

**Impacto do contraste farmacocinético dos inibidores da HMG-CoA redutase:
comunicação breve**

**Impact of pharmacokinetic contrast of HMG-CoA reductase inhibitors: brief
communication**

**Impacto del contraste farmacocinético de los inhibidores de la HMG-CoA
reductase: comunicación breve**

Recebido: 13/09/2020 | Revisado: 01/10/2020 | Aceito: 17/10/2020 | Publicado: 23/10/2020

Maria Francinete do Nascimento Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9755-8662>

Centro universitário Unifacid/Wyden, Brasil

E-mail: netfran27@hotmail.com

Fábio José Coelho de Souza Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3300-8327>

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP - Brasil

E-mail: fabjracs@usp.br

Regina Célia da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-5999>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: regina.dasilva@hotmail.com

Camila Cristina da Silva Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1268-9354>

Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil

E-mail: camilacristinasilva@hotmail.com.br

Hyan Ribeiro da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3812-846X>

Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil

E-mail: hyanribeiro16@outlook.com

Maria Madalena Corrêa Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8459-6849>

Faculdade Pitágoras, Brasil

E-mail: madalena_98@outlook.com.br

Alice Lima Rosa Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1960-9647>

Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil

E-mail: alice_lima_@hotmail.com

Leticia Thamanda Vieira de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3530-9836>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: let08thamanda@gmail.com

Laís Cristina Ribeiro Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5095-8140>

Instituto Brasil de Pós-graduação, Brasil

E-mail: laischristina17@hotmail.com

Alexandre Cardoso dos Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2473-5629>

Faculdade Pitágoras, Brasil

E-mail: alecardo2@gmail.com

Helena Rayssa Sousa Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6402-1551>

Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil

E-mail: helenarayssa100@outlook.com

Luiz Eduardo de Araújo Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0083-4905>

Faculdade Pitágoras, Brasil

E-mail: eduardoj23@gmail.com

José Ribeiro Silveira Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2157-0259>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: silveirajr21@hotmail.com

Resumo

As estatinas são medicamentos com o mesmo mecanismo de ação que estão indicados no tratamento da hipercolesterolemia e na prevenção das doenças cardiovasculares associadas a aterosclerose, através da inibição enzimática da HMG-CoA. A fim de elucidar os questionamentos sobre tais diferenças, foram investigadas as diferenças farmacocinéticas entre os inibidores da enzima HMG-CoA redutase (estatinas), e se essas diferenças, presumivelmente, justificam a quantidade de fármacos existentes no mercado para o tratamento de hipercolesterolemia. Este estudo caracteriza-se como uma pesquisa documental, de abordagem quantitativa e analítico-discursiva, realizada através do *Micromedex solutions*®, uma plataforma científica de cunho internacional utilizada por profissionais da saúde na clínica para o manejo seguro da terapia dos pacientes. A rosuvastatina, atorvastatina e a pitavastatina são os medicamentos com diferenças mais superiores em relação aos demais que possuem atividades mais breves. O custo-benefício, a similaridade e quantidade dos inibidores da HMG CoA redutase leva a crer que talvez seja desnecessário a quantidade total dos medicamentos presentes no mercado com características bastantes semelhantes, presumivelmente, sem fins farmacológicos. É desnecessário no ponto de vista farmacocinético e farmacológico a grande quantidade de fármacos comercializados para a mesma finalidade, haja visto que nem todos possuem diferenças justificáveis para que sejam postos no mercado.

Palavras-chave: Estatinas; Farmacocinética; Inibidores HMG CoA redutase.

Abstract

Statins are drugs with the same mechanism of action that are indicated in the treatment of hypercholesterolemia and in the prevention of cardiovascular diseases associated with atherosclerosis, through enzymatic inhibition of HMG-CoA. In order to elucidate the questions about such differences, the pharmacokinetic differences between the inhibitors of the enzyme HMG-CoA reductase (statins) were investigated, and whether these differences, presumably, justify the amount of drugs on the market for the treatment of hypercholesterolemia. This study is characterized as a documentary research, with a quantitative and analytical-discursive approach, carried out through *Micromedex solutions*®, an international scientific platform used by health professionals in the clinic for the safe management of patient therapy. Results: Rosuvastatin, atorvastatin and pitavastatin are the drugs with more superior differences in relation to the others that have shorter activities. The cost-benefit, similarity and quantity of HMG CoA reductase inhibitors leads us to believe that perhaps the total quantity of drugs present on the market with very similar characteristics, presumably, for pharmacological purposes is unnecessary. It is unnecessary from the pharmacokinetic and pharmacological point of view the large amount of drugs marketed for the same purpose, given that not all have justifiable differences to be placed on the market.

Keywords: Statins; Pharmacokinetics; HMG CoA reductase inhibitors.

Resumen

Las estatinas son fármacos con el mismo mecanismo de acción que están indicados en el tratamiento de la hipercolesterolemia y en la prevención de enfermedades cardiovasculares asociadas a la aterosclerosis, mediante la inhibición enzimática de la HMG-CoA. Con el fin de dilucidar las interrogantes sobre tales diferencias, se investigaron las diferencias farmacocinéticas entre los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa (estatinas), y si estas diferencias, presumiblemente, justifican la cantidad de medicamentos en el mercado para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Este estudio se caracteriza por ser una investigación documental, con enfoque cuantitativo y analítico-discursivo, realizada a través de Micromedex Solutions®, plataforma científica internacional utilizada por los profesionales de la salud en la clínica para el manejo seguro de la terapia del paciente. Rosuvastatina, atorvastatina y pitavastatina son los fármacos con diferencias más superiores en relación a los otros que tienen actividades más cortas. El costo-beneficio, similitud y cantidad de inhibidores de la HMG CoA reductasa nos lleva a pensar que quizás la cantidad total de medicamentos presentes en el mercado con características muy similares, presumiblemente, para fines farmacológicos sea innecesaria. Es innecesario desde el punto de vista farmacocinético y farmacológico la gran cantidad de medicamentos comercializados con el mismo fin, dado que no todos tienen diferencias justificables para ser comercializados.

Palabras clave: Estatinas; Farmacocinética; Inhibidores de la HMG CoA reductasa.

Introdução

A farmacocinética estuda os fenômenos cinéticos causados pelo organismo aos fármacos e sua influência, gerando modificações através da permeabilidade nas membranas fisiológicas, circulação sanguínea, metabolização e eliminação. Desse modo, um fármaco depende de fatores relacionados com o paciente, bem como de suas propriedades químicas (HUESTIS, 2007). Alguns fatores relacionados ao paciente, como a função renal, constituição genética, sexo e idade, podem ser utilizados para prever os parâmetros farmacocinéticos em populações. De fato, alterações fisiológicas que ocorrem com o envelhecimento afetam diversos aspectos da farmacocinética (“Princípios da terapia farmacológica”, [S.d.]).

O colesterol é um álcool policíclico de cadeia longa, considerado um esteroide, encontra-se em membranas celulares e transportado pela circulação sistêmica dos animais. Além disso, o colesterol é eliminado por meio dos ácidos biliares na forma de sais para o intestino (LUO; YANG; SONG, 2020). Colesterol livre pode ser também liberado com a bile e grande parte deste colesterol é reabsorvido no intestino, voltando à circulação e, conseqüentemente, o fígado. Os ésteres de colesterol são mais hidrofóbicos

do que o colesterol livre e são transportados no sangue por meio das lipoproteínas, sobretudo pela LDL e menor quantidade pela HDL e a VLDL (CORTES *et al.*, 2014).

A regulação da síntese é feita nos seus passos iniciais, por vários mecanismos operados sobre a HMG-CoA redutase, que controlam a sua quantidade e atividade. A atividade da enzima é modulada por um mecanismo de inibição retroativa pelo mevalonato (produto imediato), e pelo colesterol (produto final), e também pela sua fosforilação, feita pela HMG-CoA redutase cinase. Este último processo é desencadeado pela ação do glucagon e glicocorticoides (NESS, 2015).

As estatinas são medicamentos com o mesmo mecanismo de ação que estão indicados no tratamento da hipercolesterolemia e na prevenção das doenças cardiovasculares associadas a aterosclerose, através da inibição enzimática da HMG-CoA. A capacidade de redução do colesterol total e das c-LDL difere entre as várias estatinas e depende da dose administrada. Múltiplos estudos permitiram estabelecer a equivalência de redução das c-LDL das estatinas (SINGH *et al.*, 2009).

A fim de elucidar os questionamentos sobre tais diferenças, foram investigadas as diferenças farmacocinéticas entre os inibidores da enzima HMG-CoA redutase (estatinas), e se essas diferenças, presumivelmente, justificam a quantidade de fármacos existentes no mercado para o tratamento de hipercolesterolemia.

Metodologia

Este estudo caracteriza-se como uma pesquisa documental, de abordagem quantitativa e analítico-discursiva. A pesquisa foi fundamentada na utilização de dados oriundos da plataforma Micromedex solutions®, que é uma base de dados que fornece informações sobre medicamentos, a fim de obter informações cruzadas sobre todos os medicamentos da classe de inibidores da HMG CoA redutase. Após a obtenção das respostas resultantes das diferenças farmacocinéticas, se torna possível discutir a relevância dessas diferenças para o desenvolvimento deles. O Micromedex solutions® se trata de uma plataforma científica de cunho internacional utilizada por profissionais da saúde na clínica para o manejo seguro da terapia dos pacientes. Os “fármacos” utilizados neste estudo, são todos os medicamentos existentes no mercado. Foram utilizados como critério de inclusão os medicamentos utilizados para inibir a HMG CoA

redutase, os medicamentos que possuía todos os parâmetros farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo e excreção), os medicamentos que tinha ação como pró fármaco ou protótipo, todos os medicamentos com comercialização vigente. Foram utilizados como critérios de exclusão os medicamentos com informações farmacocinéticas incompletas, medicamentos que agia fora do mecanismo da inibição da bomba de prótons e medicamentos ainda em fase clínica ou fora do mercado.

Resultados

A tabela 01 exhibe diferenças sobre os inibidores da HMG CoA redutase, para atestar se realmente existe diferenças relevantes e significantes, com base farmacocinética, a fim de observar se a criação de tantos fármacos para os mesmos distúrbios realmente se justifica. Em relação a absorção, a rosuvastatina possui os maiores valores absorptivos, com 51% de biodisponibilidade (BD) e com tempo de concentração sanguínea (T_{max}) de 3-5h, seguido da pitavastatina com 51% de BD, fluvastatina com 24%, pravastatina com 17%, atorvastatina com 14%, sinvastatina com 5% e lovastatina entre 1-5% de BD. A atorvastatina apresenta os melhores valores de distribuição com 381L de volume de distribuição (VD), seguido da pitavastatina com 148L (VD), rosuvastatina com 134L (VD), pravastatina com fração de ligação as proteínas plasmáticas (LPP) de 50%, sinvastatina com 95% de LPP e a fluvastatina com 98% de LPP. A atorvastatina também se destaca como o menor potencial de interações com as enzimas metabólicas, juntamente a sinvastatina, com uma possível interação. Em seguida, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, além da lovastatina e pravastatina, com grande potencial de interação. A via de eliminação mais proeminente é via renal. Em relação ao tempo de meia vida ($T^{1/2}$), a pravastatina possui o maior tempo com 77h, seguido da rosuvastatina com 19h, atorvastatina com 14h, pitavastatina entre 11-12h, e com $T^{1/2}$ semelhantes estão a fluvastatina, lovastatina e sinvastatina.

Tabela 01. Diferenças farmacocinéticas dos inibidores da HMG CoA redutase

	Absorção	Distribuição	Metabolismo	Excreção	T/1
Atorvastatina	BD: 14% ↓ por alimentos Tmax: 1-2h	VD: 381 L LPP: 98%	CYP3A4	Renal: 2%	14h
Rosuvastatina	BD: 20% Não altera a AUC Tmax: 3-5h	VD: 134L LPP: 88%	CYP2C9; OATP1B1; BCRP	Renal: 10-28% Fecal: 90% CTC: 500 ml/h	19h
Sinvastatina	BD: 5% Tmax: 1.73-4h	LPP: 95%	CYP3A4	Renal: 13% Fecal: 60%	2.8-3h
Pitavastatina	BD: 51% ↓ Cmax em 40% Tmax: 1h	VD: 148L LPP: 99%	UGT1A3; UGT2B7	Renal: 15% Fecal: 79%	11-12h
Lovastatina	BD: 1-5% PC: 2h	LPP: 95%	Hepático (1° passagem)	Renal: 10% Fecal: 83%	4.5h
Fluvastatina	BD: 24% Alimentos ↓ a TA, Cmax e a Tmax	VD: 0.4 L/kg LPP: 98%	CYP450 e 2C9; 3A4; 2C8.	Renal: 5% Fecal: 90%	2-2.5h
Pravastatina	BD: 17% PC: 1-1.5h	LPP: 50%	Hepático (1° passagem)	Renal: 20% Fecal: 70%	77h

Legenda: **BD:** Biodisponibilidade; **Tmax:** Concentração máxima sanguínea; **AUC:** Área sobre a curva; **VD:** Volume de distribuição; **LPP:** Ligação as proteínas plasmáticas; **CTC:** Clearance total do corpo; **T1/2:** Tempo de meia vida.

Discussão

A absorção é a primeira fase no processo farmacocinético em que a droga percorre o organismo, onde inicialmente a droga precisa conter uma parte hidrossolúvel para ser bem dissolvida nos líquidos intersticiais, além de uma taxa de lipossolubilidade significativa para conseguir assim uma permeabilidade agradável sobre as membranas, a fim de promover uma biodisponibilidade alta, ou seja, sua concentração plasmática. Assim, é possível observar variações de biodisponibilidade (BD) entre os medicamentos (WANG *et al.*, 2012).

Assim como é visto neste estudo, a rosuvastatina dispõe das maiores concentrações plasmáticas disponíveis no organismo, além da pitavastatina com grande BD (CORTESE *et al.*, 2016). Isso se deve, presumivelmente, por essas diferenças físico-químicas que garantem a si, uma melhor BD, sem que seja perdido muito do seu produto ativo nas membranas. Além de um padrão relativo entre de lipossolubilidade e hidrossolubilidade da droga. Por este motivo, alguns exercem um potencial mais leve em proporcionar interações com alimentos, explicando assim a sua grande concentração

plasmática. A absorção geral de todos os medicamentos não foge muito das semelhanças entre si, apenas com distinções pontuais, desse modo, por muitas vezes, gerando diferenças significantes, contudo nem sempre (HORODINSCHI *et al.*, 2019).

O processo seguinte no qual os medicamentos enfrentam no percurso farmacológico, é a distribuição do fármaco através dos tecidos com a porção resultante da sua passagem pelas membranas de natureza lipofílica, compreendendo um volume de distribuição na circulação sistêmica definida pela distribuição corporal, onde é evidenciado o potencial de distribuição que os fármacos dispõem, podendo ser um processo contínuo do potencial absorptivo, uma vez que a distribuição é estritamente ligada a absorção (SCHMIDT; GONZALEZ; DERENDORF, 2010). Desse modo, alguns fármacos apresentam um efeito inferior, possivelmente, pelo baixo volume de distribuição que tem disponível para exercer seu efeito. Ademais, ainda pode acontecer de ter seu o efeito farmacológico afetado pela porção que os medicamentos se complexam as proteínas plasmáticas responsáveis pelo seu transporte. No entanto, embora os fármacos tenham uma ligação às proteínas plasmáticas (LPP) sutilmente inferior aos demais, a diferença de ligação entre todos são insignificantes (GABRIELSSON; GREEN; VAN DER GRAAF, 2010). Contudo, neste processo de distribuição dos inibidores HMG CoA redutase, não há diferenças que tornem significativas entre si. O metabolismo é processo posterior no qual o medicamento percorre e passa pela biotransformação hepática, dependendo do seu grau de lipofilicidade. Assim, os fármacos se destacam quando há menores influências das enzimas metabólicas e com melhor equilíbrio entre ser um substrato e promover inibição enzimática, diminuição do efeito e aumento do seu efeito, respectivamente (REIJNGOUD, 2018). Os fármacos também sofrem grande influência das enzimas hepáticas, entretanto, o que mais afeta é o seu efeito e o tempo de meia vida da droga ($T_{1/2}$) no organismo, haja visto que o consumo hepático exercido nas drogas farmacológicas é levado para eliminação subsequente (JIANG *et al.*, 2015).

O processo de eliminação é o último evento farmacocinético e, por este motivo, está estritamente ligada ao $T_{1/2}$, tempo no qual a concentração farmacológica leva para cair pela metade e, assim, necessita de uma nova posologia. Esse tempo de meia vida maior e um clearance total do corpo (CTC) menor, pode propiciar um tempo mais prolongado sem precisar fazer uso do medicamento e/ou dispor de uma dosagem menor,

podendo levar a uma maior adesão terapêutica(MINGMING *et al.*, 2017). Neste estudo, é possível perceber a linearidade em que os processos farmacocinéticos modulam a atividade dos medicamentos, criando um link entre todos, pois se trata de processos co-dependentes para que o medicamento possa chegar no seu local de ação e promover seu efeito biológico, desde à absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME)(ATKINSON *et al.*, 2015).

Outro fator de grande importância no uso destes fármacos, é o custo financeiro que os fármacos possuem, desse modo, deve-se analisar o custo-benefício entre eles, embora muitos destes fármacos tenham diferenças nestes processos que fazem com que seu efeito venha a ter, eventualmente, mais potencial farmacológico, precisa relativizar se esse fator supera o seu custo e a sua necessidade(STAGE; BERGMANN; KROETZ, 2018). Contudo, são necessárias outras alternativas para suprir a necessidade em caso de não resistência terapêutica na utilização da primeira linha de tratamento, para então tentar cessar os distúrbios hipercolesterolêmicos. Portanto, o custo-benefício, a similaridade, a necessidade e a quantidade de inibidores da HMG CoA redutase levam a crer que talvez seja desnecessário a quantidade total dessa classe terapêutica presentes no mercado com características bastantes semelhantes, presumivelmente, sem fins farmacológicos(EREJUWA *et al.*, 2018).

Considerações Finais

Como visto, fica claro uma similaridade entre os inibidores da HMG CoA redutase, contudo com pequenas diferenças farmacocinéticas. Em determinados momentos evidenciam algumas melhorias e em outras declínio na ação. Contudo, é desnecessário no ponto de vista farmacocinético e farmacológico a alta produção de medicamentos comercializados para a mesma finalidade, haja visto que nem todos exibem diferenças suficientes que a justifiquem. Nesse contexto, é possível observar também diferenças importantes entre alguns medicamentos, que de fato melhora proporcionam uma absorção melhor, volume de distribuição mais abundante, menor biotransformação e, conseqüentemente, um tempo de meia vida maior no corpo.

Em relação ao potencial terapêutico dos medicamentos, isso não acontece com todos. A sinvastatina embora seja um medicamento muito usual e eficiente, ainda assim

possui atividade mais sutil, com eficácia em tratamento mais iniciais. Vale ressaltar que o custo-benefício exerce função essencial na conciliação sobre a escolha do medicamento melhor para ser utilizado na ocasião. Assim, através da farmacocinética, vale a reflexão para demais classes terapêuticas sobre os muitos medicamentos que suprem a mesma necessidade dos pacientes acometidos com doenças hipercolesterolêmicas.

Referências

ATKINSON, Hartley C. *et al.* Pharmacokinetics and Bioavailability of a Fixed-Dose Combination of Ibuprofen and Paracetamol after Intravenous and Oral Administration. *Clinical Drug Investigation*, v. 35, n. 10, p. 625–632, out. 2015.

CORTES, Victor A. *et al.* *Physiological and pathological implications of cholesterol.* *Frontiers in Bioscience - Landmark*. [S.l.]: Frontiers in Bioscience. , jan. 2014.

CORTESE, Francesca *et al.* *Rosuvastatin: Beyond the cholesterol-lowering effect.* *Pharmacological Research*. [S.l.]: Academic Press. , maio 2016.

EREJUWA, O. O. *et al.* Effects of honey on postprandial hyperlipidemia and oxidative stress in wistar rats: Role of HMG-CoA reductase inhibition and antioxidant effect. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, v. 33, n. 2, p. 129–138, 2018.

GABRIELSSON, Johan; GREEN, A. Richard; VAN DER GRAAF, Piet H. Optimising in vivo pharmacology studies-Practical PKPD considerations. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, v. 61, n. 2, p. 146–156, mar. 2010.

HORODINSCHI, Ruxandra Nicoleta *et al.* *Treatment with statins in elderly patients.* *Medicina (Lithuania)*. [S.l.]: MDPI AG. , nov. 2019.

HUESTIS, Marilyn A. *Human cannabinoid pharmacokinetics.* *Chemistry and Biodiversity*. [S.l.]: NIH Public Access. , 2007.

JIANG, Minyan *et al.* Detection of inborn errors of metabolism using GC-MS: Over 3 years of experience in southern China. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, v. 28, n. 3–4, p. 375–380, mar. 2015.

LUO, Jie; YANG, Hongyuan; SONG, Bao Liang. *Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. Nature Reviews Molecular Cell Biology*. [S.l.]: Nature Research. , abr. 2020.

MINGMING, Yu *et al.* Pharmacokinetics, Tissue Distribution and Excretion Study of Fluoresceinlabeled PS916 in Rats. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, v. 18, n. 5, abr. 2017.

NESS, Gene C. *Physiological feedback regulation of cholesterol biosynthesis: Role of translational control of hepatic HMG-CoA reductase and possible involvement of oxysterols. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. [S.l.]: Elsevier. , 2015.

REIJNGOUD, D. J. *Flux analysis of inborn errors of metabolism. Journal of Inherited Metabolic Disease*. [S.l.]: Springer Netherlands. , maio 2018.

SCHMIDT, Stephan; GONZALEZ, Daniel; DERENDORF, Hartmut. *Significance of protein binding in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Journal of Pharmaceutical Sciences*. [S.l.]: John Wiley and Sons Inc. , 2010.

SINGH, Narender *et al.* Inhibitors of HMG-CoA Reductase: Current and Future Prospects. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 9, n. 11, p. 1272–1283, nov. 2009.

STAGE, Tore B.; BERGMANN, Troels K.; KROETZ, Deanna L. *Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel Monotherapy: An Updated Literature Review. Clinical Pharmacokinetics*. [S.l.]: Springer International Publishing. , jan. 2018.

WANG, Jing *et al.* Absorption, Pharmacokinetics and Disposition Properties of Solid Lipid Nanoparticles (SLNs). *Current Drug Metabolism*, v. 13, n. 4, p. 447–456, abr. 2012.