

Uso Terapêutico das Estatinas no Tratamento da Hiperlipidemia

Statin Therapy on Hyperlipids Treatment

Clara de Oliveira Macambira¹; Luis Fernando Teixeira Andrade¹; Luiza Vieira Ahouagi Cunha¹; Denise Ribeiro Santos das Chagas²; Solange de Azevedo Mello Coutinho²; Patricia de Almeida Maroñas²

Resumo: Pretende-se neste artigo abordar a eficácia da classe das estatinas como terapia farmacológica da hiperlipidemia, além de discutir as propriedades protetoras, pontuando o esquema terapêutico de escolha, seu perfil farmacocinético, interações farmacológicas, seus efeitos indesejados e seu uso em diferentes cenários clínicos. Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada através de consulta a artigos científicos e livros selecionados, com a intenção de fornecer uma melhor compreensão sobre as estratégias terapêuticas que podem ser empregadas contra essa enfermidade crônica responsável por uma substancial carga de doenças no Brasil, que estão sujeitas a ter um desfecho cardiovascular fatal. Dessa forma, o uso das estatinas como forma de prevenir um primeiro evento cardiovascular através da otimização do perfil lipídico em pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares é, não apenas uma maneira de evitar sequelas clínicas e limitar a qualidade de vida do paciente, como também de se evitar a morte prematura. **Palavras-chave:** Estatina; hiperlipidemia; esquema terapêutico.

Abstract: In this article it is intended to approach efficacy of the statin class as pharmacological therapy for hyperlipidemia, in addition to discussing the protective properties, the therapeutic strategy of choice, its pharmacokinetic profile, pharmacological interactions, its unwanted effects and its use in different clinical scenarios. It is about a bibliographic review based on the specialized literature by consulting scientific articles and selected books, with the intention to provide a better comprehension about the therapeutic strategies that can be used against this chronic disease that is responsible for a substantial burden of diseases in Brazil, which are susceptible to having a fatal cardiovascular outcome. Therefore, the use of statins as a way to pre-

1 Graduando (a) do 6º ano do curso de Medicina da FSM e monitor (a) da disciplina de Farmacologia Clínica.

2 Professora das disciplinas de Farmacologia Básica e Farmacologia Clínica da FSM.

vent a first cardiovascular event by optimizing the lipid profile in patients at high risk of cardiovascular events is not only a way to avoid clinical sequelae and limit the quality of life of the patient, but also to prevent premature death. **Keywords:** Statin; hyperlipidemia; therapeutic strategies.

Introdução

As estatinas são moléculas responsáveis por inibir a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase que é responsável por catalisar uma etapa importante da síntese hepática do colesterol. Ao inibirem a biosíntese, as estatinas vão reduzir os níveis de colesterol e vão apresentar uma ação preventiva nas doenças cardiovasculares (DCV), pois um aumento do LDL-C pode conduzir a um aumento das placas no interior das artérias, estando este associado a um risco aumentado da doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), na qual se podem incluir a doença arterial coronária e/ou o acidente vascular cerebral (AVC) [1].

Para além dos efeitos preventivos nas DCVs, as estatinas também apresentam outros efeitos que são independentes dos efeitos de redução do LDL-C, os chamados efeitos pleiotrópicos. Como efeitos pleiotrópicos mais importantes podem salientar-se os efeitos antiproliferativos, os efeitos antitrombóticos, os últimos com melhoria da disfunção endotelial e neuroproteção [1]. No entanto, se forem utilizadas a longo prazo, as estatinas podem provocar

efeitos adversos como são exemplo a rabdomiólise e a miopatia [2].

As estatinas se distinguiram por diferenças: na biodisponibilidade, na lipofilia e hidrofília, no metabolismo mediado pelo citocromo P450 e nos mecanismos de transporte celular. Estas diferenças refletem-se no seu poder relativo, ou seja, na proporção da redução do colesterol LDL por dose de estatina e na toxicidade parenquimatosa e muscular associadas [3]. Como efeitos mais importantes das estatinas, encontram-se: atividade anti-inflamatória, antiproliferativa, antioxidante, efeito imunomodulador, neuroprotetor, antidiabético, anti trombótico e melhoram a disfunção endotelial [1].

Revisão de Literatura

1.1 - Conceitos gerais

Há 40 anos, Endo e colegas descobriram que um produto derivado do fungo *Penicillium citrinum*, era capaz de inibir a atividade de uma das enzimas, na cascata da biosíntese do colesterol, a enzima 3-hidroxi metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA Redutase). Em 1978, Alfred Alberts e outros componentes da Merck Research Laboratories, descobriram um produto

natural novo num caldo de fermentação de *Aspergillus terreus*, que inibia a HMG-redutase e foi denominado de mevinolina, sendo que mais tarde ficou conhecido como lovastatina. Nos anos de 1986-1987, a lovastatina recebeu aprovação pela FDA e tornou-se numa das primeiras estatinas comerciais. Desde então, foram várias as estatinas que ficaram disponíveis no mercado: a atorvastatina (Lipitor®), a fluvastatina (Lescol®), a lovastatina (Mevacor®, Altacor®), a pitavastatina (Livazo®), a pravastatina (Pravacol®) a rosuvastatina (Crestor®) e a sinvastatina (Zocor®) [1].

De todas as estatinas disponíveis no mercado, apenas a cerivastatina foi retirada, uma vez que apresenta um perfil de efeitos adversos inaceitável e quando combinada com gemfibrozil apresenta um risco elevado de rabdomiólise [4].

1.2 - Mecanismo de ação

As estatinas atuam diminuindo os níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol através da atividade inibidora sobre a enzima HMG-CoA redutase (hidroximetilglutaril-CoA redutase), devido a uma afinidade destes fármacos com o sítio ativo da enzima. Esta inibição é reversível e competitiva com o substrato HMG-CoA₃. Dessa forma, o fármaco é capaz de bloquear a conversão do substrato HMG-CoA em ácido mevalônico, inibindo os

primeiros passos da biossíntese de colesterol [5].

A depleção intracelular do colesterol estimula a liberação de fatores transcricionais e, conseqüentemente, a síntese e a expressão na membrana celular de receptores para captação do colesterol circulante, como o LDL-R. Assim, a ação das estatinas pode potencialmente influenciar todo o conjunto das lipoproteínas circulantes que interagem com o LDL-R, como a LDL, a VLDL e remanescentes de quilomícrons [6].

Além disso, ao inibirem a HMG-CoA redutase, as estatinas reduzem a formação de mevalonato e de radicais isoprenil, atenuando a ativação de proteínas fundamentais à resposta inflamatória e à biodisponibilidade de óxido nítrico. Numa metanálise com 170 mil pacientes e 26 estudos clínicos, para cada 40 mg/dL de redução do LDL-C com estatinas ocorreu redução da mortalidade por todas as causas em 10%, refletindo em grande parte a redução no número de mortes por DAC (Doença Arterial Coronariana) (-20%). Com base nestas evidências, o uso de estatina está indicado para terapias de prevenção primária e secundária como primeira opção (recomendação I, evidência A) [6].

A redução do LDL-C varia muito entre as estatinas, sendo essa diferença fundamentalmente relacionada com a dose inicial. A cada vez

que dobramos a dose de qualquer uma destas estatinas, a redução média adicional do LDL-C é de 6% a 7% [6].

As estatinas reduzem os triglicérides (TGs) também mediante o aumento da expressão de LDL-R e, conseqüentemente, pela remoção de lipoproteínas ricas em triglicérides do plasma. Com relação ao HDL-C, as estatinas elevam os níveis plasmáticos por um conjunto de efeitos que inclui estímulo à síntese de apo AI, ABCA1 e ABCG1, inibição da síntese de CETP e do substrato para a troca de triglicérides por colesterol éster via CETP, as lipoproteínas VLDL, IDL e LDL [6].

1.3 - Classificação das estatinas

Diversos estudos em humanos mostraram que essa capacidade de inibição é diferente entre as estatinas. Algumas estatinas possuem uma grande seletividade de atuação, principalmente como decorrência de características como a lipossolubilidade. Neste aspecto, verifica-se que a pravastatina e a rosuvastatina são fármacos que podem ser considerados relativamente hidrossolúveis, quando comparados com as demais estatinas, por exemplo. Dessa forma, é possível classificar as estatinas em três classes diferentes, com base na sua estrutura química, na sua origem e na sua solubilidade. Todas elas apresentam propriedades com características di-

ferentes, taxas de penetração diferentes no sistema nervoso central e têm por base o seu mecanismo de ação e a sua excreção renal [1].

As estatinas atualmente existentes no mercado são atorvastatina, fluvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, pravastatina, lovastatina e a pitavastatina [1]. Estas podem ser divididas de acordo com sua origem:

a) Estatinas naturais, as quais derivam de fungos, estão relacionadas com a estrutura química que apresentam. (Exemplo: lovastatina, pravastatina e a sinvastatina) [7].

b) Estatinas sintéticas, estão diretamente relacionadas com a interação com a enzima HMG-CoA redutase alterando assim a sua lipofilia e função, devido às suas características estruturais sendo que são compostos totalmente sintéticos. (Exemplo: atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina, pitavastatina e a rosuvastatina) [7].

Com base na sua estrutura química, podem-se dividir as estatinas em dois tipos:

a) Estatinas tipo 1, que apresentam um sistema de anéis hexa-hidro-naftaleno e butirato de metilo que contêm uma cadeia de estatinas. A mevastatina, a sinvastatina, a lovastatina e a pravastatina apresentam na sua composição, um sistema de anéis de hexa-hidronaftaleno com uma cadeia de butirato de metilo na posição 1 [1]

b) Estatinas tipo 2, apresentam um sistema de anel de fluorofenílico com uma cadeia de estatinas [1].

De acordo com sua solubilidade, pode-se classificar as estatinas em dois tipos:

a) Estatinas lipófilas: pode incluir-se, a atorvastatina, a sinvastatina, a lovastatina, a fluvastatina, a cerivastatina e a pitavastatina. Este tipo de estatinas são mais suscetíveis ao metabolismo exercido pelo sistema do citocromo P450 (CYP450), excetuando a pitavastatina que sofre um metabolismo limitado por esta via metabólica [1].

b) Estatinas hidrófilas, nas quais se inclui a pravastatina e a rosuvastatina sabe-se que estas não são significativamente metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450 (CYP450) [1].

1.4 - Farmacocinética

As estatinas são incorporadas ao tecido hepático por transportadores do tipo OATP (Organic Anion Transporting Polypeptides) para sofrer biotransformação, com ampla variação no sítio metabólico até sua eliminação pela bile [3].

As estatinas são consideradas fármacos anfífilos, ou seja, necessitam entrar nas células, seja diretamente por interações com a membrana, como é o caso dos agentes lipofílicos (atorvastatina, sinvastatina, lovastatina, fluvastatina, cerivastati-

na e pitavastatina) ou com auxílio das proteínas transportadoras, no caso dos agentes hidrofílicos, como a pravastatina e a rosuvastatina. A rosuvastatina, contrariamente a todas as outras, apresenta um comportamento intermediário [3].

As estatinas lipofílicas entram nos hepatócitos por difusão passiva e apresentam uma atividade eficiente em tecidos hepáticos e também em tecidos extra-hepáticos. As estatinas hidrofílicas apresentam uma maior seletividade para o fígado, não penetrando tão facilmente em outros tecidos [2]. Dessa forma, a lipofilicidade permite-lhes penetrar passivamente nas células dos tecidos extra-hepáticos, acarretando assim potenciais efeitos secundários que podem ser prejudiciais [2].

A porcentagem de absorção das estatinas varia entre 30% e 98% e o tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima é de cerca de 4h após a administração [2].

Quase todas as estatinas apresentam um tempo de meia-vida entre 2h a 4h, contrariamente à atorvastatina e à rosuvastatina que apresentam um tempo de meia-vida mais longo, aproximadamente de 20h e a sinvastatina que apresenta um tempo de meia-vida de 12h [3].

No caso das estatinas do tipo 1, como a pravastatina e a fluvastatina, estas são absorvidas particularmente após a ingestão oral, enquan-

to que a lovastatina e a sinvastatina, que são administradas na sua forma de lactona inativa, são absorvidas cerca de 30% a 50%, quando administradas por via oral. Com relação às estatinas do tipo 2, estas são administradas oralmente na forma de hidroxiácidos ativos [2].

As estatinas sofrem um efeito de primeira passagem pelo fígado e são predominantemente metabolizadas pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP450) [3]. O processo de metabolização hepática ocorre através das isoenzimas CYP3A4, no caso da sinvastatina, lovastatina, cerivastatina, atorvastatina, e o CYP2C9, como é o caso da fluvastatina, são as que estão mais envolvidas no metabolismo oxidativo das estatinas. As estatinas do tipo 1 sofrem uma oxidação pelas isoenzimas do CYP450 enquanto que as estatinas do tipo 2 são eliminadas irreversivelmente pelos processos de β -oxidação e glucuronidação [2].

Existem, no entanto, algumas exceções como é o caso da pravastatina e da rosuvastatina, que sendo moléculas hidrófilas estão também sujeitas a uma manipulação metabólica mínima. Esta manipulação, explica assim de uma forma reduzida a atividade redutora do colesterol [2].

As estatinas que são metabolizadas pelo citocromo, são em grande parte dos casos, substratos do sis-

tema CYP3A4, que se encontra amplamente ativo [2].

As estatinas são excretadas maioritariamente no fígado [3]. Contrariamente a todas as outras estatinas, a rosuvastatina e a pravastatina são eliminadas entre 10% a 20% na urina enquanto as restantes são eliminadas pelas fezes [8].

A pravastatina, contrariamente a todas as outras estatinas, é excretada em pequena quantidade no leite materno, sendo por isso, contraindicada durante a amamentação [9].

1.5 - Interações medicamentosas

Polimorfismos genéticos e interações com alguns tipos de fármacos podem influenciar na captação, metabolização e eliminação das estatinas pelo organismo [10].

No fígado, os OATP-C são membros específicos que transportam diversas substâncias, como ácidos biliares, hormônios tireoidianos, peptídeos e as próprias estatinas, incluindo a pravastatina, rosuvastatina, cerivastatina (comprovado) e atorvastatina (possível). Interações farmacológicas que reduzem a disponibilidade do OATP-C ou polimorfismos genéticos que diminuem sua expressão podem determinar redução da efetividade destas estatinas. A eliminação desses fármacos também pode ser influenciada pelo sistema de transporte da glicoproteína-P, responsável pelo

efluxo para a árvore biliar (gene MDR1 - *Multiple Drug Resistance*). Desta forma, alguns inibidores de proteases, digoxina, ciclosporina, etc, podem interferir na excreção hepática das estatinas, podendo determinar acúmulo da vastatina no tecido hepático ou sua mais rápida eliminação. Assim, alguns inibidores de protease, digoxina, ciclosporina, entre outros, podem interferir na excreção hepática das estatinas [10].

Pode-se observar que fármacos que participam da terapia medicamentosa de pacientes com DCV e que possuem metabolização microsomal CYP450 diferenciada também podem ocorrer interações farmacológicas com as estatinas. Como exemplo, a fração livre de uma estatina pode aumentar pelo fibrato, pelo seu deslocamento da ligação proteica, constituindo um mecanismo para o efeito adverso descrito para a interação gemfibrozil-cerivastatina. Além disso, a digoxina também pode interferir no transportador responsável pela excreção biliar da estatina [10].

1.6 - Efeitos adversos

As estatinas são, geralmente, muito bem toleradas pelos pacientes que fazem uso na terapêutica, no entanto, podem ocorrer as seguintes reações adversas: dor de cabeça, mialgia, astenia, prisão de ventre, diarreia vertigem, náuseas e dor abdominal [6].

Os efeitos colaterais não são frequentes, mas um dos mais graves está relacionado com a sua ação hepatotóxica, com aumento das enzimas aspartato e alanina transaminases. Aproximadamente 1% dos pacientes apresentam aumentos das transaminases superiores a três vezes o limite superior ao normal, e essa elevação frequentemente diminui, mesmo sem interrupção da terapia. Portanto a dosagem de transaminases só é aconselhada de 6 a 12 semanas após introdução ou aumento de dose das estatinas. A suspensão temporária é aconselhada com elevações superiores a três vezes o valor de referência, e a suspensão definitiva, em casos com infecção hepática ativa ou disfunção hepática grave [6].

A miopatia é o efeito adverso mais comum e pode surgir em semanas ou anos após o início do tratamento. Ocorre com menor frequência em pacientes que utilizam lovastatina e sinvastatina na terapia medicamentosa e é caracterizada por sintomas musculares difusos como dor, sensibilidade e fraqueza; esse quadro pode evoluir para rhabdomiólise e insuficiência renal. É descrito que o uso concomitante de estatinas com eritromicina, ciclosporina, niacina e fibratos pode aumentar o risco de miopatias em 10-30% dos pacientes [5]. Nos estudos clínicos, a incidência de miopatia é muito baixa (0,1% a 0,2%) e não está re-

lacionada com a dose. Na prática clínica, há elevação da CK em cerca de 3%. De forma geral, queixas musculares ocorrem em cerca de 10% dos pacientes que tomam estatinas. Essa diferença de incidência pode resultar da maior frequência de comorbidades e de terapias múltiplas na prática clínica quando em comparação com os ensaios terapêuticos [6].

É importante salientar que as elevações estáveis das transaminases ou da CK em pacientes sem evidência de doenças agudas e sem queixas, como frequentemente observado na esteatose hepática, não constituem contraindicação para o início de estatina [6].

As estatinas induzem alterações na homeostasia do cálcio e despolarização da membrana muscular. Em concentrações terapêuticas, induzem o aumento de apoptose e inibição da síntese de proteínas, no entanto, esses efeitos são regulados e impedidos pelo mevalonato e seus substratos em diferentes pontos da cascata [6].

Discussão

As diferentes estatinas apresentam uma capacidade de reduzir o colesterol total e o colesterol LDL de um modo dose-dependente. Foram realizados vários estudos que permitiram concluir que há uma equivalência na redução do colesterol LDL das estatinas. Qualquer que

seja a estatina utilizada, sabe-se que em cada duplicação da dose há uma redução de aproximadamente 6% no colesterol LDL [11].

Os representantes de cada classe de estatinas devem ser selecionados considerando seu benefício nos resultados clínicos, avaliados em grandes ensaios clínicos randomizados, com validade interna e sem conflito de interesses. Quanto a comparações entre as estatinas, uma publicação da *Oregon Health & Science University*, que avaliou os produtos disponíveis à época, concluiu que: faltam estudos comparando diretamente os produtos (*head-to-head comparison*) em prevenção primária e, em prevenção secundária, altas doses de atorvastatina (80 mg/dia) foram superiores a doses usuais de pravastatina (40 mg/dia) em um estudo e de atorvastatina (10 mg/dia) em outro [6].

As melhores e mais contundentes evidências no que se refere à prevenção de mortalidade com o tratamento da dislipidemia são disponíveis para sinvastatina e pravastatina. A lovastatina apresenta evidência de benefício no que diz respeito a prevenção de infarto do miocárdio, revascularização, angina e desfecho combinado de infarto, angina e mortalidade cardiovascular [6].

Em estudo de prevenção primária em pacientes hipertensos, a atorvastatina (10 mg/dia) reduziu

desfechos cardiovasculares maiores, mas não demonstrou benefício em termos de mortalidade. Quando usada em altas doses, a atorvastatina (80 mg/dia) mostrou mais benefícios em pacientes pós-IAM comparada à sinvastatina (20 mg/dia), reduzindo eventos cardiovasculares maiores, sem alterar a mortalidade total [6].

Assim sendo, os representantes da classe das estatinas com evidência inequívoca de benefício em desfechos primordiais tanto em homens quanto em mulheres e que serão considerados pelos artigos analisados são: sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina e atorvastatina. O tratamento será baseado no paciente sob risco e não na busca do LDL-C alvo [6]. Portanto, deve ser dada prioridade à pravastatina, sinvastatina, lovastatina e atorvastatina para pacientes de risco intermediário e alto. Para indivíduos de baixo risco, apenas medidas não farmacológicas são inicialmente recomendadas [12].

O tratamento deve ser feito de modo contínuo. Mialgias durante o uso dos medicamentos, elevação de creatinofosfoquinase (CPK) 10 vezes acima do valor normal, aumento de aminotransferases/transaminases (AST-TGO/ ALT-TGP) 3 vezes acima do valor normal ou o surgimento de contraindicações determinarão sua suspensão [6].

Recentemente, muitos efeitos pleiotrópicos, ou seja, que não de-

pendem da diminuição dos níveis de colesterol, têm sido relatados com o uso das estatinas, bem como propriedades antinflamatórias, melhora na função endotelial e benefícios na hemostasia. Este efeito pode proporcionar benefícios adicionais a sua ação farmacológica, representando novas perspectivas futuras ao tratamento e/ou prevenção não apenas de doenças cardiovasculares, mas também de doenças oncológicas, ortopédicas e neurológicas (como a Doença de Alzheimer, Parkinson e Esclerose Múltipla). Dessa forma, por serem fármacos relativamente bem tolerados e que exibem poucos efeitos adversos, pode tornar-se vantajosa a sua utilização também para esses fins [13].

Conclusão

As estatinas são os fármacos com comprovado efeito benéfico no tratamento das hiperlipidemias em prevenção primária e secundária, diminuindo os níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol, resultando em um efeito antiaterogênico e cardioprotetor.

No caso das modificações do estilo de vida não serem suficientes para se obter os níveis de colesterol dentro dos recomendados pelas diretrizes, deve-se recorrer à terapêutica farmacológica com o uso de fármacos antidislipidêmicos. Entre esses fármacos, podem incluir-se as estatinas, que continuam sendo a

primeira opção terapêutica na redução do colesterol LDL.

As estatinas são inibidores competitivos e reversíveis da enzima HMG-CoA redutase que limitam a biossíntese do colesterol e reduzem a síntese do colesterol hepático. Existem ainda algumas estatinas que para além de promoverem uma redução do LDLc, ajudam também a reduzir os níveis de TGs e aumentar os níveis de HDLc. As diferenças na estrutura química das estatinas afetam as suas propriedades farmacológicas, fazendo com que os efeitos produzidos também sejam diferentes. Para que a estatina escolhida seja a adequada e para que se atinjam os níveis lipídicos adequados, é necessário ter em conta a ação terapêutica individual bem como a incidência de efeitos adversos que esta causa, podendo ainda ser necessário juntar um outro fármaco antidislipidémico.

Alguns estudos clínicos sugerem que as estatinas são fármacos eficazes e seguros, contudo recomenda-se um acompanhamento terapêutico adequado, uma vez que podem surgir interações medicamentosas quando estas são usadas concomitantemente com outros fármacos que utilizam a mesma via metabólica. As estatinas podem causar efeitos adversos a curto e longo prazo como neuropatia periférica, hepatotoxicidade e miopatias que se

evoluírem podem causar rabdomiólise podendo assim levar à morte.

Para além dos efeitos de redução dos níveis de colesterol, as estatinas apresentam também outros efeitos, os chamados efeitos "pleiotrópicos". Estes efeitos incluem a regulação da função endotelial, a neovascularização, a estabilidade da placa aterosclerótica, a redução do risco perioperatório, apresentando também propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Assim, a terapêutica com estatinas abre novas perspectivas terapêuticas no que diz respeito à sua atividade terapêutica, na área cardiovascular mas também na incidência de neoplasias, doença de Alzheimer e outro tipo de doenças degenerativas.

Referências Bibliográficas

1. BEDI, O., DHAWAN, V., SHARMA, P. L., et al. **Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design.** Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 389, pp. 695-712, 2016.
2. EGOM, E. E. e HAFEEZ, H. **Biochemistry of Statins.** Adv Clin Chem, 73, pp. 127- 168, 2016.
3. SIRTORI, C. R. **The pharmacology of statins.** Pharmacol Res, 88, pp. 3-1, 2014.
4. STRANDBERG, T. E. **Role of Statin Therapy in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients.** Curr Atheroscler Rep, 21, pp. 28, 2019.
5. TOTH, P. P. e BANACH, M. **Statins: Then and Now.** Methodist Debakey Cardiovasc J, 15, pp. 23-31, 2019.
6. CAMPO, V. L.; CARVALHO, I. **Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas.** Química Nova, v. 30, n. 2, p. 425-430, 2007.
7. XAVIER, H. T., et al, V **Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.** Arq.

Bras. Cardiol., v.101, n.4, supl.1, São Paulo, Out. 2013.

8. MEOR ANUAR SHUHAILI, M. F. R., Samsudin, I. N., Stanslas, J., et al. **Effects of Different Types of Statins on Lipid Profile: A Perspective on Asians**. Int J Endocrinol Metab, 15, pp. e43319, 2017.

9. RAMKUMAR, S., RAGHUNATH, A. e RAGHUNATH, S. **Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects**. Acta Cardiol Sin, 32, pp. 631-639, 2016.

10. INFAMED. **Resumo das Características do Medicamento [Em linha]**. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34964&tipo_doc=fi, 2019.

11. FONSECA, F. A. H., **Farmacocinética das estatinas**, Arq. Bras. Cardiol., v.85, supl.5, São Paulo, Out, 2005.

12. COLLINS, R., REITH, C., EMBERSON, J., et al. **Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy**. Lancet, 388, pp. 2532-2561, 2016. Acesso em: 11 maio de 2022.

13. COSTA, A. F.; WANNMACHER, L. **Estatinas: uso racional na cardiopatia isquêmica**. Revista - Uso racional dos medicamentos: temas selecionados; 1(10):1-6, 2004. Acesso em: 11 maio de 2022.

14. SANTIAGO, M. A. M. C. **Estatinas – efeitos tóxicos e novas aplicações**. Tese de mestrado, Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2011. Disponível em: Acesso em 10 maio de 2022.