



DROGAS ESTATINAS E NÃO ESTATINAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Edgar Paulo da Silva Neto; Shalom Pôrto de Oliveira Assis

Universidade Católica de Pernambuco; shalomporto@yahoo.com.br; edgarpauloneto@gmail.com

INTRODUÇÃO

O crescimento e o envelhecimento da população mundial têm aumentado a mortalidade por doenças cardiovasculares ateroscleróticas em todo o mundo (GBM, 2013). Essas doenças são caracterizadas pelo acúmulo de lipídios e de tecido conectivo fibroso na parede arterial, que é uma das principais causas de infarto do miocárdio e derrame. A hiperlipidemia é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Atualmente, os fármacos de primeira escolha para o tratamento das dislipidemias são as estatinas. Contudo existem algumas opções para o tratamento de dislipidemias e ateroscleroses, que não são fundamentadas no uso das estatinas (TANDRA & VUPPALANCHI, 2009). Os objetivos do presente estudo são destacar as drogas estatinas e as principais não estatinas utilizadas na clínica médica para o tratamento das hiperlipidemias e mostrar seus mecanismos de ação.

METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica elaborada através de pesquisa na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), sendo recuperados 10 trabalhos publicados entre 2012 e 2017 (porém sendo mantidas as referências de origem, que cada autor, utilizou na construção de cada artigo selecionado). Foram considerados textos em inglês e português de acordo com a pertinência dos descritores. A proposta foi oferecer informações que proporcionem o conhecimento acerca do mecanismo de ação das drogas estatinas e principais drogas não estatinas que estão disponíveis para o tratamento das hiperlipidemias, cuja principal e desejável repercussão clínica é a redução dos excessos lipídicos no plasma sanguíneo, com consequente, minimização dos riscos de desenvolvimento doenças coronarianas.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A hiperlipidemia consiste na elevação das concentrações séricas de lipídios na corrente sanguínea. Os excessos de lipídios, obtidos a partir de dietas hipercalóricas, por exemplo, são transportados na forma de lipoproteínas que podem ser classificadas em cinco tipos de acordo com a densidade que apresentarem: quilomícrons, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL) (COFAN *et al.*, 2006). As drogas de escolha para a redução plasmática de alguns desses lipídios estão distribuídas em várias classes farmacológicas. Uma dessas classes são as estatinas, composta por drogas que exibem o mesmo mecanismo de ação. Já o grupo das drogas não estatinas é bastante diverso, sendo constituído pelos ativadores de PPAR α (receptor ativador de proliferação de peroxissomos), inibidores da absorção intestinal do colesterol, sequestradores de ácidos biliares, ácidos graxos ômega-3, niacina, inibidores da CETP (proteína transferidora de colesterol éster) e inibidores da PCSK9 (proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9). Cada classe de drogas que compõe esse grupo (drogas não estatinas) atuam biologicamente de forma diferente, nisso diferindo das estatinas.

A enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase catalisa a conversão do HMG-CoA em mevalonato, um precursor do colesterol. As estatinas compreendem uma classe de fármacos hipolipemiantes que atuam inibindo a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase impedindo a ocorrência dos primeiros passos da biossíntese do colesterol (CAMPO & CARVALHO, 2007).

Embora as estatinas sejam as drogas anti-hiperlipidêmicas mais prescritas na prática clínica, existem outras opções terapêuticas que podem ser usadas isoladamente ou em associação com as estatinas, potencializando o efeito hipolipemiante desses fármacos.

Os fibratos são drogas que ativam os PPAR- α . Quando ativados, esses receptores estimulam o aumento da beta-oxidação de ácidos graxos nas mitocôndrias e nos peroxissomos, diminuindo, portanto, a síntese hepática de triglicédeos. Estudos mostram que tais receptores são expressos em abundância em tecidos onde as taxas de oxidação de ácidos graxos são elevadas, como, fígado, gordura marrom e o coração (GOTO; LEE; TERAMINAMI, *et al.*, 2011).

A ezetimiba é outra opção terapêutica não estatina, cujo efeito hipolipêmico resulta da inibição da absorção do colesterol na borda em escova do intestino delgado resultando em



redução moderada de LDL-colesterol (16% - 24%) (CANNON; BLAZING; GIUGLIANO, *et al.*, 2015).

Já os agentes sequestradores de ácidos biliares inibem a reabsorção dos ácidos biliares por se ligarem a eles no intestino. Como consequência, os ácidos biliares passam a ser produzidos a partir do colesterol livre, o que provoca a redução desse composto na corrente sanguínea. Observa-se também o aumento da expressão de receptores de LDL-colesterol ocasionando um aumento da captação plasmática dessa lipoproteína (EINARSSSSON; ERICSSON; EWERTH, *et al.*, 1991).

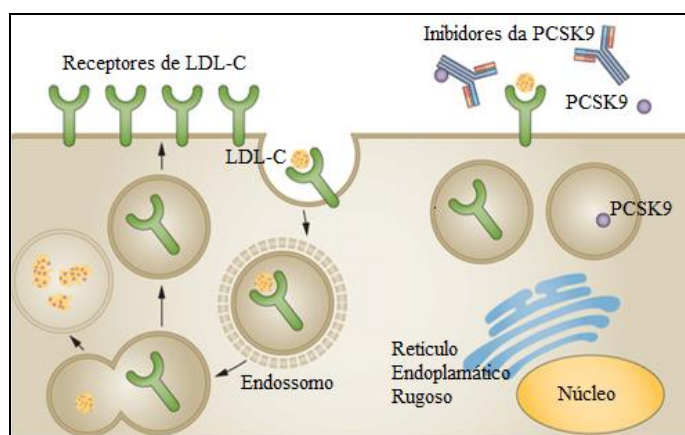
Por sua vez, a niacina age bloqueando a diacilglicerol aciltransferase (DGAT-2), enzima que catalisa a última etapa da formação dos triglicerídeos (TG) nos hepatócitos. Esse bloqueio enzimático reduz a concentração sérica de TG e diminui o fluxo de ácidos graxos livres para o tecido adiposo (KAMANNA & KASHYAP, 2008).

Os ácidos graxos ômega-3 expressam sua ação hipolipemiante diminuindo a síntese hepática de TG (MADSEN, *et al.*, 1999), inibindo a lipogênese (DAVIDSON, 2006) e estimulando a atividade da enzima lipoproteína lipase (WEINTRAUB, *et al.*, 1988), responsável pela hidrólise dos TG. Essa série de eventos promovida pelos ácidos graxos ômega-3 proporcionam uma redução da trigliceridemia. Ainda é importante destacar o efeito anti-inflamatório desses agentes hipolipemiantes, pois eles são responsáveis pela estabilização das placas ateroscleróticas, o que minimiza os riscos de infarto (VON SCHACKY *et al.*, 1999; THIES, *et al.*, 2003).

Os inibidores da CETP também se mostram úteis na redução da trigliceridemia. Eles consistem em proteínas que favorecem a transferência de ésteres de colesterol e TG entre as lipoproteínas, aumentando os TG nas moléculas de HDL. O bloqueio da CETP resulta no aumento do HDL-colesterol e na diminuição do VLDL-colesterol e LDL-colesterol (WHAYNE, 2009).

Por fim, ainda existem os inibidores da PCSK9 que são uma alternativa promissora para o tratamento da hipercolesterolemia, sobretudo para os pacientes que não toleram os efeitos adversos das estatinas (CORRAO, *et al.*, 2010). Essas proteínas atuam induzindo a degradação lisossomal dos receptores do LDL-colesterol dentro dos hepatócitos. Sendo assim, os anticorpos monoclonais desenvolvidos para inibirem a ação da PCSK9 impedem, em última instância, a degradação desses receptores, promovendo a externalização destes nos hepatócitos. Esse fato, aumenta a incorporação do LDL-colesterol circulante reduzindo, conseqüentemente, seus níveis séricos (SEIDAH; PRAT, 2012).

Figura 1. Ação dos inibidores da PCSK9



Fonte: Disponível em: <<http://www.google.com.br/search>>. Adaptada. Acesso em: 27 abr. 2017.

CONCLUSÃO

É de grande importância o conhecimento dos mecanismos de ação dos principais fármacos com função hipolipemiante, pois a partir dele é possível estimar a viabilidade de cada droga na prática clínica. Essa viabilidade envolve parâmetros importantes, como efeitos adversos e custo de produção. No Brasil, onde as doenças cardiovasculares respondem por um terço das mortes e são as principais causas de gastos com assistência médica, conhecer o mecanismo biológico pelo qual atua cada droga pode servir para se obter meios menos onerosos de sintetizar fármacos indispensáveis como os hipolipemiantes (ALBERTI *et al.*, 2006).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes federation. **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 5, p. 80-469, 2006.

CAMPO, V. L.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, 30, 425-430, 2007.

CANNON, C. P., BLAZING, M. A., GIUGLIANO, R. P. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. **N. Engl. J. Med.**



372:2387–2397, 2015.

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

CORRAO, G.; CONTI, V.; MERLINO, L.; CATAPANO, A. L.; MANCIA, G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. **Clin. Ther.** 32(2):300–310, 2010.

DAVIDSON, M. H. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. **Am. J. Cardiol.** 98:27i–33i, 2006.

EINARSSON, K.; ERICSSON, S.; EWERTH, S. Bile acid sequestrants: mechanisms of action on bile acid and cholesterol metabolism. **Eur. J. Clin. Pharmacol.** 40 (Suppl 1): S53 – S58, 1991.

GBD 2013. Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet.** 385(9963):117-71, 2015.

KAMANNA, V. S.; KASHYAP, M. L. Mechanism of action of niacin. **Am. J. Cardiol.** 101:20B-26BB, 2008.

MADSEN, L.; RUSTAN, A.C.; VAAGENES, H.; BERGE, K.; DYRØY, E.; BERGE, R. K. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid affect mitochondrial and peroxisomal fatty acid oxidation in relation to substrate preference. **Lipids.** 34:951–963, 2008.

SEIDAH, N. G.; PRAT, A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. **Nat. Rev. Drug Discov.** 11, 367–383, 2012.

VON SCHACKY, C.; ANGERER, P.; KOTHNY, W.; THEISEN, K.; MUDRA, H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. **Ann Intern Med.** 130:554–562, 1999.



TAMAKI, N.; UENO, H.; MORINAGA, Y.; SHIYA, T.; NAKAZATO, M. Ezetimibe ameliorates atherosclerotic and inflammatory markers, atherogenic lipid profiles, insulin sensitivity, and liver dysfunction in Japanese patients with hypercholesterolemia. **J. Atherosclerosis & Thrombosis**. 19, 532-538, 2012.

TANDRA, S.; VUPPALANCHI, R. Use of statins in patients with liver disease. **Current Treatment Options in Cardiovascular**. 11, 272-278, 2009.

WHAYNE, T. F. Jr. High-density lipoprotein cholesterol: Current perspective for clinicians. **Angiology**. 60, 644-649, 2009.

WEINTRAUB, M. S; ZECHNER, R.; BROWN, A.; EISENBERG, S.; BRESLOW, J. L. Dietary polyunsaturated fats of the W-6 and W-3 series reduce postprandial lipoprotein levels. Chronic and acute effects of fat saturation on postprandial lipoprotein metabolism. **J. Clin. Invest.** 82:1884-1893, 1988.