

Revisão de Literatura (Farmácia)

O USO DAS ESTATINAS NO TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA E O MECANISMO DA BIOSÍNTESE DO COLESTEROL

THE USE OF STATINES IN THE TREATMENT OF DISLIPIDEMIA AND THE CHOLESTEROL BIOSYNTHESIS MECHANISM



<https://doi.org/10.31072/rcf.v9iedesp.606>

Ederson Aparecido da Silva

Discente do curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA. E-mail: eder_mattedi@hotmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8019-7357>.

Dione Rodrigues Fernandes

Farmacêutico pela Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA). E-mail: dionefernandes.claro@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7349-3246>.

Alline Correia Sandoval

Discente do curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA. E-mail: bamc_fest@hotmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4102-9593>.

André Tomaz Terra Júnior

Mestre em Oncologia Clínica, Terapia Celular e Células Troncos pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -FMRP/USP. Docente do curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA, Ariquemes -RO. E-mail: andretomazfaema@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7365-5284>.

Submetido em: 15 maio 2018. Aprovado em: 07 jun. 2018. Publicado em: 15 jun. 2018.

Descritores (DeCS)¹⁸:

Colesterol
Estatinas
Triglicerídeo
HMG-CoA redutase
Dislipidemia

RESUMO: O colesterol é uma substância complexa do tipo lipídio-esteróide presente principalmente nas gorduras animais. Apresenta múltiplas funções no organismo, entretanto, problemas no metabolismo do colesterol no organismo podem acarretar aumento na sua concentração no sangue e conseqüentemente doenças coronárias como aterosclerose. Esse risco pode se agravar quando associado a outros fatores, tais como, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), fumo, inatividade física, idade, diabetes e obesidade. Porém, já está comprovado que o consumo de colesterol é um fator de risco para pessoas que apresentam problemas genéticos de regulação do seu metabolismo. As estatinas são fármacos inibidores da enzima 3-Hidroxi3-Metil Glutaril Coenzima-A redutase (HMG-CoA redutase), enzima responsável pela síntese do colesterol, com a inibição dessa enzima reduz o colesterol e conseqüentemente aumenta a expressão dos receptores da Lipoproteína de Baixo Colesterol (LDL). O presente estudo teve por objetivo apresentar a classe de fármacos que mais são utilizadas para diminuir a dislipidemia, e foi demonstrado que as estatinas é classe de medicamento mais prescrita para reduzi-lo os níveis de colesterol e, na redução de doenças cardíacas. Para a elaboração deste trabalho foi foram abordadas as seguintes descrições: Colesterol, Estatinas, Triglicerídeo, Dislipidemia e HMG-CoA redutase. Foram feitas buscas em teses, Dissertações e Artigos Científicos.

Descriptors:

Cholesterol
Statins
Triglyceride
HMG-CoA reductase
Dyslipidemia

ABSTRACT: Cholesterol is a complex substance of the lipid-steroid type found mainly in animal fats. It has multiple functions in the body, however, problems in cholesterol metabolism in the body can lead to an increase in its concentration in the blood and consequently coronary diseases such as atherosclerosis. This risk may worsen when associated with other factors, such as systemic arterial hypertension (SAH), smoking, physical inactivity, age, diabetes, and obesity. However, it is already proven that cholesterol consumption is a risk factor for people who have genetic problems regulating their metabolism. Statins are drugs that inhibit the enzyme 3-Hydroxy-3-Methyl Glutaryl

¹⁸ Descritores em Saúde (DeCS). Vide <http://decs.bvs.br>.

Coenzyme-A reductase (HMG-CoA reductase), the enzyme responsible for cholesterol synthesis, with the inhibition of this enzyme reduces cholesterol and consequently increases the expression of Low Lipoprotein Cholesterol (LDL). The present study aimed to present the class of drugs that are most used to decrease dyslipidemia, and it has been shown that statins is the class of medication most prescribed to reduce cholesterol levels and to reduce heart disease. For the elaboration of this work the following descriptions were addressed: Cholesterol, Statins, Triglyceride, Dyslipidemia and HMG-CoA reductase. Searches were made in theses, Dissertations and Scientific Articles.

INTRODUÇÃO

O colesterol é um esteróide hormonal que é encontrado na maioria dos tecidos. O transporte desses hormônios na corrente sanguínea é realizado através de lipoproteínas, que são complexos de ácidos graxos e proteínas. Por se tratar de substâncias hidrossolúveis, o colesterol não se solubiliza no sangue, assim como o óleo não se solubiliza em água. Portanto para que o colesterol chega aos tecidos periféricos ele precisa ser transportado.

No entanto há cinco tipos de lipoproteínas transportadoras: Lipoproteína de Alta Densidade (*High Density Lipoprotein*) retira o colesterol ruim da corrente sanguínea levando até o fígado para serem metabolizada, Lipoproteína de Baixa Densidade (*Low-Density Lipoprotein*) também são conhecidas como “Colesterol Ruim”, pois essas lipoproteínas transportam o colesterol diretamente para os tecidos, sendo responsáveis pela formação de placas de ateromas nas artérias, levando ao desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares (DCV), Lipoproteína de Densidade Muito Baixa (*Very Low-Density Lipoprotein*) transportam triglicerídeos e um pouco de colesterol para a corrente sanguínea, Lipoproteína de Densidade Intermediária (*Intermediate-Low-Density Lipoprotein*) e Quilomícrons que transporta triglicerídeos exógenos, isto é, provenientes da dieta ^(1,2,3).

As VLDL são parecidas com a LDL, mas com maior concentração de gorduras e menor concentração de proteínas, porém elas transportam o colesterol diretamente para as células e facilitam o acúmulo de gordura nos vasos, sendo considerado como colesterol ruim ⁽³⁾.

A dislipidemia é caracterizada pela concentração de lipídeos ou lipoproteínas na corrente sanguínea, no entanto se sabe que a dislipidemia é determinada por fatores genéticos e ambientais, dentre esses fatores podem ser citadas alterações no estilo de vida, levando ao aumento do sedentarismo, consumo de carboidratos e gorduras e consequentemente levando a obesidade ^(1,4).

As estatinas atuam na redução dos níveis de colesterol da corrente sanguínea por meio de inibição a nível hepático pela HMG-CoA reductase. Pois esta enzima é responsável por catalisar a conversão da enzima HMG-CoA em ácido mevalônico, levando, portanto, a diminuição da produção de colesterol que por sua vez, provoca o aumento da depuração do LDL. A depuração do LDL é muito importante, pois reduz o excesso de lipídeos nos vasos sanguíneos. No entanto as estatinas têm demonstrado uma grande eficácia na redução dos lipídeos ^(5,6).

O presente estudo teve por objetivo apresentar a classe de fármacos que mais tem se destacado para o tratamento da dislipidemia e, demonstrar o local de ação para que ocorra a inibição da síntese do colesterol.

2 METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão bibliográfica, realizado no período de jan. 2017 à abr. 2018, foram consultadas as seguintes plataformas científicas e bancos de dados virtuais em Ciências Ambientais e da Saúde: o *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO); a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); o Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME); a Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); o Portal de Periódicos da CAPES; o Repositório Institucional da Faculdade de Educação e Meio Ambiente (REPINS-FAEMA); para a elaboração deste trabalho foi foram abordada as seguintes descrições: Colesterol, Estatinas, Triglicerídeo, Dislipidemia e HMG-CoA reductase.

O critério de inclusão foi através da disponibilidade de forma gratuita dos artigos, monografias e teses, publicados no período de 2000 a 2018, com conteúdo relacionado ao uso das estatinas no tratamento da dislipidemia e o mecanismo da biossíntese do colesterol.

O critério de exclusão foi artigos, monografias e teses com custos para serem utilizados, ou obras publicadas anteriormente ao ano 2000, e aquelas obras que não possuíam dados com referências completas, e aquelas que não possuíam relevância de acordo com o tema o uso das estatinas no tratamento da dislipidemia e o mecanismo da biossíntese do colesterol.

3 REVISÃO DE LITERATURA

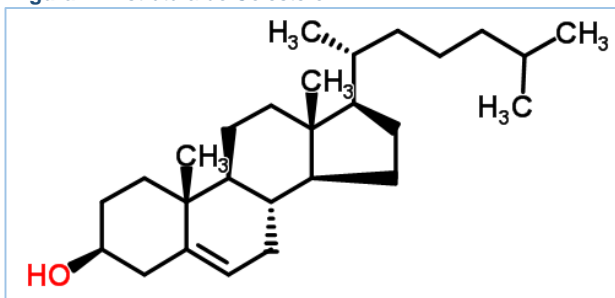
3.1 Biossíntese do colesterol

O colesterol é um composto químico de cadeia longa, sendo considerado um esteroide, sendo encontrado nas membranas celulares e transportado na corrente sanguínea dos animais, é considerado o principal esteroide produzido no tecido animal. A biossíntese do colesterol ocorre através de um processo fisiológico, cujo processamento é composto por várias etapas. A Acetil-CoA é sintetizada durante o processo do metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas, sendo ela uma das principais enzimas na produção do colesterol ⁽⁷⁾.

O colesterol é um composto muito importante do nosso organismo sendo fundamental para a formação da membrana celular, para a produção dos hormônios adrenocorticoides e dos sexuais como progesterona, andrógenos e estrogênios e, para a formação dos ácidos biliares. No entanto vários estudos têm demonstrado que apesar dele ter um papel muito importante no nosso organismo, porém ele quantidade excessiva se torna um grande fator de risco para o desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares (DCV). O colesterol possui 27 átomos de carbono, todos produzidos da Acetil-CoA ⁽⁷⁾.

O colesterol composto que não possuem afinidade que possui uma cabeça polar, que por sua vez constitui um grupo hidroxila em C-3, e um corpo não polar, é constituído por quatro anéis do núcleo esteroide e pela cadeia alifática lateral ligada em C-17. É caracterizado por apresentar uma molécula hidrofóbica, bem solúvel em solventes não polares. O colesterol que existe nos tecidos e no plasma sanguíneo pode ser apresentado de forma livre (**Figura 1**), ou sob a forma de ésteres de colesterol, ou seja apresenta uma forma ainda mais hidrofóbica, que enfim demonstra a sua combinação com um ácido graxo de cadeia longa ^(8,9).

Figura 1 - Estrutura do Colesterol.

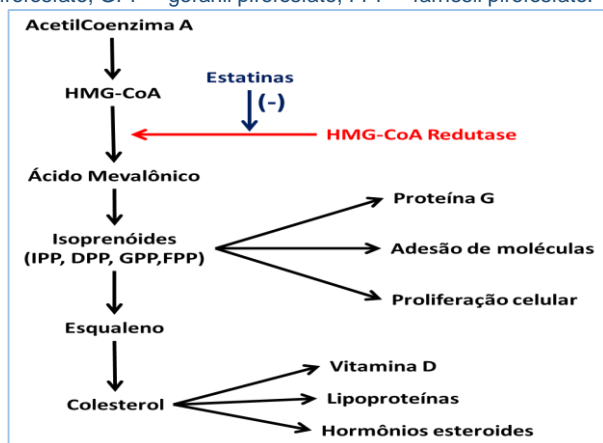


Fonte: (<http://www.chemspider.com/>).

Estudos relatam que mais de dois terços do colesterol é sintetizado a nível hepático, sendo o restante ingerido através da alimentação. Sendo assim uma dieta com pouca ingestão de gorduras saturadas ajuda a reduzir a produção plasmática do colesterol. No entanto o colesterol pode ser adquirido pelo indivíduo de maneiras diferentes: primeira através da sua dieta e segunda ele pode ser biossintetizado ^(8,10).

A biossíntese do colesterol ocorre principalmente no fígado, porém, este pode ser produzido pelo intestino ou através de glândulas que produzem esteroides como, por exemplo: o córtex adrenal, ao testículo e os ovários. Todo esse processo de reação química ocorre no citoplasma celular, contudo são necessárias algumas enzimas que estejam ligadas às membranas do retículo endoplasmático para que promova a síntese ⁽¹¹⁾.

Figura 2 - Inibição da enzima HMG-CoA redutase através da ação das estatinas (Souza e Viana, 2015). Esse bloqueio resulta na redução da produção de ácido mevalônico. O ácido mevalônico é muito importante para que ocorra a liberação dos isoprenoides que atuam estimulando a ativação de proteína-G, a proliferação celular e a adesão de moléculas no foco inflamatório. IPP – isopentil pirofosfato; DPP – 3,3 dimetilalil pirofosfato; GPP – geranyl pirofosfato; FPP – farnesil pirofosfato.



No entanto a produção do colesterol deve ser cautelosamente realizada para que não ocorra excesso de lipídeos no organismo, uma vez que estes lipídeos fiquem em possibilita um grande risco de DCV, por permitir o acúmulo de colesterol nas artérias coronárias. A produção do colesterol ocorre a partir de Acetil-CoA, esta é obtida através de uma reação de oxidação de ácidos gordos ou piruvato, que acontece na mitocôndria e é transportada para até o citoplasma ⁽¹¹⁾.

Portanto para os processos que são ocorridos na síntese do colesterol se utilizam o Fosfato de Dinucleotídeo de Adenina e Nicotinamida (NADPH) como cofator. Os outros compostos intermediários que estão envolvidos na produção do colesterol são obtidos de outras reações de síntese que ocorrem no organismo. Portanto a biossíntese envolve então cinco passos muito importantes para que ocorra a síntese do colesterol: A Acetil-CoA é convertida em HMG-CoA, depois ocorre a conversão de HMG-CoA em mevalonato, e posteriormente a conversão do mevalonato numa molécula de isopreno (IPP) com a perda de CO₂; com essa perda a molécula de IPP é convertida em esqualeno, e para finalizar o processo, o esqualeno é transformado em colesterol ⁽¹¹⁾, conforme consta na **Figura 2**.

3.2 Origens das estatinas

Na década de 70 o microbiologista Akira Endo e o doutor Masao Kuroda, realizaram uma grande descoberta através de culturas fungos de *Penicillium citrinum* que produziam um potente inibidor da síntese do colesterol. A substância descoberta tinha a finalidade de defender certos tipos de microrganismos contra outros microrganismos que necessitassem de esteroides para o seu desenvolvimento. Essa substância fazia que ocorresse uma enorme disfunção metabólica na biossíntese destes compostos levando a morte dos microrganismos ⁽³⁾.

A mevastatina foi o primeiro inibidor de HMGCOA redutase a ser lançada no mercado, sua descoberta foi realizada no ano de 1976, através de um metabólico de culturas de *Penicillium citrinum*, possuindo uma afinidade pelo sítio enzimático entorno de 10.000 vezes a mais do que o substrato HMG-CoA. Posteriormente, a lovastatina (ou mevinolina) foi isolada através de culturas de *Aspergillus terreus* e *Monascus ruber* com uma estrutura bem parecida com a mevastatina (grupo 6'-metílico adicional), mas possuindo uma potência superior. Então no ano de 1987 lovastatina foi aceita pelo Food and Drug Administration (FDA) para uso terapêutico, portanto a mevastatina foi retirada por apresentarem efeitos colaterais em cachorros e ratos. No ano de 1996 e 1997, ocorreram introduções de novas estatinas derivados sintéticos, com atorvastatina (Lipitor) e cerivastatina (Baycon), respectivamente. Mas, em agosto de 2001, a Bayer teve que retirar de circulação a cerivastatina por apresentarem uma incidência de mais de 100 casos de rabdomiólise fatal, ocasionando danos severos a musculatura esquelética com alterações das células musculares, liberando a mioglobina e, frequentemente, acometendo problemas renais ⁽¹²⁾.

3.3 Mecanismos de ação

As estatinas por sua vez atuam bloqueando a enzima principal que sintetiza o colesterol, a HMG-CoA redutase por elas possuir as estruturas idêntica entre os ácidos β-Hidroxi das estatinas e a HMG-CoA, sendo que as estatinas possuem uma afinidade superior a HMG-CoA. Quando

ocorre o bloqueio leva ao acúmulo de HMG-CoA que é transformada em compostos com menos riscos à saúde, reduzindo a produção do colesterol^(12,13).

A monacolina K faz com que reduza os níveis de colesterol total, uma vez que ocorra a redução da quantidade de colesterol endógeno, fazendo com que aumente a produção de receptores LDL nas membranas celulares, sendo assim reduz os níveis de LDL que circula na corrente sanguínea. Portanto, quando a uma redução na síntese do colesterol leva ao decréscimo da síntese de VLDL, a nível hepático, que participam na formação das LDL⁽¹³⁾.

3.4 Farmacocinética

A biotransformação das estatinas ocorre primeiramente no sistema microsomal P450 e suas isoenzimas. No entanto a pravastatina, seu processo de biotransformação ocorre através de dois metabólitos que são relativamente inativos por enzimas localizadas no citosol hepático⁽¹⁴⁾.

As estatinas são absorvidas rapidamente quando administradas, atingindo um ponto máximo de concentração de 3 a 4 horas após a administração, sua absorção intestinal varia entre 35 a 85%. Com exceção a fluvastatina e a sinvastatina porém todas as outras atinge a barreira hematoencefálica, e em exceção a pitavastatina, todas as demais apresenta um grande efeito de primeira passagem no fígado (50-80%)⁽³⁾.

A administração das estatinas deve ser realizada por via oral em dose única diária, de preferência no horário noturno para os fármacos de curta meia-vida ou em qualquer período para aqueles fármacos que possuem meia vida maior como: Atorvastatina e a Rosuvastatina. Só será mantido o efeito terapêutico se forem tomados em doses diárias, não deve interromper o tratamento ou serem administrados em doses alternativas⁽¹⁵⁾.

A **Tabela 1** demonstra a Farmacocinética dos principais Antilipêmicos comercializados.

Tabela 1 - Resumo das características fundamentais da farmacocinética das estatinas.

Fármacos	Biodisponibilidade	Metabolismo	t _{1/2}
Sinvastatina	5%	Hepático	3h
Atorvastatina	-	Hepático	14h
Lovastatina	5%	Hepático	1,7h
Pravastatina	-	Hepático	77h
Rosuvastatina	20%	Hepático	19h
Colestiramina	-	Parede intestinal e hepática	1h
Ezetimibe	35 - 65%	Parede intestinal e hepática	19 - 30 h
Fenofibrato	60%	Hepático	22h
Bezafibrato	-	Hepático	2h
Clofibrato	20%	Hepático	19h
Genfibrozila	20%	TGI	1,5h

Fonte: Santiago⁽³⁾.

3.5 Farmacodinâmica

As estatinas atuam inibindo a enzima HMG-CoA redutase, impedindo que se transforme em mevalonato-L uma composta chave para a biossíntese intracelular do colesterol. Quando ocorre o bloqueio do mevalonato-L diminui a biossíntese de colesterol e conseqüentemente diminui o nível de lipídeos na corrente sanguínea⁽¹⁶⁾. Com o bloqueio dessa enzima diminui o excesso de colesterol dentro das células e, conseqüentemente eleva o número de receptores de LDL livres nos hepatócitos fazendo com que seja retirado VLDL, IDL e LDL da circulação para repor o colesterol intracelular⁽¹⁵⁾.

Estudo recente tem demonstrado efeitos adicionais destas drogas e têm sido considerados de grande importância na estabilidade da placa de ateroma. Esses efeitos são conhecidos como: efeitos pleiotrópicos, pois fazem com que ocorra uma proteção ao endotelial, e diminui a peroxidação lipídica, controle da reação inflamatória e na redução dos radicais livres^(17,18).

3.6 Efeitos colaterais

Os benefícios do uso das estatinas incluem redução de eventos de DCV. Porém seus efeitos adversos encontrados são raros no tratamento de dislipidemia através das estatinas. Dentre os poucos que foram encontrados foi a miopatia é o mais comum e pode ocorrer em semanas ou até mesmo em anos depois que se iniciaram o tratamento. A miopatia tem se destacado com um amplo espectro clínico,

que pode ser desde uma mialgia com ou sem alteração da Creatinoquinase (CK) até o desenvolvimento de rabdomiólise^(19,20).

No entanto apesar das estatinas serem bem toleradas por alguns pacientes, ela tem ocasionado intoxicação hepática e lesão muscular, portanto essa lesão pode ser considerada leve ou grave, levando o paciente a sentirem desconforto como: dores musculares, câimbras ou rigidez muscular, além de promover a diminuição da força muscular em idosos. A explicação para esses efeitos colaterais é devido às estatinas bloquear a síntese do colesterol de maneira não seletiva^(21,22,23).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As estatinas são fármacos bem seguro e eficaz na redução da biossíntese do colesterol, por possuir ação que a impede a conversão da enzima HMG-CoA, fazendo com que reduza os níveis de riscos cardiovasculares.

As estatinas mesmo sendo uma classe de fármacos muito eficaz no tratamento da dislipidemia, não deixam de apresentar vários riscos à saúde, principalmente intoxicação hepática e problemas renais, sendo obrigatória a suspensão imediata do medicamento.

Por estes motivos essa classe de medicamentos só deve ser consumidos através de orientações médicas e acompanhados por equipe multiprofissional durante todo o tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Fornazari M, Sannazzaro MJB, Sannazzaro C. Comparação dos valores do colesterol total, LDL colesterol e HDL colesterol com os valores da porcentagem de gordura corporal. Rev. da Fac de Ciênc Méd Sorocaba [Internet]. 2004 [Citado em 15 janeiro 2018];6(1):15-20. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/292>
2. Batista MDCR, Franceschini SCC. Impacto da atenção nutricional na redução dos níveis de colesterol sérico de pacientes atendidos em serviços públicos de saúde. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2003 [Citado em 14 janeiro 2018];80(2):162-6. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v80n2/p05v80n2.pdf>
3. Santiago MAMC. Estatinas: efeitos tóxicos e novas aplicações [tese] [Internet]. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2011. [Citado em 16 janeiro 2018]. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2278/3/TM_15292.pdf
4. De Franca E, Alves JG. Dislipidemia entre crianças e adolescentes de Pernambuco. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2006 [Citado em 10 janeiro 2018];87(6):722-7. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v87n6/07.pdf>
5. Souza JOT, Vianna LMA. O uso de estatinas no Acidente Vascular Cerebral: revisão de literatura. Rev. Neurocienc [Internet]. 2011 [Citado em 19 janeiro 2018];19(1):145-152. Disponível em: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2011/RN1901/revisao/481%20revisao.pdf>
6. Dias ILT. Desenvolvimento farmacotécnico de cápsulas de sinvastatina. Rev. Mult Saude [Internet]. 2011 [Citado em 08 jan 2018];3(6):2. Disponível em: http://www.portal.anchieta.br/revistas-e-livros/saudeemfoco/pdf/revistamultidisciplinardasaude_06.pdf#page=2
7. Orsolin PC. Avaliação do efeito modulador de diferentes estatinas sobre danos ao DNA induzidos pela doxorubicina em células somáticas de *Drosophila melanogaster* [tese] [Internet]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia, 2015. [Citado em 15 fev 2018]. Disponível em: <http://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/15765/1/AvaliaoEfeitoModulador.pdf>
8. Vieira PAG. Estatinas: transversalidade das suas aplicações clínicas. [dissertação] [Internet]. 2011. [Citado em 01 de Janeiro de 2018]. Acesso em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53353/2/Tese%20de%20Mestrado%20%20Paulo%20Andr%20Gouveia%20Vieira.pdf>
9. Fagundes VF. Determinação de estatinas em plasma humano empregando cromatografia líquida com colunas de meio de acesso restrito. [dissertação] [Internet]. 2013. [Citado em 07 janeiro 2018]. Acesso em: http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/EMCO-9A7HXJ/disserta_o_digital.pdf?sequence=1
10. Tavaresa MT, Primia MC, De Carvalho CF, Pollib MC, Parise-Filho R. Entendendo o processo químico de bioativação da sinvastatina por métodos experimentais e computacionais: uma aula prática. Química Nova [Internet]. 2016 [Citado em 12 janeiro 2018];39(4):502-506. Disponível em: <http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/v39n4a14.pdf>
11. Ribeiro MJS. Estudo da atividade antioxidante, inibição do enzima AChE e interação com sinvastatina (fármaco inibidor da biossíntese do colesterol). [tese] [Internet]. 2014. Tese de Doutorado. Lisboa: Universidade de Lisboa, 2014. [Citado em 26 janeiro 2018]. Disponível em: http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/15658/1/ulfc111909_tm_Maria_Jo%C3%A3o_Ribeiro.pdf
12. Campo VL, Carvalho I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. Química Nova [Internet]. 2007 [Citado em 25 janeiro 2018];30(2):425. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n2/32.pdf>
13. Silva S, Xará S. (2013). Levedura de arroz vermelho no tratamento da hipercolesterolemia. Rev. Nutricias [Internet]. 2013 [Citado em 13 janeiro 2018]; (19),24-27. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-72302013000400005
14. Fonseca FAH, Izar COM, Brandão SAB, Monteiro CMC. Farmacocinética das vastatinas. Grupo Editorial Moreira Júnior [Internet]. 2006 [Citado em 02 janeiro 2018]. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=3158&fase=imprime
15. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD et al. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2007 [Citado em 14 janeiro 2018];88:2-19. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-007000700002&script=sci_arttext
16. Marini DC, Ferreira FR, Zuim NRB. Interferência das estatinas em exames laboratoriais. Infarma Ciênc Farma [Internet]. 2017 [Citado em 01 fevereiro 2018];29(1):43-50. Disponível em: <http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=1838>
17. Alves SMDM, Assis AVD, Londero Filho OM, Poffo MR, Alves Filho NR, Schmitt CB. Avaliação do impacto das novas diretrizes no uso de estatinas. Int Journ Cardiovasc Sci [Internet]. 2016 [Citado em 15 fevereiro 2018];29(2):97-102. Disponível em: <http://www.onlineijcs.org/sumario/29/pdf/v29n2a03.pdf>
18. Jorge PAR, De Almeida EA, Ozaki MR, Jorge M, Carneiro A. Efeitos da atorvastatina, fluvastatina, pravastatina e simvastatina sobre a função endotelial, a peroxidação lipídica e a aterosclerose aórtica em coelhos hipercolesterolêmicos. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2005 [Citado em 17 janeiro 2018];84(4):314. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v84n4/a08v84n4.pdf>
19. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC et al. Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2013 [Citado em 15 janeiro 2018];101(4):1-20. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2013004100001&script=sci_arttext
20. Bonfim MR, Oliveira ASB, Amaral SL, Monteiro HL. Tratamento das dislipidemias com estatinas e exercícios físicos: evidências recentes das respostas musculares. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2015 [Citado em 18 fevereiro 2018];88(2):162-6.

- 2018];104(4):324-332. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/abc/2015nahead/pt_0066-782X-abc-20150005.pdf
21. Bonfim MR, Oliveira ASB, Amaral SL, Monteiro HL. Caracterização do tratamento medicamentoso com estatinas em unidade básica de saúde. Medicina [Internet]. 2013 [Citado em 11 janeiro 2018]; 46(1):47-55. Disponível em: <http://www.journals.usp.br/rmrp/article/view/62388>
22. Bonfim MR, Hansen A, Turi BC, De Souza GZ, Oliveira ASB, Do Amaral SL et al. Aderência ao tratamento por estatinas e fatores associados em usuárias do Sistema Único de Saúde. Rev. Esc Enf USP [Internet]. 2014 [Citado em 10 janeiro 2018]; 48(3):477-483. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/reeusp/article/view/84113>
23. Portela ADS, Montenegro Neto AN, Silva PCDD, Simões MODS, Almeida MDG. Estatinas x ácido lipóico na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares. Rev. Cienc Farm Bas e Aplic [Internet]. 2014 [Citado em 25 janeiro 2018];35(1):09-15. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/2778/1503

Como citar (Vancouver)

Silva EA, Fernandes DR, Sandoval AC, Terra Júnior AT. O uso das estatinas no tratamento da dislipidemia e o mecanismo da biossíntese do colesterol. Rev Cient Fac Educ e Meio Ambiente [Internet]. 2018;9(ed esp): 597-602. doi: <https://doi.org/10.31072/rcf.v9iedesp.606>