

---

# Estatinas

Blanca Elena Ortega MARKMAN; Maria Regina Walter KOSCHTSCHAK; Paulo Sérgio Cardoso de SOUZA; Kelly Anne SOARES  
Instituto Adolfo Lutz Central, Divisão de Bromatologia e Química, Seção de Antibióticos

Os inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMH Co A redutase) comumente conhecidos como estatinas, são fármacos largamente empregados para o tratamento de dislipidemias (hiperlipidemias) em pacientes com doenças cardiovasculares já estabelecidas, assim como para os pacientes que apresentam um alto risco de desenvolvimento de aterosclerose<sup>7</sup>. A doença aterosclerótica é a principal causa de mortalidade no Brasil. Considerando que esta é uma doença multifatorial, a sua prevenção passa pela identificação e controle, não só das dislipidemias, mas do conjunto dos fatores de risco<sup>6</sup>.

As estatinas são consideradas drogas milagrosas? porque além de diminuir os níveis de lipídeos, elas podem combater o câncer de mama, a osteoporose e a artrite reumatoide<sup>3</sup>. Possuem ainda atividade antiinflamatória e imunoreguladora, melhorando a função endotelial reduzindo a rejeição de transplantes cardíacos e renais<sup>4</sup>, diminuem o dano ao miocárdio durante intervenção das coronárias, e reduzem a Proteína C Reativa, considerada como um dos fatores de alto risco para doenças isquêmicas e cardíacas. Apesar dos efeitos benéficos das estatinas tem sido reportado, vários efeitos adversos que podem ser monitorados, sendo os mais comuns a constipação, flatulência, dispepsia, náuseas, elevação dos níveis de transaminases, alterações neuromusculares assim como a mialgia, câimbras, rabdomólise (necrose muscular), tendo uma rápida remissão dos sintomas com a suspensão do tratamento<sup>1</sup>.

As dislipidemias apresentam como características da doença o aumento da concentração plasmática de lipídeos devido a uma disfunção na síntese e na degradação de lipoproteínas plasmáticas e que também podem ser o reflexo de uma dieta rica em gorduras. Os lipídeos que apresentam relevância nas dislipidemias são o colesterol que é um componente essencial para as membranas das células e como precursor na síntese de hormônios esteroidais, e os triglicérides que são uma fonte importante de energia. Estes componentes são transportados no sangue como lipoproteínas, que são partículas complexas, e são caracterizadas pela sua densidade em: as de mais baixa densidade são os quilo-

microns responsáveis pelo transporte de triglicérides da dieta alimentar; VLDL lipoproteína de muito baixa densidade responsável pelo transporte de triglicérides endógeno, provavelmente sintetizado no fígado para os tecidos periféricos; LDL (chamada de mau colesterol) é uma lipoproteína de baixa densidade que transporta o colesterol pelo corpo através da corrente sanguínea e se deposita na parede das artérias e HDL (chamada de bom colesterol) lipoproteína de alta densidade responsável pelo transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia adotou a etiologia das dislipidemias segundo a seguinte classificação: dislipidemias primárias e secundárias. As primárias são de origem genética e podem ser designadas como hiperlipidemias monogênicas, que apresentam altas concentrações plasmáticas de lipídeos, e como poligênicas ou multifatoriais, onde a concentração plasmática de colesterol é moderadamente elevada. Como resultado de uma interação entre o problema genético, dieta e fatores ambientais, os pacientes não apresentam sintomas clínicos e a maioria da população pode ser incluída nesta classe de dislipidemia<sup>6</sup>.

Nas dislipidemias secundárias as concentrações plasmáticas de lipídeos são elevadas e são causadas por outras doenças como, diabetes melito, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, hipotireoidismo, obesidade, alcoolismo, obstrução biliar, anorexia nervosa e bulimia, ou pelo uso de doses altas de alguns medicamentos como betabloqueadores, diuréticos tiazínicos, corticosteróides e anabolizantes.

O protocolo terapêutico das dislipidemias tem o objetivo de controlar as alterações lipêmicas, através do controle dos fatores de risco (dieta alimentar, mudança de estilo de vida com o aumento da atividade física) e com a administração de drogas hipolipêmicas<sup>6</sup>, entre estas as estatinas, que reduzem a biossíntese do colesterol no fígado através da inibição da enzima HMH Co A redutase, conduzindo então, a uma diminuição nos níveis de lipoproteínas plasmáticas, como a LDL-colesterol, na concentração de triglicérides e aumento em pequeno grau da HDL.

---

A primeira estatina isolada de culturas de espécies de *Penicillium* foi chamada de mevastatina, descrita como o primeiro inibidor da HMG Co A redutase. Mais tarde surgiu a lovastatina isolada de culturas de *Aspergillus*, diferindo da molécula da mevastatina pela presença de um grupamento metila. Após estudos intensivos, o Food Drug Administration (FDA) aprovou estes produtos liberando-os para uso clínico em 1987. Por modificação química dessas moléculas, surgiram a sinvastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina e rosuvastatina.

O Laboratório de Antibióticos do Instituto Adolfo Lutz, realiza o Controle de Qualidade de fármacos antilipêmicos, entre estes as Estatinas de produtos manipulados (Farmácias de Manipulação) e industrializados, pela técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), com o emprego de metodologia desenvolvida e validada no Laboratório.

Recebemos via Vigilância Sanitária solicitação para verificar o teor e a identificação de cápsulas de atorvastatina, proveniente de Farmácia de manipulação, e no resultado desta análise foi constatada a troca desta por sinvastatina, comprovando a desconfiança do médico, visto que o paciente não apresentava os resultados esperados.

Todas as estatinas são relativamente efetivas na redução dos níveis de LDL, apresentando diferentes potências hipolipêmicos. A sinvastatina na dose de 10-80 mg/dL causa uma diminuição de LDL em 41%, 18% de triglicérides e aumento de 12% de HDL. Já, a atorvastatina na mesma dose (10-80 mg/dL) causa uma diminuição de 50% de LDL, 29% de triglicérides e aumento de 6% de HDL<sup>5</sup>.

Um outro estudo comparativo de eficácia de dose de atorvastatina versus sinvastatina, pravastatina, lovastatina e fluvastatina, em pacientes com hipercolesterolemia, mostrou que doses de 10, 20, e 40 mg de atorvastatina produzem uma redução maior de LDL do que doses equivalentes de sinvastatina, pravastatina, lovastatina, e fluvastatina<sup>2</sup>.

Uma vez mais alertamos a Vigilância Sanitária para uma fiscalização mais rigorosa nas Farmácias de Manipulação para verificar a identidade e o teor dos fármacos manipulados, garantindo assim a eficácia terapêutica e a segurança de uso dos medicamentos.

## REFERÊNCIAS

1. Carvalho, A.A.S. et al. - Statin and fibrate associated myopathy. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, 62(2-A):257-61, 2004.
2. Jones, P. et al. - Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus sinvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the Curves study). **American Journal of Cardiology**, 81(5):582-7, 1998.
3. Marcus, A. **Statins: The Next Miracle Drugs?**. [on line] Health On the Net Foundation; Available from: <http://www.hon.ch/News/HSN/520202.html>, [2004 July 27].
4. Neal, D.A.J. et al. - Can the potential benefits of statins in general medical practice be extrapolated to liver transplantation?. **Liver Transplantation**, 7(12):1009-14, 2003.
5. **Revert, J.M., Martinez-Lahuerta, J.J. - Afeta el tratamiento com estatinas de los pacientes hipercolesterolémicos al fibrinógeno plasmático?**. Centro de Salud, 9:543-50, 2002.
6. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de prevenção da Aterosclerose do departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 77(3):1-165, 2001.
7. Wierzbicki, A.S. et al - The lipid and non-lipid effects of statins. **Pharmacology & Therapeutics**, 99 (1):95-112, 2003.