus*. 2006;15(11):753-6.
27. Postma DS. Gender differences in asthma development and progression. *Gend Med*. 2007;4 Suppl B:S133-46.
28. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1801-11.
29. Ellegren H, Parsch J. The evolution of sex-biased genes and sex-biased gene expression. *Nat Rev Genet*. 2007;8(9):689-98.
30. Ober C, Loisel DA, Gilad Y. Sex-specific genetic architecture of human disease. *Nat Rev Genet*. 2008;9(12):911-22.
31. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1585-95.
32. Xhyheri B, Bugiardini R. Diagnosis and treatment of heart disease: are women different from men? *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(3):227-36.
33. Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? *Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics*. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005;14(1):19-29.
34. Wolbold R, Klein K, Burk O, Nussler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology*. 2003;38(4):978-88.
35. Smogorzewski M. The myopathy of statins. *J Ren Nutr*. 2005;15(1):87-93.
36. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(6):565-81.
37. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157(9):1445-52.
38. Kando JC, Yonkers KA, Cole JO. Gender as a risk factor for adverse events to medications. *Drugs*. 1995;50(1):1-6.
39. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep*. 2007;9(5):389-96.
40. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.