

ESTATINAS E HEMORREOLOGIA.**PARTE 2 – INTERACÇÕES COM ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS E ANTICOAGULANTES**Filipe Vieira, Flávio Reis¹**RESUMO**

As estatinas, ou inibidores da enzima 3-Hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductase, são potentes inibidores da biossíntese do colesterol, sendo usadas sobretudo no tratamento da hipercolesterolemia. Estudos experimentais e clínicos têm mostrado que as estatinas apresentam efeitos benéficos sobre os parâmetros hemostáticos, principalmente aqueles que são factores de risco para doença cardiovascular. Entre outras propriedades, as estatinas apresentam efeitos benéficos sobre a coagulação e fibrinólise, podendo ser um contributo adicional para a prevenção de episódios do foro cardio e cerebrovascular. A co-administração de estatinas e anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários é comum na prática clínica. Neste contexto, é importante determinar se existe alguma interacção entre estes fármacos, tanto para ajuste de doses como para avaliar a existência de aspectos que contra-indicam a utilização de algumas destas associações. A aspirina combinada com estatinas não revelou um efeito benéfico na limitação do tamanho do enfarte

do miocárdio, enquanto o dipiridamol e o cilostazol apresentaram um efeito sinérgico. A maioria dos estudos clínicos não detectou a possível interacção farmacocinética entre estatinas e clopidogrel. Nos pacientes em tratamento com a combinação estatinas-varfarina deve ter-se em conta o risco de hemorragia. Mais estudos, mais bem elaborados, são necessários para esclarecer de forma mais cabal a existência destas interacções, sua relevância e implicações clínicas. O presente artigo pretende rever e analisar possíveis interacções entre as estatinas e fármacos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários.

Palavras-chave: estatinas, antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, interacções.

INTERACÇÕES COM ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS**Interação entre estatinas e aspirina, dipiridamol e/ou cilostazol**

Foi mostrado que a atorvastatina aumenta a actividade da sintetase in-

¹ Morada para envio correspondência:

Flávio Reis, PhD

Laboratório de Farmacologia e Terapêutica Experimental, IBILI, Sub-Unit 1 (Polo III), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, 3000-548 Coimbra, Portugal
Tel: +351 239480053; Fax: +351 239480065; E-mail: freis@fmed.uc.pt

5-lipoxigenase. A atorvastatina aumenta a produção de 15-epi-lipoxina A4 ao aumentar a s-nitrosilação da COX-2 (Birnbaum et al., 2007).

Estes resultados sugerem que o efeito anti-inflamatório das estatinas pode estar comprometido pela aspirina. Esta potencial reacção adversa deve ser mais explorada num quadro clínico, uma vez que a combinação de estatinas com aspirina é comumente usada (Ye et al., 2010a).

O dipiridamol é um antiagregante plaquetário que tem sido usado na prevenção secundária do AVC isquémico e do acidente isquémico transitório, sem provas cabais da sua eficácia. Este aumenta as concentrações extracelulares de adenosina ao inibir a recaptação celular de adenosina em plaquetas, glóbulos vermelhos e células endoteliais (Taniguchi et al., 2004; Schaper et al., 2005).

Há dados que mostram que o dipiridamol sozinho não reduz o tamanho do enfarte do miocárdio mas, em vez disso, potencia-o (Suzuki et al., 1998). Num estudo, três dias de tratamento prévio com doses orais de atorvastatina (2 mg/Kg/dia) ou dipiridamol (6 mg/Kg/dia) administrados isoladamente não tiveram efeito no tamanho do enfarte do miocárdio no rato. No entanto, a sua combinação resultou numa significativa protecção miocárdica (Figura 3). Pode-se explicar este resultado pelo facto da atorvastatina aumentar a produção de adenosina e o dipiridamol prevenir a sua recaptação. Isto faz com que quando administrados em conjunto, estes agentes tenham um efeito sinérgico na limitação do tamanho do EM. O efeito limitante do tamanho do enfarte da combinação dipiridamol-atorvastatina foi atenuado por ami-

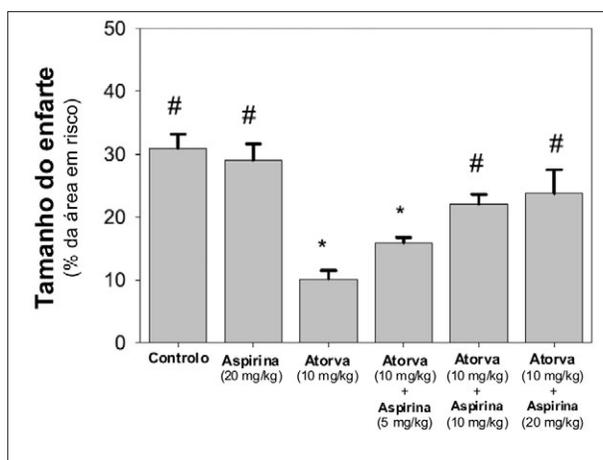


Figura 2. Tamanho do enfarte do miocárdio em ratos, apresentado na percentagem da área em risco. Adaptado de Ye et al. (2010a).

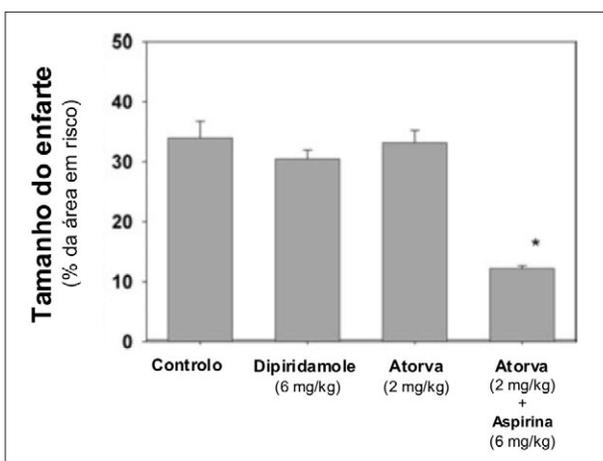


Figura 3. Tamanho do enfarte do miocárdio em ratos, apresentado na percentagem da área em risco. Adaptado de Ye et al. (2010a).

nofilina, um bloqueador inespecífico dos receptores da adenosina (Shinmura et al., 2003).

A fosforilação de Akt e eNOS é essencial para os efeitos limitantes do tamanho do enfarte pelas estatinas. Este estudo mostrou que a combinação atorvastatina-dipiridamol aumenta significativamente os níveis miocárdicos de P-Akt (Ser 473) e P-eNOS (Ser 1177), que não foram evidentes depois do tratamento com baixas doses de atorvastatina ou dipiridamol isolados (Shinmura et al., 2003).

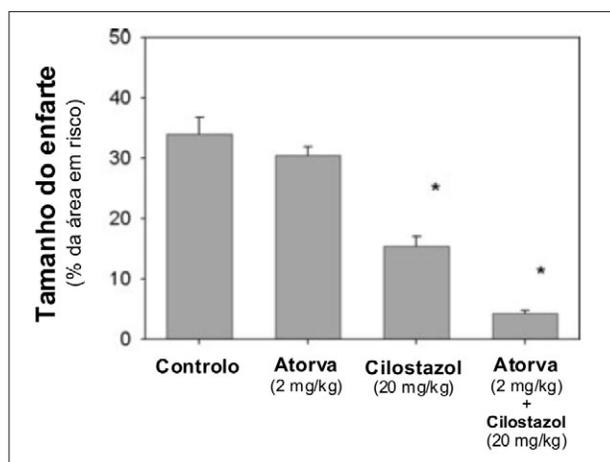


Figura 4. Tamanho do enfarte do miocárdio em ratos, apresentado na percentagem da área em risco. Adaptado de Ye et al. (2010a).

Foram também estudados os efeitos limitantes do tamanho do enfarte administrando fármacos isoladamente ou em conjunto (em baixas e doses altas), iniciadas depois da oclusão da artéria coronária no rato (Ye et al., 2010b). A simvastatina em monoterapia limitou o tamanho do enfarte; doses baixas e altas de aspirina, per se, não tiveram efeito no tamanho do enfarte, enquanto o dipiridamol, isoladamente ou associado a baixas doses de aspirina reduziu significativamente o tamanho do enfarte; baixas doses de aspirina não atenuaram o efeito da simvastatina, mas altas doses de aspirina bloquearam completamente o efeito da simvastatina (Ye et al., 2010b). A combinação de dipiridamol com baixas doses de aspirina e simvastatina resultou na maior redução do tamanho do enfarte. Assim, adicionar baixas doses de dipiridamol ao regime antiplaquetário pode ter efeitos protectores favoráveis contra lesões de isquemia e reperfusão, especialmente em pacientes recebendo tratamento com estatinas (Ye et al., 2010b). Estas combinações deveriam também ser testadas num

quadro clínico de síndromes coronárias agudas, EM com elevação ST e AVCs.

O cilostazol é um inibidor da fosfodiesterase III. Este fármaco aumenta os níveis intercelulares de 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), o que vai activar a proteína cinase A (PKA) que, por sua vez, activa o eNOS, o que lhe confere propriedades antiplaquetárias e vasodilatadoras. Para além disso, o cilostazol aumenta as concentrações intersticiais de adenosina ao inibir a recaptação de adenosina pelas células e activa o Akt e a eNOS, podendo assim proteger contra lesões de isquemia e reperfusão (Hashimoto et al., 2006).

As estatinas para alcançar cardioprotecção durante isquemia prolongada necessitam de ser administradas em doses orais altas (Birnbaum et al., 2003). Um estudo mostrou que baixas doses de atorvastatina (2 mg/Kg/dia) em combinação com cilostazol (20 mg/Kg/dia) (Figura 4) tem efeito sinérgico no tamanho do EM no rato. Para além disso, este estudo revelou que baixas doses de atorvastatina potencia o aumento induzido pelo cilostazol nos níveis miocárdicos da actividade do PKA, adenosina, P-Akt (Ser 473), P-eNOS (Ser 1177) e P-eNOS (Ser633) (Manickavasagam et al., 2007). Assim, adicionar cilostazol a pacientes a receber tratamento com estatinas (tanto em combinação com baixas doses de aspirina sozinha ou com tienopiridinas) deve ser estudado em contexto clínico mais adequado (Ye et al., 2010a).

Em humanos, o efeito das estatinas na limitação do tamanho do EM está dependente das eNOS e iNOS. Assim, antes de tirar conclusões acer-

ca dos resultados apresentados é preciso ter em conta que os ratos usados não apresentavam aterosclerose e que a actividade vascular e miocárdica da eNOS diminui com a idade, DM ou aterosclerose avançada, comorbilidades estas que estão muito frequentemente presentes em pacientes a tomar estas combinações de fármacos (Ratajczak et al., 2003; Ye et al., 2010a). É incerto que o cilostazol, o dipiridamol e/ou a aspirina alterarem o efeito limitante do tamanho do EM pelas estatinas num cenário clínico, uma vez que o envelhecimento e a paragem cardíaca diminuem a actividade das NOS (Ratajczak et al., 2003). No mesmo cenário, as plaquetas têm um papel importante na indução do EM, reperfusão e EM recorrente. A protecção do miocárdio pelos efeitos dos fármacos antiplaquetários na actividade das plaquetas e formação de trombos não foi testada nos modelos animais usados, visto que o EM foi induzido por compressão mecânica da artéria coronária, o que impede que a formação de coágulos sanguíneos ou a agregação de plaquetas tenham papel no EM (Ye et al., 2010a).

Em pacientes com síndrome coronário agudo (SCA) e/ou EM com elevação de ST, estudos clínicos ainda não determinaram os efeitos de dipiridamol combinado com estatinas. Os efeitos do cilostazol no EM, especialmente na relação com terapêutica concomitante com estatinas, ainda não foram determinados. Também são necessários estudos semelhantes para a determinação dos efeitos do cilostazol em pacientes com SCA e/ou EM com elevação de ST, que estão a receber tratamento com estatinas. Mais estudos devem ser

feitos para melhor caracterizar de que forma as combinações dos vários agentes antiplaquetários com estatinas afectam os resultados clínicos em pacientes com eventos isquémicos agudos, incluindo EM com elevação de ST, EM sem elevação de ST e AVC isquémico agudo (Ye et al., 2010a).

Interação entre estatinas e clopidogrel

O clopidogrel inibe irreversivelmente o receptor de adenosina difosfato (ADP) P2Y₁₂ nas plaquetas, resultando no bloqueio da activação e agregação de plaquetas mediado pelo ADP. O clopidogrel é um pro-fármaco inactivo que é metabolizado no fígado formando metabolitos activos (15%) e inactivos (Bhindi et al., 2008).

O clopidogrel é usualmente usado para um número de indicações no âmbito da doença cardiovascular. Assim, em pacientes com angina estável, o clopidogrel pode ser administrado isoladamente; é também administrado no EAM, em pacientes que foram submetidos a cateterização cardíaca diagnóstica, para aqueles que têm intervenção coronária percutânea (PCI) planeada e em pacientes com angina instável (Bhindi et al., 2008).

In vivo o clopidogrel requer bioactivação por CYP3A4 para a sua actividade antiplaquetária. Uma vez que a lovastatina, simvastatina e atorvastatina são metabolizados primariamente pelo CYP3A4, foi sugerido que estas estatinas podem atenuar o efeito antiplaquetário do clopidogrel. No entanto, estudos mais recentes não encontraram quaisquer efeitos

adversos na actividade plaquetar ou resultados clínicos relevantes (Ye et al., 2010a).

O clopidogrel e as estatinas são ambos metabolizados pelas enzimas CYP no fígado. O CYP3A4 e 3A5 são os metabolizadores mais activos do clopidogrel. O clopidogrel é activado na sua forma oxidada e as estatinas são largamente inactivadas. Uma vez que estes fármacos são muito usadas em conjunto, e face à possibilidade de uma interacção farmacocinética significativa, vários estudos foram feitos para avaliar os possíveis efeitos de tal interacção (Bhindi et al., 2008).

Num estudo com 44 pacientes, a terapêutica consistiu numa toma inicial de 300 mg de clopidogrel, seguidos de 75 mg diários; 19 dos doentes receberam atorvastatina [10 mg/dia (7 pacientes), 20 mg/dia (7 pacientes), 40 mg/dia (5 pacientes)], 9 receberam pravastatina (40 mg/dia) e 16 não receberam qualquer estatina. A estatina lipofílica, a atorvastatina, reduziu significativamente a inibição da agregação plaquetar induzida pelo clopidogrel, de uma forma dependente da dose, em 24h. Este efeito não se revelou na estatina hidrofílica, a pravastatina. Segundo este estudo o possível mecanismo desta inibição é o efeito competitivo da estatina lipofílica no CYP3A4, que converte compostos lipofílicos nos seus produtos hidrofílicos para facilitar a excreção na urina (Lau et al., 2003).

Noutro estudo com 47 pacientes foi também documentado que a atorvastatina apresenta um efeito inibitório significativo na actividade antiplaquetar do clopidogrel, 5h depois da administração de 300 mg deste fármaco. Este efeito inibitório também

foi visto 48h depois, mas a extensão do efeito era reduzida (Neubauer et al., 2003). Contudo, um outro estudo sugeriu não haver efeito significativo na função plaquetar. Os autores relataram os resultados da administração de clopidogrel (375 mg de dose inicial e depois 75 mg/dia) e 10 mg de atorvastatina ou 40 mg de pravastatina a pacientes hipercolesterolemicos que tinham sido submetidos a implantação de prótese coronária (Mitsios et al., 2004). A dose de atorvastatina usada neste estudo era, contudo, muito mais baixa que a usada noutros estudos e na prática clínica, e não era suficiente para detectar uma diferença entre a pravastatina e a atorvastatina (Bhindi et al., 2008).

Em testes de plaquetas *ex vivo* foi demonstrado que nem todas as estatinas inibem o metabolismo do clopidogrel. Num estudo com rosuvastatina, simvastatina, fluvastatina, pravastatina e atorvastatina, apenas em pacientes tratados com simvastatina ou fluvastatina se constatou que a agregação plaquetar mediada por ADP *ex vivo* foi atenuada (Mach et al., 2005).

A fluvastatina é submetida a um extensivo metabolismo de primeiro passagem via CYP2C9 no fígado, o que facilita a sua excreção na biliar. Estudos *in vitro* mostraram que o clopidogrel conseguia inibir a actividade do CYP2C9. Os autores concluíram que tal interacção poderia reduzir a excreção de fluvastatina e aumentar o seu potencial tóxico (Richter et al., 2004). Por outro lado, também se suspeitou que níveis elevados de fluvastatina poderiam inibir o metabolismo do clopidogrel, o que levaria à diminuição do seu efeito ao reduzir a formação do seu metabolito activo. Num estudo envolvendo 30 pacientes

tratados com doses diárias de fluvastatina (80 mg), procedeu-se ao tratamento inicial com 300 mg de clopidogrel e depois com 75 mg/dia, e avaliaram-se as concentrações de fluvastatina, conjuntamente com testes *ex vivo* da actividade plaquetar. A concentração plasmática mais alta de fluvastatina foi alcançada em pacientes a receber clopidogrel. Não havia grupo de controlo para o clopidogrel sozinho neste estudo; no entanto, os autores concluíram que o grau de inibição da actividade antiplaquetária pela fluvastatina não era significativamente diferente da verificada noutros estudos em que os pacientes eram tratados com apenas clopidogrel (Ayalasomayajula et al., 2007). Isto pode dever-se ao facto de que neste estudo a dose do clopidogrel necessária para um efeito terapêutico *in vivo* não ser suficiente para inibir o metabolismo da fluvastatina. Em qualquer dos casos, este estudo deve ser interpretado com precaução por causa da falta de grupo controlo apropriado (Bhindi et al., 2008).

As grandes dificuldades para chegar a uma conclusão segura nestes estudos foram as várias limitações metodológicas existentes. No entanto, um estudo com amostras e medições directas das concentrações plasmáticas dos metabolitos do clopidogrel poderá permitir obter melhores conclusões e de maior confiança (Bhindi et al., 2008).

Vários são os estudos para tentar avaliar o significado clínico da interacção estatinas-clopidogrel. Num outro estudo, foram analisados os resultados de 2927 pacientes tratados com clopidogrel, sendo que deles foram administrados com estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 e outros

com estatinas não metabolizadas pelo CYP3A4. Os dados deste estudo revelaram que o clopidogrel e a toma de estatinas ou outros medicamentos que são substratos do CYP3A4 aumentam significativamente a probabilidade de um evento adverso. Pacientes a tomar atorvastatina e clopidogrel apresentaram um aumento para quase o dobro do risco dum evento adverso *major* em 30 dias, comparativamente áqueles administrados apenas com clopidogrel (Brophy et al., 2006). Este estudo, no entanto, apresentou algumas limitações, como o seu desenho retrospectivo e a falta de dados na *compliance* dos fármacos, doses e exclusão de pacientes mais velhos (Bhindi et al., 2008). Contudo, vários outros estudos apresentaram resultados diferentes. Numa análise de clopidogrel com 1001 pacientes a tomar estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 e 158 a tomar estatinas não metabolizadas pelo CYP3A4 os investigadores não descobriram diferenças significativas até um ano com *endpoint* de morte, EM e AVC (Saw et al., 2003).

Um estudo com 15693 pacientes que tinham apresentado um EM sem supra-desnivelamento de ST ou angina instável não revelou um resultado clinicamente adverso em pacientes em que foram co-administradas estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 e clopidogrel. Uma análise deste estudo demonstrou um benefício na sobrevivência nesses pacientes tratados com aspirina, clopidogrel e estatinas, em comparação com aspirina e estatina isoladamente (Lim et al., 2005). Este estudo também apresentava limitações, como a não diferenciação entre os diferentes tipos de estatinas usadas, o seu desenho retrospectivo

e a falta de documentação sobre a dose e da *compliance* do fármaco (Bhindi et al., 2008).

Outro estudo envolvendo 2086 pacientes, que se apresentavam com SCA, voltou a não revelar um resultado clinicamente adverso em pacientes em que foram co-administradas estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 e clopidogrel (Wienbergen et al., 2003). As limitações deste estudo também incluem a não apresentação de dose das estatinas e dados da *compliance* do fármaco, para além de que foram administradas estatinas lipofílicas em ambos os grupos de estudo, o que fez com que fosse difícil tirar uma conclusão significativa (Bhindi et al., 2008).

Num outro estudo, 1651 pacientes com SCA foram agrupados em dois grupos: no grupo 1, os pacientes recebiam estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 e clopidogrel; e no grupo 2, os pacientes recebiam estatinas não metabolizadas pelo CYP3A4 e clopidogrel. Mais uma vez não houve diferença significativa na mortalidade ou eventos cardíacos adversos *major* em pacientes a receber estatinas CYP3A4 e clopidogrel, em comparação àqueles a tomar a outra combinação (Mukherjee et al., 2005).

O maior estudo clínico que permitiu avaliar a potencial interação clínica entre estatinas e clopidogrel foi um estudo randomizado de 15 604 pacientes com tanto evidências clínicas de ou factores de risco para doença cardiovascular, administrados com aspirina ou aspirina e clopidogrel. A análise desse estudo voltou a não apresentar diferenças no *end-point* primário entre os grupos, sugerindo que não houve interação significativa entre o tipo de estatinas e a toma

de clopidogrel. Esta análise baseou-se em 10078 pacientes, sendo que 8246 estavam com uma estatina lipofílica e 1748 com uma estatina não lipofílica (Saw et al., 2007). Tal como nos outros estudos, também este apresenta as suas limitações, apesar de fornecer evidências fortes contra uma interação clinicamente relevante. Esta análise foi feita retrospectivamente, a atribuição das estatinas foi deixada ao critério do médico, nenhuns dados sobre dose e *compliance* foram representados e não foi feita qualquer referência a outros medicamentos que influenciem o sistema CYP (Bhindi et al., 2008).

Um dos problemas destes estudos é o facto de que o princípio pressuposto do mecanismo da interação estatinas-clopidogrel é impedir a acção antiplaquetária do clopidogrel. Assim, era esperado um aumento no EM e diminuição na hemorragia se esta interação se verificasse. No entanto, vários estudos mostraram um *end-point* composto por EM e hemorragia, o que, apresentados como um *end-point* conjunto, pode esconder uma interação importante (Bhindi et al., 2008).

A possível interação em pacientes em doses altas de estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 e clopidogrel não pode ser excluída apesar dos estudos não apresentarem nenhum efeito contra-indicativo, até devido às limitações metodológicas. Em suma, é possível que uma interação farmacocinética importante exista, mas são precisos mais estudos relativos a este assunto para que a interação possa ser provada ou então desmentida de forma mais cabal (Bhindi et al., 2008).

INTERACÇÃO COM ANTICOAGULANTES

Interação entre estatinas e varfarina

Anticoagulantes orais (ex. Acenocoumarol, flunidiona, varfarina) são antagonistas da vitamina K que inibem a síntese dos factores de coagulação e são muito usados em várias condições patológicas (ex. profilaxia ou tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, prevenção de complicações tromboembólicas associadas com fibrilhação auricular, implantação de próteses valvulares e EM) (Mondillo et al., 2005).

A varfarina é o anticoagulante oral mais usado devido ao seu resultado e duração de acção relativamente previsíveis e à sua excelente biodisponibilidade. Como a hipercolesterolemia é um factor de risco *major* para várias desordens tromboembólicas, há uma grande probabilidade de prescrever varfarina com agentes hipolipemiantes (Jindal et al., 2005). Alguns relatos mostraram que as estatinas podem aumentar os efeitos anticoagulantes dos antagonistas da vitamina K. Há relatos de um aumento na razão normalizada internacional (INR) após a administração de varfarina com fluvastatina, lovastatina, simvastatina e rosuvastatina, mas não com pravastatina ou atorvastatina (Mondillo et al., 2005).

A administração de varfarina pode ser um desafio porque muitos factores podem afectar a dose apropriada, e é necessária uma monitorização frequente do INR. De facto, quando o efeito anticoagulante da varfarina aumenta, também as suas complicações hemorrágicas aumentam (Simonson et al., 2005).

Estudos *in vitro* em hepatócitos humanos indicam que o CYP2C9 é a principal isoforma envolvida no metabolismo da rosuvastatina. O enantiómero S-varfarina é 5 vezes mais potente com um inibidor da vitamina K que a R-varfarina, e a isoenzima CYP2C9 é responsável por 80-85% do seu metabolismo. Ensaio da interação da varfarina com a rosuvastatina foram feitos devido às interações documentadas com outras estatinas, e porque o CYP2C9 é uma enzima envolvida no metabolismo da rosuvastatina e da S-varfarina (Simonson et al., 2005).

Num estudo, no ensaio A foram incluídos 18 voluntários saudáveis administrados com 40 mg de rosuvastatina ou placebo durante 10 dias e ao 7.º dia foi-lhes administrada uma dose de 25 mg de varfarina; no ensaio B, 7 pacientes a receber terapêutica com varfarina, com INR estável entre 2 e 3, foram co-administrados com uma dose oral de 10 mg/dia de rosuvastatina até 14 dias. Se até ao 14.º dia o INR se manteve inferior a 3 aumentou-se a rosuvastatina para 80 mg. Os resultados indicaram que a rosuvastatina pode aumentar o efeito anticoagulante da varfarina. Contudo, o mecanismo de interação destes fármacos ainda é desconhecido. A rosuvastatina não teve efeito nas concentrações plasmáticas dos enantiómeros da varfarina, mas a fracção livre dos enantiómeros da varfarina no plasma não foi medida. Este estudo refere que há indicação para a monitorização apropriada do INR quando esta combinação é administrada (Mondillo et al., 2005).

Por outro lado, um outro estudo também com a rosuvastatina a conclusão não foi a mesma. Doze voluntários

saudáveis, do sexo masculino, foram administrados com uma dose oral diária de 5 mg de varfarina durante 14 dias e concomitantemente, com 40 mg/dia de rosuvastatina (tratamento A) ou placebo (tratamento B) dos dias 8 ao 14. Foram avaliados os parâmetros farmacodinâmicos tempo de protrombina (PT) e INR todos os dias antes da administração do fármaco. Nos dias 8, 10, 12 e 14 o PT e INR foram avaliados 4h depois da administração de rosuvastatina ou placebo. Foram também avaliados os tempos de hemorragia e de coagulação nos dias 1, 8, 14, antes da dose. Neste estudo a rosuvastatina não alterou significativamente os efeitos anticoagulantes da varfarina (Jindal et al., 2005).

Foram relatados num trabalho 3 casos de suspeita de interação entre fluvastatina e varfarina. Três pacientes a receber doses estáveis de varfarina com INR dentro dos limites terapêuticos, apresentaram aumentos no INR quando lhes foi administrada fluvastatina. Apesar de nenhum ter apresentado episódios hemorrágicos, foi necessário reduzir a dose semanal de varfarina para atingir níveis adequados de anticoagulação. O mecanismo da interação entre fluvastatina e varfarina não é conhecido. Até mais estudos estarem disponíveis e fornecerem dados mais consistentes, os pacientes devem ser monitorizados mais frequentemente quando se inicia, pára ou se ajusta a administração de fluvastatina em pacientes a fazer tratamento com varfarina (Trilli et al., 1996).

Num outro estudo, foram administrados 80 mg de atorvastatina a 12 pacientes em tratamento crónico com varfarina durante 2 semanas. O tempo de protrombina médio diminuiu ligeiramente, mas apenas nos primei-

ros dias das 2 semanas. Assim, a atorvastatina não apresentou efeito significativo na actividade anticoagulante da varfarina. Este estudo refere que não devem ser necessários ajustes na dose de varfarina quando administrada concomitantemente com a atorvastatina (Stern et al., 1997).

Alguns estudos mostraram aumento significativo nos efeitos da varfarina na administração concomitante com simvastatina. O mecanismo desta interação é ainda desconhecido, mas é possível que esteja associado com a redução da eliminação da varfarina. A atorvastatina e a simvastatina parecem diferir na sua potência de interação com a varfarina. Deve-se ter cuidado com o risco de interação quando se administra concomitantemente varfarina e simvastatina (Westergren et al., 2007).

Em 46 pacientes adultos com terapêutica regular de varfarina foi trocada a medicação de pravastatina para simvastatina. O INR médio aumentou significativamente de 2,42 para 2,74; o número de pacientes com INR superior a 3 passou de 6 para 16 pacientes. No entanto, não foi relatado nenhum episódio anormal de hemorragia. Os autores deste estudo dizem que este resultado indica que é seguro alterar a terapêutica de pravastatina para simvastatina em pacientes em terapêutica concomitante com varfarina (Lin et al., 1999).

A interação entre estatinas e varfarina é ainda um tema que necessita de mais estudos, uma vez que estes dois fármacos são frequentemente utilizados em conjunto. Ainda não se sabe qual o mecanismo de uma possível interação entre eles, nem há consenso em relação ao fac-

to de que algumas estatinas podem não interagir com a varfarina. No entanto, o risco de hemorragia pela potenciação dos efeitos anticoagulantes da varfarina pelas estatinas deve ser tido em conta, visto haver casos que relatam esta provável consequência.

CONCLUSÕES

A aspirina combinada com estatinas não revelou um efeito benéfico na limitação do tamanho do EM. Por outro lado, quando se combinaram estatinas com outros agentes antiplaquetários (como o dipiridamol e o cilostazol) o efeito verificado foi sinérgico, limitando o tamanho do EM, mesmo com doses que não têm efeito quando estes fármacos são administrados isoladamente. No entanto, ainda não está demonstrado o benefício destas combinações num quadro clínico.

Há dados que suportam uma possível interação farmacocinética entre estatinas e clopidogrel, principalmente com estatinas lipofílicas que são metabolizadas pela mesma isoenzima. No entanto, a maioria dos estudos clínicos não detectaram tal efeito. Estes resultados contraditórios podem ser devidos a vários factores, como as metodologias usadas nos estudos *ex vivo*, o facto dos estudos *in vitro* não reflectirem mecanismos que *in vivo* podem compensar a inibição da actividade metabólica de uma isoenzima e o facto de muitos dos estudos clínicos apresentarem como *end-point* com tanto EM como hemorragia. Actualmente, não existem evidências clínicas para parar a co-administração de estatinas metabolizadas pelo

CYP3A4 e o clopidogrel; contudo, são necessários mais estudos para esclarecer esta temática.

Estudos sobre a interação entre a varfarina e estatinas são ainda muito escassos, e aqueles que existem não apresentam resultados concordantes. Mais estudos são necessários sobre este tema pelo facto de existirem relatos de casos suspeitos desta possível interação. É preciso ter em conta que as estatinas podem potenciar os efeitos anticoagulantes da varfarina o que aumenta o risco de hemorragia nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

- Atar S, Ye Y, Lin Y, Freeberg SY, Nishi SP, Rosanio S, Huang MH, Uretsky BF, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. Atorvastatin-induced cardioprotection is mediated by increasing inducible nitric oxide synthase and consequent S-nitrosylation of cyclooxygenase-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290(5):H1960-8.
- Ayalasomayajula SP, Vaidyanathan S, Kemp C, Prasad P, Balch A, Dole WP. Effect of clopidogrel on the steady-state pharmacokinetics of fluvastatin. *J Clin Pharmacol.* 2007; 47(5):613-9.
- Bhindi R, Ormerod O, Newton J, Banning AP, Testa L. Interaction between statins and clopidogrel: is there anything clinically relevant? *QJM.* 2008; 101(12):915-25.
- Birnbaum Y, Ashitkov T, Uretsky BF, Ballinger S, Motamedi M. Reduction of infarct size by short-term pretreatment with atorvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003; 17(1):25-30.
- Birnbaum Y, Lin Y, Ye Y, Martinez JD, Huang MH, Lui CY, Perez-Polo JR, Uretsky BF. Aspirin before reperfusion blunts the infarct size limiting effect of atorvastatin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292(6):H2891-7.
- Birnbaum Y, Ye Y, Lin Y, Freeberg SY, Huang MH, Perez-Polo JR, Uretsky BF. Aspirin augments 15-epi-lipoxin A4 production by lipopolysaccharide, but blocks the pioglitazone and atorvastatin induction of 15-epi-lipoxin A4 in the rat heart. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007; 83(1-2):89-98.
- Birnbaum Y, Ye Y, Rosanio S, Tavackoli S, Hu ZY, Schwarz ER, Uretsky BF. Prostaglandins mediate the cardioprotective effects of atorvastatin against ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2005; 65(2):345-55.
- Brophy JM, Babapulle MN, Costa V, Rinfret S. A pharmacoepidemiology study of the interaction between atorvastatin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2006; 152(2):263-9.

- Hashimoto A, Miyakoda G, Hirose Y, Mori T. Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism. *Atherosclerosis*. 2006; 189(2):350-7.
- Jindal D, Tandon M, Sharma S, Pillai KK. Pharmacodynamic evaluation of warfarin and rosuvastatin co-administration in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61(9):621-5.
- Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, Tait AR, Carville DG, Guyer KE, Bates ER. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation*. 2003; 107(1):32-7.
- Lim MJ, Spencer FA, Gore JM, Dabbous OH, Agnelli G, Kline-Rogers EM, Dibenedetto D, Eagle KA, Mehta RH; GRACE Investigators. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry. *Eur Heart J*. 2005; 26(11):1063-9.
- Lin JC, Ito MK, Stolley SN, Morreale AP, Marcus DB. The effect of converting from pravastatin to simvastatin on the pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol*. 1999; 39(1):86-90.
- Mach F, Senouf D, Fontana P, Boehlen F, Reber G, Daali Y, de Moerloose P, Sigwart U. Not all statins interfere with clopidogrel during antiplatelet therapy. *Eur J Clin Invest*. 2005; 35(8):476-81.
- Manickavasagam S, Ye Y, Lin Y, Perez-Polo RJ, Huang MH, Lui CY, Hughes MG, McAdoo DJ, Uretsky BF, Birnbaum Y. The cardioprotective effect of a statin and cilostazol combination: relationship to Akt and endothelial nitric oxide synthase activation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007; 21(5):321-30.
- Mitsios JV, Papathanasiou AI, Rodis FI, Elisaf M, Goudevenos JA, Tselepis AD. Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 109(11):1335-8.
- Mondillo S, Ballo P, Galderisi M. Rosuvastatin-acenocoumarol interaction. *Clin Ther*. 2005; 27(6):782-4.
- Mukherjee D, Kline-Rogers E, Fang J, Munir K, Eagle KA. Lack of clopidogrel-CYP3A4 statin interaction in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2005; 91(1):23-6.
- Neubauer H, Günesdogan B, Hanefeld C, Spiecker M, Mügge A. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function—a flow cytometry study. *Eur Heart J*. 2003; 24(19):1744-9.
- Range SP, Pang L, Holland E, Knox AJ. Selectivity of cyclo-oxygenase inhibitors in human pulmonary epithelial and smooth muscle cells. *Eur Respir J*. 2000; 15(4):751-6.
- Ratajczak P, Damy T, Heymes C, Oliviero P, Marotte F, Robidel E, Sercombe R, Boczkowski J, Rappaport L, Samuel JL. Caveolin-1 and -3 dissociations from caveolae to cytosol in the heart during aging and after myocardial infarction in rat. *Cardiovasc Res*. 2003; 57(2):358-69.
- Richter T, Mürdter TE, Heinkele G, Pleiss J, Tatzel S, Schwab M, Eichelbaum M, Zanger UM. Potent mechanism-based inhibition of human CYP2B6 by clopidogrel and ticlopidine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 308(1):189-97.
- Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, Bhatt DL, Mak KH, Fox K, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(4):291-5.
- Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, Kereiakes DJ, Serbruyn VL, Brennan D, Topol EJ; Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation*. 2003; 108(8):921-4.
- Schaper W. Dipyridamole, an underestimated vascular protective drug. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005; 19(5):357-63.
- Shimura K, Kodani E, Xuan YT, Dawn B, Tang XL, Bolli R. Effect of aspirin on late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(7):1183-94.
- Simonson SG, Martin PD, Mitchell PD, Lasseter K, Gibson G, Schneck DW. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. 2005; 45(8):927-34.
- Stern R, Abel R, Gibson GL, Besserer J. Atorvastatin does not alter the anticoagulant activity of warfarin. *J Clin Pharmacol*. 1997; 37(11):1062-4.
- Suzuki K, Miura T, Miki T, Tsuchida A, Shimamoto K. Infarct-size limitation by preconditioning is enhanced by dipyridamole administered before but not after preconditioning: evidence for the role of interstitial adenosine level during preconditioning as a primary determinant of cardioprotection. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998; 31(1):1-9.
- Taniguchi M, Magata S, Suzuki T, Shimamura T, Jin MB, Iida J, Furukawa H, Todo S. Dipyridamole protects the liver against warm ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Surg*. 2004; 198(5):758-69.
- Trilli LE, Kelley CL, Aspinall SL, Kroner BA. Potential interaction between warfarin and fluvastatin. *Ann Pharmacother*. 1996; 30(12):1399-402.
- Westergren T, Johansson P, Molden E. Probable warfarin-simvastatin interaction. *Ann Pharmacother*. 2007; 41(7):1292-5.
- Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, Juenger C, Heer T, Meisenzahl C, Limbourg P, Bossaller C, Senges J; MITRA PLUS Study Group. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies. *Am J Cardiol*. 2003; 92(3):285-8.
- Ye Y, Long B, Qian J, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. Dipyridamole with low-dose aspirin augments the infarct size-limiting effects of simvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010b; 24(5-6):391-9.
- Ye Y, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. Protecting against ischemia-reperfusion injury: antiplatelet drugs, statins, and their potential interactions. *Ann N Y Acad Sci*. 2010a; 1207:76-82.