

UTILIZAÇÃO DAS ESTATINAS NO TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Lucineide Maria Neres¹

Michele Pereira Uliana²

RESUMO

A hipercolesterolemia se refere a um aumento de moléculas de colesterol circulatória e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na corrente sanguínea. O alto nível de colesterol sanguíneo aumenta o acometimento de doença aterosclerótica carotídea, uma das maiores causas de mortes no mundo contemporâneo. Dentre os fármacos usados para tratar a hipercolesterolemia, tem-se as estatinas. Na literatura já foi apontado redução da colesterolemia e de LDL com uso das estatinas, resultado esse responsável pela redução de casos de doenças cardíacas e mortalidade. Motivado por esses benefícios apresentados pelas estatinas, o objetivo deste artigo foi apresentar uma revisão sistemática sobre a utilização das estatinas no tratamento da hipercolesterolemia. Os objetivos específicos são: compreender o que é hipercolesterolemia; exibir as evidências do uso das estatinas no tratamento da hipercolesterolemia e identificar as ações medicamentosas de cada estatina isoladamente. A metodologia adotada foi a de revisão sistemática da literatura, a partir de publicações do período de 2000 a 2020 sobre a utilização das estatinas no tratamento da hipercolesterolemia em adultos com idade superior a 30 anos. Os dados foram obtidos através de uma pesquisa bibliográfica na plataforma eletrônica PubMed. Os quinze artigos que cumpriram com os critérios foram sumarizados em tabela. Os fármacos utilizados nos estudos apresentaram evidências da sua eficácia na redução do colesterol.

Palavras-chave: Estatinas; Hipercolesterolemia; Tratamento.

ABSTRACT

Hypercholesterolemia refers to an increase in circulatory cholesterol molecules and low-density lipoproteins (LDL) in the bloodstream. The high level of blood cholesterol increases the involvement of carotid atherosclerotic disease, one of the biggest causes of death in the contemporary world. Among the drugs used to treat hypercholesterolemia, there are statins. In the literature, decreases in cholesterolemia and LDL have already been indicated with the use of statins, a result responsible for the reduction of cases of heart disease and mortality. Motivated by these benefits presented by statins, the aim of this article was to present a systematic review on the use of statins in the treatment of hypercholesterolemia. And the specific objectives are: to understand what is hypercholesterolemia; display evidence of the use of statins in the treatment of hypercholesterolemia and identify the drug actions of each statin alone. The methodology adopted was to systematically review the literature, in the

¹ Graduanda do Curso de Farmácia do Centro Universitário Salesiano (Unisales). E-mail: lucymary.neres@hotmail.com

² Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário de Vila Velha. Especialista em Manipulação (Emescam) e Homeopatia (Instituto Hahnemanniano do Brasil). Mestre em Ciências Farmacêuticas (UVV). E-mail: muliana@edu.br

period from 2000 to 2020 on the use of statins in the treatment of hypercholesterolemia in adults over 30 years of age. The data were obtained through a bibliographic search on the electronic platforms PubMed. As a result, it was possible to demonstrate the effectiveness of using statins in the treatment of hypercholesterolemia.

Keywords: Treatment; Statins; Hypercholesterolemia.

1 INTRODUÇÃO

A dislipidemia é caracterizada com uma doença na qual são observados altos valores de trigliceridemia e de colesterolemia, podendo estas serem vinculadas ao excesso de peso e à obesidade (ALCANTARA et al., 2012; GOMES et al., 2018). Caracteriza-se como hipercolesterolemia, quando há altos valores plasmáticos de colesterol total (CT > 240) e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL alto > 160-189 e LDL muito alto $\geq$ 190) acima do normal (LÓPEZ et al., 2013).

Doenças como a aterosclerose, por obstruírem o lúmen dos vasos sanguíneos com paredes ricas em colesterol, muitas vezes são responsáveis por desencadear doenças cardiovasculares (DCVs), como a doença aterosclerótica carotídea (SITRÂNGULO; SILVA, 2018).

No Brasil foi observado que a hipercolesterolemia tem uma prevalência de 54,2% em homens e 59,9% nas mulheres, em uma população de cem mil habitantes (FARIANETO et al., 2016). De acordo com a Pesquisa Nacional em Saúde (PNS), foi encontrado em indivíduos com idade de 18 a 75 anos uma frequência de 12,5% para 60.202 pacientes adultos (LOTUFO et al., 2017). A prevalência da hipercolesterolemia sobre coreanos de 30 anos de idade foi de 19,5 % (JEON; KWON, 2017). Cerca de 70% dos adultos (67% para homens e 72% para mulheres) foram diagnosticados com hipercolesterolemia nos EUA no ano de 2011 (NHANES 2012). A prevalência mundial da hipercolesterolemia familiar é de 1 a cada 313 indivíduos da população mundial, sendo 10 vezes maior em indivíduos com doença cardíaca isquêmica (BEHESHTI et al. 2020).

Para o tratamento de hipercolesterolemia, foi desenvolvida uma série de medicamentos, dentre eles se encontram as estatinas, com a função de reduzir a colesterolemia (BERSOT, 2012). Basicamente, as estatinas atuam inibindo a enzima hidroximetilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), impedindo a formação do ácido mevalônico, o qual participa dos primeiros passos da biossíntese de colesterol (BERSOT, 2012).

A primeira estatina descoberta foi a mevastatina, no ano de 1976, extraída do metabólito das culturas de fungos do gênero *Penicillium citrinium*. Mesmo se tratando de um fármaco com alta potência sobre o substrato enzimático, sua produção foi descontinuada devido a sua elevada hepatotoxicidade (BERSOT, 2012). Em 1979 Hoffman e colaboradores, isolaram-na de uma cultura de fungos do gênero *Aspergillus terreus ameviolina* ou lovastatina, com potência similar a mevastatina, diferindo apenas pela presença de uma metila extra presente na molécula (ALBERTS et al., 1980).

Nos anos de 1996 e 1997, novos derivados foram introduzidos no mercado: a atorvastatina e cerivastatina. Esta última foi retirada do mercado dada à alta incidência de rabdomiólise e problemas renais associadas ao seu uso. No ano de 2003, a

rosuvastatina foi aprovada para uso pela *Food and Drug Administration* (FDA) (BERSOT, 2012).

No atual momento, as estatinas utilizadas no tratamento das dislipidemias são a sinvastatina, rosuvastatina, pravastatina, lovastatina, pitavastatina e atorvastatina, as quais demonstraram benefício inequívoco tanto a pacientes do sexo masculino quanto do sexo feminino (PICON et al., 2013).

A partir disso, o objetivo principal desse trabalho é apresentar uma revisão sistemática sobre a utilização das estatinas no tratamento da hipercolesterolemia. Os objetivos específicos são: compreender o que é hipercolesterolemia; exibir as evidências do uso das estatinas no tratamento da hipercolesterolemia e identificar as ações medicamentosas de cada estatina isoladamente.

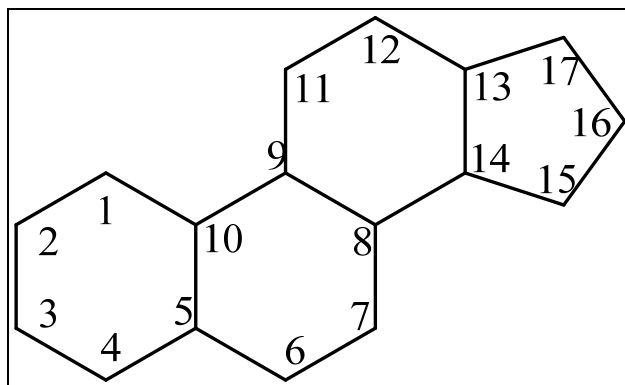
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 BIOSÍNTESE DE COLESTEROL

O colesterol é uma molécula de esterol constituída de um esqueleto ciclopentanoperidrofenantreno, ligado a uma hidroxila e a uma molécula de isopreno (figura 1). Embora o colesterol possua uma publicidade negativa, muitas vezes motivada pela mídia, essa molécula desempenha funções importantes no organismo humano, como sendo precursor de hormônios esteroidais e ácidos biliares, por exemplo, da progesterona e cortisol (BERSOT, 2012).

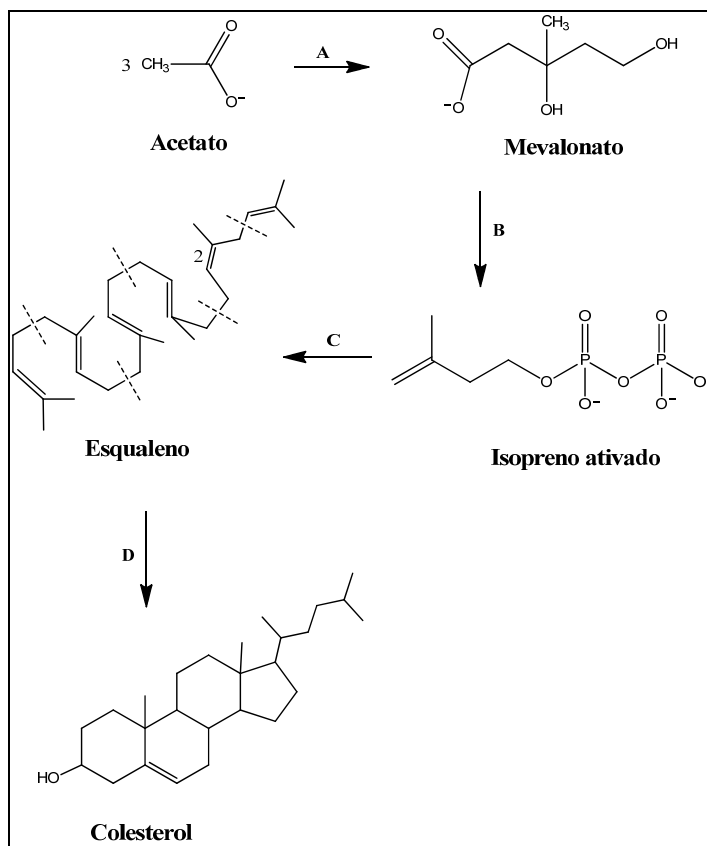
Observando o esqueleto ciclopentanoperidrofenantreno, como visto na figura 1, é possível verificar que o colesterol tem origem biossintética advinda do acetato, onde estes se ligam com a coenzima A (CoA), formando a acetil-CoA. A figura 2 descreve resumidamente a biossíntese do colesterol. As três unidades de acetil-CoA são condensadas em um intermediário de seis carbonos, denominado de mevalonato, catalisada pela β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA), figura 2.A. Posteriormente o mevalonato é convertido em unidades isoprenoides ativadas, ou seja, ligado a dois grupos de fosfato (PO_4^{3-}), figura 2.B. Na etapa seguinte, há a polimerização do isopreno até formar a estrutura do esqualeno linear, visto na figura 2.C. Por último, o esqualeno é ciclizado em quatro anéis do núcleo esteroidal, onde passa por reações de oxidação para formar a molécula de colesterol, figura 2.D (LEHNINGER et al., 2014).

Figura 1 - Ciclopentanoperidrofenantreno do colesterol



Fonte: Adaptado de LEHNINGER et al., 2014, p. 23.

Figura 2 - Resumo da biossíntese de colesterol



Fonte: Adaptado de LEHNINGER et al., 2014, p. 56.

*As descrições dos quatro estágios estão explicadas no texto. As unidades de isopreno presentes no esqualeno linear foram demarcadas com linhas tracejadas.

2.2 TRANSPORTE DE COLESTEROL E OUTROS LIPÍDEOS

Por ser uma molécula lipossolúvel o colesterol precisa ser transportado por proteínas plasmáticas na corrente sanguínea, denominadas de lipoproteínas plasmáticas, que possuem uma parte externa hidrofílica e interna que é hidrofóbica. Na superfície das moléculas de lipoproteínas são constituídas de colesterol não esterificados, uma camada fosfolipídica e proteínas transportadoras específicas denominadas de apolipoproteínas (NEYRO, 2015).

As apolipoproteínas são proteínas com sua superfície livre de lipídeos, que posteriormente irão combinar lipídeos no seu centro e cadeias laterais hidrofílicas de aminoácidos no seu exterior. Dependendo da união dessas moléculas, há produção de macromoléculas com diferentes densidades, na qual vai variar de quilomícrons (baixa densidade) até lipoproteínas de alta densidade (alta densidade) (LALLA; GOFMAN, 1954).

Dentre as lipoproteínas, têm-se de quilomícrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL) (LEHNINGER et al., 2014).

Os quilomícrons são formados nos enterócitos e realizam o transporte dos lipídeos advindos da alimentação absorvidos pelo intestino. A apolipoproteína principal presente nos quilomícrons é a Apo B-48. Têm a mesma via biossintética das VLDL originadas dos hepatócitos e, de modo semelhante às VLDL, os quilomícrons sofrem hidrólise da lipase lipoproteica na parede dos capilares (ALVES et al., 2004).

As *Very-Low Density Lipoprotein* (VLDL) são produzidas no fígado e esterealiza o transporte de triacilgliceróis produzidos pelos hepatócitos. A VLDL é constituída das seguintes apolipoproteínas: ApoB-100, ApoE e ApoC. Frente à ação da lipase protéica, a VLDL originará as IDL (SILVA, 2008).

As *Intermediary-Density Lipoprotein* (IDLs) se tratam do produto intermediário que antecede a formação da LDL, originado da perda de uma parte dos lipídeos da VLDL. A IDL sofrerá ação da lipase do fígado para originar a LDL. A ApoB-100 é a principal apolipoproteína (LEHNINGER et al., 2014).

As *Low-Density Lipoprotein* (LDL) realizam o transporte de colesterol no plasma para os periféricos, como músculos, glândulas suprarrenais e adipócitos. Ela é constituída principalmente de ApoB-100 (HEVONOJA et al., 2000; PRASSL; LAGGNER, 2009).

As *High-Density Lipoprotein* (HDLs) são formadas nos enterócitos e nos hepatócitos, sendo a menor das lipoproteínas e com menor densidade. As principais apolipoproteínas constituintes são ApoA-I, ApoA-II e ApoA-IV, mas podem conter outras como a Apo-C e Apo-E (CASTELLI et al., 2018).

O transporte do colesterol e dos lipídeos se dá pela via endógena e exógena (LEHNINGER et al., 2014). Na via exógena, os lipídeos da dieta são empacotados em quilomícrons, sendo que a maior parte de sua constituição é de triacilgliceróis, sendo hidrolisada pela lipase lipoproteica nos adipócitos e tecido muscular. Os quilomícrons residuais (constituídos principalmente de proteínas e colesterol) são captados pelo fígado. Os sais biliares produzidos no fígado ajudam na dispersão dos lipídeos da alimentação, e assim são reabsorvidos pela via entero-hepática (SILVA, 2008; LEHNINGER et al., 2014).

Pela via endógena, os lipídeos biossintetizados são empacotados no fígado e são distribuídos aos tecidos periféricos pela VLDL. Os lipídeos são extraídos da VLDL (juntamente com a perda das apolipoproteínas), onde seus remanescentes são convertidos em IDL (*intermediate-density lipoprotein*), devido à perda de triacilgliceróis. A remoção adicional dos triacilgliceróis do IDL leva à produção de LDL, que é rica em colesterol e ésteres de colesterol, e os remanescentes dos quilomícrons são endocitados por intermédio do receptor. O excesso de colesterol dos tecidos extra-hepáticos retorna ao fígado por intermédio do HDL, realizando o transporte reverso de colesterol (CASTELLI et al., 2018; LEHNINGER et al., 2014).

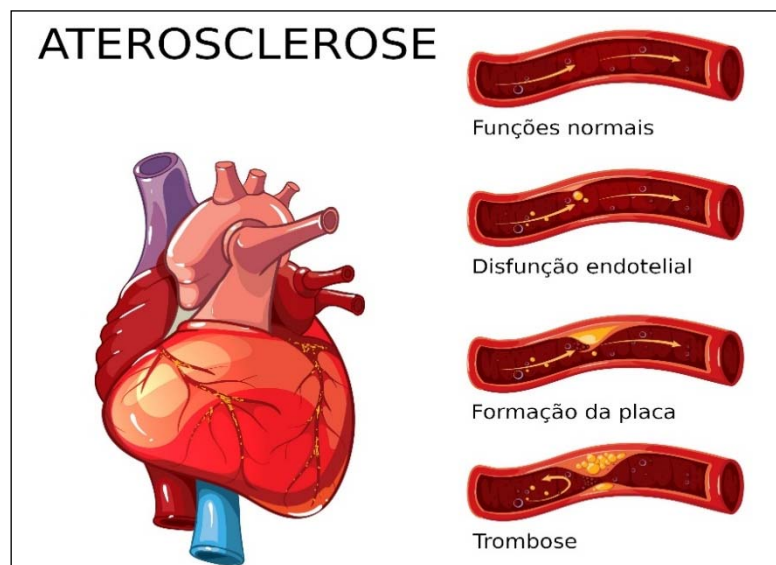
2.2.1 Formação das placas de ateroma

Embora o colesterol advindo da alimentação seja importante para desempenhar funções estruturais e metabólicas, o excesso dele na parede dos vasos sanguíneos promove placas de ateroma, bloqueando o fluxo sanguíneo, levando a uma condição de aterosclerose e o desenvolvimento de uma série de doenças cardíacas, dentre elas se encontra a doença aterosclerótica carotídea, que é responsável por 15% das mortes em pacientes (LEHNINGER et al., 2014; SITRÂNGULO; SILVA, 2018).

As etapas de formação das placas de ateroma (figura 3) se dão da seguinte forma:

- I. As lipoproteínas sofrem oxidação, onde posteriormente se agregarão e irão se aderir à matriz extracelular;
- II. Monócitos advindos do lúmen da artéria serão atraídos para a localização das lipoproteínas que sofreram oxidação;
- III. Os monócitos irão se especializar em macrófagos que ao acumularem moléculas de éster de colesterol se transformam em células espumosas;
- IV. As células espumosas por sua vez fagocitam as lipoproteínas;
- V. O colesterol ficará na forma livre e se acumulará dentro dessas células espumosas;
- VI. Depois desse processo, a célula espumosa será encaminhada por um apoptose, necrose e dano tecidual no lúmen do vaso sanguíneo;
- VII. No final do processo, haverá a formação de placas de ateroma (ricas em colesterol), que irá ocluir a passagem do sangue (LEHNINGER et al., 2014).

Figura 3 - Esquema demonstrando a formação de placa de ateroma na parede vascular endotelial cardíaca



Fonte: Adaptado de Clipartlogo

2.2.2 Tratamento da hipercolesterolemia

Dentro dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs), que são adotadas pela Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), alguns dos principais medicamentos usados para o tratamento da hipercolesterolemia são as estatinas. Dentre elas, encontram-se a sinvastatina, a pravastatina, a lovastatina, a fluvastatina a rosuvastatina, atorvastatina e a pitavastatina. (BERSOT, 2012; SILVA, 2008).

As estatinas possuem alta eficácia e boa tolerância por parte dos pacientes. Esses fármacos possuem o mesmo mecanismo de ação que é a inibição competitiva pelo sítio ativo da enzima HMG-CoA redutase, bloqueando a etapa inicial da formação do colesterol (BERSOT, 2012).

O tratamento basicamente consistirá em reduzir os níveis de colesterol da corrente sanguínea. É reconhecida na literatura que doses mais altas de inibidores potentes da HMG-CoA redutase, como a atorvastatina, podem reduzir também os níveis séricos de triglicerídeos (BERSOT, 2012; SILVA, 2018).

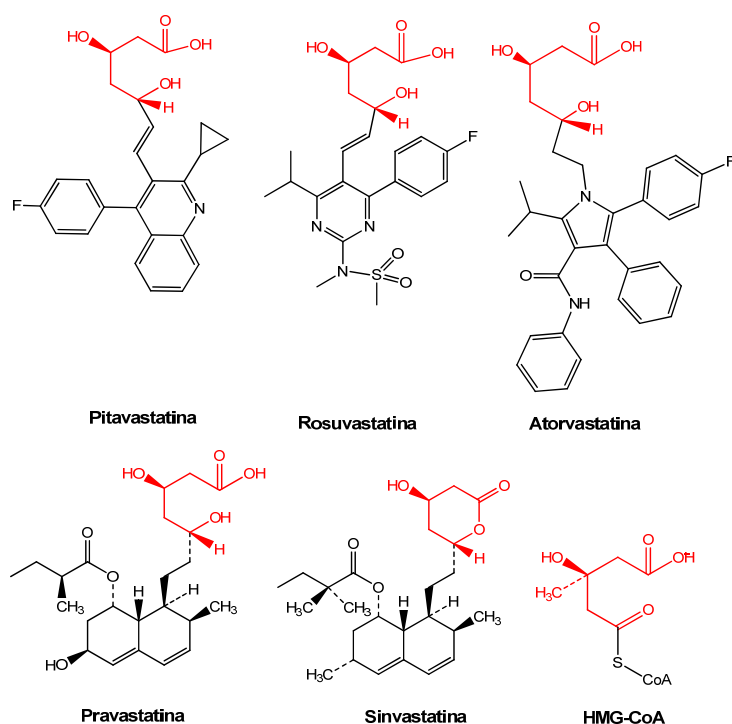
2.2.3 Estrutura química e mecanismo de ação

Grande parte das estatinas possuem sua cadeia lateral ligada em seu esqueleto fundamental, uma estrutura similar a β -hidróxi- β -metilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) (figura 4), algo que permite a inibição competitiva da HMG-CoA redutase (BERSOT, 2012).

O mecanismo de ação das estatinas basicamente irá consistir na inibição da enzima responsável pela síntese de colesterol a HMG-CoA redutase. Ao bloquear a ação dessa enzima, haverá redução na produção de mevalonato, que é fundamental para

a produção das etapas seguintes da formação endógena de colesterol, como visto na figura 2. Dessa forma, serão reduzidos o nível sérico de colesterol e de lipídeos hepáticos, o que irá resultar no aumento da expressão gênica do receptor de LDL (SOUZA; VIANA, 2011; SILVA, 2008). Como consequência disso, as proteínas de ligação a elemento regulador de esteroide, as SREBPs, sofrem clivagem por uma protease e são translocadas em direção ao núcleo. Posteriormente, os fatores de transcrição fazem ligação a SREBP do LDL, aumentando a transcrição e síntese de receptores de LDL. Com aumento da expressão de receptores sobre a lipoproteína de baixa densidade sobre a superfície das células hepáticas, ocorre a redução de LDL sérico e a consequente redução dos níveis de LDL ligados à molécula de colesterol (LDL-C) (BERSOT, 2012).

Figura 4: Estrutura das estatinas



Fonte: Adaptado de Goodman & Gilman, 2012

* (pitavastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina e simvastatina) e HMG-CoA. As semelhanças estruturais dos grupos laterais das estatinas com a HMG-CoA estão destacadas em vermelho.

2.2.4 Benefícios terapêuticos

Além dos benefícios anteriores observados pelo uso das estatinas, que são a redução dos triglicerídeos, colesterol e de LDL-C, são observados outros efeitos cardioprotetores, como melhorar a função endotelial por elevarem a produção do vasodilatador óxido nítrico (NO), afetando positivamente os processos pelo qual o endotélio modula o tônus arterial (ALSHEIKH; KARAS, 2005).

Aumentam estabilidade da placa aterosclerótica por inibir a infiltração de monócitos na parede arterial e a secreção de metaloproteinases da matriz por macrófagos, já que estas podem enfraquecer o componente fibroso das placas (WONG; RYAN 2007).

Podem atuar como anti-inflamatório visto que são capazes de reduzir coronariopatias (CP) e a expressão da proteína C reativa (PCR), sendo um marcador simples na inflamação e muito presente nas lesões trombóticas (JAIN; RIDKER, 2005).

Reduzem a oxidação das lipoproteínas, visto que as LDL oxidada (LDL-ox) levam a lesões no tecido vascular endolial em processos ateroscleróticos (XAVIER et al., 2004).

Exercem seu efeito sobre a coagulação, ao diminuir a agregação plaquetária e reduzem a formação de trombos plaquetários. Adicionalmente podem atuar na redução nos níveis plasmáticos de fibrinogênio, que estão relacionados com um aumento da prevalência de coronariopatia (GLYNN et. al., 2009).

2.2.5 Farmacocinética

Em geral, as estatinas são biotransformadas pelo complexo de enzimas do sistema microssomal P450 e suas isoenzimas (SILVA, 2008). Uma exceção à regra seria a pravastatina, que no final do processo metabólico gera duas moléculas inativas pelas enzimas do citosol dos hepatócitos, e mais de 70% desses compostos são excretados pelo fígado com posterior eliminação pelas fezes (BERSOT, 2012).

Pela via oral, as estatinas são absorvidas pelos enterócitos (35-85%) e atingem o ponto máximo de 1 a 4 horas depois de administradas. A maioria desses fármacos atravessam a barreira hematoencefálica, com exceção da sinvastatina, e sofrem metabolismo de primeira passagem, exceto a pitavastatina (SILVA, 2008).

O tempo de meia-vida das estatinas pela dose única oral diária é curto, por cerca de 1 a 4 horas, excetuando para a atorvastatina e rosuvastatina que podem chegar a 20 horas, o que pode contribuir para maior eficácia terapêutica (BERSOT, 2012).

2.2.6 Efeitos adversos e interações medicamentosas

Os inibidores da HMG-CoA redutase possuem o principal benefício de reduzirem a predisposição a doenças cardiovasculares e, adicionalmente, os efeitos adversos a esses fármacos são raros (SILVA, 2008). Durante estudos realizados pós-comercialização de medicamentos, foram observados hepatotoxicidade e miopatia. Nos casos de toxicidade hepática, foram relatos um aumento de transaminases hepáticas muito acima do limite normal, que parece estar relacionado à dose. Nos eventos de miopatias foram observados níveis de creatinina quinase (CK) de 10 vezes acima do normal (LAW; RUDNICKA, 2006).

Em virtude de a eficácia das estatinas não terem sido comprovadas mediante período de gravidez, não é recomendado o uso de estatinas, assim como para mães lactentes (LEE et al., 2008).

Visto que as estatinas são amplamente oxidadas pela enzima CYP3A4, caso haja a presença de medicamentos que interajam com a enzima, inibindo ou induzindo, estes podem interferir no tratamento farmacológico. São exemplos de fármacos que

competem pela CYP3A4: amiodarona, antibióticos macrolídeos (como a azitromicina); antifúngicos azólicos (como a cetoconazol) e imunossupressores (como a ciclosporina) (ALSHEIKH-ALI; KARAS, 2005).

3 METODOLOGIA

Neste trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica sistemática, na qual foram analisadas teses, dissertações e artigos científicos sobre o tema, nos idiomas português e inglês.

Tendo em vista o tema utilizado, os artigos relacionados a este foram pesquisados no banco de dados da biblioteca eletrônica PubMed, entre os anos 2000 a 2020.

A fim de refinar a pesquisa, utilizou-se palavras-chaves, como: “tratamento”, “estatinas”, “hipercolesterolemia”. Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados na busca eletrônica foram revisados.

Os critérios de inclusão para a pesquisa foram artigos de pesquisa, estudos de caso e revisões sistemáticas sobre os medicamentos do tipo estatinas usadas para o tratamento da hipercolesterolemia; estudos do tipo randomizado; artigos publicados entre 2000a e 2020; estudos com pacientes de ambos os sexos e com idade superior a 30 anos com diagnóstico baseado em exames; tempo de tratamento farmacológico igual ou superior a 4 semanas. Os critérios de exclusão foram todos os artigos que não utilizaram estatinas como opção de tratamento; estudos cuja amostragem não era randomizada; pacientes com idade inferior a 30 anos; tratamento farmacológico inferior a 4 semanas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Cento e oitenta e um artigos foram encontrados, quinze desses estavam dentro dos critérios avaliados. Foram excluídos setenta e oito cujas metodologias não contemplavam ensaios randomizados, sessenta apresentavam terapia em conjunto com outros fármacos, cinco haviam a inclusão de suplementos dietéticos, um avaliava o efeito do fármaco em animais, dez avaliavam ensaios clínicos em crianças e adolescentes e onze estudavam outras doenças, como a hipertensão arterial e diabetes. Os resultados estão sumarizados na Tabela 1 - Características dos ensaios clínicos randomizados.

Os quinze artigos analisados apresentaram um tempo de estudo máximo de 240 meses, e o menor tempo de estudo foi de 1 mês. O efeito farmacológico dos medicamentos varia de acordo com cada fármaco, sendo que os mesmos começam a ter seu efeito a partir da 4ª semana. Houve também uma considerável variabilidade no tamanho das amostras dos estudos, que variaram de 40 a 5.529 indivíduos.

Tabela 1 - Características dos ensaios clínicos randomizados

Fármaco	Tempo de estudo(meses)	Amostra	Resultado	Autor e ano
Atorvastatina	12	303	Atorvastatinapromoveu queda de LDL	HAN, B. H. et al. (2017)
Pravastatina	5	388	Pravastatina reduziu os níveis de colesterol	WADA, S. et al. (2019)
Sinvastatina	12	350	Sinvastatina diminuiu os níveis de colesterol	RHEE, M. Y. et al., (2017)
Pitavastatina	8	164	Pitavastatina demonstrou ser eficaz	HARADA-SHIBA, M. et al., (2018)
Rosuvastatina	12	3.560	Rosuvastatina reduziu o colesterol	LI, L. et al., (2019)
Sinvastatina	2	45	Sinvastatina foi eficaz no colesterol	BARALE, C. et al., (2018)
Atorvastatina	1	40	Atorvastatina reduziu o LDL	ZAMBRANO, T. et al., (2018)
Pravastatina	240	5.529	Pravastatina demonstrou ser eficaz	VALLEJO-VAZ, A. et al., (2017)
Rosuvastatina	1,5	414	Rosuvastatina teve efeito comprovado	ZHAO, S.; PENG, D. (2018)
Atorvastatina	2	376	Atorvastatina reduz colesterol	LEE, J. H. et al., (2017)
Pravastatina	96	1.467	Pravastatina não promoveu nenhuma alteração	HAN, B. H. et al., (2017)
Pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina	1,5	82	As estatinas reduziram LDL-C sérico nos pacientes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2	BOSWORTH, H. B. et al., (2017)
Atorvastatina, sinvastatina e outros	12	356	As estatinas reduziram LDL-C sérico nos pacientes	PÁRRAGA-MARTÍNEZ, I. et al., (2017)
Rosuvastatina	6	82	A rosuvastatina reduziu LDL-C sérico nos pacientes	ULLAH, F. et al., (2015)
Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina	1,5	1.146	Pravastatina reduziu o colesterol	WELTY, F. K. et al., (2016)

Fonte: dados compilados pelo autor.

Han e colaboradores (2017) em um estudo com 303 pacientes adultos utilizando atorvastatina 10mg, por um período de 12 meses, apresentaram uma redução de colesterol. Já Lee e outros (2017) avaliaram que com atorvastatina 20 mg, tanto na formulação genérica como na formulação de referência, em um período de tempo de 8 meses com 376 amostras, foi o suficiente para tratar a hipercolesterolemia

Para Welty e assessores (2016) a atorvastatina administrada em 1146 pacientes, em um tempo de estudo de 1,5 meses promoveu uma queda nos níveis de colesterol depositados nos tecidos. Similarmente em um período de tempo de apenas 1 mês,

Zamabrano e outros (2018) analisaram 40 indivíduos, que utilizaram a atorvastatina, as taxas de LDL diminuíram em grandes proporções.

Wada e outros (2019) consideraram que com o uso da pravastatina em 388 pacientes, durante um período de 5 meses, gerou o impedimento da ocorrência de infarto cerebral aterotrombótico em pacientes com infarto não cardioembólico devido a sua ação de inibir a enzima responsável pela produção de colesterol. Com a utilização do mesmo princípio ativo, mas com duração maior, Han e colaboradores (2017) realizaram um estudo que durou 96 meses e avaliou 1.467 amostras. Foram avaliados pacientes com idade igual ou superior a 75 anos, com perfil hiperlipidêmico e hipertensão, que após uso da pravastatina apresentaram resultados satisfatórios na redução do colesterol.

Vallejoo-Vaz e parceiros (2017) mensuraram 5.529 indivíduos sem a doença vascular, em um longo período de análise, com o uso de pravastina, verificaram uma redução no risco de doença cardíaca coronariana após diminuir os níveis de LDL-C.

Barale e assessores (2018) avaliaram o efeito da sinvastatina por um período de 2 meses em 45 pacientes, verificando a redução da ativação plaquetária e a inflamação subclínica, bem como a melhora da disfunção endotelial, demonstrando que o fármaco contribui na redução da progressão da aterosclerose.

Em um estudo com o uso da rosuvastatina, 3.560 pacientes com risco baixo à moderado de DAC, obtiveram efeito significativo na microvasculatura da retina, incluindo aumento da AVR, constrição vênula e dilatação arteriolar após 6 a 12 meses de tratamento (Li et al., 2019). Da mesma maneira, Zhao e colaboradores (2018) também equacionaram o uso de, rosuvastatina 10 mg que demonstrou superioridade à atorvastatina 10 mg na redução do LDL-C em pacientes chineses de alto risco com dislipidemia, que foi mantida durante a fase de rótulo aberto. Rhee e assessores (2017) investigaram 140 pacientes, demonstrou-se que a rosuvastatina possui eficácia e segurança na redução de LDL-C, contribuindo para redução dos sintomas da hipertensão e hipercolesterolemia.

Harada-Shiba e colaboradores (2018) verificaram o uso de pitavastatina demonstrou-se muito eficaz na redução dos níveis de colesterol, em um estudo que durou 8 meses e foi aplicado em 164 pacientes.

Bosworth e colaboradores (2017), avaliaram 240 pacientes na faixa etária de 62 anos e sobre o tratamento da sinvastatina, rosuvastatina e/ou pravastatina, onde 120 indivíduos eram grupo de controle, 120 indivíduos eram os tratados com estatinas. Com a intervenção medicamentosa, houve reduções nos níveis de LDL-C, HDL-C e colesterol totais.

Parraga-Martinez e colaboradores (2017), com 358 adultos com hipercolesterolemia, na faixa etária de 50 anos ou mais, foi possível verificar a redução dos níveis de LDL-C para o grupo tratado com a estatina em relação ao grupo controle no tempo de um ano de terapia. As estatinas usadas no estudo foram a sinvastatina, atorvastatina.

O uso da rosuvastatina 5 mg em um grupo de 82 pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (T2DM) e idade superior a 35 anos, reduziu o LDL-C sérico com maior eficácia do que 10 mg da mesma estatina (ULLAH et al., 2015).

De modo geral, os estudos com o objetivo de observar o efeito das estatinas no tratamento da hipercolesterolemia apontaram resultados suficientes para demonstrar

que as mesmas desempenham funções importantes na redução na LDL, LDL-C e no colesterol total levando o paciente a um diagnóstico de cura.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, pode-se concluir que a pesquisa bibliográfica sistemática permitiu ter acesso a dados que comprovam que as melhores opções para o tratamento da hipercolesterolemia são as estatinas devido a sua eficácia no controle do colesterol, bem como evidências do seu efeito na redução do LDL.

As estatinas são medicamentos eficazes no tratamento da hipercolesterolemia, mas não deixam de apresentar riscos, especialmente relacionados à elevação dos níveis de enzimas hepáticas, exigindo a suspensão imediata do medicamento. Por essa razão, esses medicamentos só devem ser consumidos sob orientação médica e com a ajuda de um profissional farmacêutico, que tem um papel fundamental de esclarecer quaisquer dúvidas relacionadas ao tratamento.

Ainda sobre o papel do farmacêutico verifica-se que este é o profissional da saúde de mais simplificado acesso à população e, repetidamente, considerado como a fonte primária, tanto de assistência como de orientações em cuidados genéricos da saúde, em função disso é de suma importância que o farmacêutico se mantenha devidamente conhecedor de sua responsabilidade social e atuação como agente educador em saúde.

Especificamente em relação a utilização de estatinas no tratamento da hipercolesterolemia o farmacêutico possui uma função primordial que pode colaborar significativamente. O farmacêutico pode disponibilizar seu conhecimento técnico e postura humanitária para agir não exclusivamente no direcionamento ao longo da terapêutica, mas também na prevenção da enfermidade.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM KAGAN, A.; ZUKEL, W. J. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative LIPOPROTEIN phenotyping study. **Circulation**, 1977, v. 55, n. 5, pp. 767-772.

ALBERTS, A. W. et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 1980, v. 77, n. 7, p. 3957-3961.

ALSHEIKH-ALI, A. A.; KARAS, R. H. Adverse events with concomitant amiodarone and statin therapy. **Preventive cardiology**, 2005, v. 8, n. 2, p. 95-97.

ALVES, R. J.; DIAMENT, J.; AMÂNCIO, R. F.; FORTI, N.; MARANHÃO, R. C. Ausência de Efeito do Captopril no Metabolismo de uma Emulsão Lipídica Artificial Semelhante aos Quilomícrons em Pacientes Hipertensos e Hipercolesterolêmicos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2004, v. 83, n. 6, p. 508-511.

BARALE, C. et al. **Simvastatin effects on inflammation and platelet activation markers in hypercholesterolemia**. BioMed research international, 2018.

BEHESHTI, S. O. et al. **Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects**. Journal of the American College of Cardiology, 75(20), 2553-2566, 2020.

BERSOT, T. P. **Terapia farmacológica para a hipercolesterolemia e a dislipidemia** (p. 877-908). In: Brunton, Laurence L. As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12. ed. Porto Alegre, RS: AMGH, 2012.

BOSWORTH, H. B. et al. Evaluation of a packaging approach to improve cholesterol medication adherence. **Am J Manag Care**, 2017, v. 23, n. 9, p. e280-e286.

CASTELLI, W. et al. O uso das estatinas no tratamento da dislipidemia e o mecanismo da biossíntese do colesterol. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, 2018, v.9, p. 597-602.

DE SOUZA, J. O. T.; VIANNA, L. M. A. O uso de estatinas no Acidente Vascular Cerebral. **Revista Neurociências**, 2011, v.19, n. 1, p.145-152.

FARIA-NETO, G. et al. Prevalence of dyslipidemia in Brazilian adolescents. **Revista de Saúde Pública**, 2016, v. 50, n. supl 1, p. 1s-10s.

GLYNN, R. J. et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. **New England Journal of Medicine**, 2009, v. 360, n. 18, p. 1851-1861.

GOMES, A. F. et al. Avaliação das possíveis interações medicamentosas de inibidores da HMG-CoA-redutase utilizados no tratamento da dislipidemia. **Unoesc & Ciência-ACBS**, 2018, v. 9, n. 1, p. 39-44.

HAN, B. H. et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: the ALLHAT-LLT randomized clinical trial. **JAMA internal medicine**, 2017, v. 177, n. 7, p. 955-965.

HARADA-SHIBA, M. et al. A. Efficacy and safety of pitavastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia in Japan and Europe. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, 42242, 2018.

HEVONOJA T. et al. Structure of low-density lipoprotein (LDL) particles: Basis for understanding molecular changes in modified LDL. Biochemical et Biophysical Acta (BBA) - **Molecular and Cell Biology of Lipids**, 2000, v. 1488, n. 3, p. 189-210.

JAIN, M. K.; RIDKER, P. M. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. **Nature reviews Drug discovery**, 2005, v. 4, n. 12, p. 977-987.

JEONG, JEE SUN; KWON, HYUK SANG. Prevalence and clinical characteristics of dyslipidemia in Koreans. **Endocrinology and Metabolism**, 2017, v. 32, n. 1, p. 30–35.

KAGIMURA, T. et al. Baseline Carotid Intima-Media Thickness and Stroke Recurrence During Secondary Prevention With Pravastatin. **Stroke**, 2019, v. 50, n.6, p. 1586-1589.

LALLA O. F.; GOFMAN J. W.; Ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins. **Methods of biochemical analysis**, 1954, v. 1, p. 459-78.

LAW M.; RUDNICKA, A. R. Statin safety: A systematic review. **Am J Cardiol**, 2006, v. 97(suppl), p. 52C-60C.

LEE, J. H. et al. Efficacy and tolerability of two different formulations of atorvastatin in Korean patients with hypercholesterolemia: a multicenter, prospective, randomized clinical trial. **Drug design, development and therapy**, 2017, v. 11, p. 2277.

LEE J. H. et al. Vitamin D deficiency: An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? **J Am Coll Cardiol**, 2008, v. 52, p. 1949-1956.

LEHNINGER, ALBERT L.; NELSON, DAVID L.; COX, MICHAEL M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2014.

LIAO, J. K.; LAUFS, U. Pleiotropic effects of statins. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol**, 2005, v. 45, n. 89-118.

LI, L. et al. Effects of Rosuvastatin and Aspirin on Retinal Vascular Structures in Hypercholesterolemic Patients with Low-to-Moderate Risk of Coronary Artery Disease. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, 2019, v. 19, n. 4, p. 415-420.

LÓPEZ, A. M.; MORE, R. L.; SERRA, J. D. **Hipercolesterolemia**. Abordaje terapéutico. Elsevier Doyma, 2013.

LOTUFO, P. A. et al. Prevalência de Diagnóstico Médico de Colesterol Alto Autorreferido na População Brasileira: Análise da Pesquisa Nacional de Saúde. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2017, v. 108, n. 5, p. 411-416.

NEYRO. L. **Aterosclerose**: formação da placa fibrosa. Clipart, 2015. Disponível em: <https://pt.clipartlogo.com/istock/atherosclerosis-fibrous-plaque-formation-vector-infographic-1657800.html>. Acesso em: abril de 2020.

PÁRRAGA-MARTÍNEZ, I. et al. Efficacy of a combined strategy to improve low-density lipoprotein cholesterol control among patients with hypercholesterolemia: a randomized clinical trial. **Revista Española de Cardiología** (English Edition), 2017, v. 71, n. 1, p. 33-41.

PICON, P. D.; GADELHA, M. I. P.; ALEXANDRE, R. F. **Terapêuticas para Dislipidemias do Ministério da Saúde**. 2013. Disponível em: www.Saude.Gov.br/sas/dsra/protocolos Acesso em: abril de 2020.

PRASSL, R.; LAGGNER, P. Molecular structure of low-density lipoprotein: status and future challenges. **European biophysics journal**: EBJ, 2009, v. 38, n. 2, p. 145-58.

RHEE, M. Y. et al. The efficacy and safety of co-administration of fimasartan and rosuvastatin to patients with hypertension and dyslipidemia. **BMC Pharmacology and Toxicology**, 2017, v. 18, n. 1, p. 2.

SILVA, A. N. **Quantificação de Lipoproteínas por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)**. Dissertação apresentada ao Instituto de Física da Universidade de São Paulo. 2008.

SITRÂNGULO JUNIOR, C. J.; SILVA, E. S. D. **Doença aterosclerótica carotídea**. *Jornal Vascular Brasileiro*, 2018.

ULLAH, F. Efficacy. **Journal of Ayub Medical College Abbottabad**, 2015, v. 27, n. 3, p. 564-568.

VALLEJO-VAZ, A. et al. **LDL-Cholesterol Lowering for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Men with Primary Elevations of LDL-Cholesterol Levels of 190 mg/dL or Above**: Analyses from the WOSCOPS 5-year Randomized Trial and 20-year Observational Follow-Up, 2017.

VIRANI, S. S. et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, 2020, v. 141, n. 9, p. e139-e596.

WADA, S. et al. Baseline Carotid Intima-Media Thickness and Stroke Recurrence During Secondary Prevention With Pravastatin. **Stroke**, 2019, v. 50, n. 6, p. 1586-1589.

WELTY, F. K. et al. A comparison of statin therapies in hypercholesterolemia in women: a subgroup analysis of the STELLAR study. **Journal of Women's Health**, 2016, v. 25, n. 1, p. 50-56.

WONG, K.; RYAN, R. O. Characterization of apolipoprotein AV structure and mode of plasma triacylglycerol regulation. **Current opinion in lipidology**, 2007, v. 18, n. 3, p. 319-324.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Global health observatory, Raised cholesterol**. 2013. Disponível em: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/ Acesso em: mai. 2020.

XAVIER, H. T. et al. Efeitos da lipoproteína LDL-oxidada sobre a proliferação e a motilidade espontânea in vitro de células endoteliais de artérias coronárias humanas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2004, v. 83, n. 6, p. 488-492.

ZAMBRANO, T. et al. Statins differentially modulate microRNAs expression in peripheral cells of hyperlipidemic subjects: a pilot study. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2018, v. 117, p. 55-61.

ZHAO, S.; PENG, D. Efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin in high-risk Chinese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, active-controlled study. **Current medical research and opinion**, 2018, v. 34, n. 2, p. 227-235.