



Universidade Federal  
de Campina Grande

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE**  
**CENTRO DE SAÚDE E EDUCAÇÃO**  
**UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE**  
**CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**TRATAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DAS DISLIPIDEMIAS: UMA  
REVISÃO DA LITERATURA**

Karla Sunally Pereira de Sousa Silva

**Cuité – PB**

**2014**

KARLA SUNALLY PEREIRA DE SOUSA SILVA

**TRATAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DAS DISLIPIDEMIAS: UMA  
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como parte dos requisitos para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Júlia Beatriz Pereira de Souza

**CUITÉ - PB**

**2014**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CBR 15 – 256

S586t Silva, Karla Sunally Pereira de Sousa

Tratamento farmacoterapêutico das dislipidemias: uma revisão da literatura. / Karla Sunally Pereira de Sousa Silva. – Cuité: CES, 2014.

58 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientadora: Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Dislipidemias e. 2. Hipolipemiantes. 3. Lipídeos. I. Título.

CDU 616.13-004.6

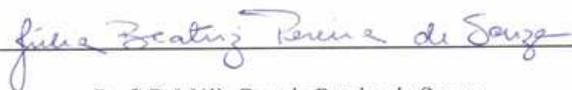
KARLA SUNALLY PEREIRA DE SOUSA SILVA

**TRATAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DAS DISLIPIDEMIAS: UMA  
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia, da  
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, como requisito para obtenção do  
grau de Bacharel em Farmácia

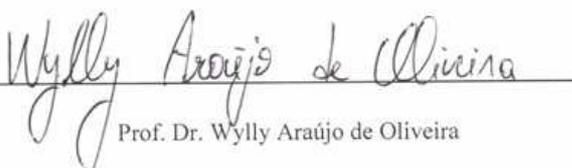
Aprovada em: 17 /03 / 2014

BANCA EXAMINADORA

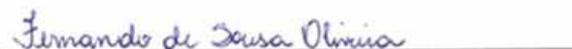


Profª Drª Júlia Beatriz Pereira de Souza

(Orientadora)



Prof. Dr. Wylly Araújo de Oliveira



Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira

Aos meus pais, que são meus modelos de pessoas de bem e batalhadoras, que sempre me apoiaram, incentivaram e são a luz na minha vida.

Ao Fábio, que sempre incentivou, ajudou, participou, dividiu e é o melhor companheiro que eu poderia desejar.

Ao Bernardo, que no meio desse caminho apareceu e me fez conhecer o sentimento maior de todos.

A minha bisavó, que sempre me protegeu em suas orações e agora se tornou um anjo de luz. Te amo muito Vó! (*in memoriam*).

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus, por me iluminar e abençoar minha trajetória.

Aos meus pais, pelo apoio e por tudo que sempre fizeram por mim, pela simplicidade, exemplo, amizade, e carinho, fundamentais na construção do meu caráter. Além da ajuda incansável da minha mãe para ajudar nos cuidados com meu filho, você é demais!

As minhas irmãs, Susana e Sabrina, pelo conhecimento e dicas importantes que contribuíram para a minha formação profissional.

Ao meu amado filho Bernardo, que chegou para alegrar as nossas vidas. Hoje a minha vitória também é dele.

Ao meu esposo, Fábio, pacientemente sempre me dando conselhos, força, coragem e incentivo.

A minha orientadora Júlia Beatriz, pelo apoio e conhecimento transmitido.

Agradeço também a todos os professores que me acompanharam durante a graduação.

E por último, e não menos importante, obrigada aos meus amigos, Danilo, Laize e Patrícia, que percorreram esse caminho junto comigo e fizeram meus dias longe de casa muito mais felizes, sem vocês teria sido muito mais difícil.

*Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.*

*(Charles Chaplin)*

## RESUMO

As dislipidemias podem ser definidas como alterações nos níveis lipídicos da circulação, caracterizando qualquer alteração envolvendo o metabolismo lipídico e destacam-se entre os fatores de risco para doença aterosclerótica. As indicações para indivíduos com alterações no metabolismo lipídico incluem intervenções não-farmacológicas e farmacológicas. O tratamento não medicamentoso envolve basicamente nos hábitos de vida. A farmacoterapia hipolipemiante apresenta um papel bem definido no combate a morbimortalidade por doenças coronarianas. O referido trabalho teve por objetivo realizar revisão da literatura sobre a farmacoterapia das dislipidemias visando atualizar as informações aos profissionais de saúde. Atualmente as classes de medicamentos empregadas no tratamento são as estatinas, fibratos, sequestrantes de ácidos biliares, ezetimiba, niacina e ômega-3. As estatinas inibem a etapa limitante na síntese do colesterol e são fármacos preferidos na hipercolesterolemia. Os fibratos são considerados medicamentos de primeira escolha para a hipertrigliceridemia. Os sequestradores de ácidos biliares e a ezetimiba geralmente são usados em associação com outros hipolipemiantes no tratamento da hipercolesterolemia. A niacina modifica favoravelmente todas as principais frações lipídicas e a fármaco mais eficaz na elevação dos níveis de HDL-C. O ômega-3 reduz os níveis séricos de triglicérides. Entretanto, como todos os medicamentos, não estão isentos de efeitos adversos. Apesar de transitórios, como na maioria dos casos, requerem atenção e detecção precoce, pois na maioria das vezes tornam-se a causa da não adesão ao tratamento. Portanto o conhecimento atualizado por parte dos profissionais da saúde sobre a farmacoterapia representa importante papel no aperfeiçoamento do tratamento, adesão e manejo das dislipidemias com consequente diminuição de suas complicações.

**Palavras chaves:** dislipidemias; hipolipemiantes e lipídeos.

## ABSTRACT

Dyslipidemias can be defined as changes in circulating lipid levels, characterizing any change involving lipid metabolism and stand out among the risk factors for atherosclerotic disease. The indications for individuals with alterations in lipid metabolism include non-pharmacological and pharmacological interventions. The non-drug treatment basically involves changes in lifestyle. The hypolipidemic pharmacotherapy presents a well-defined in combating morbidity and mortality from coronary heart disease role. This study aimed to review the literature on the pharmacotherapy of dyslipidemia seeking to update the information to health professionals. Classes of drugs currently used in the treatment are the statins, fibrates, bile acid sequestrants, ezetimibe, niacin and omega-3. Statins inhibit the rate-limiting step in cholesterol synthesis and are the preferred drugs hypercholesterolemia. Fibrates are considered drugs of choice for hypertriglyceridemia. Bile acid sequestrants and ezetimibe are generally used in combination with other lipid lowering drugs for the treatment of hypercholesterolemia. Niacin favorably modifies all major lipid fractions and the most effective drug in elevated levels of HDL-C. The omega-3 reduces serum triglycerides levels. However, like all drugs, are not without adverse effects. Although transient, as in most cases, require attention and early detection, as most often become the cause of non-adherence to treatment. Therefore updated by health professionals about pharmacotherapy, knowledge plays an important role in the improvement of treatment adherence and management of dyslipidemia and consequent its complications reduction.

**Key words:** dyslipidemias, hypolipidemic agents, and lipid.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01</b> - Representação das estruturas químicas básicas de lipídios .....	<b>17</b>
<b>Figura 02</b> - Representação esquemática dos principais fatores que afetam a concentração de colesterol no organismo .....	<b>19</b>
<b>Figura 03</b> - Estrutura de uma lipoproteína .....	<b>19</b>
<b>Figura 04</b> - Representação gráfica das diferentes lipoproteínas .....	<b>20</b>
<b>Figura 05</b> - Estrutura química das estatinas inibidoras da enzima HMG-CoA redutase .	<b>30</b>
<b>Figura 06</b> - Mecanismos de ação dos fibratos, auxiliando na diminuição de triglicerídeos .....	<b>34</b>
<b>Figura 07</b> - Mecanismo de ação associação estatina e ezetimiba .....	<b>39</b>
<b>Figura 08</b> - Estrutura química da niacina .....	<b>40</b>
<b>Figura 09</b> - Estrutura química de um ácido graxo ômega- 3 .....	<b>43</b>

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 01-** Valores referenciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos ..... 26

**Tabela 02-** Combinações possíveis de hipolipemiantes e suas indicações .....46

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 01-</b> Hipolipemiantes e suas principais indicações e reações adversas .....	45
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Ácido graxo
ALT	Alanina amino transferase
Apo	Apolipoproteína
AST	Aspartato amino transferase
AVC	Acidente vascular cerebral
CETP	Proteína de transferência de colesterol esterificado
COX-2	Ciclooxigenase-2
CPK	Creatinafosfoquinase
CT	Colesterol total
DAC	Doença aterosclerótica
DCV	Doenças cardiovasculares
DHA	Ácido graxo docosahexaenóico
EPA	Ácido graxo eicosapentaenóico
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FDA	Food and Drug Administration
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HDL-c	Colesterol de lipoproteína de alta densidade baixo
HMG-CoA	Enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase
IDL	Lipoproteínas de densidade intermédia ou intermediate density lipoprotein
IL	Interleucinas
LCAT	Lecitina colesterol aciltransferase
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
LDL-c	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade ou low density lipoprotein
LPL	Lipase lipoprotéica
OU	Osmolalidade urinária

PCR	Proteína C reativa
PPAR-a	Receptores nucleares ativados de proliferação dos peroxissomas-alfa
PU	Peróxidos urinários
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade ou Very low density lipoprotein

## SUMÁRIO

<b>1.0 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>..0 OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1 Objetivo geral .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>16</b>
<b>3.0 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>17</b>
<b>3.1 Lipídeos .....</b>	<b>17</b>
<b>3.2 Lipoproteínas .....</b>	<b>19</b>
<b>3.3 Dislipidemias .....</b>	<b>22</b>
<b>3.4 Fatores de risco .....</b>	<b>23</b>
<b>3.5 Diagnóstico .....</b>	<b>25</b>
<b>3.6 Tratamento .....</b>	<b>26</b>
<b>4.0 METODOLOGIA .....</b>	<b>28</b>
<b>5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>29</b>
<b>5.1 Estatinas .....</b>	<b>29</b>
<b>5.2 Fibratos .....</b>	<b>34</b>
<b>5.3 Sequestradores de ácidos biliares .....</b>	<b>36</b>
<b>5.4 Ezemiba .....</b>	<b>38</b>
<b>5.5 Derivados do ácido nicotínico (Niacina) .....</b>	<b>40</b>
<b>5.6 Ômega-3 .....</b>	<b>43</b>
<b>5.7 Associações entre hipolipemiantes .....</b>	<b>46</b>
<b>6.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>48</b>
<b>7.0 CONCLUSÕES .....</b>	<b>50</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>51</b>

## 1.0 INTRODUÇÃO

No Brasil, a doença aterosclerótica coronariana e cerebrovascular vem se tornando a primeira causa de incapacidade e morte, correspondendo a 32,1% de todas as causas. As perspectivas da Organização Mundial da Saúde sugerem que a morbidade e mortalidade provocadas pela doença cardiovascular, nos próximos anos, se constituirão na primeira causa de morte em todo mundo. As dislipidemias exercem um papel importante neste cenário porque participam ativamente da fisiopatologia do processo aterosclerótico, sendo reconhecidas no momento como um dos maiores fatores de risco modificáveis para o surgimento da doença arterial coronariana. Por este motivo, reduzir o colesterol LDL (Colesterol de baixa densidade) é o principal alvo terapêutico a ser atingido na busca do tratamento e prevenção da doença (MAGALHÃES et al., 2004)

As dislipidemias formam um grupo de distúrbios caracterizados pelas anormalidades quantitativas e/ou qualitativas de uma ou mais lipoproteínas plasmáticas, como os triglicerídeos, colesterol, lipoproteínas de alta (HDL) e baixa densidade (LDL). As alterações do perfil lipídico podem incluir colesterol total elevado, triglicerídeos elevado, colesterol de lipoproteína de alta densidade baixo (HDL-c) e níveis elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) (BRASIL, 2011).

O tratamento das dislipidemias pode ser dividido em não medicamentoso e medicamentoso. O primeiro envolve basicamente mudanças nos hábitos de vida. Neste aspecto é essencial a perda de peso, a abolição do tabagismo e alcoolismo, a prática de exercícios físicos regularmente, melhorar os hábitos alimentares e combater ao estresse e sedentarismo (FONSECA; IZAR, 2011).

A concentração elevada de lipídeos séricos e os baixos níveis de HDL são fatores determinantes para a incidência de doenças como a aterosclerose e outras doenças relacionadas (BRUNTON et al 2012). Por esse motivo, a abordagem terapêutica para o controle de níveis séricos de lipídeos engloba atualmente várias classes de medicamentos, os quais são usados isolados ou em associação: inibidores da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase (Estatinas), derivados do ácido fíbrico (Fibratos), sequestrantes de ácidos biliares (Resinas de troca), inibidores da absorção intestinal (Ezetimiba e esteróis vegetais) e o ácido nicotínico, que é uma vitamina do complexo B hidrossolúvel administrada em altas doses (Niacina) (CARRAGETA, 2008). Geralmente estes medicamentos são de uso

contínuo e indefinido, uma vez que apenas ajudam a corrigir o distúrbio do metabolismo, não levando a cura (FONSECA; IZAR, 2011).

Na realidade atual, as dislipidemias têm se tornado um dos principais determinantes da ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV) e cerebrovasculares, dentre elas aterosclerose. Nesse contexto, a mudança no estilo de vida e o tratamento farmacológico das dislipidemias, revestem-se de grande relevância, não só pela possibilidade de regressão e/ou estabilização de placas ateroscleróticas, como também pela possibilidade de diminuir a morbidade e a mortalidade dependentes de comprometimento aterosclerótico. Desta feita, faz-se necessário o conhecimento atualizado por parte dos profissionais da saúde sobre a farmacoterapia das dislipidemias, com o intuito de melhorar o tratamento, adesão, manejo e conseqüentemente diminuir suas complicações.

## **2.0 OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

- Realizar revisão da literatura sobre a farmacoterapia da dislipidemia visando atualizar as informações aos profissionais de saúde.

### **2.2. Objetivos específicos**

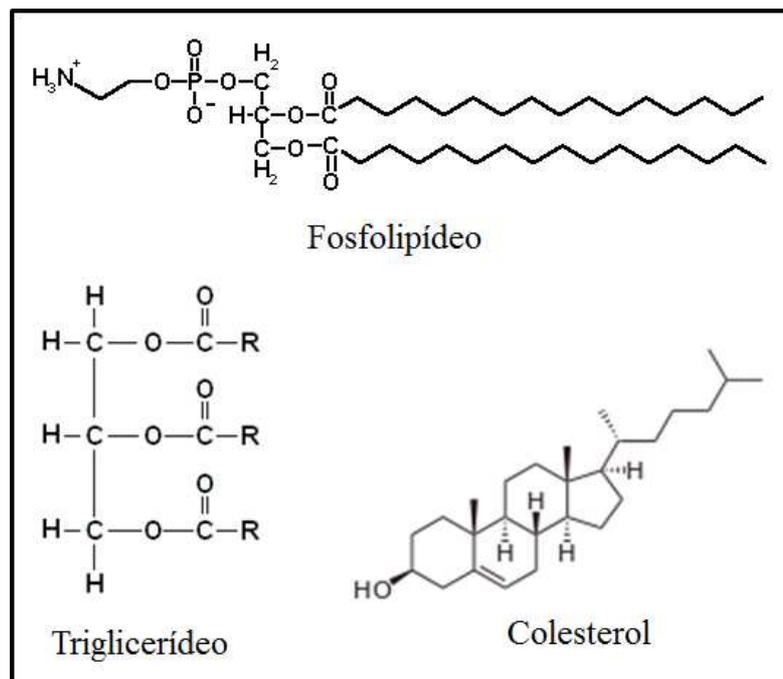
- Identificar as classes de fármacos indicados;
- Analisar mecanismos de ação e efeitos indesejáveis relacionados;
- Avaliar possíveis dificuldades na adesão terapêutica e os fatores de risco envolvidos;
- Determinar a indicação de cada classe de fármacos ao quadro patológico.

### 3.0 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Lipídeos

Os lipídeos são substâncias orgânicas insolúveis em água, porém solúveis em solventes apolares. Estão presentes em todos os tecidos e apresentam grande importância em vários aspectos da vida. Atuam como hormônios ou precursores hormonais, combustível metabólico, componentes estruturais e funcionais das biomembranas, isolante que permite a condução nervosa e previne a perda de calor. Dos pontos de vista fisiológico e clínico, os lipídeos biologicamente mais relevantes são os fosfolipídeos, o colesterol, os triglicerídeos e os ácidos graxos (Figura 01) (VOET; VOET, 2013).

**Figura 01-** Representação das estruturas químicas básicas de lipídios.



Os fosfolipídeos são compostos complexos, formados por glicerol, ácido graxo, base nitrogenada e fósforo formando a estrutura básica das membranas celulares.

O colesterol é um lipídeo cuja estrutura contém um núcleo ciclo-pentano-peridro-fenantreno hidroxilado no terceiro carbono da cadeia, uma dupla ligação no quinto carbono e uma cadeia alifática ramificada com oito carbonos no carbono dezessete. No total são vinte e sete carbonos. É precursor dos hormônios esteróides, dos ácidos biliares, da vitamina D, além

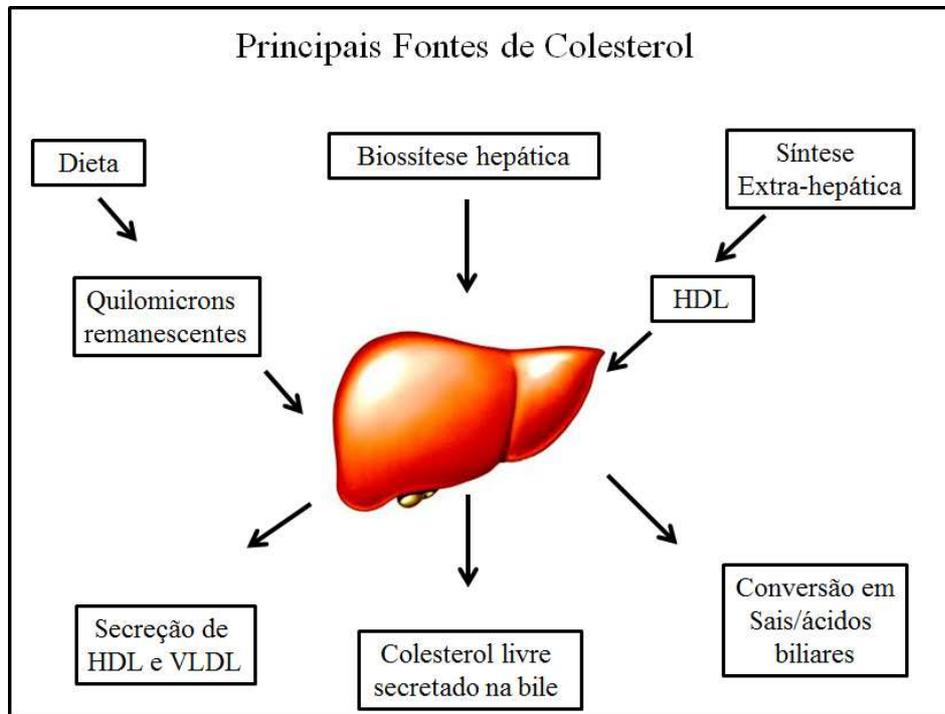
de ter importantes funções nas membranas celulares, influenciando na sua fluidez e no estado de ativação de enzimas ligadas a membranas (MOTTA, 2009).

Os triglicerídeos são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol, são sintetizados no fígado e intestino e são as formas de armazenamento energético mais importante no organismo, depositados nos tecidos adiposo e muscular. A grande maioria das gorduras ingeridas na dieta são triglicerídeos formados por ácidos graxos saturados e insaturados (SOCIEDADE DE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Os ácidos graxos podem ser classificados como saturados (sem duplas ligações entre seus átomos de carbono), mono ou polinsaturados de acordo com o número de ligações duplas na sua cadeia. Os ácidos graxos saturados mais frequentemente presentes em nossa alimentação são: láurico, mirístico, palmítico e esteárico (que variam de 12 a 18 átomos de carbono). Entre os monoinsaturados, o mais frequente é o ácido oléico que contém 18 átomos de carbono. Quanto aos polinsaturados, podem ser classificados como ômega-3 (eicosapentaenóico, docosahexaenóico e linolênico), ou ômega-6 (linolêico) de acordo com a presença da primeira dupla ligação entre os carbonos, a partir do grupo metil (LEHNINGER; NELSON, 2006).

Somente 25% do colesterol plasmático são provenientes da dieta, o restante é sintetizado, fundamentalmente, pelo fígado, a partir do acetil Co-A. Parte do colesterol hepático é transformada em ácidos biliares excretados pela bile. Por outro lado, os sais de ácidos biliares formam complexos com o colesterol promovendo maior excreção deste composto. O colesterol plasmático ocorre tanto na forma livre (30% do total) como esterificado (70% do total). Na forma esterificada, diferentes ácidos graxos (provenientes da lecitina) estão unidos ao C-3. O colesterol plasmático é afetado tanto por fatores intraindividuais: idade, sexo e raça; como interindividuais: dieta e exercícios físicos (figura 02) (MOTTA, 2009).

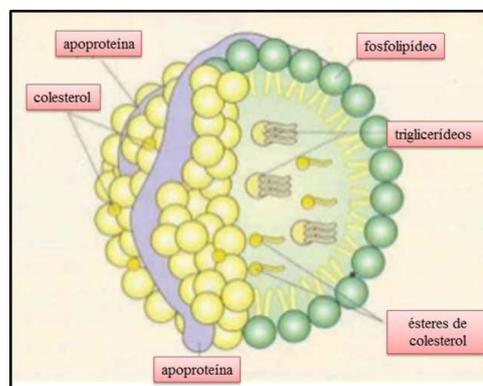
**Figura 02** – Representação esquemática dos principais fatores que afetam a concentração de colesterol no organismo.



### 3.2 Lipoproteínas

As lipoproteínas são veículos que transportam partículas de lipídios (insolúveis em água) em seu núcleo. Estes complexos são constituídos por quantidades variáveis de colesterol e seus ésteres, triglicerídeos, fosfolipídios e proteínas, as chamadas apolipoproteínas (“apo”) (figura 03).

**Figura 03-** Estrutura de uma lipoproteína.

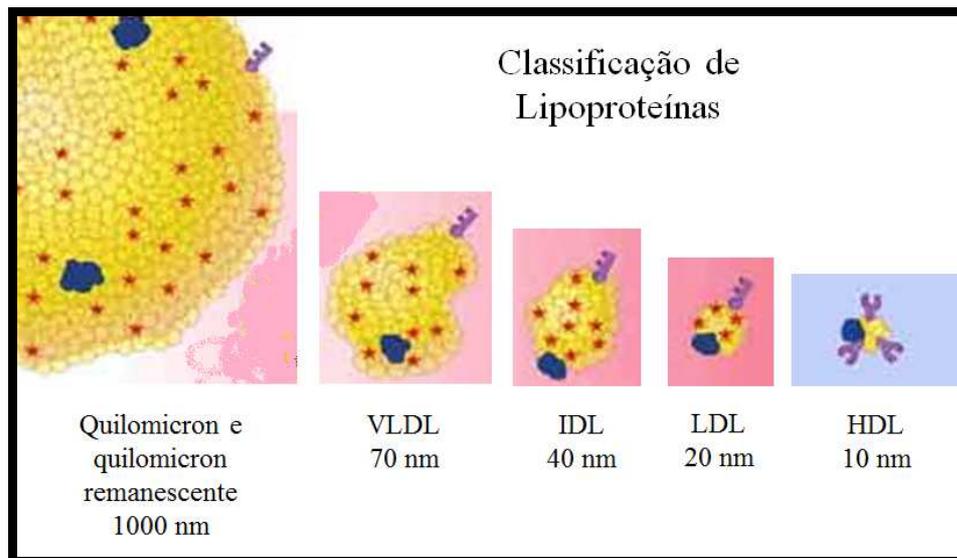


Fonte: Adaptado de <http://pt.slideshare.net/julianafel/colesterol-1488167>

As apolipoproteínas têm diversas funções no metabolismo das lipoproteínas como: montagem da partícula (apo B100 e B48), meio ligante a receptores de membrana que as captam para o interior da célula (apo B100 e E) ou co-fatores enzimáticos (apos CII, CIII e AI), sendo solúveis no plasma devido à natureza hidrófila da parte protéica.

As lipoproteínas diferem entre si em termos de tamanho, composição lipídica e apoproteínas. Existem quatro grandes classes de lipoproteínas (figura 04):

**Figura 04-** Representação gráfica das diferentes lipoproteínas.



Fonte: adaptado de medscape.com.

- As maiores e menos densas ricas em triglicerídeos, os quilomícrons, são sintetizadas no intestino e a sua composição lipídica varia com o consumo de gordura. A apo B-48 é a sua principal apoproteína (MOTTA, 2009).
- As VLDL (very low density lipoprotein ou lipoproteína de muito baixa densidade) de origem hepática, contendo altas concentrações de triglicerídeos e moderadas concentrações de fosfolipídios e colesterol, estando associada à aterosclerose progressiva. Constituem o principal transporte plasmático dos triglicerídeos endógenos. Contêm a apo B-100 como apoproteína maior, e as apo C e E como apoproteínas menores (MOTTA, 2009).
- As lipoproteínas de densidade baixa, as LDL (low density lipoprotein ou lipoproteína de baixa densidade) que são o principal transporte de colesterol livre e esterificado no plasma, contendo relativamente poucos triglicerídeos, mas uma percentagem muito alta de colesterol está associada às alterações nas paredes internas das artérias, contém a apo B-100 como única apolipoproteína (MOTTA, 2009).

- As lipoproteínas de densidade alta, as HDL (high density lipoprotein ou lipoproteína de alta densidade) contendo cerca de 50% de proteínas (apo A-I e A-II) e pequenas concentrações de lipídeos, cuja principal função é transportar o colesterol esterificado dos tecidos e da corrente sanguínea em direção ao fígado, para excreção (MOTTA, 2009). A HDL também pode proteger contra a oxidação de LDL e de fosfolipídeos, devido ao estímulo a função endotelial através da síntese de óxido nítrico e tem atividades anti-inflamatória, antitrombótica e vasodilatadora, que contribuem para a ação anti-aterogênica da lipoproteína. Além disso, a HDL e sua principal proteína, apo A-I, agem na homeostase da glicose estimulando a secreção de insulina e aumentando a captação de glicose pelo músculo esquelético (SPRANDEL, 2013).
- Existe ainda uma quinta classe, as IDL (intermediate density lipoprotein ou lipoproteínas de densidade intermédia) que resultam da transição das VLDL em LDL. Outra lipoproteína de interesse clínico é a lipoproteína (a) [Lp(a)], é uma classe adicional de lipoproteínas com estrutura semelhante às LDL com uma proteína adicional ligada covalentemente, a apo(a) (MOTTA, 2009).

Os quilomícrons são responsáveis pelo transporte dos lipídeos absorvidos pelo intestino, originários da dieta e da circulação entero-hepática. No fígado, o conteúdo de colesterol é regulado por três mecanismos principais:

- a) síntese intracelular do colesterol;
- b) armazenamento após esterificação;
- c) excreção pela bile.

Na luz intestinal, o colesterol é excretado na forma de metabólitos ou como ácidos biliares. Metade do colesterol biliar e aproximadamente 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos e retornam ao fígado pelo sistema porta (ciclo entero-hepático). O transporte de lipídeos de origem hepática ocorre por meio da VLDL e LDL. Os triglicerídeos das VLDL, assim como os dos quilomícrons, são hidrolizados pela lipase lipoproteica. Os ácidos graxos são liberados para os tecidos e metabolizados. Os quilomícrons se transformam em remanescentes que são removidos pelo fígado por receptores específicos, sendo que o mais aparente é o receptor da LDL. Uma parte das VLDL se transforma em LDL após a perda de componentes de superfície lipídicos e protéicos. As VLDL trocam triglicerídeos por ésteres de colesterol com as HDL e LDL por intermédio da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP). Tanto as VLDL como as LDL serão removidas no fígado por intermédio de ligação com receptores específicos. Dentre eles, o receptor da LDL também denominado

receptor B-E é o mais importante. A expressão desses receptores é a principal responsável pelo nível de colesterol no sangue e depende da atividade da enzima HMG-CoA redutase (hidróxi-metil-glutarilCoA redutase) que é a enzima limitante da síntese do colesterol hepático. As partículas de HDL são formadas no plasma e no compartimento extra vascular. A apo A-I e a apo AII representam o principal conteúdo protéico da HDL. O colesterol livre da HDL é esterificado pela ação da lecitina colesterol aciltransferase (LCAT). A HDL carrega o colesterol até o fígado onde este será eliminado no chamado transporte reverso do colesterol (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

### **3.3 Dislipidemias**

As dislipidemias formam um grupo de distúrbios caracterizados pelas anormalidades quantitativas e/ou qualitativas de uma ou mais lipoproteínas plasmáticas, como os triglicerídeos, colesterol, lipoproteínas de alta (HDL) e baixa densidade (LDL) (FRANCA, ALVES, 2006). Podem ser causados por fatores genéticos, fatores ambientais (ou combinação dos dois), que são consideradas dislipidemias primárias que englobam as hiperlipidemias e hipolipidemias ou adquiridas que podem ser consideradas dislipidemias secundárias, que ocorrem quando a dislipidemia resulta de ações medicamentosas (principais medicamentos envolvidos são os diuréticos, beta bloqueadores, anticoncepcionais, corticosteroides e anabolizantes) ou é consequente de alguma doença de base, como exemplos hipotireoidismo e diabetes melito (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DISLIPIDEMIAS, 2001).

As alterações do perfil lipídico podem incluir colesterol total elevado, triglicerídeo elevado, colesterol de lipoproteína de alta densidade baixo (HDL-c) e níveis elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) (BRASIL, 2011).

Concentrações elevadas de LDL-colesterol na corrente sanguínea fazem com que essa molécula penetre no espaço subendotelial e, uma vez lá, seja oxidada por radicais livres. Esse LDL oxidado causa danos às estruturas próximas, fazendo com que monócitos sejam recrutados para sua eliminação e formem as chamadas “células espumosas”, após a absorção desse LDL oxidado. Essas células espumosas liberam substâncias tóxicas causando lesão no endotélio celular, hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa vascular. Esse processo desencadeia também a ativação e agregação de plaquetas, pois prejudica a produção e a disponibilidade do óxido nítrico, acarretando redução da luz do vaso e gerando isquemia de tecidos e órgãos. Com a progressão desse processo inflamatório, a doença se consolida e evolui até estágios mais avançados da aterosclerose. Os lipídeos participam na formação da

placa de ateroma segundo dois mecanismos importantes: um envolve concentrações aumentadas de lipoproteínas aterogênicas, as LDL; o outro se relaciona com a concentração diminuída de HDL no plasma, o que implica remoção deficiente do colesterol intracelular (DIAZ, 1997).

Em consequência, a dislipidemia é considerada como um dos principais determinantes da ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV) e cerebrovasculares, dentre elas aterosclerose (espessamento e perda da elasticidade das paredes das artérias), infarto agudo do miocárdio, doença isquêmica do coração (diminuição da irrigação sanguínea no coração) e AVC (acidente vascular cerebral). De acordo com o tipo de alteração dos níveis séricos de lipídeos, a dislipidemia é classificada como: hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e HDL-C baixo (BRASIL, 2011).

- Hipercolesterolemia isolada – Elevação isolada do colesterol total (CT), em geral representada por aumento do LDL-colesterol (LDL-C).
- Hipertrigliceridemia isolada – Elevação isolada dos triglicerídeos, em geral representada por aumento das VLDL, ou dos quilomícrons, ou de ambos.
- Hiperlipidemia mista - Valores aumentados do CT e dos triglicerídeos.
- HDL-C baixo - Isolado ou em associação com aumento de LDL-C e/ou de triglicerídeos (SANTOS et al., 2001).

A associação da doença aterosclerótica (DAC) à dislipidemia é descrita desde a década de 30 do século passado (MULLER, 1938) e vários estudos têm confirmado esta teoria. A dislipidemia é frequente em hipertensos e pode levar à hipertensão. Nos pacientes de alto risco para DCV, a redução dos níveis séricos de lipídios, principalmente lipoproteína de baixa densidade (LDL), pode resultar em maior benefício em relação à prevenção da DAC (ROSINI et al., 2009).

### **3.4 Fatores de risco**

Na população brasileira, é observada uma taxa elevada de dislipidemia. Em um estudo realizado nas capitais brasileiras e no Distrito Federal, analisando 49.395 adultos observou-se uma taxa de dislipidemia próxima de 16,5%, o que tem gerado grande desafio a ser enfrentado pela saúde pública brasileira (FERNANDES et al., 2011).

Em um estudo longitudinal realizado por Moriel e colaboradores (2010) incluindo 78 pacientes (43 homens e 35 mulheres), que teve como objetivo associar as variáveis clínicas (glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicerídeos, ureia, creatinina sérica,

hematócrito e hemoglobina) e escores de qualidade de vida (capacidade funcional; desempenho físico; dor; estado geral de saúde; vitalidade; aspectos sociais; aspectos emocionais; e saúde mental) em pacientes com DAC grave e estável. Concluiu-se que a qualidade de vida encontra-se prejudicada nestes pacientes. Esse prejuízo é acentuado em mulheres e pacientes com outras comorbidades, como DM, sobrepeso, obesidade, hipertensão não controlada e evento cardiovascular (MORIEL et al., 2010).

O sedentarismo constitui um fator de risco para o desenvolvimento do quadro clínico da dislipidemia e aterosclerose. Lipídeos são importantes substratos para a produção de energia durante a prática de exercícios físicos e estudos mostram que adultos fisicamente ativos apresentam maior concentração plasmática de HDL-colesterol, menores concentrações de LDL-colesterol e triglicérides quando comparados àqueles sedentários. Além do mais, a prática frequente de exercícios físicos parece ser um importante estimulador do aumento do tamanho das moléculas de LDL-colesterol, diminuindo sua capacidade de penetrar no espaço subendotelial e ser oxidado (PRADO; DANTAS, 2002).

Dessa maneira a prática de exercícios físicos pode atuar de maneira favorável no controle do perfil lipídico, uma vez que a atividade aumentada da lipase no músculo esquelético e no tecido adiposo, que ocorre durante o exercício físico e algum tempo após, pode contribuir com menores concentrações de lipídeos. Assim, programas de exercícios físicos realizados durante a idade adulta têm se mostrado eficaz em diminuir as concentrações de alguns componentes lipídicos, bem como estimular o aumento do tamanho das moléculas de LDL-colesterol, diminuindo sua capacidade aterosclerótica (FERNANDES et al., 2011).

A prática de atividade física é também um fator determinante do gasto de energia, do equilíbrio energético e do controle de peso e aliada a uma alimentação saudável promove redução no peso corporal mais significativa do que apenas a alimentação de forma isolada, além de aumentar a perda de gordura, preservar a massa magra e diminuir o depósito de gordura visceral, contribuindo dessa forma para o alcance ou a manutenção do peso ideal. Além disso, os benefícios da atividade física para a saúde têm sido amplamente descritos na literatura. Esses benefícios incluem:

- Melhoria da capacidade cardiovascular e respiratória;
- Melhoria do perfil lipídico, da pressão arterial em hipertensos, da tolerância à glicose e da ação da insulina;
- Redução no risco de morte por doenças cardiovasculares;

- Correlações favoráveis com redução do tabagismo e do consumo de álcool e fármacos; (AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, 2007).

A terapia nutricional atua como coadjuvante na conduta terapêutica a ser adotada na prevenção e/ou tratamento das dislipidemias. Para alcançar esse objetivo, os pacientes devem ser informados sobre a importância da adesão da dieta, a necessidade na mudança de estilo de vida e, principalmente, como proceder diante dessas situações, provavelmente utilizando técnicas adequadas de mudança de comportamento, tendo em vista que as evidências científicas demonstram que fatores ligados à alimentação estão envolvidos com o desenvolvimento de obesidade e conseqüentemente doenças cardiovasculares. O consumo elevado de gorduras saturadas e colesterol dietético aumentam o risco de doença coronariana, isquemia e outras doenças cardiovasculares. Essas modificações na alimentação devem ser acompanhadas por nutricionistas (ARANGO; ALBERTO, 2011).

Outra medida é combater os fatores agravantes como: tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, hipertensão, diabetes melito (DM) e hipotireoidismo. Quando o tratamento não farmacológico é insuficiente, faz-se necessária a intervenção por meio da terapia medicamentosa, que vai possibilitar a redução da colesterolemia. No entanto, ao introduzir o medicamento, a dieta alimentar e a prática de atividade física devem ser mantidos (TAKAHASHI; BAZOTTE, 2004).

Na dependência dos fatores de risco apresentados, usam-se intervenções não farmacológicas e medicamentosas na prevenção de morbimortalidade relacionada às dislipidemias.

### **3.5 Diagnóstico**

O diagnóstico das dislipidemias pode ser realizado laboratorialmente através da avaliação dos parâmetros lipídicos e das apolipoproteínas, para isso a coleta de sangue deve ser realizada após um jejum de 12 horas para a análise das concentrações de triglicédeos, como também do cálculo do colesterol da LDL (LDL-c) pela fórmula de Friedewald. Já as determinações do colesterol total (CT), apo B, apo A-I e colesterol da HDL (HDL-C) podem ser analisados em amostras coletadas sem jejum prévio (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

Exames laboratoriais são também importantes, quando é incorporada à intervenção medicamentosa ao tratamento atuando de modo a controlar o uso dos hipolipemiantes. A periodicidade com que devem ser realizados estes exames pode variar de acordo com o

quadro clínico do paciente, seus níveis lipídicos (atingimento das metas) e a sua adesão ao tratamento. Os intervalos, portanto, podem ser mensais, trimestrais, semestrais ou anuais e sempre sucessivos no intuito de verificar a resposta do paciente à fármaco à eficácia e à tolerabilidade (MARTINEZ; NASCIMENTO, 2005).

Com base na V Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, diretriz esta que define os valores de referência, limítrofes e alterados para as frações lipídicas para a população adulta como mostra a tabela 01, as dislipidemias podem ser classificadas em hipercolesterolemia isolada; hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e HDL-C baixo.

**Tabela 01-**Valores referenciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos.

<b>Lípides</b>	<b>Valores (mg/dl)</b>	<b>Categoria</b>
CT	< 200	Desejável
	200-239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-C	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
HDL-C	≥ 190	Muito alto
	† 60	Desejável
	< 40	Baixo
TG	<150	Desejável
	150-200	Limítrofe
	200-499	Alto
	≥ 500	Muito alto
Colesterol não-HDL	< 130	Ótimo
	130-159	Desejável
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013.

### 3.6 Tratamento

O tratamento das dislipidemias pode ser dividido em não medicamentoso e medicamentoso. O tratamento não medicamentoso envolve basicamente mudanças nos hábitos de vida. Neste aspecto é essencial a perda de peso, a abolição do tabagismo, a prática

de exercícios físicos regularmente, ingestão moderada bebidas alcoólicas, melhorar os hábitos alimentares e combate ao estresse e sedentarismo (FONSECA; IZAR, 2011).

Atualmente existem diversos medicamentos empregados no tratamento das dislipidemias, os quais são usados isolados ou em associação. Pacientes com dislipidemia combinada são de alto risco para doença arterial coronariana e muitas vezes necessitam de terapia de combinação de fármacos para alcançar os níveis de lipídios recomendados (XYDAKIS; BALLANTYNE, 2002).

Geralmente estas medicações são de uso contínuo e indefinido, uma vez que apenas ajudam a corrigir o distúrbio do metabolismo, não levando a cura. As dislipidemias podem ter sua expressão fenotípica na infância ou, mais tardiamente, desencadeadas pelo estilo de vida inapropriado, especialmente sedentarismo, dieta inadequada, resistência à insulina e outros fatores relacionados ao estilo de vida. Podem ou não apresentar sinais clínicos característicos e associar-se a complicações como doença aterosclerótica. A abordagem desses pacientes deve visar mudanças do estilo de vida e o emprego de tratamento medicamentoso, por tempo prolongado, em geral ao longo da vida (FONSECA, IZAR, 2011).

A concentração elevada de lipídeos séricos e os baixos níveis de HDL são fatores determinantes para a incidência de doenças como a aterosclerose e outras doenças relacionadas (BRUNTON et al., 2012). Por esse motivo, a abordagem terapêutica para o controle de níveis séricos de lipídeos engloba atualmente várias classes de medicamentos: Inibidores da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase (Estatinas), derivados do ácido fíbrico (Fibratos), sequestrantes de ácidos biliares (Resinas de troca), inibidores da absorção intestinal (Ezetimiba e esteróis vegetais) e o ácido nicotínico, que é uma vitamina do complexo B hidrossolúvel administrada em altas doses (Niacina) (CARRAGETA, 2008).

#### 4.0 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados MEDLINE, HIGHWIRE, PUBMED, LILACS-BIREME e COCHRANE; SCIELO, BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE (BVS), BIREME; sendo selecionados artigos publicados nos últimos 12 anos, abordando a evolução farmacoterapêutica da dislipidemia. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) dislipidemias; 2) hipolipemiantes; 3) lipídeos.

Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura, que segundo Benefield (2003) inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos (POLIT; BECK, 2006). Este método de pesquisa permite a síntese de múltiplos estudos publicados de maneira sistemática e ordenada, possibilitando conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo (MENDES; SILVEIRA; GALVAO, 2008).

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, sendo selecionados e analisados por meio de leitura crítica visando contextualizar as implicações do uso de cada produto mencionado na literatura para o tratamento da dislipidemia.

## 5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

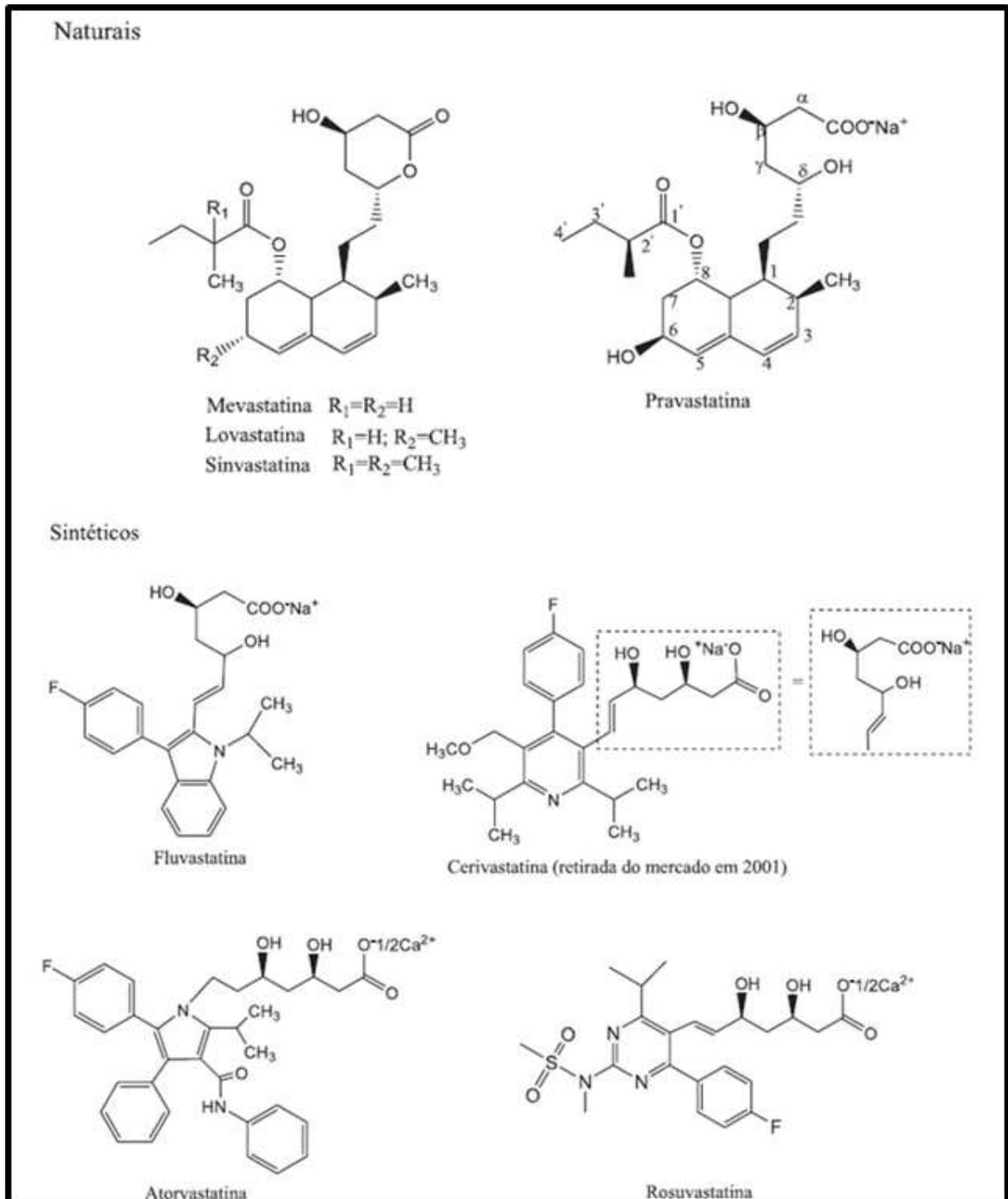
### 5.1 Estatinas

As estatinas são agentes hipolipemiantes que exercem os seus efeitos através da inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase (HMG-CoA redutase), enzima fundamental na síntese do colesterol com a propriedade de bloquear a conversão do substrato HMG-CoA em ácido mevalônico, inibindo os primeiros passos da biossíntese de colesterol. Estas substâncias, por meio de uma afinidade destes fármacos com o sítio ativo da enzima, levam a uma redução do colesterol tecidual e um conseqüente aumento na expressão dos receptores de LDL. O número aumentado de receptores de LDL na superfície dos hepatócitos resulta em aumento da remoção do LDL do sangue e redução dos níveis plasmáticos de LDL-C. Esta inibição é reversível e competitiva com o substrato HMG-CoA. As estatinas também apresentam uma sutil eficácia na concentração de colesterol das HDL e redução dos triglicérides e VLDL, atuando positivamente no controle do perfil lipídico (BRUNTON et al., 2012).

Estes fármacos são capazes de mimetizar o substrato natural e podem ser divididas em naturais e sintéticas e diferem essencialmente em termos de potência, perfil farmacocinético, interação farmacológica e efeito indesejado relacionado à miotoxicidade. (STANCU; SIMA, 2007).

Atualmente, seis estatinas são empregadas clinicamente (figura 05): lovastatina (comercialmente conhecido como Mevacor), pravastatina (Pravachol), sinvastatina (Zocor), derivado semi-sintético, e fluvastatina (Lescol), primeiro agente totalmente sintético, derivado de mevalonolactona produzido na forma racêmica. A nova geração de estatinas sintéticas, enantiomericamente puras, é representada por atorvastatina (Lipitor) e rosuvastatina (Crestor) (CAMPO; CARVALHO, 2007).

**Figura 05** - Estrutura química das estatinas inibidoras da enzima HMG-CoA redutase.



Fonte: CAMPO E CARVALHO, 2007.

Mevastatina (ou compactina) foi o primeiro inibidor de HMGCoA redutase, descoberto em 1976, originalmente isolado como produto metabólico de culturas de *Penicillium citrinium*, sendo sua afinidade pelo sítio enzimático cerca de 10.000 vezes superior a do substrato HMG-CoA. Por outro lado, lovastatina (ou mevinolina) foi isolada

posteriormente de culturas fungos *Aspergillus terreus* e *Monascus ruber* com estrutura semelhante à mevastatina (grupo 6'-metílico adicional), mas com potência superior. Em 1987 lovastatina foi aprovada pelo FDA para uso terapêutico, enquanto mevastatina foi abandonada devido a problemas verificados na morfologia intestinal de cachorros e toxicidade hepatocelular verificada em ratos (CAMPO; CARVALHO, 2007).

A sinvastatina é um derivado semi-sintético da lovastatina, as outras estatinas são produtos totalmente sintéticos. A sinvastatina, que difere da lovastatina apenas por ter em um grupo metil ao lado na cadeia, foi inicialmente aprovada para comercialização na Suécia em 1988 e posteriormente em todo o mundo, a fluvastatina, em 1994, em 1997 atorvastatina, cerivastatina em 1998, a rosuvastatina em 2003 (TOBERT, 2003).

Sendo que em agosto de 2001, a cerivastatina foi retirada do mercado devido à incidência de mais de 100 casos de rabiomiólise (ruptura das fibras musculares) fatal, relacionados a dano severo da musculatura esquelética com alteração das células musculares, liberação de mioglobina e, frequentemente, acompanhado de problemas renais. A maioria dos casos foi observada em tratamentos com doses excessivas de cerivastatina ou em doses normais associadas ao uso de genfibrosil, fármaco da classe dos fibratos empregados no tratamento das hipertrigliceridemias (ARNABOLDI, 2010).

São absorvidas por via oral, distribuem-se seletivamente para o fígado, são excretadas principalmente pelas fezes (83%) e urina (10%). Seu efeito começa a ser verificado após duas semanas de uso, estabilizando-se a partir da 4ª semana (THOMPSON; CLARKSON; KARAS, 2003).

No contexto da terapia medicamentosa as estatinas ganham destaque por constituírem a classe de agentes modificadores de lipídeos mais utilizados no tratamento das dislipidemias, apresentando eficácia comprovada na redução da mortalidade por doenças cardiovasculares e mostrando-se eficientes independentemente de sexo, idade ou nível de prevenção, seja primária ou secundária. Apresentam benefícios no tratamento, no que se refere ao baixo risco de eventos adversos, também devido à sua tolerância e baixo custo (SHEPHERD et al., 1995). As estatinas promovem ainda vantagens que são independentes de sua função primária de redução dos níveis de colesterol sanguíneo, incluindo ação anti-inflamatória, antioxidante e capacidade de proteção vascular que são conhecidos como seus efeitos pleiotrópicos (FONSECA, 2005).

Apesar da incidência de efeitos adversos ser baixa, alguns paciente; podem desenvolver toxicidade hepática e/ou muscular, em graus variados. São pouco conhecidos os mecanismos pelos quais as estatinas provocam hepatotoxicidade. Aproximadamente 1% dos

tratados apresenta elevação das transaminases na maioria das vezes transitória e/ou dose dependente. Doenças hepáticas preexistentes e o abuso de bebidas alcoólicas propiciam o aumento dessas enzimas (FORTI, DIAMENT, 2008).

O efeito tóxico mais grave observado com o uso destes fármacos é a rabdomiólise. O seu diagnóstico baseia-se no aumento das enzimas musculares, como a CPK, usualmente para mais de dez vezes o valor superior da normalidade (ROBENSON et al, 2010).

O risco de miopatia aumenta com doses altas da medicação e com o uso concomitante de outros fármacos, como fibratos, macrolídeos, varfarina, ciclosporina, antifúngicos imidazólicos e digoxina. Essa interação medicamentosa ocorre devido ao efeito inibidor destes fármacos no citocromo P450, que também é responsável pela metabolização das estatinas. Em associação agem aumentando a sua concentração sérica (FONSECA, 2005). Quando estas associações são utilizadas, a pravastatina e a fluvastatina são os fármacos de escolha, devido a não interferência com a citocromo P450 (isoforma 3A4), levando a menor toxicidade muscular (FERREIRA; ROCHA; SARAIVA, 2005).

Mialgia e miosite são as causas mais comuns da não adesão à terapia com estatinas. Essas doenças envolvem tipicamente grandes grupos musculares corporais como os das pernas, ombros e porção superior dos braços, podendo ocasionar desconforto intenso e até perda da habilidade e força motora (CARVALHO; LIMA; VALIENTE, 2004).

Elevação dos níveis séricos de creatinina tem sido relatada como uso de estatina, mesmo na ausência de rabdomiólise. A insuficiênciarenal ocorre em cada 0,3 a 0,9 casos por 1.000.000 de prescrições. Também tem sido descrita proteinúria, particularmente, com rosuvastatina na dose de 80mg/dia. Estudos experimentais apontam para um possível bloqueio da absorção tubular de proteína pela estatina. No entanto a doença renal crônica não contraindica o seu emprego, embora as doses devam ser ajustadas (FORTI, DIAMENT, 2008).

Existem evidências de estudos clínicos com estatinas indicando uma ação protetora dessas fármacos na progressão da doença renal. Triglicérides elevados e o HDL baixo são parâmetros comuns em pacientes com insuficiência renal crônica (FERREIRA; ROCHA; SARAIVA, 2005).

Teshima *et al.*(2012), visando verificar a ação renoprotetora da sinvastatina em modelo animal, induziu isquemia em ratos. Neste estudo, o condicionamento com sinvastatina em animais submetidos à isquemia renal durante 30 minutos demonstrou proteção renal por meio da elevação de filtração glomerular mensurada pelo *clearance* de creatinina associado à elevação da osmolalidade urinária (OU), confirmando melhora da

função tubular e redução dos níveis de peróxidos urinários (PU) indicando menores níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs). Confirmando proteção renal com o aumento do ritmo de filtração glomerular, melhora da função tubular e redução de marcadores de lesão oxidativa. Esses dados confirmam o efeito renoprotetor da sinvastatina, provavelmente, determinado pelo seu efeito pleiotrópico de antioxidação.

Em contrapartida um estudo prospectivo, randomizado, aberto e de centro único, que teve por objetivo avaliar o impacto na função renal de uma dose de reforço de rosuvastatina prévia a intervenção coronária percutânea eletiva nos pacientes em uso crônico de estatina concluiu que o uso dessa dose de reforço em sua posologia máxima (40 mg), administrada a pacientes em uso crônico de estatina, não exerce proteção renal quando esses pacientes são submetidos a angioplastia coronária eletiva (OLIVEIRA et al., 2012).

A forma como a dislipidemia atua na doença renal crônica ainda não é bem esclarecida, porém acredita-se que resistência à insulina, aumento do estresse oxidativo e alterações na estrutura e na função das apolipoproteínas sejam os fatores mais importantes envolvidos. Apesar do grande acervo literário relacionado ao tema, ainda não existem provas definitivas de que a dislipidemia aumente o risco cardiovascular em renais crônicos e de que o tratamento com estatinas reduza significativamente esse risco. Mesmo com essa ressalva, as diretrizes internacionais e nacionais recomendam o uso de estatinas na doença renal crônica, seguindo as mesmas regras observadas para pacientes com doença cardiovascular (LIMA, 2007).

A hipertensão arterial também é um fator de risco que geralmente acompanha a dislipidemia, contribuindo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares sendo que o controle adequado de ambos os fatores, tanto hipertensão como dislipidemia, é importante para alcançar redução de morbi-mortalidade. Além das estatinas apresentarem benefícios na redução de lipídeos outras propriedades, chamadas pleiotrópicas, podem contribuir para os benefícios induzidos pelas estatinas na modulação da pressão arterial. Reduções observadas na pressão arterial com estatinas são de pequena intensidade, porém podem ser clinicamente relevantes, trazendo benefícios na hipertensão arterial associada com hipercolesterolemia, e a redução da pressão arterial também pode atenuar a aterogenicidade da hipercolesterolemia (GIRARDI; RAPOSO; COUTO, 2010).

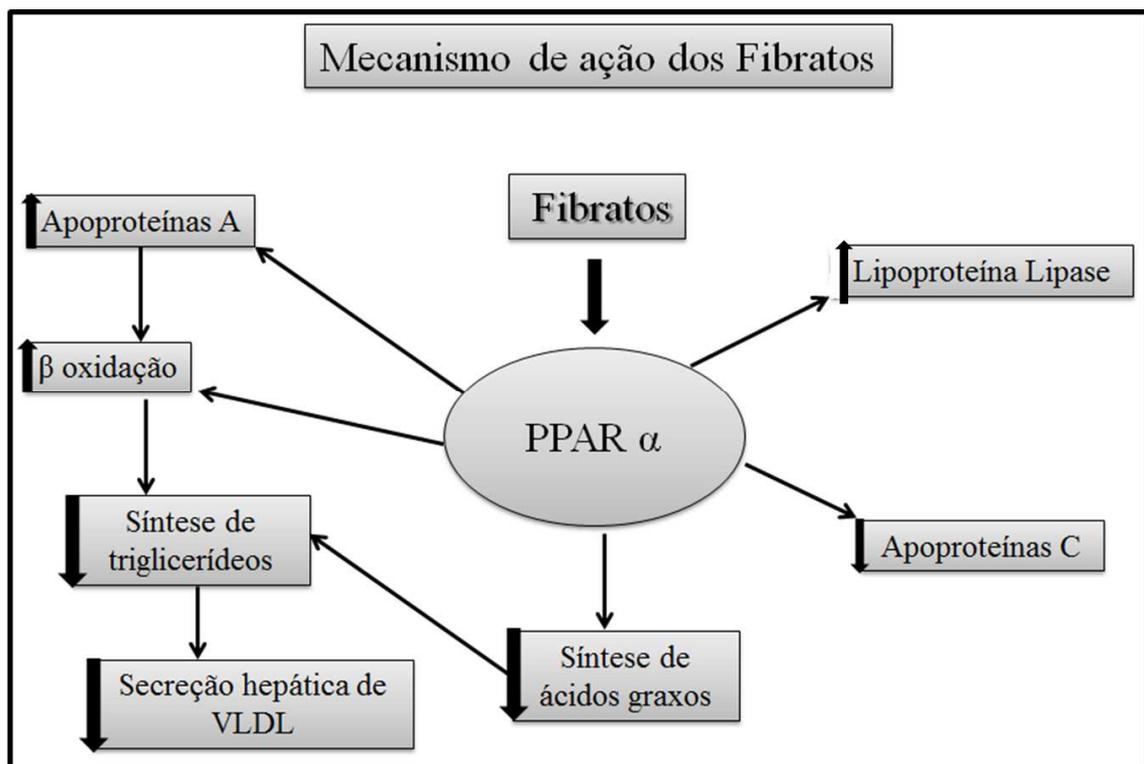
As estatinas são contraindicadas para mulheres grávidas ou em fase de aleitamento e para aquelas com possibilidade de engravidar. Seu emprego em crianças e adolescentes ainda não está definitivamente esclarecido. São contraindicados, ainda, na presença de doença

hepática e de elevações persistentes das transaminases hepáticas e de bilirrubinas. Podem ser usadas em pacientes renais crônicos (SANTIAGO, 2011).

## 5.2 Fibratos

Os fibratos ou derivados do ácido fíbrico são os medicamentos preferidos no tratamento da hipertrigliceridemia e apresentam uma importante ação no controle das dislipidemias mistas. Os fibratos atuam a partir da estimulação dos receptores nucleares ativados de proliferação dos peroxissomas-alfa, os conhecidos PPAR- $\alpha$ , que modulam a transcrição de múltiplos genes envolvidos no metabolismo lipídico, levando ao aumento da produção e da ação da lipase lipoprotéica (LPL) que é responsável pelo catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Parte deste efeito é devido à redução na síntese hepática de apo CIII, apolipoproteína que inibe a atividade desta enzimas.

**Figura 06**-Mecanismos de ação dos fibratos, auxiliando na diminuição de triglicerídeos.



Fonte: adaptado de <http://colesterolunb2012.blogspot.com.br/2013/02/fibratos.html>

Estes mecanismos estimulam a lipólise dos triglicerídeos das VLDL-colesterol (VLDLc) e dos quilomícrons (Figura 06). Dessa forma agem também por diminuir a síntese das VLDL, pois reduzem a produção dos triglicerídeos devido ao estímulo da beta oxidação

dos ácidos graxos no fígado. Além disso, provocam aumento na síntese das apolipoproteínas AI e AII, fato que pode ajudar a explicar o aumento no HDL-c. Ao facilitar a degradação das VLDL em LDL, podem causar um discreto aumento no LDL-c. Dentre os principais efeitos dos fibratos, destacam-se, também, o aumento da excreção biliar do colesterol hepático e a redução do fluxo de ácidos graxos para o fígado (XAVIER, 2005).

Proporcionam, ainda, ações antioxidantes, diminuindo a oxidação das LDL, ações antitrombóticas e anti-inflamatórias, estas últimas, decorrentes também da ativação dos PPAR- $\alpha$ , que inibe a expressão das interleucinas (IL-1 e IL-6), da ciclooxigenase-2 (COX-2), da proteína-C reativa (PCR), das moléculas de adesão, do fator tecidual, do fibrinogênio e do inibidor do ativador do plasminogênio (MARTINEZ; SANTOS, 2004).

Estudos clínicos revelaram que os fibratos podem reduzir o risco de doença aterosclerótica coronariana (DAC) em pacientes com hipercolesterolemia e também, em indivíduos no pós-infarto do miocárdio com níveis de LDL-colesterol (LDL-c) pouco elevados, de HDL-colesterol (HDL-c) baixos e com discretos aumentos de triglicerídeos (MARTINEZ; SANTOS, 2004).

Os fibratos são absorvidos pelo trato gastrointestinal, glucuronidados pelo fígado e excretados pelos rins. O pico de concentração máxima dos fibratos pode variar entre 2 e 8 h, a meia vida de eliminação varia entre duas e oitenta horas, dependendo das doses terapêuticas usadas, dos diferentes tipos de fibratos. Dentre os fibratos mais utilizados estão o bezafibrato; fenofibrato; ciprofibrato e gemfibrozil (XAVIER, 2005).

Uma das associações comumente utilizadas na terapia hipolipemiante é a combinação das estatinas com os fibratos, a qual deve ser considerada quando a monoterapia ou a adição de outros fármacos (por exemplo, inibidores da absorção de colesterol, ômega-3, ácido nicotínico) não atinge as metas lipídicas ou é impraticável, também nos casos onde ocorre intolerância a doses mais elevadas das estatinas e nas situações de hipertrigliceridemia importante (SHEK A., et al, 2001). Essa combinação pode ser realizada levando-se em conta o maior risco de reações adversas como rabdomiólise e miopatia, vale ressaltar que o risco de miopatia é maior para combinação de estatinas com a gemfibrozila do que com o bezafibrato ou fenofibrato, provavelmente por inibir a glucuronidação desta e acentuar a desestabilização da membrana celular. Geralmente os efeitos adversos da terapia combinada das estatinas com os fibratos se baseiam em interações farmacocinéticas. Sendo que a ocorrência de miopatia se dá em função de efeitos aditivos, uma vez que isoladamente, as duas classes terapêuticas podem ocasionar miopatia. O risco de miopatia é mais acentuado em diabéticos, renais crônicos, hipotireóides e idosos (XAVIER, 2005).

Em um estudo clínico e de achados em biopsia muscular realizado com oito pacientes com hiperlipoproteinemia tratados com fármacos redutores de colesterol (estatinas/fibratos), dentre os oito pacientes cinco tiveram mialgia e em dois havia fraqueza muscular proximal. Todos os pacientes ficaram assintomáticos após retirada da medicação embora a creatinoquinase permanecesse elevada. Analisou-se a biopsia muscular em seis casos realizados entre três meses e dois anos após a suspensão do fármaco e foi verificada variação no calibre das fibras em todos os casos com necrose de fibras em cinco, infiltrado inflamatório em um caso e presença de vacúolos em três deles. Com esse estudo foi possível concluir que, embora os achados da biopsia muscular não fossem específicos, o uso prolongado de estatinas e/ou fibratos pode induzir a uma miopatia crônica até mesmo na ausência de sintomas (CARVALHO; LIMA; VALIENTE, 2004).

Os fibratos são litogênicos, ou seja, aumentam o risco de formação de cálculos biliares, por aumentar a secreção de colesterol para a bile, sem alterar a secreção de ácidos biliares ou fosfolipídeos resultando em aumento da saturação do colesterol na bile. Estudos epidemiológicos evidenciaram que o risco relativo para coledocolitíase em pacientes tratados com fibratos é de 1,7 vezes e é mais frequente com clofibrato (DAVIDSON, et al, 2007).

Aumentam a produção de creatinina, sendo este aumento moderado e reversível, sem provocar dano renal, porém os níveis séricos de creatinina devem ser considerados antes da administração de um fibrato. Dessa forma devem ser bem avaliados pacientes com alteração renal ou hepática, com litíase biliar (DAVIDSON et al., 2007).

### **5.3 Sequestradores de ácidos biliares**

Os sequestradores de ácidos biliares são cloretos de resina de troca aniônica, não absorvíveis pelo trato gastrintestinal. Seu mecanismo baseia-se na ligação a ácidos biliares, promovendo o aumento da eliminação fecal e sua menor reabsorção. Com a redução do aporte hepático de ácidos biliares, sua formação é estimulada a partir de colesterol livre. A concentração de colesterol livre no hepatócito cai e receptores de membrana que captam lipoproteínas ricas em colesterol são sintetizados, visando restituí-la. Com a captação hepática dessas lipoproteínas, via receptor de LDL, a colesterolemia se reduz. . Constitui geralmente, alternativa para pacientes intolerantes a estatinas e por ser uma substância que não apresenta efeitos adversos sistêmicos de grandes impactos, torna-se segura em associação com outros hipolipemiantes (SCHULZ, 2006).

Os produtos disponíveis no mercado são Colestiramina (Questran) e Colestipol (Colestid). Os principais efeitos colaterais da colestiramina e colestipol relacionam-se ao aparelho digestivo, por interferir na motilidade intestinal: obstipação, empachamento, náuseas e meteorismo, além de exacerbação de hemorroidas preexistentes. Raramente, pode ocorrer obstrução intestinal e acidose hiperclorêmica em idosos e crianças. Reduzem significativamente a absorção das vitaminas lipossolúveis A, D e K, bem como do ácido fólico e por esse motivo deve-se evitar seu uso em tratamento de mulheres grávidas. A má absorção de gordura pode causar esteatorréia (LÓRIGA; LÓPEZ, 1998). Podem ainda diminuir a absorção de outros medicamentos como, por exemplo: digoxina, warfarina, probucol, fibratos, entre outros. Outro fator que facilita a não adesão ao tratamento com este fármaco é o sabor desagradável que possui, é recomendado ingeri-lo diluído em sucos (ANABUKI, 2005).

O uso prolongado pode causar hipoprotrombinemia em consequência da deficiência de vitamina K, prevenida ou revertida pela administração oral ou parenteral dessa vitamina. Entre os efeitos bioquímicos, citam-se discreto aumento dos triglicerídeos, de fosfatase alcalina e transaminases. Seu uso deve ser evitado se houver hipertrigliceridemia. A colestiramina é indicada em casos de hipercolesterolemia discreta ou moderada, consequente a causas ambientais ou genéticas, ou seja, de caráter heterozigótico. Não atua na hipercolesterolemia familiar homozigótica devido à impossibilidade de expressão de receptores B-E. Pode ser administrada a pacientes de qualquer idade, ressalvando que os idosos a toleram com menos facilidade devido aos efeitos colaterais. Entretanto, é o único fármaco permitido para crianças e adolescentes que apresentam hipercolesterolemia resistente às medidas de restrição alimentar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Podem ser utilizadas em associação as estatinas em casos de hipercolesterolemia mais grave, segundo Novazzi (1998) em um estudo realizado com vinte coronariopatas, com média de idade de 60,78 anos, que já realizavam dieta hipolipemiante e eram medicados com lovastatina 20mg/dia ou sinvastatina 10mg/dia, que objetivou avaliar as alterações obtidas no perfil lipídico de coronariopatas dislipidêmicos, após a adição de colestiramina, em pacientes tratados com inibidores da HMG-CoA redutase, e que não atingiram os valores ideais de LDL-colesterol, verificou-se que a associação de colestiramina a doses baixas de estatinas em pacientes com hipercolesterolemia primária e de alto risco coronário é uma boa opção terapêutica, podendo atingir benefícios sobre o perfil lipídico semelhante àqueles obtidos quando esses fármacos são utilizados, isoladamente, ou em associação, e em doses mais elevadas.

Em função dos efeitos gastrointestinais e interferência na absorção de outros medicamentos, recentemente, surgiu uma nova opção em substituição às resinas sequestrantes de ácidos biliares, a ezetimiba. Este fármaco possui como desvantagem em relação às resinas sequestrante de ácidos biliares seu alto custo. Porém apresenta boas perspectivas, particularmente, em associação com as estatinas (ANABUKI, 2005).

#### **5.4 Ezetimiba**

A ezetimiba inibe seletivamente a absorção intestinal de colesterol, levando a um menor transporte de colesterol ao fígado, aumentando conseqüentemente a expressão hepática de receptores de LDL. Ezetimiba e seu glicuronídeo (metabólito ativo) têm recirculação entero-hepática diminuindo a exposição sistêmica ao fármaco (SCHULZ, 2006).

A ezetimiba tem a propriedade de ser rapidamente captada pelas células intestinais após ingestão oral quando passa a sofrer processo de glucuronidação na parede intestinal originando um metabólito glucuronídeo farmacologicamente ativo. Nesta forma ela é absorvida e atinge concentração plasmática máxima cerca de 1 hora após, quando então é captada pelo fígado e retorna à luz intestinal onde vai permanecer na borda vilosa dos enterócitos, bloqueando a captação dos esteróis (ARAÚJO, 2005).

Sua meia vida plasmática apresenta uma variabilidade de duração efetiva idade-dependente, alcançando maior permanência plasmática nos indivíduos mais idosos. Apresenta discreto aumento da sua absorção quando ingerida conjuntamente com a alimentação (ARAÚJO, 2005).

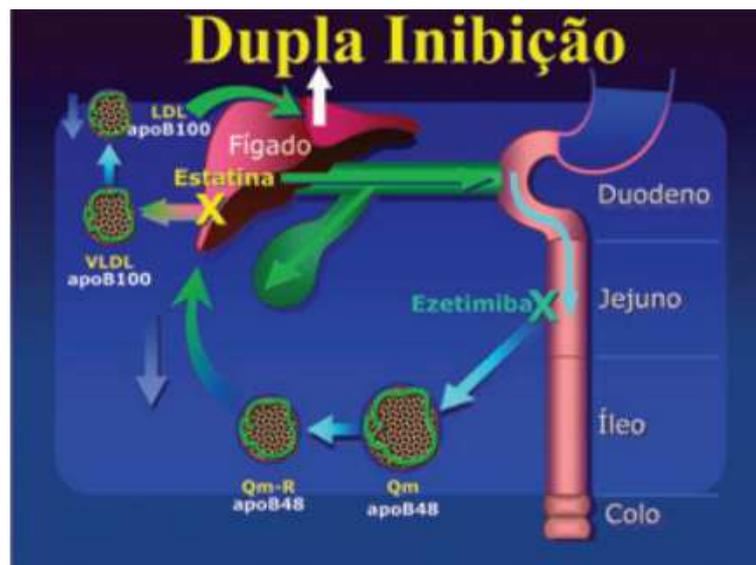
A eliminação da ezetimiba e do seu derivado glucuronídeo se realiza principalmente por via fecal (80%) e uma pequena porcentagem (11%) pelo sistema renal. Pacientes com déficit de função renal podem apresentar diminuição da excreção da ezetimiba sem que isto modifique significativamente sua concentração plasmática máxima. O fato do seu metabolismo não incluir as enzimas citocromo P450 confere a este fármaco baixo risco de interação medicamentosa. Além desta propriedade, a ezetimiba não interfere na absorção de triglicerídeos, de vitaminas lipossolúveis e de hormônios componentes de contraceptivos ou de reposição hormonal, além de não alterar a ação anticoagulante das varfarinas, a ação glicêmica dos antidiabéticos orais ou mesmo a absorção dos digitálicos (ARAÚJO, 2005 E FIOREZZANO et al, 2006).

O uso isolado provoca diminuição nos níveis de LDL-C em torno de 15–20%, com efeitos positivos sobre os níveis de triglicerídeos e HDL-C. Quando associado às estatinas,

reduz em média os níveis de LDL-C em 18%, além da queda observada com a estatina. Ezetimiba pode ser associada à fibratos, com excelente tolerância, para melhorar os efeitos na redução dos níveis de colesterol total, LDL-C e apo-B. Dentre os fármacos que diminuem a absorção de colesterol, a ezetimiba apresenta vantagens sobre os fármacos sequestradores de ácidos biliares por sua segurança e tolerabilidade, constituindo importante ferramenta no controle dos níveis de colesterol (SCHULZ, 2006).

A associação estatina e ezetimiba constitui uma interessante opção terapêutica no tratamento das dislipidemias, por apresentar um ótimo perfil de segurança e eficácia. Quando a combinação de baixas doses da estatina com ezetimiba é comparada com altas doses da estatina isoladamente, observa-se que as duas formas de tratamento são equivalentes em eficácia e na redução LDL-c, com a vantagem de apresentar menos efeitos adversos (ARAÚJO, 2007).

**Figura 07-** Mecanismo de ação da associação estatina e ezetimiba



Fonte: (BERTOLAMI, BERTOLAMI, 2011).

A figura 07 esquematiza o mecanismo de ação da associação ezetimiba e estatina. A ezetimiba age ao inibir seletivamente a absorção do colesterol na borda em escova das células intestinais, reduzindo desse modo o conteúdo de colesterol dos quilomícrons e dos seus remanescentes. Os quilomícrons remanescentes retornam para o fígado contendo menos colesterol por partícula. O fígado responde aumentando a expressão de receptores de LDL, o que aumenta a depuração de LDL e reduz os níveis de LDL-C. Entretanto, essa resposta é parcialmente neutralizada pelo aumento compensatório da biossíntese de colesterol causada

pelo aumento da atividade da HMG-CoA redutase. Quando uma estatina e a ezetimiba são administradas concomitantemente, a estatina inibe o aumento compensatório da biossíntese hepática do colesterol. O fígado passa a responder expressando mais receptores de LDL e o LDL-C no plasma reduz-se substancialmente. Desse modo, espera-se que a inibição da síntese hepática do colesterol com uma das estatinas e a inibição seletiva da absorção do colesterol com ezetimiba tenham um efeito aumentado sobre a remoção do colesterol da circulação (CORREA Jr; SANTOS; SILVEIRA, 2012).

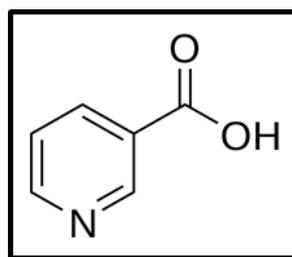
Seu uso pode provocar distúrbios gastrointestinais, dores de cabeça, fadiga, raramente mialgia e discretas elevações das transaminases (SERRANO, 2010).

### 5.5 Derivados do ácido nicotínico (Niacina)

A niacina foi o primeiro agente hipolipemiante usado para o tratamento da dislipidemia, com o surgimento das estatinas seu uso foi reduzido, por as estatinas apresentarem a vantagem de não causarem reações adversas irritantes como rubor. No entanto as estatinas não provaram ser tão eficazes na redução de triglicerídeos e em aumentar as lipoproteínas de alta densidade, como o ácido nicotínico (MARTINEZ; PAEZ, 2002).

O ácido nicotínico ou niacina é uma vitamina solúvel com mecanismo de ação ainda não bem estabelecido (Figura 08).

**Figura 08-** Estrutura química da niacina.



Fonte: [www.infoescola.com.br](http://www.infoescola.com.br)

No entanto, existem evidências que atue inibindo o transporte dos ácidos graxos livres dos tecidos periféricos ao fígado; desta forma, reduz eficazmente a síntese hepática de triglicerídeos, resultando na diminuição da produção de lipoproteínas contendo apo-B. Niacina diminui também o catabolismo das apo-AI e reduz os níveis de triglicerídeos (20-50%) e de LDL colesterol (5-25%), além de aumentar o HDL-C em 15–35%. A niacina modifica favoravelmente todas as principais frações lipídicas, sendo o único agente

hipolipemiante que diminui a lipoproteína (a), e o fármaco mais eficaz na elevação dos níveis de HDL-C (SCHULZ, 2006).

A niacina é metabolizada por duas vias metabólicas: a via na qual é conjugada com a glicina para formação do ácido nicotínico e a via que abrange uma série de reações de óxido-redução que formam a nicotinamida e derivados pirimidínicos (SANTOS, 2005).

Atualmente existem três formulações do ácido nicotínico: de liberação imediata ou cristalina, liberação intermediária ou prolongada e a forma de liberação lenta. No mercado brasileiro, duas formulações de niacina de liberação prolongada estão sendo comercializadas. A niacina de liberação imediata é rapidamente absorvida e excretada. Atinge pico sérico cerca de 30 a 60 minutos de sua ingestão e sua meia vida metabólica é de uma hora. Geralmente é prescrita em múltiplas doses. A niacina de liberação lenta, também conhecida como de liberação controlada ou sustentada, seu tempo de dissolução geralmente é maior que 12 horas. A niacina de liberação intermediária ou estendida é absorvida em um período de 8 a 12 horas, intermediário entre a niacina cristalina e a lenta. A mesma deve ser ingerida uma vez por dia e é a única formulação aprovada pelo FDA para tratamento das dislipidemias (MARIA; MOREIRA, 2011).

O efeito colateral mais evidente da niacina é o “flushing”, ou seja, calor e rubor geralmente acompanhado de prurido e é motivado pela liberação de prostaglandinas durante a formação do ácido nicotínico, afeta principalmente o rosto, pescoço e parte superior do tronco, mas, por vezes, se prolonga para a parte inferior do corpo, que cobre toda a superfície corporal. Às vezes, o rubor induzido pelo ácido nicotínico degenera em erupção cutânea. Episódios graves de rubor podem causar hipotensão e tonturas. O flushing geralmente aparece mais cedo com o ácido nicotínico de liberação imediata, cerca de 30 minutos após a tomada, já com o ácido nicotínico de liberação sustentada e de liberação prolongada aparece um pouco mais, 2 a 4 horas depois. Estes efeitos adversos podem ser melhorados quando a niacina é ingerida juntamente com as refeições, evitando a ingestão concomitante de álcool, alimentos condimentados e bebidas quentes (MARTINEZ; PAEZ, 2002).

Já a hepatotoxicidade associa-se a metabólitos da via da nicotinamida. Outros efeitos adversos descritos incluem: cefaléia, efeitos gastrointestinais (principalmente na formula de liberação lenta), ativação de úlcera péptica, hiperglicemia e redução da sensibilidade à insulina e aumento de ácido úrico. Niacina em uso isolado não está associada à miopatia e deve ser utilizado ao deitar, pois, desta forma, parece melhorar a tolerância em relação ao flushing. Também, durante a noite há aumento da lipólise do tecido adiposo, quando os triglicérides séricos atingem seus maiores valores do ciclo de 24 horas. Foi confirmado que a

niacina inibe a elevação noturna de triglicérides séricos, fato que pode resultar em benefícios adicionais no risco cardiovascular (SCHULZ, 2006).

Suplementos contendo as vitaminas niacina (B3) e piridoxina (B6) podem promover a redução dos níveis de colesterol total e um aumento na concentração do colesterol HDL. No estudo de Lameiro et al (2012), os efeitos de dietas suplementadas com niacina e piridoxina, os perfis hepático e lipídeos séricos de ratos Wistar foram avaliados. As dietas foram preparadas em três diferentes concentrações de niacina (3, 4 e 5 g / kg) e piridoxina (6, 12 e 18 mg / kg). Os animais foram divididos em onze grupos experimentais de seis animais por grupo, e nove grupos foram alimentados com uma dieta padrão com 7,5 % de gordura e suplementação de vitamina. Outro grupo foi alimentado com 7,5% de gordura sem suplementos vitamínicos. Um grupo controle recebeu a dieta padrão, sem modificações (4 % de gordura). O ganho de peso, ingestão de alimentos, colesterol total hepático, frações plasmáticas do colesterol (HDL, LDL e VLDL), triglicérides e lipídios fecais foram medidos após 30 dias. A dieta com maior concentração de niacina e menor concentração de piridoxina teve o menor nível de colesterol hepático total. Triglicérides foram reduzidos com a concentração mais elevada de niacina (5 g / kg), e esta redução foi melhorada através do aumento da concentração de piridoxina. As dietas suplementadas com niacina e piridoxina reduziram os níveis de colesterol total no soro, LDL, VLDL, triglicérides e lipídeos hepáticos. Estes efeitos sobre o perfil lipídico variou com as concentrações das duas vitaminas e as interações entre elas (LAMEIRO, et al, 2012).

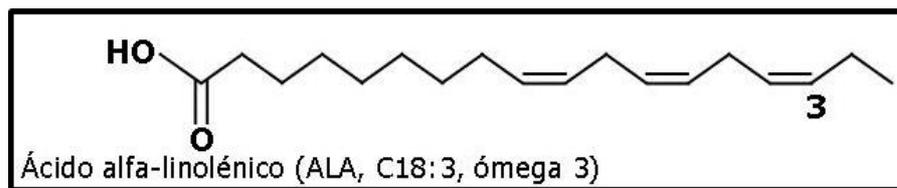
Em outro estudo controlado, com placebo, randomizado, duplo-cego com 167 pacientes (idade média de 67 anos) com doença coronariana conhecida e com baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c inferior a 45mg/dL), utilizando sinvastatina (20 mg/dia), ou niacina de liberação prolongada na dose de 1000 mg/dia associada a sinvastatina (20 mg/dia). Onde o desfecho primário foi avaliado através da mudança na espessura íntima média da carótida comum (EIMC) após 1 ano. O HDL-C aumentou 21% (39 a 47 mg / dL) no grupo de niacina. Após 12 meses, a média íntima da carótida comum aumentou significativamente no grupo placebo (0,044mm) e manteve-se inalterada no grupo niacina (0,014mm). Entre os pacientes não diabéticos com síndrome metabólica (SM) que utilizaram niacina chegou-se a observar regressão de lesão e melhora da relação íntima/média, em detrimento do grupo que tomou sinvastatina isoladamente. Foi verificada ainda, tendência para redução do risco de desfechos CV, no grupo combinação de fármacos. Eventos cardiovasculares ocorreram em três pacientes tratados com niacina (3,8%) e sete doentes tratados com placebo (9,6%). Confirmando que a adição de niacina de

liberação prolongada retardou a progressão da aterosclerose em indivíduos com doença coronariana estabelecida e níveis moderadamente baixos de HDL-c (TAYLOR, et al, 2004).

## 5.6 Ômega-3

Os ácidos graxos essenciais, linoléico e  $\alpha$ -linolênico, são aqueles que não podem ser sintetizados pelos tecidos dos mamíferos e devem necessariamente ser obtidos a partir da dieta. O ômega-3 é um ácido graxo essencial, também denominado  $\alpha$ -linolênico, composto de 18 átomos de carbono e 3 duplas ligações (C18:3), está presente em alguns óleos vegetais (óleos de soja, canola e linhaça) e apresenta sua primeira dupla ligação entre o terceiro e o quarto átomos de carbono, contando-se a partir do grupamento metil (Figura 09) (CALDER, 2001).

Figura 09- Estrutura química de um ácido graxo omêga3.



Fonte: Adaptado de <http://www.eufic.org/article/pt/nutricao/gorduras/artid/importancia-dos-acido-gordos-omega-3-e-omega-6/>

Dentre os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 de cadeia longa (superior a 18 carbonos), dois se destacam: são o ácido eicosapentaenóico (EPA; C20:5) e o ácido docosahexaenóico (DHA; C22:6), estão naturalmente presentes em produtos de origem marinha. Na espécie humana, os tecidos que têm a capacidade de biossintetizar EPA e DHA são o fígado, as gônadas, e em menor escala, o cérebro e o tecido adiposo, e o fazem a partir do precursor ácido alfa-linolênico, através de sistemas enzimáticos de alongamento e dessaturação, ainda que a velocidade desta transformação seja muito lenta, principalmente quando a dieta é rica em ácido linoléico, que compete pelas mesmas dessaturases (LIMA, 2004).

Grande parte dos efeitos dos ácidos graxos poliinsaturados sobre o metabolismo a diferenciação e o crescimento celular ocorre por meio de alterações no padrão de expressão dos genes responsivos aos Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissomos (PPAR). Os PPAR são receptores de hormônios esteróides que atuam como fatores de transcrição ativados por ligantes. Estes receptores ocorrem em três diferentes isoformas ( $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  e  $\gamma$ ), que

exibem padrões de expressão tecido-específicos e modulam a transcrição de diferentes genes envolvidos na homeostase e no metabolismo lipídico. Em geral, todos os AG ômega 3 (n-3) e ômega 6 (n-6) ativam as três isoformas dos receptores nucleares PPAR $\alpha$ , $\beta$ ,  $\gamma$ , mas com diferentes afinidades pelos subtipos (RAPOSO, 2010).

O ômega 3 (n-3) é efetivo na redução dos níveis plasmáticos de triglicerídeos visto que a ativação do PPAR $\alpha$  aumenta a lipólise intravascular e o clearance das partículas ricas em triglicerídeos (SIMÃO et al, 2010). Reduzem os triglicerídeos por diminuir a produção de VLDL no fígado, também apresentam propriedades antitrombóticas e, possivelmente, antiarrítmicas. A dose mínima recomendada é de 4g/dia. Entretanto, o papel da suplementação farmacológica desses ácidos na prevenção da aterosclerose clínica ainda não está totalmente estabelecido, porém são muito utilizados como adjuvantes aos fibratos na terapia das hipertrigliceridemias ou em substituição a esses em pacientes intolerantes (RAPOSO, 2010).

Como já citado anteriormente a dieta é fator fundamental na redução de riscos cardiovasculares, neste contexto a quantidade e o tipo de gorduras envolvidos influenciam diretamente. Estudos evidenciam que o consumo adequado desses  $\omega$ -3 esteja relacionado à prevenção de doenças cardiovasculares, sendo proposto que possam melhorar o perfil lipídico plasmático (MORITZ, 2008).

Em um ensaio clínico realizado com 40 pacientes com síndrome metabólica (20 controles e 20 pacientes que consumiram 3 g/dia de ácidos graxos poliinsaturados), que teve por objetivo avaliar o efeito do óleo de peixe rico em ácidos graxos poliinsaturados nos perfis glicêmico e lipídico, no estresse oxidativo e na capacidade antioxidante total (TRAP) no plasma em pacientes com síndrome metabólica, observou-se que o grupo que recebeu tratamento apresentou redução significativa nos níveis de triacilgliceróis e aumento no TRAP, mas sofreu aumento nos níveis de colesterol total, LDL, glicose e na resistência à insulina. Mostrando que a ingestão de óleo de peixe foi capaz de diminuir os níveis de triacilgliceróis e aumentar a TRAP de pacientes com síndrome metabólica, porém verificou-se aumento nos níveis de LDL e na resistência à insulina (SIMAO et al., 2010).

Com estes alimentos funcionais (ácido eicosapentaenóico e o ácido docosaexaenóico) os efeitos adversos relativamente comuns estão associados ao sistema gastrointestinal é também relatado interação com anticoagulantes levando a potencialização dos seus efeitos. Deve ser usado com precaução em pacientes com hipercolesterolemia, uma vez que tende a aumentar o colesterol LDL nestes e também em diabéticos, onde há uma piora do controle da glicose (LÓRIGA, LÓPEZ, 1998).

O quadro 01 resume as principais classes de hipolipemiantes seguido das principais indicações e reações adversas.

**Quadro 01:** Hipolipemiantes e suas principais indicações e reações adversas.

<b>Classes de Hipolipemiantes</b>	<b>Principais indicações</b>	<b>Principais reações adversas</b>
<b>Estatinas</b>	Correspondem às fármacos de escolha no tratamento da hipercolesterolemia, podem ser utilizadas em pacientes com doença renal crônica.	Sintomas gastrintestinais, dores musculares, elevação da AST, ALT e CPK (Creatina fosfoquinase), miopatia e rabdomiólise são raros.
<b>Fibratos</b>	Indicado pacientes com hipertrigliceridemia que não apresentarem melhora, após adesão ao tratamento não farmacológico (dieta, redução de peso, atividade física), por 6 meses consecutivos e com os níveis de triglicerídeos elevados (200-499 mg/dl), juntamente com níveis baixos de HDL-C (< 40 mg/dl).	Elevação das aminotransferases (ALT, AST) e da creatinoquinase (CPK).
<b>Sequestradores de ácidos biliares</b>	Usado no tratamento da hipercolesterolemia discreta ou moderada, principalmente em associação com estatinas.	Gastrointestinais: constipação, dor abdominal, flatulência. Ausência de toxicidade sistêmica. Inadequado em pacientes com níveis elevados de triglicerídeos, colestiramina reduz significativamente a absorção das vitaminas lipossolúveis A, D e K, bem como do ácido fólico.
<b>Niacina</b>	O ácido nicotínico pode ser utilizado como opção às estatinas e aos fibratos (ou em associação com estes) no tratamento da hipercolesterolemia, da hipertrigliceridemia ou da hiperlipidemia mista.	Rubor, hiperglicemia, hiperuricemia, hepatotoxicidade e sintomas gastrintestinais,
<b>Ezetimiba</b>	Utilizado no tratamento da hipercolesterolemia, principalmente associado às estatinas.	Distúrbios gastrointestinais, dores de cabeça, fadiga, raramente mialgia e discretas elevações das transaminases.
<b>Ômega-3</b>	Suplemento indicado para reduzir triglicerídeos plasmáticos em hipertrigliceridemia grave, deve ser usado com precaução em pacientes com hipercolesterolemia e com diabetes.	Os efeitos adversos relativamente comuns estão associados ao sistema gastrointestinal, além de <b>umentar</b> o colesterol LDL e resistência a insulina.

## 5.7 Associações entre hipolipemiantes

A associação de fármacos com diferentes mecanismos de ação aumenta o efeito terapêutico final, podendo levar a relevantes e favoráveis modificações do perfil lipídico, mesmo quando utilizados em doses menores do que na monoterapia (NOVAZZI et al, 1998).

**Tabela 02-** Combinações possíveis de hipolipemiantes e suas indicações.

Combinações	Hipercolesterolemia	Dislipidemia	Hipertrigliceridemia	HDL-c
	Isolada	Mista	Isolada	Baixo
<b>Estatina+Fibrato</b>	–	+++	+	+
<b>Estatina+Resina</b>	+++	–	–	–
<b>Estatina+Ezetimiba</b>	+++	+	–	–
<b>Estatina+Niacina</b>	++	+++	+++	+++
<b>Estatina+Ômega-3</b>	–	++	++	++
<b>Fibrato+Ezetimiba</b>	–	++	++	+

Fonte: adaptado (FONSECA, IZAR, 2006).

Em resumo a tabela 02 mostra as possíveis combinações entre as classes de agentes hipolipemiantes e as suas principais indicações. Como já relatado anteriormente os fibratos têm um papel adicional associado às estatinas na redução de LDL-c e triglicerídeos, com ressalva para os maiores riscos de reações adversas, como miopatia e rabdomiólise. A niacina é o fármaco mais efetivo na elevação do HDL-c, também reduz LDL-c e triglicerídeos em menor magnitude, em combinação com a estatina reduz adicionalmente os níveis de LDL-c. O uso de ezetimiba combinado a estatina é mais indicado em casos de hipercolesterolemia isolada e em substituição a altas doses de estatinas, com a vantagem de causar menos reações adversas. O uso de resinas tem sido limitado devido à sua relativa baixa eficácia como redutor dos níveis de LDL-C, seu perfil de efeitos adversos e o potencial de interação com outros fármacos. Entretanto, podem ser indicados àqueles pacientes que não atingem as metas com as estatinas isoladamente. As demais associações não são muito usuais e nem apresentam respaldo científico para tanto (FONSECA, IZAR, 2006).

O tratamento das dislipidemias envolvem sempre mudanças no estilo de vida que compreendem modificações nos hábitos alimentares, prática regular de atividade física, perda de peso, interrupção do tabagismo quando necessário. Para pacientes expostos a menor risco, às vezes apenas o tratamento não farmacológico pode solucionar. Para pacientes em situações

de maior risco cardiovascular, o tratamento farmacológico é recomendado, acompanhado de mudanças no estilo de vida (SPOSITO, 2011).

## 6.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dislipidemia destaca-se como fator de risco para o desenvolvimento de doenças coronarianas. Na população brasileira, é observada uma taxa elevada de dislipidemia o que tem gerado grande desafio a ser enfrentado pela saúde pública.

As indicações para indivíduos com alterações no metabolismo lipídico incluem intervenções não-farmacológicas e farmacológicas. O tratamento não medicamentoso envolve basicamente mudanças nos hábitos de vida. Neste aspecto é essencial a perda de peso, a abolição do tabagismo, a prática de exercícios físicos regularmente, ingestão moderada bebidas alcoólicas, melhorar os hábitos alimentares e combate ao estresse e sedentarismo.

A farmacoterapia hipolipeminte apresenta um papel bem definido no combate a morbimortalidade por doenças coronarianas. Atualmente existem diversas classes de medicamentos empregados no tratamento das dislipidemias estas incluem inibidores da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase (Estatinas), derivados do ácido fíbrico (Fibratos), sequestrantes de ácidos biliares (Resinas de troca), inibidores da absorção intestinal (Ezetimiba) e o ácido nicotínico, que é uma vitamina do complexo B.

As estatinas atuam inibindo a enzima HMG-CoA redutase envolvida na síntese do colesterol, são os fármacos de escolha no tratamento da hipercolesterolemia, apresentam eficácia comprovada e benefícios no que se refere ao baixo risco de eventos adversos, à sua tolerância e baixo custo. Apresentam ainda vantagens associadas aos seus efeitos pleiotrópicos. Seus principais efeitos adversos estão relacionados à toxicidade hepática e muscular. A elevação dos níveis de creatinina tem sido relatada, porém é recomendado o uso de estatinas na doença renal crônica.

Os fibratos agem como ativadores dos PPAR<sub>α</sub>, reduzem a produção hepática de triglicérides pelo aumento da oxidação de ácidos graxos e por isso são considerados medicamentos de escolha para a hipertrigliceridemia. Elevam as aminotransferases (ALT, AST) e a creatinoquinase (CPK), o risco de miopatia e rabdomiólise é aumentado quando o mesmo é usado em associação às estatinas. Além disso, aumentam o risco de formação de cálculo biliar e a produção de creatinina, seu uso deve ser avaliado cautelosamente em pacientes com alteração renal, hepática ou litíase biliar.

Os sequestradores de ácidos biliares são substâncias que se ligam a ácidos biliares formando complexos, sendo eliminados pelas fezes, impedindo a recirculação destas substâncias. Para compensar essas perdas, o fígado aumenta a conversão de colesterol a

ácidos biliares, reduzindo a colesterolemia. Geralmente são utilizados em associação com outros hipolipemiantes. Os efeitos adversos que têm aparecido com maior frequência estão relacionados a transtornos gastrintestinais, também reduz significativamente a absorção de alguns medicamentos e das vitaminas lipossolúveis A, D e K, bem como do ácido fólico e por esse motivo deve-se evitar seu uso em tratamento de mulheres grávidas. Devem ser evitados em pacientes com hipertrigliceridemia.

A niacina não tem seu mecanismo de ação bem definido, no entanto, existem evidências que atue inibindo o transporte dos ácidos graxos livres dos tecidos periféricos ao fígado. Modifica favoravelmente todas as principais frações lipídicas, sendo o único agente hipolipemiante que diminui a lipoproteína (a), e a fármaco mais eficaz na elevação dos níveis de HDL-C. Em associação com as estatinas tem papel fundamental no tratamento das dislipidemias mistas. São evidenciados efeitos colaterais, tais como rubor, hiperglicemia, hiperuricemia, hepatotoxicidade e sintomas gastrintestinais, sendo que o efeito adverso mais comum é o flushing.

A ezetimiba foi recentemente introduzida no mercado age inibindo seletivamente a absorção intestinal de colesterol, levando a um menor transporte de colesterol ao fígado, aumentando conseqüentemente a expressão hepática de receptores de LDL. Sua associação com a estatina constitui uma interessante opção terapêutica no tratamento das dislipidemias, por apresentar um ótimo perfil de segurança e eficácia. Geralmente são bem toleradas, as principais reações adversas estão relacionadas a distúrbios gastrointestinais, dores de cabeça, fadiga, raramente mialgia e discretas elevações das transaminases.

Os ácidos graxos ômega-3 são efetivos na redução dos níveis plasmáticos de triglicerídeos visto que acredita-se que esteja envolvido na ativação do PPAR $\alpha$ , aumentando dessa maneira a lipólise intravascular e o clearance das partículas ricas em triglicerídeos. Os efeitos adversos relativamente comuns estão associados ao sistema gastrointestinal é também relatado interação com anticoagulantes. Deve ser usado com precaução em pacientes com hipercolesterolemia, uma vez que tende a aumentar o colesterol LDL nestes e também em diabéticos, onde há uma piora do controle da glicose.

No entanto, apesar de existir vários métodos de tratamento da dislipidemia um aspecto crucial no sucesso da terapia é a adesão do paciente ao tratamento seja ele farmacológico ou não. Em vista ao exposto, é importante que os profissionais da saúde estejam atualizados sobre a farmacoterapia das dislipidemias, com o intuito de melhorar o tratamento, adesão e manejo da dislipidemia conseqüentemente diminuir suas complicações.

## 7.0 CONCLUSÕES

Os dados apresentados nos estudos analisados permitiram concluir que:

- Existe convergência entre os diversos autores a respeito da terapia medicamentosa das dislipidemias;
- As classes de fármacos disponíveis apresentam-se eficazes em situações específicas;
- Os riscos e benefícios da terapia medicamentosa das dislipidemias estão bem estabelecidos;
- E a atualização dos profissionais da saúde sobre a farmacoterapia das dislipidemias se faz importante para a melhoria do tratamento.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. Manual técnico de Promoção da Saúde e Prevenção de Riscos e Doenças na Saúde Suplementar. 2º ed, 2007.

ALFONSO, J. E. F.; ARIZA, I. D. S. Elevando el colesterol HDL:¿Cuál es la mejor estrategia?. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 54, n.4, p. 369-376, 2008.

ANABUKI, F. Y. O papel do farmacêutico na farmácia comunitária na educação do paciente portador de dislipidemias. **Infarm.**, v.16, n. 13-14, 2005.

ARANGO, A.; ALBERTO, L. Dieta y prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. **Rev. fac. med. Unal.**, v. 59, n. 1, p. 5-18, 2011.

ARAÚJO, D.B . **Efeitos pleiotrópicos com reduções equivalentes do LDL-c coloesterol: estudo comparativo entre sinvastatina e associação sinvastatina/ezetimiba.** Tese (Doutorado em ciências)- Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

ARAÚJO, R. G.; CASELLA FILHO A.; CHAGAS A. C. P. Ezetimiba – farmacocinética e terapêutica. **Arq. Bras. Cardio.** v. 85, out 2005.

AREIAS, I.; SILVA, I. G. ; PINHEIRO, L. **Estatinas- inibidoras da HMG-Coa redutase.** Trabalho realizado no âmbito da disciplina de Toxicologia e Análises Toxicológicas I no ano letivo 2004/5. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Disponível em: <<http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0405/estatinas/index.htm>>. Acesso em: 13 agosto de 2013.

ARNABOLDI, L.; CORSINI, A. Do structural differences in statins correlate with clinical efficacy: Current Opinion in Lipidology, v. 21, p. 298-304, 2010.

BENEFIELD, L. E. Implementing evidence-based practice in home care. **Home Healt. Nurs.**, v.21, n.12, p. 804-11, 2003

BERTOLAMI M. C., BERTOLAMI A. Controvérsias nas dislipidemias: Doses altas de estatinas versus associações de fármacos. **Ver. Fact. Risc.**, n. 20, p. 44-49, jan/mar, 2011.

BERWANGER, O. et al. Prescrição de terapias baseadas em evidências para pacientes de alto risco cardiovascular: estudo REACT. **Arq. Bras. Cardiol.** vol.100, n.3, pp. 212-220, 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Saúde e economia. Ano III – Edição nº 6 Outubro, 2011.

BRUNTON L. L, et al. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Editora Mc Graw Hill ed.11 pp. 837-838 e 851-855. Rio de Janeiro, 2012.

CALDER, P.C. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and Immunity: pouring oil on troubled waters or another fishy tale? **Nutrit. Resear.**, v. 21, p.309-341, 2001.

CAMPO, V. L.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Quím. Nova**, v. 30, n. 2, p. 425-430, 2007.

CARRAGETA M. Tudo que devo saber sobre colesterol. **Club. rei do cor.** cap. 10 p. 3-4 e 6-7, 2008.

CARVALHO, A. A. S.; LIMA, Ü. W. P.; VALIENTE, R. A. Statin and fibrate associated myopathy: study of eight patients. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**v. 62, n. 2, p. 257-261,2004.

CORREA Jr., W. M.; SANTOS, C. C.; SILVEIRA, A.B. **A descoberta da ezetimiba: uma nova realidade para o tratamento das hiperlipidemias**/abr 2012. Disponível em: [http://www.ebah.com.br/content/ABAAAA\\_RoAK/a-descoberta-ezetimiba-nova-realidade-otratamento-das-hiperlipidemias](http://www.ebah.com.br/content/ABAAAA_RoAK/a-descoberta-ezetimiba-nova-realidade-otratamento-das-hiperlipidemias). Acesso em: 02/02/2014.

DAVIDSON, M. H. et al. Safety considerations with fibrate therapy. **Am J Cardiol.** v. 99, 2007.

DIAZ M. N., et al. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. **N Engl J Med.**, v. 337, n. 6, p. 408-16, 1997.

FERNANDES, R. A., et al. Prevalência de dislipidemia em indivíduos fisicamente ativos durante a infância, adolescência e idade adulta. **Arq. Bras. Cardio.**, v.97, n.4, pp. 317-323, 2011.

FERREIRA, S. R. C.; ROCHA, A. M.; SARAIVA, J. F. K. Estatinas na doença renal crônica. **Arq. Bras. Cardiol.** v.85, suppl.5, p. 45-49, 2005.

FIORENZANO, A. R.; et al. Aspectos clínicos e farmacológicos da associação sinvastatina-ezetimiba. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v. 10, n. 3, p. 181-183, set./dez. 2006.

FONSECA, F. A. H. Farmacocinética das estatinas. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.85, suppl.5, p. 9-14, 2005.

FORTI, N.; DIAMENT J. Efeitos indesejáveis dos hipolipeniantes: condutas na prática clínica. **Assoc Med Bras.** v. 54, n. 4, p. 357-62, 2008.

FRANCA, E.; ALVES, J. G. B. Dislipidemia entre crianças e adolescentes de Pernambuco. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.87, n.6, pp. 722-727, 2006.

GIRARDI, J. M.; RAPOSO, N.R.B.; COUTO, A.A. Efeito anti-hipertensivo das estatinas. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 36, n. 2, p. 153-160, abr./jun. 2010.

FONSECA, F. A. H, IZAR, M. C. O. Como diagnosticar e tratar dislipidemias. Ed. Moreira Jr. nov 2006. Disponível em;  
<[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=4566](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4566)> Acesso em 21 de outubro de 2013.

LAMEIRO, M. G.; et al. Lipid profiles of rats fed with diets supplemented with vitamins niacin and pyridoxine. **Ver Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 33, n. 2, p. 199-204, 2012.

LIMA, J. J. G. Dislipidemia na doença renal crônica. Desafios na Prática Cardiológica. **Revista SOCESP.** v. 17, n. 1 - Jan/Fev/Mar, 2007.

LIMA, M. F. Ácido graxo ômega 3 docosahexaenóico (dha: c22:6 n-3) e Desenvolvimento neonatal: aspectos relacionados a sua essencialidade e suplementação. **Rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.** v. 28, p. 65-77, 2004.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, K. Y. **Princípios de Bioquímica.** 4. ed. São Paulo: Sarvier, 2006.

LÓRIGA, F. M. C., LÓPEZ, H. P. Reacciones adversas de las fármacos Hipolipemiantes. **Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc.** v. 24, n. 2, p. 45-9, 1998.

MAGALHÃES, M. E. C. et al. Novas Perspectivas no Tratamento das Dislipidemias. **Revista SOCERJ.** v. 17, n. 2 - Abr/Mai/Jun, 2004.

MARIA, C.A.B.; MOREIRA, R.F.A. A intrigante bioquímica da niacina: uma revisão crítica. **Quím. Nova,** v. 34, n. 10, p. 1739-1752, 2011.

MARTINEZ L. R. C; SANTOS R. D. Papel dos fibratos no tratamento das dislipidemias. **Manual de dislip. e cardiometab.** São Paulo: BBS Editora, p. 157-165, 2004.

MARTINEZ, J. A. O.; PAEZ, L. V. S. K; . Tratamiento de dislipidemias con ácido nicotínico. **Rev. costarric. cardiol,** San José, v. 4, n. 1, abr. 2002 . Disponível em <[http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S140941422002000100005&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S140941422002000100005&lng=es&nrm=iso)>. Acesso em 10 fev. 2014.

MARTINEZ, T. L. R.; NASCIMENTO, H. M. Periodicidade e escolha de exames laboratoriais na terapia hipolipemiante. **Arq. Bras. Cardiol,** v. 85, p. 6-8, out 2005.

MENDES, K. D. S., SILVEIRA, R. C. C. P., GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem . **Texto Contexto Enferm.,** Florianópolis, v. 17, n.4, p. 758-764. Out/dez, 2008.

MORIEL G., et al. Qualidade de Vida em Pacientes com Doença Ateroclerótica Coronariana Grave e Estável. Hospital Santa Marcelina; Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, São Paulo, SP – Brasil; **Arq. Bras. Cardiol.,** v. 95 ,n. 6 ,p. 691-697, 2010.

MORITZ, B. Interferência dos ácidos graxos ômega-3 nos lipídeos sanguíneos de ratos submetidos ao exercício de natação. **Rev. Nutr.,** v. 21, n.6, p. 659-669, 2008.

MOTTA, V. T. **Bioquímica clínica para laboratório- princípios e interpretações.** Rio de Janeiro: Medbook, 5 ed., 2009.

- MÜLLER, C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. **Acta Med Scand**, v.89, p. 75-84, 1938.
- NOVAZZI, J. P.; et al. Terapia combinada de colestiramina e inibidores da HMG-CoAredutase na prevenção secundária da doença coronária. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 70, n. 3, p. 155-158, 1998.
- OLIVEIRA, M. S., et al. Impacto na função renal de uma dose de reforço de rosuvastatina prévia a intervenção coronária percutânea eletiva nos pacientes em uso crônico de estatina. **Rev. Bras. Cardiol.** v. 20, n. 3, p. 303-308, 2012.
- PRADO, E. S.; DANTAS, E. H. M. Efeitos dos exercícios físicos aeróbio e de força nas lipoproteínas HDL, LDL e lipoproteína(a). **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 79, n. 4, p. 429-433, 2002.
- POLIT, D. F.; BECK, C. T. **Using research in evidence-based nursing practice**. In: Polit DF, Beck CT, editors. *Essentials of nursing research. Methods, appraisal and utilization*. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins, p.457-94, 2006
- RAPOSO, H. F. Efeito dos ácidos graxos n-3 e n-6 na expressão de genes do metabolismo de lípidos e risco de aterosclerose. **Rev. Nutr.**, 23(5):871-879, set./out., Campinas, 2010.
- ROSENSON R. S., et al. Current overview of statin-induced myopathy. **Am J Med**, v. 116, p. 408-416, 2004.
- ROSINI N., et al. Variabilidade interensaios de dislipidemias em pacientes hipertensos. **J Bras. Patol. Med. Lab**, v. 45 n. 4 p. 285-294, ago 2009.
- SANTIAGO M. A. M. C. **Estatinas- Efeitos tóxicos e novas aplicações**. Universidade Fernando Pessoa; Faculdade de ciências da saúde; Mestrado integrado em ciências farmacêuticas, 2011.
- SANTOS R. D., et al. Prevenção da Aterosclerose – Dislipidemia. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2001.
- SANTOS, R. D. Farmacologia da niacina ou ácido nicotínico. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.85, suppl.5, p. 17-19, 2005.

SANTOS, R. D. Programa de Avaliação Nacional do Conhecimento sobre Prevenção da Aterosclerose (PANDORA). Um Questionário entre Cardiologistas Brasileiros Sobre Redução do Colesterol. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 75, n. 6, 2000.

SCHULZ, I. Tratamento das dislipidemias: como e quando indicar a combinação de medicamentos hipolipemiantes. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.50, n.2, p. 344-359, 2006.

SERRANO Jr, C. V. et al. Doença coronária aguda e insuficiência renal crônica. **Rev. Bras. Hipertens.** v.15, n. 3, p. 147-151, 2008.

SERRANO C. A. Indicações de loshipolipemiantes. **Sist. Nacion. Salud.** v.34, n. 2, 2010.

SHEPHERD J, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. **N Engl J Med**, v. 333, p.1301-1307, 1995.

SPRANDEL, M. C. O. **Efeito do metabolismo e função das lipoproteínas de alta densidade (HDL) em pacientes diabéticos tipo 2 com e sem doença coronária obstrutiva.** Tese (Doutorado em ciências)- Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

SHEK A., et al. Statin-fibrate combination therapy. **Ann Pharmacother.** v. 35, p. 908-917, 2001.

SIMAO, A. N. C. et al. Efeito dos ácidos graxos n-3 no perfil glicêmico e lipídico, no estresse oxidativo e na capacidade antioxidante total de pacientes com síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol, Metab.**, v. 54, n. 5, p. 463-469, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias: Detecção, Avaliação e Tratamento, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, v.88, suplemento I, abril2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, v. 101, n. 4, supl.1, p. 1-22, out 2013.

SPOSITO, A. R., et al. Statins in acute coronary syndromes. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 97, n. 4, p. 350-356, 2011.

STANCU, C.; SIMA, A. Statins: mechanism of action and effects. **Journal of Cell. Molec. Med.**, v. 5, n. 4, p. 378-387, 2007.

TAKAHASHI, M. H.; BAZOTTE, R. B. **Hipolipemiantes**. In: DELUCIA, R.; OLIVEIRA-FILHO, R. M de. Farmacologia integrada. 2. ed. Rio de Janeiro: [s.n.], v. 1, p. 397-406, 2004.

TAYLOR A. J., et al, Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Extended-Release Niacin on Atherosclerosis Progression in Secondary Prevention Patients Treated With Statins (ARBITER) 2. **Circul.**, v. 110, p. 3512-3517, nov.2004.

TESHIMA, C. A. S.; et al. Sinvastatina e lesão renal aguda isquêmica em ratos. **Acta paul. Enferm.**, v. 25, n. 1, p. 86-89, 2012.

THOMPSON P. D.; CLARKSON P.; KARAS R. H. Statin-associated myopathy. **JAMA**, v. 289, n. 13, p. 1681-90, abr., 2003.

VOET, D.; VOET, J. G. **Bioquímica**. 4. ed. Porto Alegre, Artmed, 2013.

WANNMACHER L., COSTA A. F. Estatinas: uso racional na cardiopatia isquêmica. **Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados**. v. 1, n. 10, Brasília, Set 2004.

XAVIER, H. T. Associação de medicamentos: estatinas e fibratos. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 85, suppl.5, p. 34-35, 2005.

XYDAKIS, A. M.; BALLANTYNE, C. M. Combination therapy for combined dyslipidemia.  
**Am J Cardiol.**,nov, 2002.