

# Redução do Risco Perioperatório: estatinas

---

Ana Cristina Pinho Mendes Pereira\*

### **Estatinas**

As estatinas demonstram um potencial de melhora do desfecho cardiovascular pós-operatório de curto e longo prazo em pacientes de alto e médio risco, tanto para cirurgias cardíacas quanto não-cardíacas. Esse efeito protetor cardiovascular vem sendo atribuído aos efeitos pleiotrópicos desse grupo de drogas, que têm ação estabilizadora sobre a placa de ateroma (independente da redução dos níveis de colesterol), a função endotelial e a coagulação.

Diversos estudos já realizados e outros ainda em andamento apontam para a segurança da terapêutica com estatinas no perioperatório, além de acenar com a perspectiva de utilização em outras situações clínicas de alto risco, como sepsis e transplante de órgãos.

### **Mecanismo de Ação**

A 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase é a enzima que determina a velocidade da síntese do colesterol no fígado e em outros tecidos. Os inibidores desta enzima, as estatinas, consequentemente provocam a redução dos níveis de colesterol LDL (LDL-C) do hepatócito, o que estimula a expressão de receptores para esse composto e favorece sua remoção da circulação sistêmica.

As estatinas diferem entre si quanto à farmacologia e à farmacodinâmica, mas em todas o impacto sobre a redução do LDL-C é dose dependente.

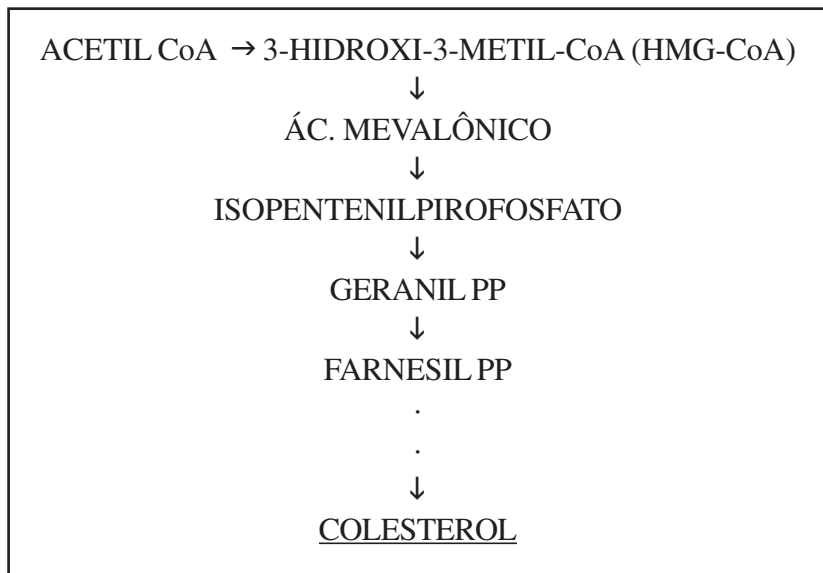
Além dos efeitos lipídêmicos propriamente ditos, as estatinas apresentam efeitos relaciona-

---

\* Co-responsável pelo CET INCA / Coordenadora Clínica / Anestesiologia INCA-HC-I

dos à redução da síntese de outras substâncias, o que forneceu a base biológica para a “hipótese da pleiotropia das estatinas”. A redução dos níveis de isoprenóides, derivados de compostos intermediários da via de síntese do colesterol que desempenham papel fundamental nos mecanismos de crescimento e replicação celulares, está associada a inúmeros efeitos benéficos. Dentre eles, destacam-se a restauração da função endotelial (pelo aumento da disponibilidade do óxido nítrico e inibição da síntese de endotelina), estabilização da placa de ateroma (pela modulação da atividade de componentes do sistema imune e pelos efeitos anti-trombóticos e anti-plaquetários) e a supressão da resposta inflamatória em diversas patologias. Em estudos com cultura de células, a adição de ácido mevalônico (precursor inicial da via da síntese do colesterol e dos isoprenóides) reverte esses efeitos.

**Figura I** - Via da HMG-CoA redutase.



### Redução do Risco Perioperatório

As complicações cardiovasculares após cirurgias não-cardíacas de grande porte são causas primárias de morbidade e mortalidade perioperatórias. Em cirurgias vasculares não-cardíacas de grande porte, as taxas de mortalidade atingem 5 a 6%, e até 34% dos pacientes evoluem com infarto agudo do miocárdio (IAM) não-fatal. Estudos nesse grupo de pacientes mostram uma redução do risco de mortalidade pós-operatória de até 4,5 vezes.

#### *Infarto Agudo do Miocárdio Perioperatório*

Embora a fisiopatologia do IAM perioperatório não esteja totalmente esclarecida, dois fatores parecem estar mais associados. O primeiro consiste no desequilíbrio entre oferta e consumo miocárdico de oxigênio, provocado pelo aumento da demanda na vigência de uma estenose coronariana fixa. O segundo, e mais importante no contexto dos IAM relacionados ou não à cirurgia, é a ruptura da placa com subsequente formação de trombo e oclusão vascular. Os principais precipitadores da ruptura da placa são a injúria cirúrgica, a taquicardia e a hipertensão arterial sistêmica. O tamanho do trombo relaciona-se mais à atividade inflamatória na placa do que ao seu tamanho ou a trombogenicidade em si.

Em síntese, a ruptura da placa vulnerável é o resultado da combinação de diversos fatores que podem ser agrupados em dois mecanismos principais: o conjunto de características intrínsecas da placa e a combinação de forças extrínsecas que determinam o “stress” sobre a placa, deflagrando a ruptura.

A importância da inflamação no grau de vulnerabilidade da placa é confirmada por diversos estudos que apontam para a relação direta entre os marcadores e mediadores inflamatórios (proteína C reativa – PCR e citocinas, respectivamente) e a ocorrência de eventos cardiovasculares.

### *Efeitos das Estatinas Sobre a Placa*

Os efeitos benéficos das estatinas variam em função das diferenças na estrutura química, potência e hidro/lipossolubilidade. Universalmente, exercem efeito cardioprotetor associado à redução dos níveis de colesterol e aos efeitos pleiotrópicos, mediados pelos compostos isoprenóides.

As estatinas aumentam a estabilidade da placa pela diminuição do núcleo lipídico, inibição da neovascularização e modulação inflamatória. Observa-se redução da infiltração de macrófagos, aumento da síntese de óxido nítrico-sintetase e redução da produção de endotelina, citocinas e moléculas de adesão. A função endotelial e o fluxo arterial já apresentam melhora 24 horas após o início da administração de atorvastatina, muito antes da redução dos níveis de PCR ou do colesterol. A trombogenicidade da placa rota diminui graças à inibição da ativação plaquetária e ao estímulo a fibrinólise.

### *Impacto e Manuseio das Estatinas no Perioperatório*

Vários estudos caracterizam as estatinas como benéficas ao paciente cirúrgico, com especial destaque para a redução da mortalidade em geral, da mortalidade cardiovascular e do IAM, tanto nos primeiros trinta dias quanto de longo prazo (até 4,7 anos). A terapêutica pré-operatória com estatinas está indicada aos pacientes vasculopatas e coronariopatas submetidos a qualquer procedimento cirúrgico, bem como a todo paciente candidato à cirurgia de grande porte.

O tempo de uso no pré-operatório parece ser inversamente proporcional ao risco de eventos cardiovasculares, e a suspensão nas primeiras 72 horas de pós-operatório leva à perda desse efeito. A tabela abaixo sintetiza algumas considerações quanto ao uso perioperatório das estatinas.

Relacionado a Estatina	Relacionado ao uso Clínico
Indicação	a. uso crônico b. uso agudo no perioperatório – paciente alto risco e/ou cirurgia grande porte
Início do tratamento	O mais precoce possível no pré-op
Alvo terapêutico	LDL-C < 70 mg/dL (1.81 mmol/L)
Uso no pós-op	a. continuar caso uso crônico b. iniciar caso evento coronariano agudo
<b>Suspensão</b>	A princípio, nunca. Caso opção pela suspensão, somente após 72h de pós-op

A associação com outras drogas de uso frequente nos pacientes de alto risco, como beta-bloqueadores e ácido acetilsalicílico, não modifica os índices de morbimortalidade.



As estatinas diferem quanto à absorção, ligação protéica, excreção e solubilidade, e exibem efeito dose-dependente quanto à redução dos níveis de LDL-C. De modo geral, ocorre redução de 7% do LDL-C a cada duplicação da dose de estatina.

### Segurança Terapêutica das Estatinas

A maior preocupação quanto à terapêutica com estatinas tem sido o risco potencial de miopatia e rabdomiólise, considerando-se que a depleção do colesterol e de seus intermediários na membrana do miócito pode afetar sua estabilidade e predispor a tais situações. Os estudos, no entanto, vêm demonstrando a improcedência desse temor, com a exceção de relatos de casos esporádicos (incidência de 0,04 a 0,5%).

No entanto, a administração concomitante de medicações como gemfibrozil, ciclosporina, niacina ou eritromicina, bem como algumas situações clínicas (p.ex., infecções agudas, trauma, distúrbios eletrolíticos/endócrinos/metabólicos severos) e drogas metabolizadas pelo sistema citocromo P-450 3A4 (via de metabolismo das estatinas) podem, potencialmente, aumentar a incidência de rabdomiólise.

Alguns pacientes podem cursar com elevação transitória das enzimas hepáticas, em especial na associação com o novo inibidor da absorção do colesterol – a ezetimiba.

### Perspectivas de Uso Clínico das Estatinas

As propriedades antiinflamatórias e imunomoduladoras das estatinas vêm sendo demonstradas também em pacientes portadores de síndromes inflamatórias complexas, como sepsis e choque séptico. Nesses pacientes, as estatinas atenuam a liberação de proteínas de fase aguda e exercem efeito anti-apoptótico, inibindo, assim, a ativação e disfunção endotelial induzidas pela sepsis. Além disso, as estatinas reduzem a expressão de receptores em leucócitos, fato marcante dos estágios iniciais da síndrome de resposta inflamatória sistêmica.

Já foi igualmente demonstrada, também, a capacidade das citocinas de reduzir a injúria tecidual em modelos de isquemia-reperfusão em diversos órgãos, incluindo coração, pulmões, rins e intestino.

Os pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos e mantidos em terapia imunossupressora apresentam maior tendência a desenvolver dislipidemia e aterosclerose acelerada do enxerto, quando comparados à população em geral. Alguns investigadores propõem a administração prolongada de estatinas a fim de inibir e o processo degenerativo e aumentar a sobrevida desses pacientes.

### Referências Bibliográficas

1. Laus U, Wassmann S. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol*, 2001; 88: 1306-7.
2. Poldermans D, Bax JJ. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac surgery. *Circulation*, 2003; 107: 1848-51.
3. Kertai MD, Boersma E. A combination of statins and beta-blockers is independently associated with a reduction in the incidence of perioperative mortality and nonfatal myocardial infarction in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2004; 28: 343-52.
4. Lindenauer PK, Pekow P. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac

- surgery. *JAMA*, 2004; 291: 2092-9.
5. Schouten O, Kertai MD. Safety of perioperative statin use in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Am J Cardiol*, 2005; 95:658-60.
  6. Pan W, Pintar T. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft. *Circulation*, 2004; 110 (Suppl. II): 45-9.
  7. Biccard BM, Sear JW. Statin therapy: a potentially useful peri-operative intervention in patients with cardiovascular disease. *Anaesthesia*, 2005; 60:1106-14.
  8. Durazzo AE, Machado FS. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *Journal of Vascular Surgery*, 2004; 39: 967-75.
  9. Heeschen C, Hamm CW. Withdrawal of statins in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2003; 107: e27.
  10. Vaughan CJ, Gotto AM. Update on Statins: 2003. *Circulation*, 2004; 110: 886-92.
  11. Thompson PD, Clarkson P. Statin-associated myopathy. *JAMA*, 2003; 289: 1682-90.
  12. Schouten O, Poldermans D. Statins in the prevention of perioperative cardiovascular complications. *Curr Opin Anesthesiol*, 2005; 18: 51-55.
  13. Dunkelgrun M, Schouten O. Beneficial effects of statins on perioperative cardiovascular outcome. *Curr Opin Anesthesiol*, 2006; 19: 418-22.
  14. Warnholtz A, Genth-Zotz S. Should Treatment of Sepsis Include Statins? *Circulation*, 2005; 111: 1735-1737.
  15. Landesberg G. The Pathophysiology of Perioperative Myocardial Infarction: Facts and Perspectives. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2003; 17: 90-100.
  16. Hindler K, Eltzschig HK. Influence of Statins on Perioperative Outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2006; 20: 251-58.
  17. Lee JW. Statins and Cardiovascular Risks. *Int Anesthesiol Clin*, 2005; 13: 55-68.
  18. Waters DD. What the Statin Trials Have Taught Us. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 129-34.
  19. Homburger JA, Meiler SE. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr Opin Anesthesiol*, 2006; 19: 423-28.

