

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ANA BEATRIZ DA SILVA SANTANA
CLEIBSON NERI DOS SANTOS
THALYTA IZÍDIO DE OLIVEIRA

**Avaliação da eficácia da Sinvastatina e
Rosuvastatina no tratamento da dislipidemia**

RECIFE/2022

ANA BEATRIZ DA SILVA SANTANA

CLEIBSON NERI DOS SANTOS

THALYTA IZIDIO DE OLIVEIRA

Avaliação da eficácia da Sinvastatina e Rosuvastatina no tratamento da dislipidemia

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de farmácia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos
requisitos para conclusão do curso.

Orientador: Prof. Dr. Flávio de Almeida Alves Junior

RECIFE/ 2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

S232a Santana, Ana Beatriz da Silva
Avaliação da eficácia da sinvastatina e rosuvastatina no tratamento da
dislipidemia / Ana Beatriz da Silva Santana, Cleibson Neri dos Santos,
Thalyta Izídio de Oliveira. Recife: O Autor, 2022.

46 p.

Orientador(a): Dr. Flávio de Almeida Alves Junior.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Dislipidemia. 2. Estatinas. 3. Efeitos adversos. 4. Rosuvastatina. 5.
Sinvastatina. I. Santos, Cleibson Neri dos. II. Oliveira, Thalyta Izídio de.
III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

Dedicamos nosso trabalho a vocês:

Ana Rosa Ferreira da silva e Família

Ana Maria Izidio de Oliveira e Família

Bruno Nunes da Rocha

Maria de Fátima Neri de Medeiros e Família

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus por todo o seu sustento, seu grandioso amor e por ser nossa base em nossas fases de dificuldades, aos nossos pais por todo apoio, dedicação e paciência concedido durante esses cinco anos de curso, agradecemos também aos nossos familiares, amigos e companheiros(a) por toda compreensão nesse grande momento em nossas vidas, aos nossos professores da instituição que compartilharam seus conhecimentos e acreditaram em nossa capacidade de sermos ótimos profissionais. Em especial aos que não estão presentes (in memória) que sempre imaginou e torceram para que esse momento chegasse. Sendo assim, é com grandíssima gratidão que dedicamos nosso obrigado a vocês.

"Nada do que vivemos tem sentido, se não tocamos o coração das pessoas."

(Cora Coralina)

RESUMO

O colesterol, um lípido esterol, que realiza um papel integrante em diversas funções do corpo, implicando na manutenção dos processos da membrana celular, imunidade, sinalização, regulação da via, e age como um precursor na formação de hormônios esteróides. Em função de sua natureza hidrofílica, o colesterol é conduzido no plasma pelas lipoproteínas, que são partículas que possuem uma capa hidrofílica envolvendo um núcleo hidrofóbico. As proteínas que integram as lipoproteínas são chamadas de apolipoproteínas ou apoproteínas (apo). A dislipidemia consiste em concentrações plasmáticas aumentadas de triglicerídeos (TG) e/ou níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL), tal como, a redução de níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL). Esse perfil lipídico é considerado uma marca registrada para a formação de aterosclerose, no estreitamento das artérias. As estatinas são agentes hipolipemiantes que desempenham os seus efeitos por meio da inibição da HMG-CoA redutase, a enzima que inibe a síntese do colesterol, levando a uma diminuição do colesterol tecidual. Existem notáveis diferenças entre as estatinas; em vários ensaios clínicos foi comprovado a eficácia e segurança da rosuvastatina, em pacientes com Doença cardiovascular aterosclerótica (DCV), resultando em melhora no perfil lipídico; a sinvastatina tem ação hipolipemiante e atua na prevenção primária e secundária em riscos cardiovasculares; em comparação com as duas estatinas, foi comprovado em evidências, que a rosuvastatina tem alta potência, maior tempo de meia vida e menores efeitos adversos. Apesar de ter a menor potência, a sinvastatina é mais prescrita devido a sua disponibilidade no sistema único de saúde (SUS). O objetivo deste trabalho é avaliar o uso da sinvastatina e rosuvastatina no tratamento da dislipidemia e na aterosclerose, bem como informar os efeitos adversos da utilização da sinvastatina e rosuvastatina no organismo. Os métodos usados para a pesquisa foram realizados por revisão bibliográfica em base de dados como: pubmed, biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), pubmed e Google Acadêmico, também houve consultas de entidades de saúde e etc., entre os anos de 1999 a 2022. O conhecimento de ação da classe farmacológica utilizado no tratamento da dislipidemia, deve ser levado em conta na hora da sua prescrição. O farmacêutico, desta forma torna-se essencial na equipe multiprofissional.

Palavras-chave: Dislipidemia; Estatinas; Efeitos Adversos; Rosuvastatina; Sinvastatina.

ABSTRACT

The cholesterol, a sterol lipid, plays an integral role in many functions of the body, implicated in the maintenance of cell membrane processes, immunity, signaling, pathway regulation, and acts as a precursor in the formation of steroid hormones. Because of its hydrophilic nature, cholesterol is transported in the plasma by lipoproteins, which are particles that have a hydrophilic shell enclosing a hydrophobic core. The proteins that make up lipoproteins are called apolipoproteins or apoproteins (apo). Dyslipidemia consists of increased plasma concentrations of triglycerides (TG) and/or low density lipoprotein (LDL) levels, as well as reduced levels of high density lipoprotein (HDL). This lipid profile is considered a hallmark for the formation of atherosclerosis, the narrowing of the arteries. Statins are hypolipidemic agents that perform their effects by inhibiting HMG-CoA reductase, the enzyme that inhibits cholesterol synthesis, leading to a decrease in tissue cholesterol. There are notable differences between the statins; the efficacy and safety of rosuvastatin has been proven in several clinical trials in patients with atherosclerotic CVD, resulting in an improvement in the lipid profile; simvastatin has a hypolipidemic action and acts in primary and secondary prevention of cardiovascular risks; in comparison with the two statins, it has been proven in evidence that rosuvastatin has high potency, a longer half-life, and fewer adverse effects. Despite having the lower potency, simvastatin is more prescribed due to its availability in the single health system (sus). The aim of this paper is to evaluate the use of simvastatin and rosuvastatin in the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis, as well as to report the adverse effects of the use of simvastatin and rosuvastatin in the body. The methods used for the research were performed by literature review in databases such as: pubmed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), pubmed and Google Academic, there were also consultations of health entities etc., between the years 1999 to 2022. The knowledge of the pharmacological class action used in the treatment of dyslipidemia must be taken into account when prescribing. The pharmacist thus becomes essential in the multiprofessional team.

Keywords: Dyslipidemia; Statins; Adverse effects; Rosuvastatin; Simvastatin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Síntese da formação do colesterol.	18
Figura 2 - Esquema da progressão na formação da placa de ateroma.	19
Figura 3 - Estrutura química das estatinas e da enzima HMG-CoA redutase.....	23
Figura 4 - Acúmulo do colesterol está envolvido em diversas doenças.....	26
Figura 5 - Formação de lesões aterosclerótica.....	27
Figura 6 - Gráfico em porcentagem de resultados da eficácia da Rosuvastatina...	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos de Apolipoproteínas	16
Tabela 2 - Comparação da Sinvastatina e Rosuvastatina	22
Tabela 3 - Ensaio clínicos da Rosuvastatina.....	32
Tabela 4 - Estudo sobre Sinvastatina	35
Tabela 5 - Lista de inibidores e indutores da CYP450.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APO A - Apolipoproteína A

APO B - Apolipoproteína B

ATP - Adenosina Trifosfato

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CYP - Citocromo

DCV - Doença Cardiovascular

DHGNA - Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

DL - Decilitro

ER - Retículo Endoplasmático

FDA - Federal Drug Administration (Administração Federal de Drogas)

FPP - Farnesil Pirofosfato

GGPP - Geranylgeranyl Pirofosfato

HDL - Lipoproteína de Alta Densidade

HMG-CoA redutase - 3-hidroxi-3-metilglutaril-coa redutase

IDL - Lipoproteína de Densidade Intermediária

LDL - Lipoproteína de baixa Densidade

LXR - Receptor X do Fígado do Fator de Transcrição

MG - Miligrama

NADH - Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato

NASH - Hepatite Esteatose Não Alcoólica

OX-LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada

RCV - Risco Cardiovascular

SCAP - Proteína Ativadora de Clivagem

SREBP - Proteína de Ligação ao Elemento Regulador de Esteróis

SRE - Regulação da Síntese de Colesterol

TG - Triglicerídeos

TRC - Transporte Reverso do Colesterol

USIC - Ultrassom Intravascular

VLDL - Lipoproteína de Densidade Muito Baixa

VS - Versus

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivo geral:.....	14
2.2 Objetivos específicos:.....	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
3.1 Colesterol	15
3.2 Tipos de colesterol	18
3.3 Fisiologia do colesterol alto LDL	20
3.4 Estatinas	21
3.5 Atuação das estatinas	22
3.6 Efeitos Adversos	24
3.7 Dislipidemia.....	25
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	29
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

O colesterol é uma substância lipídica-esteroidal, e está presente na grande maioria dos tecidos, apresentando várias funções dentro do organismo (LUDKE; LÓPEZ, 1999). O transporte desta substância é feito por uma lipoproteína que é composta por complexos de ácidos graxos e proteínas. Contudo, em alguns indivíduos sedentários ou com problemas metabólicos, o colesterol no organismo pode provocar uma elevação da sua concentração no sangue e por consequência doenças coronárias, por exemplo a dislipidemia e aterosclerose (SILVA et al., 2018).

As lipoproteínas são classificadas em: quilomícrons (lipoproteína de partícula grande produzida pelas células intestinais), VLDL (lipoproteína de densidade muito baixa), LDL (lipoproteína de baixa densidade) que transportam colesterol na circulação dos tecidos, e que está associada à grande maioria das doenças cardiovasculares, IDL (lipoproteína de densidade intermediária) e HDL (lipoproteína de alta densidade) por densidade, tamanho, os tipos de proteínas formadoras de partículas e outras proteínas relacionadas (CAMPO; CARVALHO, 2007; HOFMANN et al., 2022).

A dislipidemia é definida como as concentrações plasmáticas aumentadas de triglicérides (TG) sendo provocada por alterações metabólicas que acontecem em resposta a mudanças nas fases do metabolismo lipídico. Com isso, há um aumento do colesterol total, triglicérides, colesterol de baixa densidade (LDL) e redução no colesterol de alta densidade (HDL). Pode ser classificada como: primária, que está ligada a fatores genéticos ou sem causas aparentes, e secundária, quando está ligada a outras doenças, uso de medicações e/ou estilo de vida, incluindo também o mau hábito alimentar que é um fator adicional para pessoas com problemas na regulação do metabolismo (PETRIBÚ; CABRAL; ARRUDA, 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013; GONDIM et al., 2017).

Segundo kim; shim (2019), o papel das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) é conduzir ácidos graxos na forma de triglicérides (TG), do fígado para os tecidos extra-hepáticos. As moléculas de VLDL são modificadas para lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que compõe-se com menos TG e mais colesterol em sua molécula do que no VLDL. Diferente do LDL, o HDL coleta o colesterol que está nos

tecidos extra-hepáticos e o leva de volta ao fígado que vai ser excretado junto com a bile, assim contribuindo para a redução do risco de doenças cardiovasculares. Quando há uma mudança no metabolismo do LDL e/ou HDL, há também um acúmulo de colesterol nas paredes arteriais, levando ao desenvolvimento da dislipidemia e aterosclerose (OHKAWA et al., 2019; RAUSCHERT et al., 2019).

As estatinas são agentes hipolipemiantes que exercem os seus efeitos através da inibição da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase [HMG-CoA redutase], enzima fundamental na síntese do colesterol, levando a uma redução do colesterol tecidual e um consequente aumento na expressão dos receptores de LDL. A nível hepático é a classe de medicamentos mais potente e prescrita para reduzir os níveis de colesterol e ajuda na prevenção de doenças cardiovasculares [DCV] (FONSECA, 2005). Desde que foram aprovados para uso no tratamento da dislipidemia em 1987, diversos estudos clínicos vêm demonstrando que esses medicamentos são capazes de reduzir eventos da doença arterial coronariana (MAGALHÃES, 2005)

Com isso, a dislipidemia vem sendo uma problemática no Brasil desde o ano 1999 (LUDKE; LÓPEZ, 1999), quando o sedentarismo também contribui para essa elevação levando a um sobrepeso na população brasileira, na qual precisam fazer o uso de medicações como Sinvastatina e Rosuvastatina para ter um estilo de vida melhor sendo necessário mais estudos para avaliar a ação e eficácia dos medicamentos no combate ao colesterol (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; VALENÇA et al., 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o uso da Sinvastatina e Rosuvastatina no tratamento da alteração do colesterol e na qualidade de vida.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a eficácia da Sinvastatina e Rosuvastatina no combate da dislipidemia na aterosclerose;
- Comparar a eficácia da Sinvastatina e Rosuvastatina no tratamento da dislipidemia;
- Avaliar os efeitos adversos da utilização da Sinvastatina e Rosuvastatina no sistema fisiológico do paciente.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Colesterol

O colesterol é um lípido esterol, que exerce um papel primordial nas membranas das células eucarióticas, no precursor dos corticosteróides, hormônios sexuais, vitamina D e ácidos biliares. O colesterol constitui-se em quatro anéis hidrofóbicos aromáticos ligados a um pequeno grupo hidrofílico e uma cadeia hidrofóbica. Devido a sua estrutura com alta hidrofobicidade, o colesterol só está presente na célula prevalentemente como um componente de lipídios. A síntese de colesterol envolve uma série de reações que consome muita energia; a síntese da molécula do colesterol necessita de 18 moléculas de acetil-CoA, 36 de adenosina trifosfato (ATP), 16 de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) e 11 moléculas de oxigênio (SILVA et al.,2018).

O colesterol é um item muito importante para o organismo, pois além de armazenar energia também é um componente básico das membranas biológicas contendo várias funções dentro do corpo (LULLMANN; MOHR; HEIN,2015). Sendo necessário para todos os tecidos e células do corpo humano e animal, além de possuir a função de prevenir a perda excessiva de água. Os triglicérides e o colesterol são insolúveis em água e para isso precisam de um invólucro especial para ser transportado pelo sangue, esse invólucro reveste com uma camada de fosfolipídeos que é encontrado as apolipoproteínas (LUDKE; LÓPEZ, 1999; ZAMBOM; SANTOS; MODESTO, 2004).

Os lipídeos e o colesterol são transportados na corrente sanguínea como complexos de lipídios e proteínas denominados lipoproteínas. Esse complexo consiste em um núcleo central de lipídios hidrofóbicos incluindo os triglicerídeos e os ésteres colesterol- envolvidos por uma capa de fosfolipídeos polares, colesterol livre e apoproteína dos tipos A e B que se ligam a receptores específicos mediando a captação de partículas lipoproteicas no sangue, fígado e outros tecidos (RANG et al., 2016). Existem 4 principais classes de lipoproteínas, que diferem quanto à proporção relativa dos lipídios no núcleo e no tipo de apoproteína ou apolipoproteína que são componentes protéicos e proporcionam estabilidade estrutural das lipoproteínas e atuam como ligantes nas interações lipoproteína-receptor ou como cofatores nos processos enzimáticos regulando o metabolismo das lipoproteínas são

elas: A-I, apoA-II, apoA-IV, apoA-V, apoB-100, apoB-48, apoC-I, apoC-II, apoC-III, apo E e a apo(a). Sendo Apo A e Apo B tem o maior poder discriminatório, por apresentarem maiores variações analíticas que HDL e LDL, na definição do (RCV) risco cardiovascular, podendo ser visto abaixo na tabela 1 (GOODMAN; GILMAN, 2019).

Tabela 1 - Tipos de Apolipoproteína e suas funções

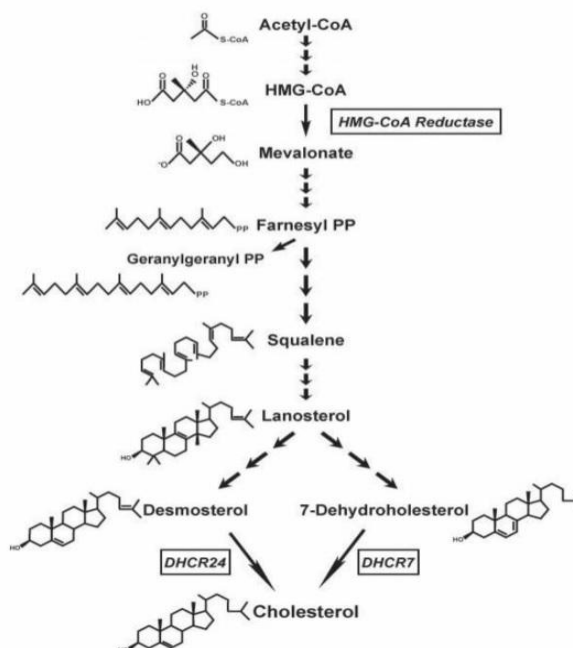
Apolipoproteína	Concentração Média mg dL	Locais de Síntese	Funções
apo A-I (~29)	130	Fígado, intestino	Estrutural nas HDL; cofator de LCAT; ligante do receptor de ABCA1; transporte reverso do colesterol
apo A-II (~17)	40	Fígado	Forma o complexo -S-S- com apo E-2 e E-3, que inibe a ligação do E-2 e E-3 aos receptores de lipoproteína
apo A-V (~40)	<1	Fígado	Modula a incorporação dos triglicerídeos nas VLDL hepáticas; ativa a LPL
apo B-100 (~513)	85	Fígado	Proteína estrutural de VLDL, IDL, LDL; ligante do LDLR
apo B-48 (~241)	Flutua de acordo com a ingestão de gordura na dieta	Intestino	Proteína estrutural dos quilomícrons
apo C-I (~6,6)	6	Fígado	Ativador da LCAT; modula a ligação dos remanescentes ao receptor
apo C-II (8,9)	3	Fígado	Cofator da LPL

apo C-III (8,8)	12	Fígado	Modula a ligação dos remanescentes ao receptor
apo E (34)	5	Fígado, encéfalo, pele, gônadas, baço	Ligante do LDLR e dos receptores ligados aos remanescentes; transporte reverso do colesterol HDL com apo E
apo (a) (variável)	Variável (sob controle genético)	Fígado	Modulador da fibrinólise

Fonte: Adaptado (GOODMAN; GILMAN, 2019).

Na figura 1 observa-se a síntese de colesterol na via do mevalonato. Primeiramente, 3-hidroxi-3-metil-glutaril CoA (HMG-CoA) e mevalonato são formados a partir de porções de acetil-CoA. A conversão de HMG-CoA em mevalonato é catalisada pela HMG-CoA redutase; um passo regulatório chave na via e alvo da inibição farmacológica pelas estatinas. Por conseguinte, ocorre a formação de farnesil pirofosfato (FPP) (VICTOR et al., 2014). O FPP é o precursor do geranylgeranyl pirofosfato (GGPP) e também é o substrato para a síntese de esqualeno. Em mais uma etapa da formação, ocorre a ciclização e oxigenação do esqualeno a lanosterol, assim, procede a síntese do lanosterol, início do ramo esterol e que termina com a síntese do colesterol (CARDOSO; PERUCHA, 2021).

Figura 1 - Síntese da formação do colesterol, a partir da Acetil-CoA

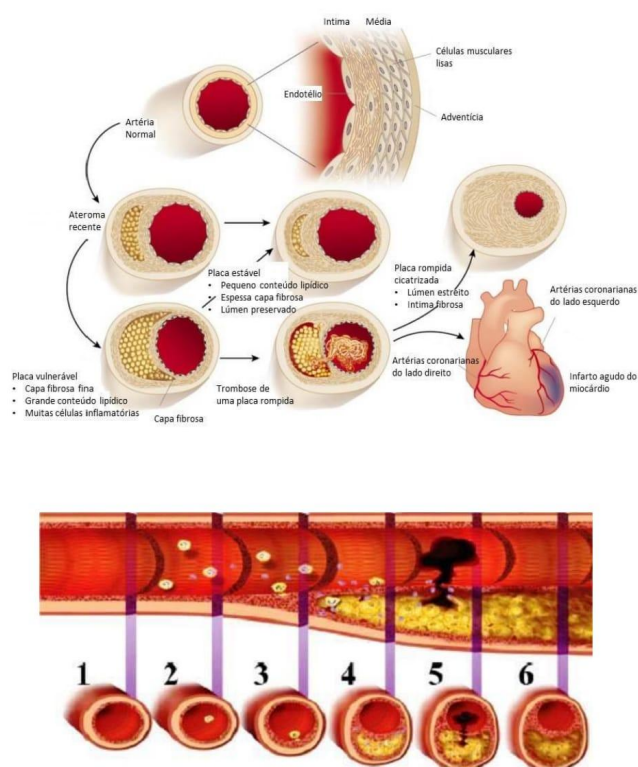


Fonte: (VICTOR et al., 2014).

3.2 Tipos de colesterol

O Colesterol é um composto químico de cadeia longa, sendo considerado um esteróide, na produção de alguns hormônios como aldosterona e cortisol, encontrado nas membranas celulares e transportado na corrente sanguínea, o colesterol possui 27 átomos de carbono, todos produzidos da acetil-CoA, onde ela é sintetizada durante o processo do metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas, sendo ela uma das principais enzimas na produção do colesterol, onde sua biossíntese ocorre através de um processo fisiológico, onde mesmo é envolto e carregado através das lipoproteínas que com seu excesso pode acarretar doenças como a hipercolesterolemia e conseqüentemente problemas cardíacos como aterosclerose, que de acordo com a figura 2 abaixo podemos verificar a formação e progressão da placa aterosclerótica, que leva ao infarto do miocárdio ou (avc) acidente vascular cerebral (KATZUNG et al., 2014).

Figura 2 - Esquema da progressão na formação da placa de ateroma



Fonte: (LIBBY, 2012).

O valor de referência para o colesterol total é de até 200mg/dl e o colesterol total é a soma de LDL, VLDL e HDL (ANDRADE et al., 2003). Há 5 tipos de lipoproteínas transportadora: lipoproteína de alta densidade (HDL) que retira o colesterol ruim da corrente sanguínea, levando até o fígado para ser metabolizado, efeito conhecido como transporte reverso do colesterol (TRC); lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que transportam o colesterol diretamente para os tecidos, sendo responsáveis pela formação de placas de ateroma nas artérias, levando ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV); lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) que transporta triglicerídeos (TG) e colesterol para corrente sanguínea; lipoproteína de densidade intermediária (IDL) é considerada a precursora do (LDL) lipoproteína de baixa densidade, tem efeitos semelhantes e transporta uma variedade de triglicerídeos (TG) e colesterol; quilomícrons transporta triglicerídeos exógenos, isto é, provenientes da dieta (COFAN et al., 2006)

3.3 Fisiologia do Colesterol Alto LDL

O colesterol não pode ser catabolizado para gerar ATP e é nocivo em excesso. Desse modo, o conteúdo de colesterol deve ser precisamente monitorado e regulado. Uma grande parcela do colesterol celular encontra-se na membrana plasmática, na maior parte, a homeostase do colesterol está localizada no retículo endoplasmático (ER), Integra a homeostase; entre eles estão o esterol proteínas reguladoras de ligação a elementos (SREBP) e proteínas reguladoras associadas, como exemplo, a Scap (SREBP cleavage-activating proteína) (HOWE; STEPHANIE, 2016).

Quando o colesterol está alto, em que as células estão esgotadas, a SCAP acompanha SREBP 2 do RE para o aparelho de Golgi, onde é clivada para liberar parte da proteína da membrana. Assim, o SREBP 2 então pode entrar no núcleo, ligar-se a um esterol elemento de resposta (SRE) na região potenciadora/promotora de muitos genes-alvo envolvidos na síntese de colesterol e ativam sua transcrição. Além do SREBP, o excesso de colesterol é identificado por outro fator de transcrição, o Receptor X do fígado da transcrição (LXR), que tem sua ativação por ligantes de esteróis, como os oxisteróis e certos intermediários na síntese do colesterol (WULP; VERKADE, GROEN, 2013; GELISSEN; BROWN, 2017).

O colesterol plasmático elevado é capaz de reduzir a fluidez da membrana, microdomínios de membrana, modificar a função de proteína de membrana, e por fim, levar à disfunção e morte celular, assinalando que o excesso de colesterol é tóxico (SONG et al., 2021). Em vários estudos demonstram que o colesterol alto e o estresse de RE é um fator emergente no desencadeamento de muitas doenças metabólicas e exercem um papel crítico que integra na patogênese deste rol de doenças, como: doenças cardiovasculares (DCV), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), hepatite esteatose não alcoólica (NASH), doenças metabólicas e, dentre outros (SOZEN; OZERY, 2017).

O colesterol só pode afetar o organismo, no momento em que suas concentrações estão em níveis altos, especificamente, na sua forma oxidada de LDL (ox-LDL). É possível acontecer inflamação crônica de longo prazo na parede da artéria, ocasionando o aumento do armazenamento do colesterol. O HDL, faz o

transporte do colesterol para o fígado, e tem esse efeito de reduzir a ação aterogênica do ox-LDL. A aterosclerose é uma doença que progride após a indução de lesões focais, implicando na formação de placas de ateroma ao nível arterial em vários locais no organismo. É um fator importante envolvendo a obstrução de vasos coronários e doença arterial coronariana (SIMA; VANNUCCI; VETVICKA, 2018).

3.4 Estatinas

O primeiro fármaco dessa classe de estatinas a ser descoberto pelo pesquisador e bioquímico japonês Akira Endo em 1987, foi a Compactina um composto capaz de diminuir o acúmulo do colesterol plasmático que foi isolado de culturas de *Penicillium citrinum*, porém não chegou ao mercado. Um ano após foi obtida a Sinvastatina em 1988, um produto semi sintético que chegou através da metilação da Lovastatina, isolada da cultura de *Aspergillus terreus*. Logo após, compostos sintéticos foram lançados, a rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina e outros (RIBEIRO; OLIVO, 2020).

Os inibidores da enzima 3-hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) redutase também conhecidas como estatinas, estão entre os medicamentos mais prescritos no mundo e são de primeira abordagem terapêutica no qual se trata aos distúrbios da hiperlipidemia, em seu uso, reduz o LDL-c (lipoproteína de baixa densidade), TG (triglicerídeos), e elevam o HDL-c (lipoproteína de alta densidade), de forma pleiotrópica tem um relevante papel na prevenção primária e secundária de doenças cardíaca e aterosclerótica, por existir um efeito anti inflamatório, aumenta a capacidade vasodilatador, diminui a chance de coagulação plaquetária e ruptura da placa, contribuindo para a redução da mortalidade cardiovascular, a incidência de eventos isquêmico e do (AVC) acidente vascular cerebral (CAVALCANTE et al., 2020).

Em virtude da terapia para escolha do medicamento, existem benefícios das estatinas em relação a farmacocinética, sua biotransformação que ocorre no fígado com intermédio do sistema microssomal P450 (GIUST, 2018). Sendo absorvida rapidamente quando administrada por via oral, o armazenamento ideal para conservação em temperatura ambiente é de 15°C a 30°C para ambos medicamentos (FERREIRA et al., 2011). Os inibidores da enzima HMG-CoA

redutase está dentro da classe conhecida como: estatinas, uma delas é a Rosuvastatina que é administrada na sua forma ativa e a Sinvastatina que são lactonas hidrolisadas no fármaco ativo, com absorção e meia vida variáveis dentro da mesma classe (tabela 2) (WHALEN et al., 2016).

Tabela 2 - Comparação da Sinvastatina e Rosuvastatina

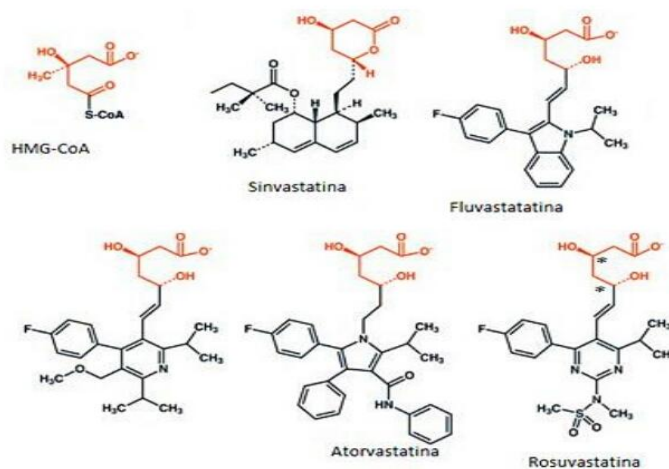
	Sinvastatina	Rosuvastatina
Horário ideal	Noite	Qualquer hora do dia
Biodisponibilidade	5%	20%
Solubilidade	Lipofílica	Hidrofílica
Efeitos com alimentos	Sem efeitos	Sem efeitos
Tempo de eliminação (meia-vida)	4 horas	19 horas
Metabolismo	CYP 3A4	Limitado
Excreção renal	13%	10%

FONTE: Adaptado (WHALEN et al., 2016).

3.5 Atuação das estatinas

O mecanismo de ação utilizado para o alcance da diminuição do colesterol, se dá por inibição da enzima HMG-CoA redutase por meio de uma compatibilidade do fármaco com o sítio ativo da enzima, por tanto essa inibição é reversível e competitiva com a enzima. De acordo com a figura 3, vemos que há uma semelhança nas estruturas das estatinas e da enzima permitindo que possam se ligar impedindo a continuidade na formação do colesterol (FONSECA, 2005).

Figura 3 - Estrutura química das estatinas e enzima HMG-CoA redutase



Fonte: (CAMPANIÇO, 2018).

A presença desta semelhança nas estruturas das estatinas com a enzima HMG-CoA redutase, permite que haja essa ligação de maneira reversível impedindo a continuidade na formação do colesterol. As mudanças nas estruturas das estatinas sintéticas têm possibilitado um aumento da eficácia na interação com a enzima, contendo uma maior formação de pontes de hidrogênio, além de mudanças na sua lipossolubilidade (FONSECA, 2005).

Inibindo a síntese do colesterol, acaba esgotando o estoque intracelular levando ao aumento da célula na superfície, fazendo com que os receptores específicos de LDL aumentam para que o LDL circulante se ligue e fique internalizado e conseqüentemente o colesterol no plasma diminui por redução da síntese e aumento do seu catabolismo. Agindo primeiramente no fígado onde passa por sua biotransformação, sendo incorporado no tecido hepático e excretado principalmente pela bile e pelas fezes, podendo ocorrer alguma eliminação através da urina (FONSECA, 2005; WHALEN et al., 2016).

São fármacos que diminuem os níveis plasmáticos de colesterol de baixa densidade em todos os tipos de hiperlipidemias, aumentam os níveis de colesterol de alta densidade assim proporcionam a diminuição dos triglicérides. Apesar disso acontecer, o colesterol hepático não sofre porque os hepatócitos suprem a redução do colesterol, aumentando a síntese da proteína receptora de LDL junto com a redutase (CAMPO; CARVALHO, 2007; LULLMANN; MOHR; HEIN, 2015).

Como a maior parte do colesterol endógeno é produzido no fígado, as estatinas precisam ser hepato-seletivas para que haja a inibição da enzima

HMG-CoA redutase, esse efeito está relacionado à solubilidade da estatina. As estatinas lipofílicas de primeira geração: Sinvastatina e Pravastatina tem como mecanismo uma disseminação passiva através das membranas celulares dos hepatócitos, já a de segunda geração: Atorvastatina, Cerivastatina, Fluvastatina e Rosuvastatina são hidrofílicas e sua absorção é mediada por transportadores (SCHACHTER, 2004).

As estatinas atingem o pico de sua absorção dentro de 4 horas de sua administração, algumas estatinas tem a sua absorção afetada dependendo do tempo e dia em que foi administrado no corpo (SCHACHTER, 2004). A Sinvastatina é lipofílica e tem o tempo de meia vida curto em torno de 4 horas, sua biotransformação é pelo citocromo P450 do tipo CYP3A4, sua excreção é através da bile, urina e fezes, não tem interferência com alimento e por ser de meia vida curta é preferencialmente ser administrada à noite, por conta da síntese de colesterol endógeno que normalmente ocorre no período da madrugada, para que sua inibição seja eficiente (BATISTUZZO et al., 2011).

Já a Rosuvastatina é hidrofílica e não é afetada podendo ser administrada a qualquer horário do dia e sua meia-vida para eliminação é de 19 horas, sua biotransformação é pelo citocromo P450 do tipo CYP2C9 e CYP2C19, devido a sua biodisponibilidade é um importante fator para favorecer a adesão terapêutica e também não tem interferência dos alimentos. (SCHACHTER, 2004; MARTINS, 2014; SILVA et al., 2018).

3.6 Efeitos Adversos

As estatinas são fármacos bastante utilizados, que em raros os casos podem ocasionar alguns efeitos adversos como por exemplo: hepatite, miosite e muito mais perigoso, a miopatia que pode evoluir para rabdomiólise, uma lesão do músculo esquelético. A ocorrência de miopatia é de aproximadamente 1 a cada 1000 pacientes tratados, na qual não está relacionado a sua eficácia e sim à dose utilizada no tratamento, algumas características de alguns pacientes também contribuem para o aparecimento dessa condição (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; GELATTI et al., 2016).

A estatina possui algumas reações discretas e frequentes que são: dores abdominais, náuseas, flatulência, mas é necessário observar um efeito adverso grave e muito perigoso das estatinas, é a miopatia que progredindo leva a lesão ao músculo esquelético (rabdomiólise), o que interfere na adesão do paciente ao tratamento (SCHACHTER, 2004; GELATTI et al., 2016). Quando há uma elevação da dose da estatina ocorre de ter um aumento nos níveis das enzimas no corpo levando a uma hepatotoxicidade, mas a redução da dose ou uma suspensão do tratamento volta a ter uma normalização das enzimas no corpo (MARTINS, 2014).

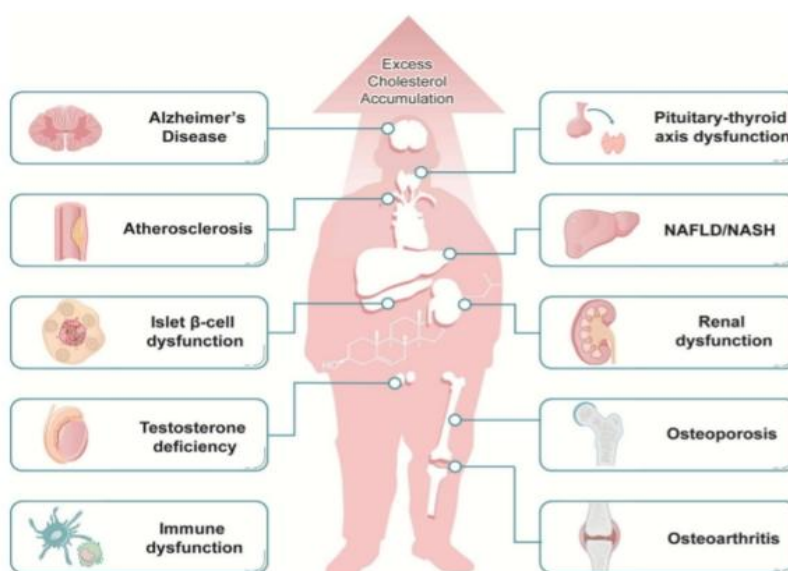
A rabdomiólise pode ocorrer após terapia associada de estatinas com fibratos, ele retarda o metabolismo das estatinas, isso porque esses fármacos são metabolizados pelo mecanismo do citocromo P450. Além disso, a monoterapia com fibratos também está associada ao aumento do risco de miopatia (CAMPANIÇO, 2018). A rabdomiólise é uma síndrome que causa a morte das células musculares esqueléticas, definida como necrose muscular, elevando os níveis de creatina quinase (proteína presente em vários tecidos e células do tipo A) causando dores musculares e está associada também ao uso excessivo de álcool e exercícios físicos compulsivos (ROSA et al., 2005; CAVALCANTE, 2018). Atenção: As estatinas são excretadas no leite materno e causa malformação ao bebê durante a gravidez, uso não recomendado (FERREIRA et al., 2011).

3.7 Dislipidemia

A dislipidemia é definida como as concentrações plasmáticas aumentadas de triglicerídeos (TG) e/ou níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL), bem como, a redução de níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL). Níveis plasmáticos elevados de LDL-C revelam um dos motivos de maior risco no avanço de aterosclerose e doenças cardiovasculares subsequentes e são, por certo, um pré-requisito para que outras condições de risco como tabagismo, inflamação, diabetes e hipertensão sejam ativos (HUI-HUI LIU; JIAN-JUN LI, 2014). As dislipidemias podem ser definidas por uma questão genética (dislipidemias primárias ou familiares) ou secundárias a outras condições (como diabetes mellitus, obesidade ou estilo de vida pouco saudável), sendo a última a mais comum (PIRILLO et al., 2021).

Evidências demonstram que o colesterol plasmático elevado implica na patogênese de diversas doenças, como a: aterosclerose, Alzheimer, diabetes, disfunção imunológica, disfunção renal, osteoporose e doenças metabólicas que estão relacionadas a estresse oxidativo e do retículo endoplasmático. A principal abordagem em questão, demonstra a maneira como o excesso de colesterol pode provocar em doenças cardiovasculares, especialmente a aterosclerose, contribuindo com a formação de placas. Na imagem seguinte (figura 4), demonstra o acúmulo do colesterol envolvido com a patogênese de diversas doenças (SOZEN; OZERY; 2017; SONG et al., 2021).

Figura 4 - O acúmulo do colesterol está envolvido em diversas doenças.



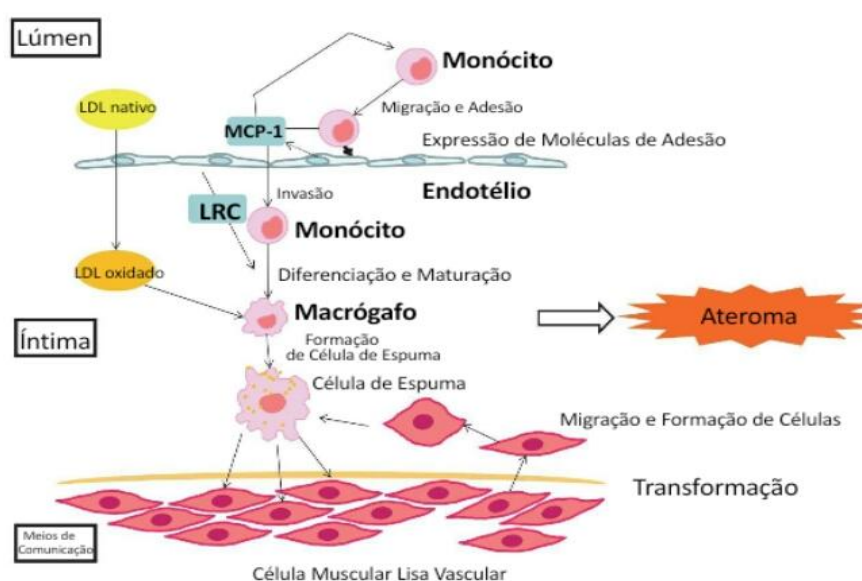
Fonte: (SOZEN; OZERY, 2017; SONG et al., 2021).

A Doença Cardiovascular (DCV) tem progredido para a principal causa de morte no mundo. Até o momento presente, ao qual incluem décadas de pesquisa, determinaram o LDL-C (colesterol de lipoproteína de baixa densidade) como um fator causal no desenvolvimento de DCV aterosclerótica (HADJIPHILIPPOU, 2019). Comumente, as lesões ateroscleróticas se evoluem em bifurcações de artérias de grande e médio calibre, são mais complexas do que em vasos sanguíneos. Tem diferentes sintomas ateroscleróticos, e estes mudam conforme o tipo de artérias bloqueadas. A doença arterial coronariana é definida por o estreitamento das

artérias coronárias, inclusive, pode aparecer como arritmia, falta de ar, dor no peito, ombros, braços ou costas (HURTUBISE et al., 2016).

A aterosclerose, é descrita pelo desencadeamento de placas neointimais em grandes artérias, que acarreta em eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. As placas ateroscleróticas se desenvolvem gradualmente ao longo de várias décadas, a composição da placa muda por meio de processos dessemelhantes, como deposição de lipídios, inflamação, fibrose e calcificação (HAAS; STAELS, 2020). Na imagem a seguir (figura 5) explica o processo de formação de lesões ateroscleróticas.

Figura 5 - Formação de lesões ateroscleróticas a partir de células danificadas por estresse oxidativo



Fonte: (KATAKAMI, 2017).

Células endoteliais vasculares danificadas por estresse oxidativo ou por outras razões, expressam moléculas de adesão e liberam citocinas e quimiocinas. As quimiocinas conseguem atrair monócitos da circulação sanguínea para a área danificada, e os monócitos se unem ao endotélio através da interação com moléculas de adesão. Os monócitos adentram no espaço subendotelial, diferenciam-se e amadurecem em macrófagos que liberam citocinas. Acontece que, em níveis elevados, o colesterol LDL se infiltra no espaço subendotelial e é recluso na íntima, onde é oxidado ou modificado. Os macrófagos captam e aglutinam

colesterol LDL oxidado, ocasionando a formação de células espumosas e aterogênese (KATAKAMI, 2017).

Os lipídios que sofreram a oxidação levam a secreção de vários fatores de crescimento pelo endotélio. As células do músculo liso vascular da média se modificam e migram para a íntima, onde multiplicam e formam ativamente a matriz extracelular. Essas células musculares lisas vasculares modificadas também absorvem o colesterol LDL oxidado e se transformam para produzir células que colaboram para a aterogênese. A calcificação formada por células musculares, é regulado por citosinas e decorre no endurecimento da placa. Lesões crescidas podem se romper, acrescentando o risco de oclusões agudas devido à formação de trombos e provocando uma variedade de Doença Cardiovascular (HURTUBISE et al., 2016).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, que significa, um levantamento de referencial teórico a partir de publicações científicas, a começar pela pesquisa na plataforma da Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), Pubmed; também houve consultas de entidades de saúde, como a V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose, Ministério da Saúde e livros sobre a temática abordada, adicionalmente, a pesquisa foi realizada em artigos científicos de forma on-line, e nos idiomas em português, inglês ou espanhol.

Especialmente, o tópico de resultados e discussão, foram considerados todos os artigos referentes aos últimos 10 anos de publicação (de 2012 a 2022), como critério de inclusão foram utilizados artigos com os seguintes descritores: Colesterol, Dislipidemia, Aterosclerose, Estatinas, Efeitos Adversos das Estatinas, Sinvastatina, Rosuvastatina, na base de pesquisa citadas acima. Pesquisas foram realizadas de Agosto a Novembro de 2022, na busca por estudos clínicos, meta-análises. Como critério de exclusão: artigos duplicados e os que não estavam em concordância com o tema.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme Neumann et al. (2014), existem evidências bastante precisas no que se refere ao benefício das estatinas em pessoas com o histórico clínico de doença coronariana. No encadeamento de prevenção primária, foi constatado em estudos clínicos controlados por placebo e suas metanálises apresentaram que as estatinas diminuem os riscos de eventos vasculares significativos a curto e longo prazo, e indivíduos com alto ou baixo risco de doenças cardiovasculares, é reduzido o risco de mortalidade a um breve e longo prazo.

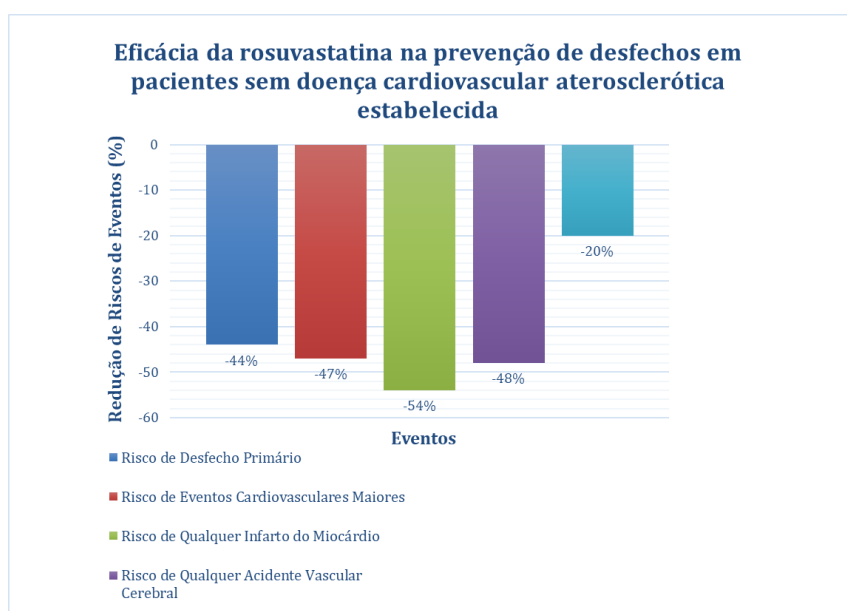
De acordo com Wannamacher; Costa (2010), quando há redução dos níveis de colesterol em maior proporção e a velocidade da síntese regulada, as estatinas com seu efeito hipocolesterolemizante são demonstrados por redução de concentrações séricas de proteína C reativa, ações anti inflamatórias que ajudam na prevenção de (DCV) doenças cardiovasculares. Em estudos promovidos por Strilchuck et al. (2020), indicaram que a Meta-análise de 75 estudos fez comparações diretas entre diferentes estatinas, dentre elas estavam: a sinvastatina de 20 mg, administrada em dose diária, que reduziu o LDL-colesterol em 30-40% e a rosuvastatina na mesma dosagem diária de 20mg, que reduziu o LDL-colesterol acima de 40%, indicando uma diferença estatisticamente significativa, formando uma pedra angular na prevenção e na melhoria em doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica.

Segundo Wallemacq; Scheen (2020), foi realizado um estudo controlado ASTEROID, que pela primeira vez a Rosuvastatina revelou em sua dosagem máxima de 40 mg, a sua eficiência em reduzir o volume de ateromas coronarianos estimados pelo métodoUSIC (ultrassom intravascular, sendo comprovado que na prevenção primária é mais eficaz na diminuição de eventos cardiovasculares em relação as outras estatinas.

O estudo JÚPITER, de acordo com Barrios; Escobar (2021) constataram a eficácia da rosuvastatina na prevenção e desfechos avaliados em pacientes sem doença cardiovascular aterosclerótica definida, foi verificado os benefícios da rosuvastatina na prevenção primária de DCV. A população do estudo foi estabelecida por 17.802 pessoas com LDL-C < 130 mg/dL, proteína C reativa de alta sensibilidade \geq 2,0 mg/L, mas sem DCV designada. Os pacientes receberam 20 mg de rosuvastatina ou placebo. O estudo foi alcançado em apenas 1,9 anos,

interrompido cedo, por causa dos efeitos benéficos da rosuvastatina. Nesse tempo, a rosuvastatina possibilitou reduções de LDL C (50%) e da proteína C reativa de alta sensibilidade (37%). Fazendo uma comparação com placebo, 20 mg de rosuvastatina diminuiu consideravelmente o risco do desfecho primário combinado de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, revascularização arterial, hospitalização por angina instável e morte cardiovascular, reduzindo o risco de eventos cardiovasculares adversos maiores, podendo ser visto a comparação no gráfico abaixo (figura 6).

Figura 6 - Gráfico em porcentagem de resultados da eficácia da Rosuvastatina.



FONTE: (BARRIOS; ESCOBAR, 2021).

Na tabela 3, são explicados os estudos clínicos de pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica que foram feitos com a Rosuvastatina demonstrando a sua eficácia e segurança. Na análise dos resultados, existe uma vantagem significativa da Rosuvastatina em relação às outras estatinas no desfecho cardiovascular. (BARRIOS; ESCOBAR, 2021).

Tabela 3 - Rosuvastatina em ensaios clínicos de pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica. LDL-C: Colesterol LDL; HDL-C: Colesterol HDL; USIC: ultrassonografia intravascular.

Estudo (ano)	Desenho	Resultados Principais
<p>ASTERÓIDE (2006)</p> <p>Um estudo para avaliar o efeito de Rosuvastatina na Ultrassonografia Intravascular</p> <p>Carga de Ateroma Coronário Derivado</p>	<p>Este estudo teve como objetivo avaliar se a rosuvastatina 40 mg poderia regredir aterosclerose coronariana, conforme determinado por ultrassonografia intravascular (USIC) em 349 pacientes após 24 meses de tratamento.</p>	<p>No final do estudo, o LDL-C diminuiu 53,2% ($p < 0,001$) e o HDL-C aumentou 14,7% ($p < 0,0001$).</p> <p>Houve regressão significativa da aterosclerose para todas as 3 medidas pré-especificadas no IVUS de carga da doença (alteração média no volume percentual do ateroma de todo o vaso, alteração média no volume do ateroma no subsegmento de 10 mm mais doente e alteração média no volume total do ateroma).</p>
<p>METEOR (2007)</p> <p>Medição de Efeitos na Média Íntima de Espessura: Uma Avaliação da Rosuvastatina</p>	<p>Ensaio clínico randomizado duplo-cego por placebo, no qual 984 indivíduos, com idade média de 57 anos, como único fator de risco para doença coronariana ou escore de risco de Framingham de 10 anos $< 10\%$, modesta camada íntima-média da carótida espessuras ($1,2 < 3,5$ mm)</p>	<p>No final do estudo, a rosuvastatina reduziu o LDL-C em 49%.</p> <p>A rosuvastatina reduziu significativamente a taxa de progressão da espessura íntima-média da carótida máxima, embora isso não tenha se traduzido em regressão.</p>

	e LDL-C elevado (média, 154mg/dL), foram randomizados para 40 mg de rosuvastatina ou placebo durante 2 anos.	
<p>ÓRION (2008)</p> <p>Resultado do Tratamento com Rosuvastatina em Ateroma da Artéria Carótida: Uma Observação de Imagem de Ressonância.</p>	<p>Ensaio randomizado duplo-cego no qual 43 pacientes (33 completaram o estudo) com LDL-C \geq 100 e < 250 mg/dL e 16% a 79% de estenose carotídea por ultrassom duplex foram randomizados para receber rosuvastatina 5 mg ou rosuvastatina 40/80mg.</p>	<p>No final do estudo, ambas as doses reduziram significativamente o LDL-C (38,2% vs 59,9%).</p> <p>Embora a carga geral de placas tenha permanecido inalterada, houve uma redução de 41,4% no núcleo necrótico.</p>
<p>COSMOS (2009)</p> <p>Medição do Estudo de Aterosclerose Coronária Efeitos da Rosuvastatina Usando Intravascular Ultra-som em Assuntos Japoneses)</p>	<p>Teste multicêntrico e aberto, no qual 214 pacientes com doença arterial coronariana estável do Japão (124 foram finalmente analisados) receberam rosuvastatina 2,5 mg/dia, que pode ser aumentada em intervalos de 4 semanas para média 20 mg/dia.</p> <p>O efeito da rosuvastatina no volume da placa foi avaliado usando imagens de USIC</p>	<p>No final do estudo, o LDL-C diminuiu 38,6% e o HDL-C aumentou 19,8%.</p> <p>A rosuvastatina reduziu significativamente o volume da placa na artéria coronária e a regressão da placa foi observada em 60% dos pacientes.</p>

<p>FOGUETE ESPACIAL (2009)</p> <p>(A Prevenção Secundária de Eventos Coronários – Redução de Colesterol para os Principais Alvos Europeus)</p>	<p>Liderado pelo investigador, de rótulo aberto, ponto cego, multicêntrico, randomizado e controlado, no qual o tratamento com rosuvastatina 10 mg foi comparado com simvastatina 40 mg em 1263 pacientes com infarto do miocárdio em 3 meses.</p>	<p>Em comparação com a sinvastatina, a rosuvastatina foi mais eficaz na redução do LDL-C, e mais pacientes atingiram as metas de LDL-C.</p>
<p>SATURNO (2011)</p> <p>(Estudo do Ateroma Coronariano por ultrassonografia Intravascular: Efeito da Rosuvastatina versus Atorvastatina)</p>	<p>Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, no qual 1039 pacientes com doença coronariana foram tratados com atorvastatina 80 mg ou rosuvastatina 40 mg, durante 104 semanas.</p> <p>A imagem de USIC foi realizada para comparar os efeitos das estatinas na progressão da aterosclerose coronariana.</p>	<p>No final do estudo, a rosuvastatina reduziu o LDL-C e aumentou os níveis de HDL-C em maior grau do que a atorvastatina.</p>

FONTE: Adaptado (BARRIOS; ESCOBAR, 2021).

De acordo com Tarantino et al (2017), o estudo 4S encontrado na tabela 4 abaixo, mostrou que houve uma grande porcentagem na redução da mortalidade, com as pessoas que usaram de 20-40 mg de Sinvastatina. O *Heart Protection Study 39*, um estudo maior, apresentou o benefício claro da Sinvastatina 40mg na população de grande risco (eventos cardiovasculares prévios, diabetes mellitus 1 (DM1) e diabetes mellitus 2 (DM2), hipertensão).

Tabela 4: Estudo sobre Sinvastatina

Estudo (ano)	Desenho	Resultados Principais
Tarantino et al (2017) Estudo da diminuição da mortalidade por risco cardiovascular	Estudo 4S, ³⁸ multicêntrico, randomizado, duplo-cego, conduzido por placebo.	Mostra que houve uma redução em 42% na mortalidade, em pessoas que usaram uma dose diária de 20-40mg de sinvastatina por um intervalo de 5 anos e uma redução de 37% no risco de revascularização.
<i>Heart Protection Study 39</i>	Estudo maior, que apresentou benefício da Sinvastatina 40mg	Houve redução em 13% em mortalidade relativo a desfechos primários, eventos cardiovasculares prévios, Diabetes Mellitus 1 e 2 e Hipertensão.

Fonte: Adaptado (Tarantino et al., 2017)

Segundo a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017), baseado em evidências, o uso de estatina é estabelecido como a primeira opção em terapias de prevenção primárias e secundárias em riscos cardiovasculares. Apesar de estudos revelarem distinções na potência das estatinas relacionado a sua capacidade de atingir a redução do LDL-c, em estudos clínicos randomizados, todas foram eficientes na redução de eventos e mortes cardiovasculares. Sendo assim, esta atualização indica que seja aplicado a estatina que estiver à disposição no serviço (SUS), buscando-se alcançar as metas terapêuticas recomendadas, com o ajuste de doses e se for preciso, a combinação de fármacos.

De acordo com Giust et al (2018), as estatinas apresentam vantagens hipolipemiantes, porém dentre elas estão aquelas que apresentam maior vantagem, tanto sistêmica quanto econômica que é o caso da Sinvastatina e Rosuvastatina. Quando comparado, a Rosuvastatina por ser uma estatina sintética, possui uma alta potência com um maior tempo de meia vida e menores efeitos adversos que vem proporcionando uma redução média de LDL-C de até 65%, além de reduções

significativas de (TG) triglicérides e o aumento conseqüentemente do HDL-C em comparação a sinvastatina, porém, tendo um maior custo benefício. Já a Sinvastatina é semi sintética, possuindo uma potência intermediária no controle do colesterol, tempo de meia vida menor e efeitos adversos maiores que a Rosuvastatina.

Segundo Luz, Santos e Damascena (2021), a sinvastatina efetua um papel primordial sendo na prevenção primária e secundária dos principais desfechos clínicos usando dosagens médias de 20-40 mg, é equivalente a estatina mais prescrita no Brasil, por causa da sua grande disponibilidade no Sistema Único de Saúde (SUS), embora seja a de menor potência em comparação às outras estatinas disponíveis no mercado.

Semelhantemente, Ribeiro e Olivo (2020) além de concordar com Oliveira et., (2019) também dizem que a FDA (*Federal Drug Administration*) restringiu a dose máxima segura da sinvastatina em 40 mg/dia, devido a esse aparecimento de efeito, porém a sinvastatina continua sendo a opção mais viável dentro do Sistema Único de Saúde por ser considerada mais eficaz e baixo custo comparada com as outras estatinas e caso ocorra o aparecimento dos efeitos, é só interromper o tratamento.

O Governo Federal criou através da Lei 10.858 de 13 de abril de 2004, que foi regido pelo Decreto nº 5.090 de maio de 2004, o Programa Farmácia Popular do Brasil, para aumentar o acesso aos medicamentos perante as doenças mais comuns entre a população. No programa público, apenas a sinvastatina, foi liberada para o tratamento da dislipidemia. O programa Aqui tem farmácia popular, libera o princípio ativo sinvastatina que fornece 9,1% do total das dispensações, o mesmo abrange quase 50% do consumo analisado pela ePharma (INOCÊNCIO; DE VIVO, 2021).

Nos últimos anos Keltz; Kahn; Mann (2013) mostraram que o uso da Sinvastatina e Rosuvastatina pode resultar em mialgia e rabdomiólise. Porém Ribeiro; Olivo (2020) vai além e mostra que o uso da Sinvastatina e Rosuvastatina também está associada a fadiga, cólicas e fraquezas. Como a Sinvastatina é metabolizada pela CYP 450 é necessário que haja uma observação em quais possíveis interações farmacológicas podem ocorrer com outras drogas que compartilham do mesmo sítio de ligação, por exemplo os fibratos em particular

genfibrozila, antidepressivos, corticosteróides e outros que também são metabolizadas pela CYP 450 ou por outras CYP, principalmente por inibidores da CYP3A4, podendo ser visto abaixo (tabela 5) a lista de possíveis interações.

Tabela 5 - Lista de inibidores e indutores da CYP 450.

Estatinas e CYP	Indutores	Inibidores
CYP3A4 Atorvastatina, Lovastatina, Sinvastatina	Fenitoína, Fenobarbital, Ciclofosfamida Carbamazepina Omeprazol Dexametasona Rifampicina	Cetoconazol Fluconazol Fluoxetina Sertralina Corticosteróides Amiodarona Genfibrozila Midazolam Eritromicina
CYP2C9 Fluvastatina Rosuvastatina (2C19)	Rifampicina Fenobarbital Fenitoína Troglitazona	Cetoconazol Fluconazol Amiodarona Ticagrelor

FONTE: Adaptado (FONSECA, 2005).

De acordo com Oliveira et al., (2019) deve-se fazer um importante destaque para que a administração de genfibrozila (fibrato) e a estatina não ocorra em associação, pois leva ao aparecimento de mialgia em qualquer dose administrada, a diminuição na excreção da estatina e aumento do risco de rabdomiólise, porém todos os efeitos dependem das doses nas quais foram administradas e na persistência do tratamento.

Porém Cavalcante (2018) mostra outro exemplo de interação medicamentosa, administração da Sinvastatina junto ao uso do Cetoconazol, como a Sinvastatina e o Cetoconazol agem na CYP450 do subtipo CYP3A4, juntos podem causar rabdomiólise grave. Se for realmente necessário fazer o uso do Cetoconazol, é importante suspender o tratamento com a sinvastatina.

De acordo com Lee et al (2021), a Rosuvastatina apresenta efeitos leves, como por exemplo: dispepsia (má digestão) em alguns casos. Semelhantemente Vrki (2018) e Bajaj (2022), dizem que a Rosuvastatina como é metabolizada pela CYP 2C9 e excretada 90% pelas fezes, que usada juntamente com a Amiodarona

possui interação medicamentosa, causando rabdomiólise. Possuindo também interações com o Ticagrelor, pois ele pode aumentar os níveis da Rosuvastatina levando a uma miopatia e rabdomiólise, mesmo assim suas interações são menores que a Sinvastatina, o que pode ocorrer é uma hipersensibilidade na qual se interrompe o tratamento e solicita uma mudança para melhoria do paciente.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram observados em estudos que a eficácia dos medicamentos sinvastatina e rosuvastatina atuam na melhora do perfil lipídico, bem como evidências da sua eficácia na redução do colesterol. As estatinas demonstraram resultados positivos de forma pleiotrópica, com redução na incidência de doenças cardiovasculares decorrentes de altos níveis de colesterol no sangue.

Mesmos as estatinas sendo eficazes no tratamento das dislipidemia, não deixam de apresentar riscos, especialmente, relacionados a sua interação medicamentosa através da CYP 450 e dos seus efeitos adversos como mialgia e rabdomiólise, exigindo a suspensão imediata do medicamento. Por esta razão estes medicamentos só devem ser administrados sob orientação médica, de preferência acompanhado por equipe multiprofissional durante o seu tratamento.

O conhecimento de ação da classe farmacológica utilizado no tratamento da dislipidemia, deve ser levado em conta na hora da sua prescrição, visando evitar interações medicamentosas prejudiciais e garantir uma terapia farmacológica adequada, com a melhor estratégia terapêutica, ao identificar a dislipidemia em seu estado inicial e o encaminhamento adequado de forma ágil para o atendimento especializado se dá a atenção primária, um caráter essencial para um melhor resultado, seja ele, terapêutico e prognóstico dos casos. O farmacêutico, desta forma torna-se essencial na equipe multiprofissional, não somente em relação a orientação medicamentosa bem como na prevenção da doença, orientando o paciente em relação a dieta e o estilo de vida.

REFERÊNCIAS

ANDRADE RG, PEREIRA RA, SICHIERI R. Consumo alimentar de adolescentes com e sem sobrepeso do Município do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública* 2003; v. 19, n. 5 [Acessado 21 Outubro 2022], pp. 1485-1495. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2003000500027>>.

BAJAJ, T. GIWA, AO. Rosuvastatina. [Atualizado em 29 de maio de 2022]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.

BARRIOS, V; ESCOBAR,C. Fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe: treating hypercholesterolemia according to cardiovascular risk. **Expert review of clinical pharmacology**. v. 14, n. 07, p. 793-806, 2021.

BRUNTON, Laurence L. (Org.). *As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019 ISBN 9788580556148.

CARDOSO, D; PERUCHA, E; Cholesterol metabolism: a new molecular switch to control inflammation. **Clinical science**. v.135, n. 11, p.1389–1408, 2021.

CAVALCANTE, A. L. S. *Interações Medicamentosas Potenciais em Pacientes Cardiopatas Admitidos em um Hospital Universitário*. **Brasília**, 2018.

CAVALCANTE, JUAREZ SEBASTIÃO et al. **Estatinas e as Dislipidemias: Importância do Tratamento e o Risco de Miopatias**. 2020.

CAMPANIÇO, L. I. V. *Estatinas - Passado, Presente e Futuro na Terapêutica*. **Faculdade de Ciências e Tecnologias**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1020/j.Estatinas.2018>. Acesso em: 15 de Setembro de 2022.

CAMPO, V. L; CARVALHO, I. *Estatinas Hipolipêmicas e Novas Tendências Terapêuticas*. **Quim. Nova**, Vol. 30, No. 2, 425-430, 2007.

COFAN, F.; VELA, E.; CLERIES, M. **Analysis of dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis in Catalonia. Atherosclerosis**, v. 84, n. 1, p. 94-102, 2006.

Pages 94-102, ISSN 0021-9150,

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.021>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915005002327>)

DEPRINCE, A; HAAS, J. T; STAELS, B. dysregulated lipid metabolism binds DHGNA to cardiovascular diseases.**molecular metabolism**.v. 42 ,p.1-15, 2020.

FALUDI, A. A et al., Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Sociedade brasileira de cardiologia**. v. 109, n. 2, p.1-92, 2017.

FONSECA, F. A. H. Farmacocinética das estatinas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** - Volume 85, Suplemento V, Outubro 2005.

GELATTI, G. T; MORI, N. C; HORN, R. C; OLIVEIRA, K. R. Estatinas na Prevenção de Doenças Cardiovasculares. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações**, v. 14, n. 1, p. 286-292, jan./jul. 2016. Acesso em: 11 de Setembro de 2022.

GELISSEN, I. C; BROWN, A. J. An Overview of Cholesterol Homeostasis. **Methods in Molecular Biology**. v.1583, p. 1-6, 2017.

GIUSTI, CONRADO T. et al. ESTATINAS: SEU USO NA REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES. **Cadernos da Medicina-UNIFESO**, v. 1, n. 1, 2018. Acesso em: 11 de Setembro de 2022.

HADJIPHILIPPOU, S; RAY, K. K. Ch olesterol-Lowering Agents. **Circulation research**. v. 124, n. 3, p.354-363, 2019.

HOFMAENNER, D. A; KLEYMAN, A; PRESS, A; BAUER, M; SINGER, MERVYN. The Many Roles of Cholesterol in Sepsis. **A Review. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.** V. 205, N. 4, p.388-396, 2022.

HURTUBISE, J; MCLELLAN, K; DURR, K; ONASANYA, O; NWABUKO, D; NDISANG, J. F. The different facets of dyslipidemia and hypertension in atherosclerosis. **Curr Atheroscler Rep.** V. 18, n. 82, p.2-12, 2016.

JÚNIOR, M. A. G; Endothelial cell dysfunction and the pathology of atherosclerosis. **Circ research.** v. 118, n. 4, p.620-636, 2017.

KATAKAMI, N. Mecanismo de Desenvolvimento da Aterosclerose e Cardiovascular. **J Atheroscler Thromb.** v. 25, p. 27-39, 2018.

KATZUNG, B. G.; MASTERS SB; TREVOR AJ. **Farmacologia Básica e Clínica.** 12ª edição. Rio de Janeiro. McGraw-Hill, 2014.

KELTZ E, KHAN FY, MANN G. Rhabdomyolysis. The Role of Diagnostic and Prognostic Factors. **Muscles Ligaments Tendons J.** 2014 FEB 24;3(4).

KIM, J. Y; SHIM, S. H. Anti-Atherosclerotic Effects of Fruits of *Vitex rotundifolia* and Their Isolated Compounds via Inhibition of Human LDL and HDL Oxidation. **Biomolecules.** v. 9, n. 11, p. 1-17, 2019.

LEE, S; KIM, MD. W; HONG, T. J; AHN, Y; KIM, M. H; BONG, S. K; SEOK, Y. K; CHAE, I. H. Efeitos da Combinação em dose fixa da Rosuvastatina de baixa intensidade. **Terapêutica clínica** volume 43, número 9, 2021.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology,** v. 32, n. 9, p. 2045–51, 2012.

LUDKE, M. C. M; LÓPEZ, J. Colesterol e Composição dos Ácidos Graxos nas Dietas para Humanos e na Carcaça Suína. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 29, n. 1, p.181-187, 1999.

LÜLLMANN, H; MOHR, K; HEIN, L. **FARMACOLOGIA TEXTO e ATLAS. STUTTGART**, Germany. Simone de Fraga, 2015.

LUZ, D. A; SANTOS, K. K. A; DAMASCENA, R. S. Research, Society and Development, **The profile of synvastatin users in Brazil: A bibliographic.** v. 10, n. 7, p. 1-9, 2021.

MARTINS, P. C. Utilização das Estatinas e o seu Impacto na Prevalência das Doenças Cardiovasculares. **Instituto Politécnico de Coimbra**. Coimbra, Novembro 2014. Acesso em: 17 de outubro de 2022.

MAGALHÃES, MARIA ELIENE CAMPOS Mecanismos de rabdomiólise com as estatinas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 2005, v. 85, suppl 5 [Acessado 17 Novembro 2022] , pp. 42-44. Acesso em: 24 de Agosto de 2022.

OHKAWA, R et al., Cholesterol transport between red blood cells and lipoproteins contribute to the metabolism of cholesterol in the blood. **Journal of Lipid Research**. V. 61, n. 12, p.1577-1588, 2020.

OLIVEIRA, R. A.; GOVATO, T. C. P.; DE CARVALHO, R. G.; ERRANTE, P. R.; SANTOS, G. M. P.; COLOMBO-SOUZA, P.; RODRIGUES, C. L.; RAPHAEL JUNIOR, A.; FERRAZ, R. R. N.; MENEZES-RODRIGUES, F. S. Benefícios da utilização estratégica de estatinas associadas a outros hipolipemiantes no manejo de pacientes dislipidêmicos: síntese de evidências. **International Journal of Health Management Review**, [S. l.], v. 5, n. 3, 2019. DOI: 10.37497/ijhmreview.v5i3.182.

PETRIBÚ, M. M. V; CABRAL, P. C; ARRUDA, I. K. G. Estado nutricional, consumo alimentar e risco cardiovascular: um estudo em universitários. **Revista de Nutrição**. Campinas, 22(6):837-846, nov./dez., 2009.

PIRILLO, A; CASULA, M; OLMASTRONI, E; NOARATA,G.D; CATAPANO, L.A. Global epidemiology of dyslipidemias. **Nature**. V. 18; P.689-700, 2021.

RAUSCHERT, S; GÁSQUEZ, A; UHL, O; KIRCHBERGKI, F. F DEMMELMAIR, H; PALACIOS, M. R; SANCHEZ, M. T. P; CARNEIRO, J. E. B; NIETO, A; LARQUÉ, E; KOLETZKO, B. Phospholipids in lipoproteins: compositional differences across VLDL, LDL, and HDL in pregnant women. **Lipids in health and disease**. v. 18, n. 20, p. 1-12, 2019.

RANG, H. P. et al. Rang&Dale farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. ISBN 9788535283433.

RIBEIRO, L. G. T; OLIVO, R. PARADIGMA DAS GORDURAS SATURADAS E DO COLESTEROL Parte 5: Estatinas e seus Efeitos Colaterais. Rua José Maria Lisboa, 445, Jardins, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP: 01.423-000. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research** – BJSCR, Vol.33,n.2,pp.52-76 (Dez 2020 – Fev 2021).

ROSA, N. G; SILVA, G; TEIXEIRA, A; RODRIGUES, F; ARAÚJO, J. A. Rbdomiólise. **Artigo de Revisão. Acta Méd Port 2005; 18: 271-282**

SCHACHTER, M. CHEMICAL, PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC PROPERTIES OF STATINS: AN UPDATE. 2004 **Blackwell Publishing Fundamental & Clinical Pharmacology** 19 (2004) 117–125. doi: 10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x.

SPOSITO, A. C; CARAMELLI, B; FONSECA, F. A. H; BERTOLAMI, M. C. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** - Volume 88, Suplemento I, Abril 2007.

SILVA, E. A; FERNANDES, D. R; SANDOVAL, A. C; JÚNIOR, A. T. T. O USO DAS ESTATINAS NO TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA E O MECANISMO DA BIOSÍNTESE DO COLESTEROL. **Revista Científica FAEMA**. v. 9,P. 1-6, 2018.

SIMA, P; VANNUCI, L; VETVICKA, V. β -glucans and cholesterol (Review). **International journal of molecular medicine**. v. 41, n. 4, p.1799-1808, 2018.

SONG, Y; LIU, J; ZHAO, K; GAO, L; ZHAO, J. Cholesterol-induced toxicity: Na integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases. **Cell metabolism**. v. 33, n. 10, p. 1911-1925, 2021.

STRILCHUCK, L; TOCCI, G; FOGACCI, F; CICERO, A. F. G. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. **Expert opinion on pharmacotherapy**. v. 21, n. 05, p. 531-539, 2020.

SOZEN,E; OZER,N.K. Impact of high cholesterol and endoplasmic reticulum stress on metabolic diseases: An updated mini-review. **ELSEVIER**. v. 12, p. 456-461,2017.

TARANTINO, N; SANTORO, F; GENNARO, L; CORREAL, M; GUSTAFIERRO ,F ; GAGLIONE, A; IASE, M; BRUNETTI, D. Fenofibrate/simvastatin fixed-dose combination in the treatment of mixed dyslipidemia: safety, efficacy, and place in therapy. **Vascular Health and Risk Management**. v. 13, p. 29-41, 2016.

VRKIĆ K, M., MACOLIĆ ŠARINIĆ, V., ŠIMIČEVIĆ, L., LADIĆ, I., PUTAREK, K., BANFIĆ, L. e BOŽINA, N. (2018), Rabdomiólise Induzida por Rosuvastatina – Possível Papel do Ticagrelor e Perfil Farmacogenético dos Pacientes. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**, 123: 509-518. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13035>

Xavier, Hermes Toros. Associação de medicamentos: estatinas e fibratos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]**. 2005, v. 85, suppl 5 [Acessado 18 Novembro 2022] , pp. 34-35. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005002400009>>.

WALLEMAC, C; SCHEEN, A. J. [Ezetimibe-rosuvastatin fixed-dose combination (Myrosor®)]. **Revue medicale de liege**. V. 75, n. 4, p. 260-264, 2020.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia ilustrada. 6. ed.** Porto Alegre: Artmed, 2016.

WANNMACHER, L; COSTA,A. F; Uso Racional de Estatinas na Prevenção de Cardiopatia Isquêmica. **Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO)**. N. 07, p.1-13, 2010.

WIDOMSKA, J; SUBCZNSKI, W. K. Why Is Very High Cholesterol Content Beneficial for the Eye Lens but Negative for Other Organs?. **Nutrients**. v. 11, n. 05, p. 1-18, 2019.

WULP, M. Y. M. V; VERKADE, H. J; GROEN, A. K. Regulation of cholesterol homeostasis. **Molecular and Cellular Endocrinology**. V. 368, n. 10, p. 1-16, 2013.