



CURSO DE BIOMEDICINA

JULIA MATOS DE MORAES

**EFEITOS DOS INIBIDORES DE 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL
COENZIMA A (HMG-CoA REDUTASE) NOS NÍVEIS DE
TRANSAMINASES HEPÁTICAS**

SINOP/MT

2025

CURSO DE BIOMEDICINA

JULIA MATOS DE MORAES

**EFEITOS DOS INIBIDORES DE DE 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL
COENZIMA A (HMG-CoA REDUTASE) NOS NÍVEIS DE
TRANSAMINASES HEPÁTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Banca Avaliadora do Departamento de
Biomedicina, do Centro Universitário Fasipe -
UNIFASIPE, como requisito para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador(a): Prof. Me. Rafael Morales

Sinop/MT

2025

JULIA MATOS DE MORAES

**EFEITOS DOS INIBIDORES DE DE 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL
COENZIMA A (HMG-CoA REDUTASE) NOS NÍVEIS DE
TRANSAMINASES HEPÁTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina–
do Centro Universitário Fasipe - UNIFASIPE como requisito para a obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: ____/____/____

Professor(a) Orientador(a): Rafael Moraes
Departamento de Farmácia – UNIFASIPE

Professor(a) Avaliador(a)
UNIFASIPE

Professor(a) Avaliador(a)
UNIFASIPE

Professor(a): Silmara A. Bonani de Oliveira
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE
Coordenador(a) do curso de Biomedicina

SINOP- MT

2025

DEDICATÓRIA

Aos que se dedicam à ciência e à saúde, em especial aos profissionais que buscam entender e melhorar o tratamento de doenças, inspirando novas descobertas e avanços. Vocês são uma inesgotável fonte de inspiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e à minha família pelo apoio incondicional. Especialmente à minha mãe, Leomara, por ser minha inspiração, e ao meu pai, Marçonir, por seu apoio e sabedoria.

Ao meu querido professor e orientador, Rafael Morales, responsável pelos meus aprendizados em Farmacologia, os quais levarei sempre comigo. Obrigada por me orientar neste trabalho com tanta dedicação e prontidão.

Aos amigos, pelo suporte nos momentos difíceis, e aos professores que iluminaram minha jornada acadêmica,

Agradeço, com todo carinho, à minha psicóloga Camila, por ter sido fundamental em minha jornada, oferecendo apoio, escuta e acolhimento em cada etapa desse processo.

À Juliana, minha profunda gratidão pela presença, incentivo e ajuda incansável. Sua colaboração foi essencial para que este trabalho se concretizasse.

A todos vocês, meu profundo agradecimento por fazerem parte desta conquista.

MORAES, Julia Matos de. Efeitos dos inibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA redutase) nos níveis de transaminases hepáticas. 2025. Trabalho de Conclusão de Curso – Centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE.

RESUMO

Estatinas, fármacos que inibem a enzima HMG-CoA redutase, são amplamente prescritas na prevenção e tratamento de dislipidemias e doenças cardiovasculares, graças à sua capacidade de reduzir significativamente os níveis de LDL-colesterol. No entanto, seu uso pode provocar elevações nos níveis de transaminases hepáticas, ALT e AST, enzimas sensíveis à integridade dos hepatócitos e amplamente utilizadas como marcadores de função hepática. A maior parte das alterações enzimáticas associadas ao uso de estatinas é discreta, assintomática e reversível, sem repercussões clínicas significativas. Rosuvastatina e pravastatina, por apresentarem menor metabolismo hepático e menor interação com o citocromo P450, demonstram perfil de segurança mais favorável em relação à função hepática, especialmente em pacientes com comorbidades ou em uso de múltiplos medicamentos. Em contrapartida, estatinas lipofílicas, como sinvastatina e atorvastatina, apresentam maior potencial de elevação das transaminases, principalmente em doses elevadas ou quando associadas a medicamentos que interferem em seu metabolismo. Fatores genéticos influenciam diretamente o metabolismo, transporte e excreção das estatinas, alterando sua eficácia terapêutica e o risco de efeitos adversos. A compreensão desses mecanismos farmacogenéticos tem se mostrado útil na personalização do tratamento. Em pacientes com doenças hepáticas crônicas controladas, como esteatose hepática não alcoólica e hepatites virais estáveis, as estatinas têm demonstrado segurança, inclusive com potenciais efeitos benéficos sobre o fígado. O monitoramento regular dos níveis de ALT e AST é recomendado principalmente em contextos de risco elevado, permitindo intervenções precoces e garantindo o equilíbrio entre os benefícios cardiovasculares e a segurança hepática. A escolha adequada da estatina, o conhecimento de suas vias metabólicas, a avaliação do perfil genético do paciente e o acompanhamento laboratorial contínuo são estratégias fundamentais para garantir um tratamento seguro e eficaz. A coleta de dados ocorreu no segundo semestre de 2024 e no primeiro semestre de 2025, nos bancos de dados *Scientific Eletronic Library Online* (ScieELO), *National Library of Medicine* (Pubmed), Biblioteca Virtual da Saúde, Bireme com recorte temporal de 2001 à 2025.

Palavras-chave: Estatinas, transaminases hepáticas, hepatotoxicidade, HMG-CoA redutase, função hepática.

MORAES, Julia Matos de. Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA reductase) inhibitors on hepatic transaminase levels.2025. Undergraduate Thesis – Fasipe University Center - UNIFASIPE.

ABSTRACT

Statins, inhibitors of the enzyme HMG-CoA reductase, are widely prescribed for the prevention and treatment of dyslipidemia and cardiovascular diseases due to their ability to significantly lower LDL-cholesterol levels. However, their use may lead to elevated levels of hepatic transaminases, ALT and AST, enzymes that serve as sensitive markers of hepatocellular integrity and liver function. Most enzyme elevations associated with statin use are mild, asymptomatic, and reversible, without clinical relevance. Statins such as rosuvastatin and pravastatin, which undergo minimal hepatic metabolism and have limited interaction with the cytochrome P450 system, present a safer hepatic profile, especially in patients with comorbidities or those on polypharmacy. In contrast, lipophilic statins like simvastatin and atorvastatin carry a higher potential for increased transaminase levels, particularly at higher doses or when combined with CYP3A4 inhibitors. Genetic polymorphisms significantly influence statin metabolism, transport, and clearance, affecting both therapeutic efficacy and the risk of adverse effects. Understanding these pharmacogenetic factors supports the personalization of statin therapy. In patients with stable chronic liver disease, such as nonalcoholic fatty liver disease and controlled viral hepatitis, statins have demonstrated a favorable safety profile and may even offer hepatoprotective effects. Regular monitoring of ALT and AST is recommended in high-risk scenarios to allow early intervention and to balance cardiovascular benefits with hepatic safety. The appropriate selection of statin type, knowledge of metabolic pathways, assessment of genetic factors, and continuous laboratory monitoring are key strategies to ensure both safe and effective treatment. Data collection took place in the second half of 2024 and in the first half of 2025, in the Scientific Electronic Library Online (ScieELO), National Library of Medicine (Pubmed), Virtual Health Library, Bireme databases with a time frame from 2001 to 2025.

Keywords: Statins, hepatic transaminases, hepatotoxicity, HMG-CoA reductase, liver function.

LISTA DE SIGLAS

AST/ TGO- Aspartato aminotransferase

ALT/ TGP- Alanina aminotransferase

DATASUS- Departamento de Informática do Sistema Única de Saúde

SIH/SUS- Sistemas de informações hospitalares

LDL- Lipoproteína de baixa densidade

IDL- Lipoproteína de densidade intermediária

VLDL- Lipoproteína de densidade muito baixa

FA- Fosfatase Alcalina

GGT- Gama-glutamil transferase

TP- Tempo de protrombina

IPP- Isopentenil pirofosfato

DHGNA- Doença gordurosa não alcoólica

CK- Creatina quinase

GLDH- Glutamato desidrogenase

LISTA DE TABELAS

TABELA 01- Comparativo farmacocinético entre diferentes estatinas e seu risco de interações medicamentosas	38
--	----

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01- Estrutura das estatinas	22
FIGURA 02- Hepatopatia relacionada ao uso de Estatinas	32

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Problematização	14
1.2 Justificativa	15
1.3 Objetivos.....	16
1.3.1 Geral	16
1.3.2 Específicos	16
1.4 Procedimento metodológico	16
2. REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Aspectos fisiológicos e bioquímicos da função do fígado.....	18
2.1.1 Biomarcadores hepáticos.....	19
2.2 Estatinas e Função Hepática	21
2.2.1 Histórico e mecanismos de ação das Estatinas	21
2.2.2 Metabolismo hepático das Estatinas	23
2.2.3 Via do Mevalonato: Etapas da Síntese Endógena do Colesterol.....	24
2.2.4 Polimorfismos genéticos e resposta às Estatinas	25
2.3 Transaminases hepáticas	26
2.3.1 Função e importância das transaminases na avaliação de função hepática	27
2.3.2 Interpretação dos níveis de transaminases	27
2.4 Efeitos das Estatinas nos Níveis de Transaminases.....	29
2.4.1 Estatinas e níveis de transaminases: resumos dos estudos clínicos	29
2.4.2 Tipos de Estatinas em relação ao impacto nas transaminases.	30
2.5 Mecanismos e evidências do impacto das Estatinas nas transaminases	32
2.6 Segurança hepática das Estatinas	33
2.7 Interações Medicamentosas Relevantes e o Risco de Hepatotoxicidade Associado às Estatinas: Ênfase em Atorvastatina e Sinvastatina.	33
2.8 Aspectos Comparativos da Farmacocinética das Principais Estatinas.....	35
2.9 Biodisponibilidade das Estatinas e sua Influência nos Parâmetros Hepáticos	36
2.10 Vias Metabólicas das Estatinas e sua Relevância Clínica nas Interações e na	

Hepatotoxicidade	38
2.11 Marcadores não hepáticos alterados por Estatinas	39
2.11.1 Creatina Quinase	39
2.11.2 AST / ALT RATIO.....	39
2.11.3 Glutamato Desidrogenase	40
2.11.4 miRNA-122	41
2.12 Reversibilidade e monitoramento laboratorial da elevação das transaminases.....	41
2.13 Diretrizes internacionais para o monitoramento de usuários de estatinas.	42
3.0 Considerações finais.....	43
REFERÊNCIAS	44

1. INTRODUÇÃO

O fígado, o maior órgão do corpo humano, desempenha múltiplas funções essenciais à manutenção da homeostase. Localizado na parte superior direita do abdômen, é composto por uma complexa rede de células e vasos sanguíneos, recebendo aproximadamente vinte por cento do débito cardíaco. Entre as suas funções principais, destacam-se o armazenamento de ferro e vitaminas, a síntese de proteínas, a degradação de hormônios e a secreção da bile, que é fundamental para a digestão e absorção de gorduras. Além disso, o fígado é responsável pelo metabolismo de nutrientes e pela inativação e excreção de drogas e toxinas, desempenhando um papel crucial na desintoxicação do organismo (DE JESUS; DE SOUSA; BARCELOS, 2014).

O papel do fígado na metabolização e eliminação de toxinas, incluindo medicamentos, faz dele um órgão central no processamento de inúmeros fármacos, tornando-o suscetível a danos potenciais causados por substâncias exógenas. O uso inadequado ou prolongado de certos medicamentos, como estatinas, antibióticos, analgésicos, pode desencadear processos inflamatórios e degenerativos no fígado, conhecido como hepatotoxicidade, comprometendo sua função e, em casos extremos, causando danos irreversíveis ao órgão. Essas doenças incluem desde lesões leves e temporárias até condições graves, como hepatite medicamentosa, cirrose hepática e insuficiência hepática aguda (LÓPEZ; IBOR, 2016).

A cirrose hepática tem uma prevalência média de 0,45% entre os adultos, resultando em aproximadamente 55 mil internações e 8 mil óbitos por ano. Essa condição é frequentemente progressiva e grave, levando a uma redução significativa na qualidade de vida. Além disso, a cirrose pode ser causada por uma variedade de fatores, incluindo hepatite viral, abuso de álcool, doenças metabólicas, hepatotoxicidade medicamentosas que pode levar a complicações sérias como câncer de fígado e insuficiência hepática (GANEE-CARRIÉ, 2017; GE, RUNYON, 2016; OLAVE et al., 2020).

Entre as diversas causas de lesão no fígado, os inibidores de HMG- CoA redutase, conhecidos como estatinas, destacam-se como um dos principais agentes responsáveis por hepatotoxicidade medicamentosa, manifestada por alterações nos níveis de transaminases hepáticas. As estatinas diminuem o nível de colesterol, reduzem os riscos de doenças cardiovasculares e diminuem o risco de eventos cardíacos em pacientes com condições diabéticas e doenças cardíacas (DE SOUSA; DE ANDRADE; DE SOUZA, 2020).

As transaminases hepáticas são enzimas presentes principalmente no fígado e são essenciais para o metabolismo dos aminoácidos, sendo as principais: aspartato aminotransferase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT). São usadas para avaliar a função hepática e identificar possíveis danos ao fígado. O uso de estatinas pode ter como consequência uma alteração nos níveis de transaminases ao afetar a funcionalidade do fígado. Esse medicamento age bloqueando a enzima HMG-CoA redutase, uma enzima crucial para a produção de colesterol no fígado. Esse bloqueio pode perturbar os processos metabólicos das células hepáticas, causando um estresse ou dano aos hepatócitos. Como resposta, as transaminases TGO (AST) e TGP (ALT) podem elevar seus níveis no sangue, indicando possível lesão ou inflamação do fígado (LINS et al., 2022).

1.1 Problemática

Dislipidemia é a alteração dos níveis de lipídios no sangue, podendo ser primária (genética) ou secundária (devido a outras condições), que contribui para doenças cardiovasculares ao promover placas ateroscleróticas e trombos que obstruem as artérias. Entre outubro e dezembro de 2020, conforme o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), foram analisadas as internações e mortalidade de doenças cardíacas isquêmicas no Brasil entre 2011 e 2020, totalizando em 193.246 internações por doenças dislipidêmicas durante o período estudado, com 59,17% ocorrendo entre 2016 e 2020 e 7.493 óbitos, com 36,46% ocorrendo entre 2018 e 2020 (IZAR, 2021; VALENÇA et al., 2021).

Quanto ao perfil de prescrição de estatinas e os níveis lipêmicos em ambulatorios terciário público, em 2016 foram prescritas estatinas para 9.594 pacientes na instituição. Entre as 32 especialidades médicas responsáveis por essas prescrições, a cardiologia liderou com 43,5% das prescrições, seguida pela cirurgia vascular com 9,2% e pela nefrologia com 8,6% (SCHIMIDT et al., 2021).

As estatinas, embora sejam eficazes na redução do colesterol, podem levar a alterações nos níveis das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (TGO) e alanina aminotransferase (TGP). Essas enzimas são cruciais para avaliar a saúde do fígado, e sua elevação pode indicar lesão ou inflamação hepática. Pesquisas indicam que entre 1% e 3% dos pacientes em uso de estatinas apresentam aumentos moderados nesses níveis enzimáticos. Embora, em muitos casos, essas alterações sejam reversíveis e sem sintomas, elevações significativas, acima de três vezes o limite superior, podem sugerir hepatotoxicidade (IZAR et al., 2021).

Assim, diante dessa problemática, questiona-se: Qual é o impacto do uso prolongado e de diferentes dosagens desses medicamentos na indução de hepatotoxicidade, e de que forma a elevação das transaminases hepáticas deve ser monitorada para que haja o equilíbrio dos benefícios do fármaco, como controle do colesterol e cardiovasculares, com os riscos potenciais para o fígado?

1.2 Justificativa

Os inibidores da HMG-CoA redutase, conhecidos como estatinas, são amplamente empregados para reduzir o colesterol e prevenir doenças cardiovasculares. Esses medicamentos são eficazes na diminuição de eventos graves, como infartos e acidentes vasculares cerebrais, e oferecem benefícios clínicos significativos. Contudo, o uso prolongado das estatinas pode causar efeitos colaterais, como o aumento dos níveis de transaminases hepáticas, que são indicadores importantes da função do fígado (WARD; WATTS; ECKEL, 2019).

O aumento dos níveis de transaminases hepáticas pode sinalizar hepatotoxicidade, indicando uma possível disfunção do fígado que requer monitoramento rigoroso durante o uso de estatinas. Estudos realizados no Brasil indicam que elevações significativas nas transaminases hepáticas ocorrem em 1% a 3% dos pacientes em uso de estatinas, destacando a importância do acompanhamento contínuo. Detectar essas alterações precocemente possibilita ajustes no tratamento, minimizando riscos e garantindo a segurança do paciente e esse monitoramento é essencial para prevenir complicações graves e assegurar a saúde hepática a longo prazo (RUSCICA et al., 2022; XAVIER et al., 2017).

O biomédico é fundamental no diagnóstico de doenças, contribuindo para a prática clínica ao identificar alterações no organismo através de análises laboratoriais precisas. Seu trabalho fornece dados essenciais para diagnósticos e tratamentos mais seguros e direcionados, fortalecendo a qualidade do atendimento em saúde e promovendo uma abordagem cuidadosa e eficaz para o paciente. Dessa forma, sua atuação se torna um alicerce para a qualidade do

atendimento em saúde, garantindo diagnósticos precisos e abordagens terapêuticas mais eficazes.

Assim, a relevância do estudo será destacar que o biomédico é o profissional capacitado para analisar a relação entre o uso de estatinas e a função hepática, com o intuito de elaborar diretrizes de monitoramento mais precisas. Um estudo aprofundado desses efeitos permitirá aprimorar as práticas clínicas e as estratégias de manejo, equilibrando os benefícios e os riscos potenciais dos medicamentos e resultando em uma abordagem mais segura e eficiente no tratamento das doenças.

1.3 Objetivos

1.3.1 Geral

Descrever os efeitos dos inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) nos níveis de transaminases hepáticas em pacientes em tratamento, investigando a relação entre o uso desses fármacos e a possível ocorrência de lesão hepática.

1.3.2 Específicos

- Descrever a fisiopatologia da hipercolesterolemia familiar
- Abordar a correlação da hipercolesterolemia com a utilização de anti-hipercolesterolêmicos
- Descrever o mecanismo de ação das Estatinas
- Avaliar o impacto dos inibidores de HMG- CoA redutase nos níveis de transaminases hepáticas.
- Identificar possíveis mecanismos de ação das estatinas sobre o metabolismo hepático.
- Compreender a prevalência de efeitos adversos hepáticos associados ao uso de estatinas.

1.4 Procedimento metodológico

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura, exploratória, com abordagem qualitativa. A revisão de literatura emprega livros e artigos para reunir informações sobre um tema específico. Pesquisas exploratórias visam entender conceitos iniciais e definir questões para futuras investigações, sendo úteis para explorar temas poucos estudados. A abordagem qualitativa diferencia leis experimentais, que podem ser testadas diretamente através de

observações, de teorias, que são mais abstratas e avaliadas com base em suas previsões e implicações (LAKATOS, MARCONI, 2011; GIL, 2010). A coleta de dados ocorreu no segundo semestre de 2024 e no primeiro semestre de 2025, nos bancos de dados *Scientific Eletronic Library Online* (ScieELO), *National Library of Medicine* (Pubmed), Biblioteca Virtual da Saúde, Bireme com recorte temporal de 2001 à 2025.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos fisiológicos e bioquímicos da função do fígado

O fígado localiza-se abaixo do diafragma, à direita do plano mediano, e apresenta-se firmemente fixado ao abdômen por meio de diversos ligamentos derivados do peritônio. Dentre eles, destacam-se o ligamento falciforme, que conecta o fígado à parede anterior do abdômen, e o ligamento redondo, que se origina da veia umbilical obliterada (SANTOS; LIMA., 2016).

Na porção superior do órgão, os ligamentos coronários anterior e posterior, tanto à direita quanto à esquerda, unem-se formando os ligamentos triangulares direito e esquerdo. Estruturalmente, o fígado é revestido quase integralmente pelo peritônio visceral, exceto na chamada área nua, localizada entre os ligamentos coronários. Anatomicamente, está dividido em quatro lobos: direito, esquerdo, quadrado e caudado, os quais contribuem para a organização funcional e segmentar do órgão (SOARES FILHO; CARVALHO; GUZMÁN-SILVA., 2012).

Do ponto de vista histológico, o tecido hepático é composto por placas de hepatócitos organizadas ao redor das capilares sinusoides, entre os quais se encontra o espaço de Disse. Esses capilares possuem fenestrações que permitem uma interação eficiente entre o sangue e os hepatócitos, cujas microvilosidades ampliam a superfície de absorção e otimizam o aproveitamento de substâncias presentes na corrente sanguínea. Essa estrutura altamente especializada viabiliza o desempenho de múltiplas funções metabólicas essenciais à manutenção da homeostase (BARBOSA; SCHREIBER; DE FARIA, 2023).

No metabolismo dos carboidratos, o fígado atua no armazenamento de glicogênio, na conversão de galactose e frutose em glicose, bem como na gliconeogênese, processo de síntese de glicose a partir de compostos não carboidratos, contribuindo de forma decisiva para o equilíbrio da glicemia. Em relação ao metabolismo lipídico, o órgão promove a oxidação de ácidos graxos com finalidade energética, além de participar da síntese de lipoproteínas, colesterol e fosfolipídios, e da conversão de proteínas e carboidratos em gordura (DOMINONI et al., 2021).

Quanto ao metabolismo das proteínas, o fígado exerce funções indispensáveis, como a desaminação de aminoácidos e a conversão da amônia, substância tóxica ao organismo, em ureia, que é eliminada pelos rins. Ademais, é responsável pela síntese de proteínas plasmáticas, como a albumina, fundamentais para a manutenção da pressão oncótica dos vasos sanguíneos, além de realizar interconversões entre diferentes aminoácidos (TIRAPEGUI; ROGERO, 2007).

Simultaneamente às funções metabólicas, o fígado atua como importante reservatório de micronutrientes. Armazena grandes quantidades de vitamina A e também retém vitaminas D e B12. No que diz respeito ao metabolismo mineral, é o principal local de armazenamento de ferro, na forma de ferritina, exercendo papel central na sua regulação sistêmica (SANTOS; LIMA., 2016).

Além disso, o fígado tem participação essencial na coagulação sanguínea, sendo responsável pela síntese de diversos fatores da cascata de coagulação, tais como fibrinogênio, protrombina e fator VII. A produção adequada desses fatores depende da presença da vitamina K, que é indispensável para a síntese dos fatores K-dependentes, incluindo os fatores II, VII, IX e X (MARINHO et al., 2018).

2.1.1 Biomarcadores hepáticos

Os biomarcadores, ou marcadores biológicos, são definidos como alterações bioquímicas celulares ou moleculares mensuráveis em tecidos, células ou fluídos corporais. No contexto hepático, esses marcadores são fundamentais para avaliar a integridade e a funcionalidade do fígado, um órgão envolvido em diversos processos vitais como metabolismo, detoxificação e síntese de proteínas. Parâmetros como AST, ALT, bilirrubina, fosfatase alcalina, Gama Glutamil Transferase (GGT) e albumina são amplamente utilizados na prática clínica e laboratorial, permitindo o diagnóstico e o acompanhamento de disfunções hepáticas agudas e crônicas (CHAVES et al., 2012).

AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) são enzimas amplamente utilizadas como biomarcadores na avaliação de lesões hepatocelulares. A ALT apresenta maior especificidade para o fígado, enquanto a AST é encontrada em outros tecidos, como os músculos esquelético e cardíaco, além dos rins. A elevação de seus níveis indica possível dano hepático, frequentemente associado a doenças como hepatite viral, esteatose, cirrose e toxicidade medicamentosa. O padrão de alteração entre AST e ALT pode auxiliar na identificação da etiologia da lesão hepática, como no caso da hepatite alcoólica, onde é comum a AST estar mais elevada do que a ALT (RAMOS et al., 2023).

Encontrada nas membranas dos canalículos biliares, a fosfatase alcalina (FA) é uma enzima cuja elevação ocorre principalmente em casos de colestase, obstrução das vias biliares e infiltrações hepáticas, como as associadas a tumores. Por estar presente também em tecidos como os ossos, é importante avaliar a FA em conjunto com a GGT para confirmar a origem hepática da alteração. A dosagem da FA tem papel importante na distinção entre lesão hepatocelular e padrão colestatóico. Em doenças hepáticas crônicas, como a cirrose biliar primária, seus níveis costumam permanecer elevados de forma contínua (LOPES et al., 2014).

Localizada nas células epiteliais hepáticas e biliares, a gama-glutamil transferase (GGT) é uma enzima envolvida no metabolismo da glutatona e no transporte de aminoácidos. Sua concentração plasmática costuma se elevar em distúrbios hepáticos, principalmente em casos de colestase, etilismo crônico e uso de substâncias hepatotóxicas. A associação entre aumento de GGT e fosfatase alcalina sugere fortemente origem hepática, enquanto elevação isolada da GGT pode refletir apenas indução metabólica. É um marcador sensível para alterações hepáticas, embora careça de especificidade diagnóstica (FAVA LEITE et al., 2015).

Originada da degradação da hemoglobina após a destruição dos eritrócitos no baço, a bilirrubina é metabolizada no fígado e circula sob duas formas principais: bilirrubina indireta (não conjugada) e direta (conjugada). A forma indireta, insolúvel, é transportada até os hepatócitos, onde é convertida em sua forma conjugada por meio da ligação com ácido glicurônico, permitindo sua eliminação pela bile. Qualquer falha nesse processo, como em casos de hepatite, hemólise ou obstrução das vias biliares, resulta em acúmulo no sangue e pode levar à icterícia. A análise dos níveis e das frações de bilirrubina é essencial para determinar a localização da lesão: se de origem pré-hepática, hepática ou pós-hepática (CARVAJAL, 2019).

A albumina é uma proteína plasmática sintetizada exclusivamente pelo fígado, com papel essencial na manutenção da pressão oncótica e no transporte de substâncias como hormônios, fármacos e íons. Devido à sua longa meia-vida, seus níveis refletem a função hepática de forma crônica, sendo particularmente úteis na avaliação de doenças hepáticas prolongadas, como a cirrose. A redução da albumina sérica, pode indicar comprometimento da capacidade sintética do fígado em estágios avançados da doença. No entanto, esse achado também pode ocorrer em outras condições, como desnutrição ou síndrome nefrótica, sendo necessária uma análise conjunta com outros parâmetros clínicos e laboratoriais (PEREIRA, 2011).

O teste do tempo de protrombina (TP) mede a eficiência da síntese hepática dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, incluindo os fatores II, VII, IX e X. Quando prolongado, o TP pode refletir falência na produção desses fatores, indicando

comprometimento da função hepática, especialmente em quadros agudos graves. É um importante marcador prognóstico e faz parte de sistemas de pontuação clínica, como os escores Child-Pugh e MELD, amplamente utilizados para avaliar a gravidade da doença hepática e priorizar pacientes para transplante. No entanto, o TP deve ser interpretado com cautela, especialmente na presença de anticoagulação farmacológica ou deficiência nutricional de vitamina K (MARINHO, 2018).

2.2 Estatinas e Função Hepática

2.2.1 Histórico e mecanismos de ação das Estatinas

À medida que avançava o entendimento científico sobre a relação entre níveis elevados de colesterol e o desenvolvimento de doenças coronárias, cresceu também o interesse por intervenções farmacológicas capazes de reduzir os níveis séricos de colesterol. Como resultado, pesquisadores e cientistas começaram a investigar métodos para diminuir os níveis de colesterol no sangue como uma estratégia preventiva e terapêutica contra doenças cardiovasculares, inaugurando uma nova era de desenvolvimento farmacológico focado na gestão do colesterol (MEIRELES, 2016).

Na década de 1960, diversos compostos foram sintetizados com o objetivo de identificar inibidores das vias de síntese do colesterol. No entanto, a maioria desses compostos não apresentaram eficácia clínica satisfatória. O primeiro medicamento desenvolvido para inibir a síntese do colesterol foi o Triparanol, contudo foi posteriormente retirado de circulação devido à gravidade dos efeitos colaterais associados ao seu uso (ENDO, 2010).

Segundo Endo (2010), o ácido nicotínico foi identificado como o primeiro composto eficaz na redução de colesterol e triglicerídeos. Pouco depois, em 1958, o clofibrato foi introduzido no mercado, seguido por vários derivados na década de 1960, embora esses mostrassem efeitos variáveis, geralmente moderados, na redução do colesterol. Esses medicamentos não são amplamente empregados na prática clínica para a redução de níveis de colesterol no sangue devido aos efeitos secundários associados, como rubor cutâneo, desconforto gástrico e formação aumentada de cálculos na vesícula biliar.

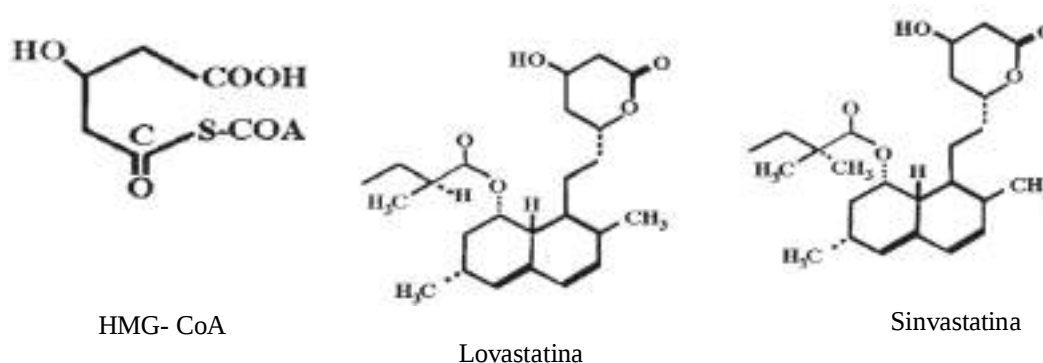
Após realizar uma triagem em milhares de culturas de fungos, Akira Endo identificou uma substância com potente atividade inibitória da HMG-CoA redutase, a qual foi testada e aprovada em modelo de roedores, no entanto, a pesquisa foi interrompida devido à elevada toxicidade renal observada no composto. Em 1973, foram identificados três metabólitos com

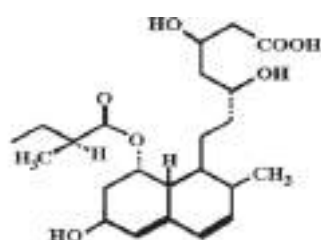
capacidade de inibir tanto in vitro quanto in vivo a síntese de colesterol, destacando-se o ML-236B, a compactina, sendo a primeira estatina. Essa substância apresenta estrutura similar à HMG-CoA, substrato da enzima HMG-CoA redutase, que regula a síntese de colesterol, seu uso foi restringido devido a evidências de indução de linfomas (AMARAL, 2015).

Em 1978, foi isolada uma estatina do fungo *Aspergillus terreus*, conhecida como mevionolina, cuja sua estrutura química apresentava semelhanças com a da compactina. No ano seguinte, Endo isolou outra estatina, chamada monacolina K. Posteriormente, confirmou-se que mevionolina e monacolina K eram, na verdade, o mesmo composto, que passou a ser denominado lovastatina (MEIRELES, 2016).

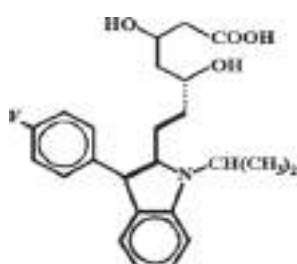
As estatinas impedem a produção de colesterol nas células por meio de uma inibição competitiva e reversível da enzima HMG-CoA redutase, se ligando ao sítio ativo da enzima ao mimetizar o substrato HMG-CoA e bloqueando a conversão desse em ácido mevalônico, um passo essencial na síntese de colesterol. Além dessa ação, aumentam o número de receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL) na superfície das células hepáticas, promovendo a captação e remoção dessas lipoproteínas do sangue, o que leva à redução dos níveis de LDL. Elas também reduzem a concentração de precursores das LDL, como as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), ao diminuir a síntese de VLDL no fígado (FIGURA 1) (DE OLIVEIRA MACAMBIRA et al., 2023).

Figura 1– Estruturas das Estatinas

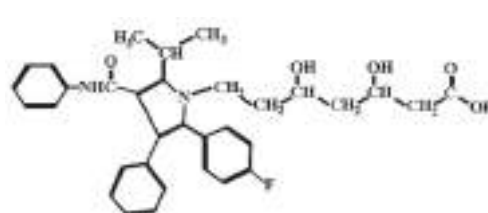




Pravastatina



Fluvastatina



Atorvastatina

Fonte: Stancu; Sima (2001) modificado

2.2.2 Metabolismo hepático das Estatinas

O local primário de ação das estatinas é o fígado, onde são transportadas por mecanismos específicos para que possam ser biotransformadas. Suas diferentes estruturas moleculares influenciam diretamente sua capacidade de penetração nos tecidos e suas características farmacocinéticas, o que impacta aspectos como a absorção, biodisponibilidade, ligação a proteínas plasmáticas, excreção, solubilidade, meia-vida plasmática e, por fim, sua eficiência na redução de lipídios (NIETO-RAMIREZ, 2013).

Após a administração das estatinas, alcançam sua concentração plasmática de pico em até 4 horas. A taxa de absorção varia entre 20% a 98%, dependendo da classificação da estatina utilizada e alguns fatores podem interferir na absorção, sendo um deles a ingestão de certos alimentos. Em média 95% das estatinas e seus metabólitos mostram alta afinidade às proteínas plasmáticas, facilitando a passagem pela barreira hematoencefálica e pela placenta (DE OLIVEIRA MACAMBIRA et al., 2023).

Após a absorção, as estatinas passam por um processo de primeira passagem no fígado, onde são metabolizadas por isoenzimas do citocromo P450 (CYPs), presentes tanto no fígado quanto no intestino. As principais isoenzimas envolvidas são a CYP3A4, que metaboliza sinvastatina, lovastatina e atorvastatina; a CYP2C9, que atua sobre a fluvastatina; e as CYP2D6 e CYP1A2, com um papel menos relevante. Por conta do metabolismo hepático, apenas 5% a 20% das estatinas chega à circulação sistêmica, resultando em uma baixa disponibilidade dos compostos ativos no organismo (ANTUNES, 2023).

O principal órgão que atua na excreção dos inibidores de HMG CoA- redutase é o fígado. Após a metabolização no fígado, as estatinas e seus produtos de degradação são

excretados predominantemente pela bile, sendo eliminados nas fezes e apenas 10% a 20% são excretadas na urina. A função do fígado e dos rins, bem como possíveis interações com outros medicamentos, podem afetar a excreção das estatinas, o que pode levar à necessidade de ajustar a dosagem para garantir eficácia e segurança adequadas (NIETO-RAMIREZ, 2013).

2.2.3 Via do Mevalonato: Etapas da Síntese Endógena do Colesterol

A produção endógena de colesterol nos organismos eucarióticos ocorre por meio de uma sequência de reações enzimáticas complexas, conhecida como "via do mevalonato I". Esse processo inicia-se com a união do Acetil-CoA ao Acetoacetil-CoA, reação catalisada pela enzima HMG-CoA sintetase, resultando na formação da HMG-CoA. Em seguida, a HMG-CoA é reduzida pela ação da HMG-CoA redutase, dando origem ao composto mevalonato (IANELLE et al., 2018).

O mevalonato passa então por uma série de transformações. É inicialmente fosforilado pela enzima mevalonato quinase (MK), gerando mevalonato 5-fosfato (mevalonato-P). Em uma etapa subsequente, a fosfomevalonato quinase (PMK) converte o mevalonato-P em mevalonato 5-difosfato (mevalonato-PP). Este último, por ação da enzima difosfo-mevalonato descarboxilase, é convertido em isopentenil pirofosfato (IPP), considerado o primeiro isoprenoide da rota metabólica (BUHAESCU; IZZEDINE, 2007).

A partir do IPP, outras reações se sucedem. Ele é transformado em dimetilalil pirofosfato (DMAPP) pela IPP-isomerase, e essas duas moléculas (IPP e DMAPP) se condensam para formar geranyl pirofosfato (geranyl-PP). A adição de mais uma unidade de IPP leva à formação de farnesil pirofosfato (farnesil-PP), processo mediado pela enzima farnesil pirofosfato sintase (FPPS). O farnesil-PP, por fim, é convertido em escaleno por meio da ação da enzima escaleno sintetase (SS). O escaleno passa por diversas etapas enzimáticas até originar o colesterol (MOUTINHO; NUNES; RODRIGUES, 2017).

Além de ser crucial para a síntese de colesterol, a via do mevalonato também participa da formação de outras moléculas biologicamente importantes, algumas das quais estão associadas a processos como a carcinogênese e a modulação da resposta imune. No contexto terapêutico, as estatinas atuam como inibidores competitivos da HMG-CoA redutase, principal enzima reguladora da via do mevalonato, levando à diminuição da produção endógena de colesterol nas células eucarióticas (ZAHRA BATHAIE et al., 2017).

Essa inibição desencadeia duas respostas fisiológicas principais: a primeira é o aumento compensatório na produção de HMG-CoA e de sua redutase, em um mecanismo de retroalimentação. A segunda é o aumento na expressão de receptores de LDL no fígado, o que melhora a captação de colesterol circulante e favorece sua metabolização. Embora o organismo tente compensar a inibição da HMG-CoA redutase com sua maior produção, essa resposta não é suficiente para anular o efeito das estatinas quando utilizadas de forma contínua. Assim, o aumento dos receptores de LDL contribui significativamente para a redução dos níveis séricos de colesterol (IANELLE et al., 2018).

2.2.4 Polimorfismos genéticos e resposta às Estatinas

A terapêutica com estatinas é um dos principais recursos no controle da dislipidemia e na prevenção de eventos cardiovasculares. No entanto, a resposta individual ao tratamento pode variar amplamente, tanto em relação à eficácia quanto ao risco de efeitos adversos. Essa variabilidade é, em grande parte, influenciada por fatores genéticos, especialmente por polimorfismos que afetam o metabolismo, transporte e eliminação das Estatinas (SANZ GONZÁLEZ; JIMÉNEZ; REINOSO BARBERO, 2014).

A identificação dessas variantes genéticas tem se mostrado fundamental para a prática da farmacogenética, permitindo a personalização do tratamento e a redução de reações indesejadas. Entre os polimorfismos mais estudados e clinicamente relevantes estão o *SLCO1B1*, o *CYP3A4*1B*, o *CYP3A5*3*, o *ABCB1 3435C>T* e o *ABCG2 c.421C>A*, os quais desempenham papéis distintos na farmacocinética das estatinas e influenciam diretamente sua eficácia e segurança (KARAZNIEWICZ-LADA et al, 2016).

O polimorfismo *SLCO1B1* c.521T>C consiste na substituição de uma timina (T) por uma citosina (C) no exon 5 do gene, o que leva à troca do aminoácido valina por alanina na proteína OATP1B1. Essa alteração reduz a atividade do transportador, prejudicando a captação das estatinas pelo fígado. Como resultado, a concentração plasmática da droga aumenta, o que pode levar à toxicidade muscular, especialmente em pacientes tratados com doses elevadas de sinvastatina. Indivíduos com o genótipo CC apresentam maior risco de miopatia e, portanto, exigem ajuste na dose ou escolha de uma estatina alternativa com menor dependência desse transportador (GENERAUX et al., 2011).

O polimorfismo *CYP3A4 1B* ocorre na região promotora do gene, com a substituição de adenina (A) por guanina (G). Essa mudança pode levar ao aumento da expressão da enzima CYP3A4, resultando em metabolismo mais rápido de algumas estatinas, como sinvastatina,

atorvastatina e lovastatina. Isso pode diminuir a eficácia do tratamento ao reduzir a concentração ativa da droga. Por outro lado, em alguns indivíduos, esse polimorfismo está associado à menor atividade enzimática, aumentando os níveis plasmáticos da estatina e o risco de efeitos adversos. A variabilidade na expressão do *CYP3A4 1B* torna difícil prever a resposta individual sem testes genéticos (MASLUB et al., 2023).

O polimorfismo *CYP3A5 3* é caracterizado pela substituição de adenina (A) por guanina (G) no intron 3 do gene, resultando em um sítio de splicing anômalo que impede a produção funcional da enzima. Indivíduos homozigotos para esse alelo não expressam a *CYP3A5*, comprometendo o metabolismo de várias estatinas. Isso leva à maior biodisponibilidade e exposição sistêmica, aumentando o risco de efeitos adversos como dor muscular e toxicidade hepática. Esse polimorfismo é especialmente relevante em populações caucasianas e deve ser considerado ao se ajustar doses de estatinas metabolizadas por essa via (YEE et al., 2021).

O polimorfismo *ABCB1 3435C>T* ocorre na posição 3435 do éxon 26, onde uma citosina (C) é substituída por uma timina (T). Embora essa mudança seja sinônima (não altera o aminoácido na proteína), ela afeta a estrutura secundária do RNA mensageiro, reduzindo a expressão da glicoproteína P. Essa proteína atua como uma bomba de efluxo, limitando a absorção intestinal e facilitando a excreção de estatinas. Indivíduos com o alelo T podem apresentar maior absorção oral da estatina e menor eliminação, o que resulta em níveis plasmáticos mais elevados da droga. Esse efeito pode influenciar tanto a eficácia quanto a toxicidade, especialmente com estatinas como atorvastatina e sinvastatina (LALATOVIC, 2023).

O polimorfismo *ABCG2 c.421C>A* leva à substituição de citosina (C) por adenina (A) no códon 141, resultando na troca do aminoácido glutamina por lisina na proteína BCRP. Essa mudança compromete a função do transportador, reduzindo a excreção biliar e intestinal de estatinas, especialmente rosuvastatina. A consequência é o acúmulo da droga no plasma, o que aumenta o risco de efeitos adversos, como toxicidade muscular e elevação de enzimas hepáticas. Esse polimorfismo é particularmente prevalente em indivíduos asiáticos, o que justifica as doses mais baixas recomendadas dessa estatina para essa população em diretrizes internacionais (LEHTISALO, 2023).

2.3 Transaminases hepáticas

2.3.1 Função e importância das transaminases na avaliação de função hepática

As aminotransferases, também chamadas de transaminases, são enzimas que funcionam como indicadores sensíveis e precisos de danos aos hepatócitos, essenciais para a avaliação da função hepática. As enzimas de maior relevância nesse grupo são a aspartato aminotransferase (AST), que é encontrada em vários tecidos, como músculos e coração, e a alanina aminotransferase (ALT), que se destaca por sua especificidade para o fígado (PERIN et al., 2021).

Essas enzimas são essenciais para a atividade celular, especialmente na degradação de aminoácidos e na geração de trifosfato de adenosina (ATP). A AST facilita a transferência do grupo amino do ácido aspártico para o ácido alfa-cetoglutarico, gerando oxaloacetato e glutamato, processos essenciais para o ciclo de Krebs e a produção de ATP. Por outro lado, a ALT catalisa a conversão da alanina em piruvato, transferindo o grupo amino para o ácido alfa-cetoglutarico e produzindo glutamato, crucial para a gluconeogênese (YONEDA, 2016).

A importância das transaminases se estende além da análise do fígado, uma vez que também têm um papel fundamental na supervisão da saúde do paciente. As variações nos níveis de AST e ALT podem indicar não apenas problemas hepáticos, mas também doenças musculares e cardíacas. Uma razão entre AST e ALT maior que cinco, especialmente quando a ALT se mantém normal ou ligeiramente elevada, pode sugerir lesões em tecidos fora do fígado, como em casos de hemólise ou miopatias. Em contrapartida, um aumento isolado da ALT costuma apontar para hepatite viral ou outras condições associadas ao fígado, como a esteatose hepática não alcoólica (PERIN et al., 2021).

2.3.2 Interpretação dos níveis de transaminases

A análise minuciosa desses marcadores de aminotransferases oferece dados essenciais sobre a condição do fígado e pode ajudar na detecção de doenças patológicas associadas. Os valores de referência comumente utilizados em laboratórios para a aspartato aminotransferase (AST) variam entre 5 e 40 U/L, enquanto para a alanina aminotransferase (ALT) os valores são de 7 a 56 U/L. Geralmente, níveis elevados de ALT são indicativos de lesões hepáticas, e a presença de uma elevação simultânea da AST em conjunto com a ALT pode apontar para uma condição hepática mais severa (PERIN, 2021).

O crescimento expressivo da ALT, superior a 56 U/L, pode sinalizar hepatite viral, uma infecção que provoca inflamação hepática e causa sintomas como cansaço, icterícia e dor

abdominal, e em situações críticas, os níveis de ALT podem atingir valores extremamente altos. Por outro lado, um aumento isolado da AST, superior a 40 U/L, pode indicar problemas musculares ou cardíacos. No entanto, é frequente na hepatite alcoólica, em que o consumo excessivo de álcool provoca inflamação e danos ao fígado, resultando em sintomas parecidos com os da hepatite viral, além de indícios de consumo excessivo de álcool, como a cirrose (DE JESUS et al., 2014).

Elevações leves a moderadas da ALT estão frequentemente associadas à esteatose hepática, podendo ser de origem alcoólica ou não alcoólica. Essa condição resulta no acúmulo de gordura no fígado, frequentemente assintomática, mas que pode causar fadiga e desconforto abdominal e a progressão da esteatose para esteato-hepatite pode resultar em inflamação e cicatrização do fígado. No contexto da cirrose hepática, embora as transaminases possam estar elevadas, seus níveis podem variar; à medida que a doença avança, pode ocorrer uma diminuição das transaminases, que, mesmo assim, podem permanecer acima dos valores normais. A cirrose é caracterizada pela cicatrização do fígado e apresenta sintomas como fadiga, perda de peso, icterícia e ascite (RAMOS et al., 2023).

A hemocromatose é uma doença hereditária que causa acúmulo excessivo de ferro, resultando em níveis elevados de transaminases, especialmente da ALT, que podem ultrapassar os limites normais. Os sintomas incluem fadiga, dores nas articulações e alterações na pele, como uma coloração acastanhada. A doença de Wilson é caracterizada pelo acúmulo de cobre no fígado, levando a elevações nas transaminases, muitas vezes acima do normal, e seus sintomas podem incluir manifestações hepáticas, neurológicas e psiquiátricas, como alterações comportamentais, tremores e dificuldades de coordenação (SANTOS, 2022; VIDAL et al., 2024).

A síndrome metabólica envolvendo hipertensão e hiperglicemia é frequentemente associada a níveis elevados de ALT acima de 56 U/L. Esta condição aumenta o risco de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares, refletindo a resistência à insulina e a inflamação do fígado. Drogas e substâncias tóxicas podem causar hepatotoxicidade, levando a transaminases elevadas e sintomas como icterícia e dor abdominal. É importante monitorar o uso de medicamentos potencialmente hepatotóxicos e realizar exames laboratoriais regulares para prevenir danos hepáticos (PERIN, 2021).

As doenças autoimunes, como a hepatite autoimune, pode apresentar elevações acentuadas na ALT, muitas vezes superando os valores normais. Essa condição ocorre quando o sistema imunológico ataca o fígado, causando sintomas como fadiga, icterícia e dores nas articulações. A pancreatite, inflamação do pâncreas, também pode resultar em elevações das

transaminases hepáticas, frequentemente associadas ao aumento da lipase e amilase, com sintomas que incluem dor abdominal intensa, náuseas e vômitos que requerem intervenção imediata para evitar complicações, como necrose pancreática ou infecções (DE ANDRANDE et al, 2024; NETO, 2022).

2.4 Efeitos das Estatinas nos Níveis de Transaminases

2.4.1 Estatinas e níveis de transaminases: resumos dos estudos clínicos

O uso das estatinas como intervenção para dislipidemia e prevenção de eventos cardiovasculares, conforme endossado pela American Heart Association e pelo Colégio Americano de Cardiologia, tem sido amplamente adotado como protocolo padrão para a redução de eventos cardiovasculares críticos, especialmente em pacientes de alto risco, como indivíduos com hipertensão, diabetes ou aterosclerose avançada (GRUNDY et al., 2019).

Ao inibir a HMG-CoA redutase, as estatinas produzem uma queda expressiva nos níveis de LDL-colesterol, o que previne o acúmulo de placas ateroscleróticas nas artérias e diminui a probabilidade de ocorrência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Ainda que os benefícios desse grupo de medicamentos sejam amplamente aceitos, existe um consenso científico sobre a importância de considerar o impacto das estatinas sobre a função hepática, particularmente em relação aos níveis de transaminases, como a ALT e a AST, cuja elevação está frequentemente associada a processos inflamatórios ou lesões no fígado (ARMITAGE, 2007).

As transaminases, ao refletirem o estado funcional e estrutural do fígado, são frequentemente monitoradas em pacientes que fazem uso de estatinas, pois, em uma pequena parcela de indivíduos – entre 1% e 3% –, essas enzimas apresentam elevações após o início do tratamento, conforme reportado pela *National Lipid Association*. Essas elevações, geralmente discretas e assintomáticas, são mais comuns em pacientes que utilizam doses elevadas de estatinas, como 40 mg a 80 mg de atorvastatina ou rosuvastatina, indicando uma resposta dose-dependente entre a intensidade da inibição da HMG-CoA redutase e o metabolismo hepático (CHALASANI et al., 2012).

Com base nas recomendações da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), o monitoramento periódico das enzimas hepáticas em pacientes que iniciam terapia com altas doses de estatinas é aconselhado, principalmente para a identificação precoce de possíveis alterações hepáticas que possam exigir ajustes terapêuticos. Essa prática preventiva,

entretanto, deve ser contextualizada com a finalidade da segurança geral das estatinas, visto que a maior parte dos indivíduos que apresentam elevações de transaminases não manifesta sintomas ou indícios de danos hepáticos estruturais (CHALASANI et al., 2012; GRUNDY et al., 2019).

Em relação ao impacto das estatinas em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), análises sistemáticas indicam que esses pacientes não apenas toleram bem a administração de estatinas, mas também se beneficiam de uma redução significativa no risco cardiovascular sem exacerbação dos níveis de ALT e AST. A DHGNA, que frequentemente apresenta elevações de transaminases devido ao acúmulo de gordura e inflamação no fígado, representa um desafio terapêutico, pois requer o manejo das dislipidemias sem comprometer a saúde hepática. Nesse contexto, estudos apontam que o efeito das estatinas nesses pacientes é seguro e estável, mantendo os níveis de transaminases dentro de uma faixa controlada, mesmo com a presença de esteatose hepática, e proporcionando, ao mesmo tempo, a proteção cardiovascular necessária (CHALASANI et al., 2012).

Outro grupo de interesse para o uso seguro das estatinas inclui indivíduos com hepatites virais estáveis, como hepatite B e C crônica, esses pacientes podem utilizar estatinas sem elevações significativas de transaminases e sem agravamento da inflamação hepática, indicando que o perfil de segurança das estatinas se mantém robusto mesmo entre indivíduos com condições hepáticas delicadas. Além de minimizar o risco cardiovascular, as estatinas oferecem benefícios adicionais, como a diminuição da progressão hepática para fibrose, demonstrando que o risco de hepatotoxicidade é, em geral, mínimo e que as estatinas podem ser usadas com segurança em indivíduos com hepatopatias crônicas, desde que sob supervisão médica rigorosa. (ANTONYPILOU et al., 2018)

As diretrizes internacionais e os dados de longo prazo confirmam que as estatinas constituem uma intervenção terapêutica segura e eficaz para populações amplamente diversas, incluindo aquelas com fatores de risco hepático, como DHGNA e hepatite C crônica. O consenso científico defende que, ao balancear cuidadosamente os benefícios cardiovasculares com os monitoramentos periódicos dos níveis de transaminases, é possível maximizar a segurança e a eficácia do tratamento, assegurando que as estatinas permaneçam como um dos principais pilares na prevenção e controle das doenças cardiovasculares modernas (ARMITAGE, 2007; GRUNDY et al., 2018).

2.4.2 Tipos de Estatinas em relação ao impacto nas transaminases.

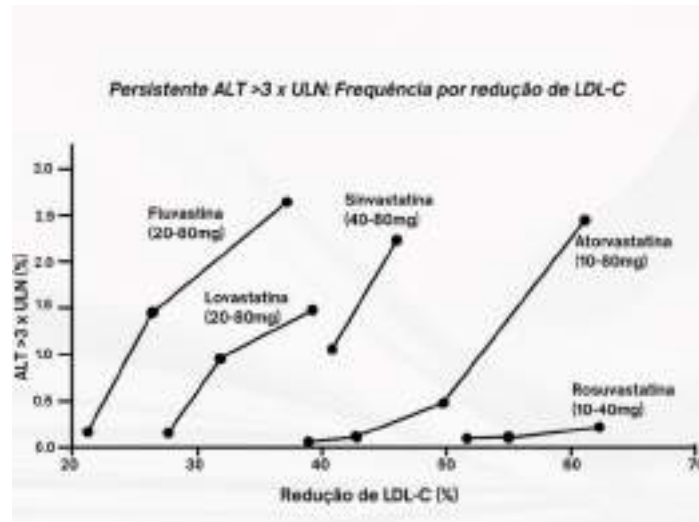
As Estatinas são amplamente utilizadas no tratamento da hipercolesterolemia por sua eficácia na redução dos níveis do colesterol. No entanto, diferentes tipos de Estatinas podem ter impactos variados nos níveis de transaminases hepáticas, sendo um dos fatores limitantes para o uso prolongado ou em altas doses. A Fluvastatina é associada a um pequeno a moderado aumento nos níveis de transaminases hepáticas, principalmente quando há o uso de doses mais altas. Apesar de ser uma estatina de potencial menor em termos de redução do nível de colesterol, estudos mostram que a fluvastatina apresenta um risco relevante nas dosagens de AST e ALT, o que interrompe seu uso em pacientes com históricos de doença no fígado (KATZUNG, TREVOR, 2018).

A atorvastatina, uma das Estatinas mais prescritas à nível mundial por ser um medicamento de grande eficácia na diminuição do colesterol, apresenta um risco de dose-dependente de aumento das enzimas hepáticas. Doses como 40 a 80mg são consideradas altamente elevadas e estão associadas a uma maior expectativa de elevação constante dessas enzimas (JORGE et al., 2005)

A rosuvastatina, uma estatina de alta potência, capaz de proporcionar uma significativa redução dos níveis de gordura, mesmo em doses moderadas. Em comparação com outras estatinas, a rosuvastatina tem demonstrado um perfil de segurança hepática relativamente melhor, apresentando uma menor incidência de elevação de ALT e AST. Isso a torna uma opção preferencial para pacientes que necessitam de reduções intensas de colesterol, mas que possuem algum grau de comprometimento hepático (KATZUNG, TREVOR, 2018).

A simvastatina apresenta um risco intermediário de elevação das transaminases hepáticas. Assim como as outras estatinas, o aumento das doses pode levar a uma elevação mais significativa de ALT e AST, porém essa elevação tende a ser leve e reversível na maioria dos casos. É uma estatina de potência intermediária, frequentemente utilizada em combinação com outras terapias hipolipemiantes, o que reforça a necessidade de um monitoramento cuidadoso dos níveis de enzimas hepáticas (FIGURA 2) (JORGE et al., 2005).

Figura 2: Hepatopatia relacionada ao uso de Estatinas



Fonte: Fonseca (2005) modificado

2.5 Mecanismos e evidências do impacto das Estatinas nas transaminases

A elevação dos níveis de transaminases induzida pelas estatinas é um fenômeno complexo e multifatorial. Vários estudos investigaram os mecanismos potenciais que explicam como esses medicamentos podem alterar as enzimas hepáticas. Uma das principais teorias sugere que, ao interferirem na síntese de colesterol, as estatinas causam alterações na membrana dos hepatócitos. Esse processo desencadeia uma resposta inflamatória leve e transitória, que se reflete em elevações moderadas das transaminases, mas não em danos hepáticos permanentes. Essa resposta inflamatória é, em grande parte, autolimitada e parece estar mais relacionada à adaptação fisiológica ao uso do medicamento do que a uma verdadeira hepatotoxicidade (GILETT, NORRELL, 2011).

Além disso, estudos indicam que o uso de estatinas em indivíduos com hepatite crônica e DHGNA pode ocasionar pequenas elevações em ALT e AST, porém sem sintomas clínicos associados ou evidências de lesão estrutural do fígado. Esses achados sugerem que a elevação das transaminases pode refletir uma reação adaptativa do fígado ao medicamento e não necessariamente um indicador de dano hepático real. Dados adicionais sustentam essa hipótese, mostrando que a elevação das transaminases é comumente acompanhada por uma falta de alterações em marcadores inflamatórios sistêmicos, como a proteína C-reativa (PCR), reforçando a noção de que não há inflamação hepática significativa associada ao uso de estatinas (ESCOLAR, ECHARRI, BARRIOS, 2008).

Outro fator interessante é que a resposta das transaminases às estatinas pode variar de acordo com a predisposição genética dos pacientes. Alguns estudos exploram a relação entre variantes genéticas e a predisposição para elevação das transaminases em resposta às estatinas,

indicando que polimorfismos específicos podem influenciar a resposta do fígado ao tratamento. Esse fator genético pode ser importante na personalização do tratamento, permitindo ajustes nas doses de estatinas para minimizar riscos em pacientes mais sensíveis (ATHYROS et al., 2017).

2.6 Segurança hepática das Estatinas

A segurança hepática das estatinas tem sido amplamente avaliada em estudos de revisão sistemática e meta-análises, que reforçam a noção de que, embora elevações nas transaminases sejam um efeito colateral possível, a incidência de hepatotoxicidade grave permanece extremamente baixa. Essas revisões mostram que a elevação de ALT e AST em pacientes que já possuem níveis elevados no início do tratamento não está associada a um aumento do risco de danos hepáticos significativos, o que indica que as estatinas podem ser usadas com segurança, inclusive em populações com histórico de doença hepática leve a moderada (MASSON et al., 2021).

A segurança das estatinas também foi avaliada em populações específicas, como idosos e pacientes com múltiplas comorbidades, incluindo doença renal crônica e diabetes mellitus tipo 2. Em idosos, que frequentemente apresentam uma reserva hepática reduzida, o uso de estatinas geralmente é seguro, desde que realizado com monitoramento adequado das enzimas hepáticas. Dados sugerem que as transaminases podem subir ligeiramente nesses pacientes, mas na maioria dos casos essas elevações não exigem interrupção do tratamento (KIM et al., 2016; MOLINO et al., 2011).

Para garantir a segurança do uso das estatinas em pacientes com diferentes perfis clínicos, recomenda-se o monitoramento periódico das transaminases nos primeiros meses de tratamento, especialmente em pacientes com histórico de disfunção hepática ou condições associadas que possam influenciar a resposta ao medicamento. Em casos de elevações significativas nas transaminases (acima de três vezes o limite superior da normalidade) ou no surgimento de sintomas como icterícia ou fadiga excessiva, pode ser necessário ajustar a dose ou interromper temporariamente o tratamento (MASSON et al., 2021).

2.7 Interações Medicamentosas Relevantes e o Risco de Hepatotoxicidade Associado às Estatinas: Ênfase em Atorvastatina e Sinvastatina.

As estatinas consolidaram-se como uma das principais estratégias terapêuticas no manejo das dislipidemias, promovendo, por meio da inibição da enzima HMG-CoA redutase,

uma redução significativa dos níveis plasmáticos de LDL-colesterol e, conseqüentemente, uma diminuição expressiva do risco de eventos cardiovasculares graves, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico (COLLINS et al., 2016; CATAPANO et al., 2016).

Partindo desse pressuposto, a eficácia dessas moléculas na prevenção primária e secundária de desfechos cardiovasculares encontra respaldo em ensaios clínicos randomizados e metanálises, os quais, ao avaliarem a correlação entre a redução lipídica e a regressão da aterosclerose subclínica, confirmam uma associação direta com a diminuição da mortalidade por causas cardiovasculares (GRUNDY et al., 2019).

Ainda, as estatinas caracterizam-se por um perfil de segurança favorável, sendo amplamente toleradas em regimes de longo prazo, o que reforça sua recomendação em diretrizes internacionais e nacionais. Contudo, a administração dessas moléculas em pacientes com múltiplas comorbidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica ou insuficiência renal crônica, eleva o risco de interações medicamentosas, exigindo, por conseguinte, uma abordagem clínica meticulosa que contemple as particularidades farmacocinéticas de cada estatina e os desafios impostos pela polifarmácia (COLLINS et al., 2016).

A metabolização das estatinas por isoenzimas do citocromo P450, particularmente a CYP3A4, constitui um fator determinante na gênese de interações medicamentosas, influenciando diretamente a biodisponibilidade e a concentração plasmática dessas moléculas. Estatinas como sinvastatina, lovastatina e atorvastatina, extensamente metabolizadas por essa via, revelam-se especialmente suscetíveis a alterações farmacocinéticas quando coadministradas com inibidores potentes do CYP3A4 como antifúngicos azólicos, macrolídeos ou bloqueadores de canais de cálcio, resultando em elevações significativas de seus níveis sistêmicos (ZHOU et al., 2024).

Em decorrência disso, observa-se um aumento do risco de efeitos adversos dose-dependentes, incluindo mialgia, miopatia e, em situações extremas, rabdomiólise ou elevação significativa de enzimas hepáticas, conforme documentado em estudos que analisam a toxicidade associada a essas interações. Cumpre acrescentar que a gravidade desses eventos varia conforme as propriedades farmacocinéticas da estatina utilizada; assim, compreender as diferenças em lipossolubilidade, meia-vida e vias de eliminação tornam-se indispensável para uma prescrição que equilibre eficácia e segurança (CATAPANO et al., 2016).

A hepatotoxicidade associada às estatinas, embora frequentemente mencionada como uma preocupação clínica, apresenta incidência excepcionalmente baixa, com prevalência de

danos hepáticos graves estimada em menos de 0,001% dos casos. Elevações transitórias e assintomáticas de transaminases, quando ocorrem, raramente evoluem para disfunção hepática significativa, sendo amplamente superadas pelos benefícios cardiovasculares proporcionados pela redução sustentada do LDL-colesterol (WANG et al., 2025).

Conforme preconizam diretrizes da *American College of Cardiology e da European Society of Cardiology*, o monitoramento rotineiro de enzimas hepáticas em pacientes assintomáticos foi descontinuado, recomendando-se, em seu lugar, uma avaliação basal antes do início do tratamento e uma vigilância clínica orientada por sintomas como icterícia ou astenia. Destaca-se que essa mudança de abordagem visa evitar interrupções desnecessárias da terapia, as quais, ao comprometerem a adesão, podem exacerbar o risco cardiovascular (CATAPANO et al., 2016).

Além disso, os mecanismos fisiopatológicos da hepatotoxicidade, quando presente, envolvem uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais, incluindo alterações no metabolismo oxidativo hepático, inibição de transportadores biliares e estresse oxidativo em organelas intracelulares, conforme elucidado em estudos recentes. A prescrição de estatinas deve ser acompanhada de uma avaliação cuidadosa de fatores predisponentes, como idade avançada, doença hepática preexistente ou uso concomitante de fármacos hepatotóxicos garantindo a segurança do paciente (WANG et al., 2025).

Na perspectiva de interações medicamentosas, os antifúngicos azólicos, como cetoconazol e itraconazol, destacam-se como inibidores potentes da CYP3A4, elevando exponencialmente a biodisponibilidade de estatinas como sinvastatina e lovastatina, o que aumenta o risco de toxicidade muscular e hepática. Dessa forma, as diretrizes recomendam a suspensão temporária dessas estatinas ou sua substituição por alternativas como pravastatina ou rosuvastatina, cuja metabolização minimamente dependente do CYP3A4 reduz o potencial de interações (GRUNDY et al., 2019).

2.8 Aspectos Comparativos da Farmacocinética das Principais Estatinas

As estatinas diferem significativamente entre si em diversos aspectos farmacocinéticos, o que influencia diretamente sua eficácia terapêutica, perfil de segurança e adequação a diferentes perfis de pacientes. Entre as principais variáveis envolvidas estão a lipossolubilidade, a via metabólica predominante, a meia-vida plasmática, a biodisponibilidade e a seletividade hepática. Esses fatores não apenas determinam a intensidade e duração do efeito hipolipemiante, como também impactam o risco de interações medicamentosas e de efeitos

adversos, principalmente em pacientes que fazem uso concomitante de múltiplos fármacos (HIROTA; FUJITA; IEIRI, 2020).

A lipossolubilidade, por exemplo, é uma das características que mais distinguem as estatinas entre si. Estatinas lipofílicas, como sinvastatina, atorvastatina e lovastatina, apresentam maior afinidade por membranas celulares e, por isso, se distribuem mais amplamente nos tecidos periféricos. Essa ampla penetração pode ser vantajosa em situações que exigem efeitos pleiotrópicos mais marcantes, mas também aumenta a possibilidade de efeitos adversos extra-hepáticos, especialmente musculares e hepáticos. A maior distribuição tecidual dessas drogas está associada a maior incidência de mialgia, miopatia e elevação de transaminases hepáticas, exigindo atenção especial em pacientes com histórico de intolerância a estatinas ou com doenças hepáticas pré-existentes (CLIMENT; BENAIGES; PEDRO-BOTET, 2021).

Em contraste, estatinas hidrofílicas, como pravastatina e rosuvastatina, apresentam menor capacidade de atravessar membranas celulares e são captadas seletivamente pelos hepatócitos por meio de transportadores específicos, como o OATP1B1. Isso confere a essas estatinas maior seletividade hepática e menor distribuição para tecidos não hepáticos, o que resulta em menor risco de efeitos colaterais musculares e hepáticos. Essa característica torna as estatinas hidrofílicas particularmente úteis em pacientes idosos, com comorbidades ou sob regimes de polifarmácia, já que o risco de interações e toxicidade é mais baixo em comparação às lipofílicas (BERTOLUCI et al., 2020).

Outro fator importante é a via metabólica predominante. Estatinas metabolizadas principalmente pelo citocromo P450, como a sinvastatina (CYP3A4), estão mais sujeitas a interações medicamentosas com fármacos que inibem ou induzem essa enzima. Já estatinas como pravastatina, que não dependem principalmente dessa via, apresentam menor potencial de interação, apresentando vantagem em pacientes que fazem uso de outros medicamentos com metabolismo hepático (CLIMENT; BENAIGES; PEDRO-BOTET, 2021).

A meia-vida plasmática também varia amplamente entre as estatinas: enquanto a sinvastatina apresenta meia-vida curta (cerca de 2 horas), a rosuvastatina e a atorvastatina possuem meia-vida mais longa (aproximadamente 20 e 14 horas), o que permite maior flexibilidade na administração e favorece o efeito redutor do LDL-colesterol mesmo com doses únicas diárias (KHATIWADA; HONG, 2024).

2.9 Biodisponibilidade das Estatinas e sua Influência nos Parâmetros Hepáticos

A biodisponibilidade oral, a meia-vida plasmática, a via metabólica predominante e o grau de lipossolubilidade são determinantes não apenas para a intensidade e duração do efeito hipolipemiante, mas também para o risco de interações medicamentosas e de efeitos adversos, especialmente em pacientes sob regimes terapêuticos complexos (NEWMAN et al., 2019).

Estatinas como sinvastatina, lovastatina e atorvastatina são metabolizadas predominantemente pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. Essa característica as torna mais propensas a interações medicamentosas importantes, principalmente quando administradas junto a inibidores dessa enzima, como claritromicina, cetoconazol e amiodarona. Tais interações elevam significativamente os níveis plasmáticos da estatina, aumentando o risco de efeitos adversos graves, como miopatia e rabdomiólise. Essa preocupação levou, inclusive, a recomendações de agências reguladoras, como a FDA, que limita o uso de sinvastatina a no máximo 20 mg diários em pacientes que utilizam amiodarona, devido ao alto risco de miotoxicidade (WANG; ZHU; GUAN., 2025).

Por outro lado, estatinas como pravastatina e rosuvastatina apresentam menor dependência do metabolismo oxidativo do citocromo P450, sendo metabolizadas por outras vias ou excretadas de forma mais direta. Isso resulta em menor risco de interações medicamentosas, o que é especialmente vantajoso para pacientes idosos, com doenças hepáticas ou sob uso simultâneo de múltiplos medicamentos. Por isso, essas estatinas são frequentemente preferidas em contextos clínicos onde a segurança do tratamento precisa ser priorizada (NEWMAN et al., 2019).

A biodisponibilidade oral também varia consideravelmente entre as estatinas. Sinvastatina e lovastatina, por exemplo, apresentam biodisponibilidade inferior a 5%, devido à extensa metabolização de primeira passagem hepática. Isso as torna particularmente suscetíveis a variações na absorção relacionadas à alimentação ou à ingestão de substâncias que afetam o metabolismo hepático e intestinal. Um exemplo relevante é o suco de grapefruit, que pode triplicar os níveis séricos dessas estatinas ao inibir a atividade do CYP3A4 no intestino (MCDONALD et al., 2015).

A meia-vida plasmática, por sua vez, interfere na duração da ação e na posologia. Estatinas com meia-vida curta, como a sinvastatina, demandam maior atenção quanto ao horário de administração, geralmente sendo indicadas para uso noturno, período de maior síntese hepática de colesterol. Já aquelas com meia-vida prolongada, como a atorvastatina e a rosuvastatina, permitem maior flexibilidade posológica e manutenção de níveis terapêuticos por períodos mais longos, favorecendo a adesão ao tratamento (PARKER; CHRISTIANS, 2013).

Tabela 1 – Comparativo farmacocinético entre diferentes estatinas e seu risco de interações medicamentosas

Estatina	Lipossolubilidade	Metabolismo (CYP)	Meia-vida (h)	Biodisponibilidade	Risco de interação
Sinvastatina	Alta	CYP3A4	2–3	<5%	Elevado
Atorvastatina	Alta	CYP3A4	14	12%	Elevado
Lovastatina	Alta	CYP3A4	2–5	<5%	Elevado
Pravastatina	Baixa	Pouco CYP	1,8	~18%	Baixo
Rosuvastatina	Baixa	CYP2C9/CYP2C19	19	~20%	Baixo
Pitavastatina	Moderada	Glucuronidação	11	50–60%	Muito baixo

Fonte: Newman et al (2019) modificado

2.10 Vias Metabólicas das Estatinas e sua Relevância Clínica nas Interações e na Hepatotoxicidade

Rosuvastatina e pitavastatina, por sua vez, apresentam biodisponibilidade significativamente superior em comparação a outras estatinas, situando-se em torno de 20% e 50–60%, respectivamente. Além disso, diferenciam-se por serem metabolizadas predominantemente por vias alternativas àquelas mediadas pelo citocromo P450, como a glucuronidação, um processo hepático em que a droga é conjugada com ácido glicurônico, facilitando sua eliminação pelo organismo (BANACH et al., 2019).

Por não dependerem principalmente de enzimas como o CYP3A4, essas estatinas estão menos sujeitas a interações medicamentosas relevantes do ponto de vista clínico, sendo frequentemente recomendadas para pacientes que fazem uso concomitante de antirretrovirais, antimicrobianos ou outros fármacos com potencial inibitório sobre o sistema do citocromo P450 (HIROTA; FUJITA; IEIRI, 2020).

Outro parâmetro de relevância clínica é a meia-vida de eliminação, que define o tempo de ação do fármaco e influencia o horário de administração. Estatinas de curta duração, como sinvastatina (meia-vida de 2 a 3 horas), requerem administração noturna para coincidir com o pico da síntese hepática de colesterol, enquanto aquelas com meia-vida prolongada, como rosuvastatina (cerca de 19 horas), permitem maior flexibilidade posológica, favorecendo a adesão terapêutica. Já o uso noturno de estatinas de curta ação promove melhor controle do perfil lipídico, enquanto a eficácia das estatinas de ação prolongada é menos influenciada pelo

momento da administração (BANACH et al., 2019).

Dessa forma, a compreensão detalhada dessas propriedades farmacocinéticas não apenas contribui para a otimização da eficácia terapêutica das estatinas, como também é fundamental para minimizar riscos, especialmente em contextos clínicos complexos. A individualização da escolha do agente hipolipemiante, respaldada em evidências científicas, permite alinhar segurança e efetividade, promovendo, assim, o sucesso terapêutico em longo prazo (HALLARE; GIRRIETS, 2023).

2.11 Marcadores não hepáticos alterados por Estatinas

2.11.1 Creatina Quinase

A creatina quinase (CK) é uma enzima crucial no metabolismo energético dos músculos esquelético, cardíaco e cerebral, responsável pela catalisação da conversão de creatina em fosfocreatina, um reservatório de energia para contração muscular. A medição dos níveis séricos de CK é um importante indicador clínico para detectar danos musculares. Em pacientes que utilizam estatinas, o aumento da CK é um dos sinais laboratoriais mais utilizados para identificar miopatias induzidas por essa classe de medicamentos (VINCI et al., 2021).

Estatinas atuam na redução do colesterol, mas podem causar efeitos adversos no tecido muscular, desde dores leves até quadros mais graves, como a rabdomiólise. Nesses casos, ocorre a ruptura das fibras musculares, liberando CK na circulação sanguínea. Por isso, níveis elevados de CK, especialmente superiores a 10 vezes o limite superior da normalidade, podem indicar toxicidade muscular severa, exigindo suspensão ou ajuste da terapia estatínica (ROCHA; RIBEIRO; NOVO, 2023).

Além do valor diagnóstico, a monitorização periódica da CK em pacientes que apresentam sintomas musculares é fundamental para evitar complicações graves. Entretanto, é importante considerar que pequenas elevações podem ocorrer sem sintomas e que outros fatores, como exercícios físicos intensos, também podem elevar a CK, o que deve ser avaliado no contexto clínico (TOMASZEWSKI; STEPIEN; CZUCZWAR, 2021).

2.11.2 AST / ALT RATIO

As enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) são amplamente utilizadas para avaliar a integridade celular, principalmente no fígado. A ALT é

considerada mais específica do tecido hepático, enquanto a AST é encontrada em vários tecidos, incluindo fígado, músculo esquelético e coração. A análise do ALT e AST ratio (relação entre os valores de ALT e AST) oferece informações importantes para diferenciar a origem da lesão, especialmente em contextos que envolvem hepatotoxicidade ou lesão muscular (XUAN et al., 2024).

No uso de estatinas, é comum observar que o ALT e AST ratio fica inferior a 1, o que significa que a AST está mais elevada que a ALT. Esse padrão pode indicar uma lesão que não é exclusivamente hepática, sugerindo possível comprometimento muscular associado ao uso do medicamento. Essa diferenciação é importante porque a AST é liberada tanto em casos de dano hepático quanto em lesões musculares, enquanto a ALT tende a se elevar principalmente em lesões hepáticas (LIU et al., 2018).

Portanto, o ALT e AST ratio funciona como um indicativo que ajuda a identificar se as alterações enzimáticas observadas são decorrentes de hepatotoxicidade ou de lesão muscular, que pode ocorrer em pacientes sob tratamento com estatinas. A interpretação conjunta desse ratio com outros biomarcadores, como creatina quinase e glutamato desidrogenase, é essencial para um diagnóstico mais preciso e para o manejo adequado do paciente (XUAN et al., 2024).

2.11.3 Glutamato Desidrogenase

A glutamato desidrogenase (GLDH) é uma enzima localizada nas mitocôndrias dos hepatócitos e se destaca por ser um marcador mais específico de lesão hepática mitocondrial do que as transaminases tradicionais, como ALT e AST. Como está associada à integridade mitocondrial, sua elevação no sangue geralmente indica danos mais intensos aos hepatócitos, refletindo ruptura celular significativa (SMITH et al., 2019).

Em indivíduos em tratamento com estatinas, o aumento dos níveis de GLDH pode sinalizar uma hepatotoxicidade mais pronunciada. Embora seja uma complicação pouco comum, valores elevados dessa enzima, sobretudo quando acompanhados de alterações em outras enzimas hepáticas, devem acender um alerta para lesão hepática considerável. Nessas situações, pode ser necessário revisar o uso da medicação e investigar outras possíveis causas de disfunção hepática (MELLO et al., 2022).

A utilização da GLDH como marcador adicional tem despertado interesse em contextos clínicos e de pesquisa, devido à sua capacidade de diferenciar entre alterações leves e lesões mais graves nos hepatócitos. Apesar de ainda não ser amplamente adotada na prática médica diária, essa enzima tem demonstrado potencial como ferramenta precoce para detectar

efeitos adversos hepáticos relacionados a medicamentos, incluindo as estatinas (SMITH et al., 2019).

2.11.4 miRNA-122

O miRNA-122 é um microRNA não codificante amplamente presente no fígado, representando a maior parte dos microRNAs encontrados nesse órgão. Ele atua na regulação de genes relacionados ao metabolismo hepático e à estabilidade funcional dos hepatócitos. Por ser altamente específico do fígado, o miRNA-122 se destaca como um potencial marcador precoce e sensível de lesão hepática, muitas vezes detectando alterações que não são percebidas pelas enzimas hepáticas usuais (MIRZAEI; KARAMPOOR; KOROTKOVA, 2023).

Diversos estudos sugerem que o miRNA-122 pode apresentar elevação no sangue em estágios iniciais de toxicidade hepática, incluindo a provocada por estatinas. Esse aumento pode ser detectado mesmo antes da alteração dos níveis de ALT ou AST, indicando que o fígado pode estar sendo afetado de forma sutil, mas clinicamente relevante. Essa propriedade é especialmente útil para o rastreio de efeitos adversos em pacientes de risco ou em programas de farmacovigilância (CHENG et al., 2018).

Além de seu papel na detecção de lesões hepáticas induzidas por fármacos, o miRNA-122 também tem sido avaliado em pesquisas que envolvem hepatopatias crônicas, como a hepatite viral e a esteato-hepatite não alcoólica, além de tumores hepáticos. Embora ainda não esteja validado para uso rotineiro em pacientes que utilizam estatinas, seu potencial como biomarcador de segurança hepática vem sendo cada vez mais reconhecido (HU et al., 2024).

2.12 Reversibilidade e monitoramento laboratorial da elevação das transaminases

A elevação das transaminases hepáticas, especialmente alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), é uma alteração laboratorial que pode ser observada durante o uso de estatinas. Na maioria dos casos, essas alterações são discretas, assintomáticas e não estão associadas a danos hepáticos clínicos relevantes. Ainda assim, é fundamental monitorar essas enzimas, uma vez que elevações persistentes ou significativas podem indicar uma resposta adversa idiossincrática à medicação (DE SÁ MEIRELES; CATARINO, 2016).

Um aspecto importante a ser destacado é a reversibilidade desse achado laboratorial. Em grande parte dos pacientes, a suspensão temporária do fármaco ou a redução da dose é suficiente para a normalização dos níveis de transaminases em um período relativamente curto,

geralmente entre duas a quatro semanas. Esse comportamento reforça o caráter transitório e autolimitado da alteração enzimática induzida pelas estatinas, permitindo, inclusive, a reintrodução do tratamento, quando clinicamente indicado, com monitoramento adequado (WANISHAYAKORN; SORNLERLUMVANICH; NGORSURACHES, 2016).

O acompanhamento laboratorial é essencial para garantir a segurança terapêutica. Recomenda-se a avaliação basal das enzimas hepáticas antes do início do tratamento com estatinas, bem como reavaliações posteriores em situações específicas, como em pacientes com histórico de doença hepática, uso concomitante de outros fármacos hepatotóxicos, ou diante do surgimento de sintomas sugestivos de disfunção hepática. Alterações isoladas e leves nos níveis de ALT e AST, sem manifestações clínicas, não justificam a interrupção imediata do tratamento, desde que haja acompanhamento rigoroso (ADHYARU; JACOBSON, 2018).

2.13 Diretrizes internacionais para o monitoramento de usuários de estatinas.

As diretrizes internacionais, como as emitidas pelo *American College of Cardiology* (ACC), *American Heart Association* (AHA) e pela *European Society of Cardiology* (ESC), são claras quanto à necessidade de monitoramento laboratorial no uso de estatinas, principalmente no início da terapia. Recomenda-se a dosagem basal das enzimas hepáticas, especialmente ALT, antes de iniciar o tratamento, como forma de identificar eventuais alterações pré-existentes e estabelecer um parâmetro de comparação para possíveis elevações futuras (MASSON et al., 2021).

Durante o uso contínuo da medicação, as diretrizes enfatizam que não é necessário repetir rotineiramente os testes hepáticos em pacientes assintomáticos, a menos que surjam sintomas clínicos sugestivos de hepatotoxicidade, como fadiga, fraqueza, dor abdominal, urina escura ou icterícia. Além disso, alterações leves e isoladas das transaminases (menos de 3 vezes o limite superior da normalidade) não contraindicam o uso da estatina, desde que monitoradas. Em casos de elevações persistentes ou sintomas compatíveis com disfunção hepática, recomenda-se a suspensão temporária do fármaco e reavaliação clínica (MOLINO et al., 2011).

Essas recomendações visam garantir o equilíbrio entre os benefícios cardiovasculares das estatinas e a segurança do paciente, evitando interrupções desnecessárias da terapia em função de alterações laboratoriais benignas. O enfoque atual é individualizar a conduta de acordo com o risco cardiovascular do paciente e suas condições clínicas associadas, promovendo um acompanhamento seguro e eficaz (KIM et al., 2016).

3.0 Considerações finais.

Os inibidores da HMG-CoA redutase, conhecidos como estatinas, representam um dos principais avanços no tratamento da dislipidemia e na prevenção de doenças cardiovasculares. No entanto, o uso prolongado desses fármacos pode estar associado a alterações nos níveis de transaminases hepáticas, levantando preocupações quanto à sua segurança hepática.

Por meio desta revisão de literatura, foi possível observar que, apesar de pequenas elevações nos níveis de ALT e AST ocorrerem em uma parcela de pacientes, essas alterações, na maioria dos casos, são transitórias, assintomáticas e não indicam hepatotoxicidade grave. As evidências demonstram que o monitoramento periódico das enzimas hepáticas, especialmente nos primeiros meses de tratamento, é uma medida eficaz para garantir a segurança do paciente, sem a necessidade de interromper terapias benéficas de forma precoce ou injustificada.

Além disso, observou-se que as estatinas apresentam diferentes perfis farmacocinéticos e de interação medicamentosa, o que reforça a importância da individualização do tratamento, considerando fatores como comorbidades, predisposição genética e risco de efeitos adversos.

Dessa forma, conclui-se que o uso de estatinas é seguro e eficaz quando administrado com acompanhamento clínico adequado. O biomédico, por sua vez, exerce um papel fundamental nesse processo, ao auxiliar no monitoramento laboratorial e na detecção precoce de alterações hepáticas, contribuindo para práticas clínicas mais seguras e personalizadas. O aprofundamento do conhecimento sobre os efeitos hepáticos das estatinas permite não apenas otimizar seu uso, como também fortalecer a atuação multidisciplinar na promoção da saúde e na prevenção de complicações associadas à terapêutica medicamentosa.

REFERÊNCIAS

ADHYARU, Bhavin B.; JACOBSON, Terry A. Safety and efficacy of statin therapy. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, n. 12, p. 757-769, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30375494/>. Acesso em: 30 de maio de 2025.

AMARAL, Maria Deolinda da Costa *et al.* **Utilização terapêutica das estatinas: indicações, novas perspectivas e efeitos laterais a curto e longo prazo**. 2015. Tese de Doutorado. [sn]. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/5169> . Acesso em: 7 setembro 2024

ANTONYPIILLAI, C. N. *et al.* Changes in Alanine transaminase levels in response to statins: Sri Lankan experience in patient with type 2 Diabetes mellitus with Dyslipidemia. **Sri Lanka Journal of Diabetes Endocrinology and Metabolism**, v. 8, n. 1, 2018. Disponível em: <https://sjdem.sljol.info/articles/10.4038/sjdem.v8i1.7345>. Acesso em: 19 de outubro de 2024

ANTUNES, Rita de Campos. **Impacto das características intra-e inter-individuais na farmacocinética dos fármacos**. 2023. Tese de Doutorado. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/entities/publication/f7494abf-3206-4d47-995e-063ec4c191a6> . Acesso em: 13 setembro 2024

ARMITAGE, Jane. The safety of statins in clinical practice. **The Lancet**, v. 370, n. 9601, p. 1781-1790, 2007. Disponível em: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(07\)60716-8/abstract](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(07)60716-8/abstract). Acesso em: 19 de outubro de 2024.

ATHYROS, Vasilios G. *et al.* The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement. **Metabolism**, v. 71, p. 17-32, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049517300756>. Acesso em: 26 de outubro de 2024.

BANACH, M.; PANCERZ, A.; PIECHOWICZ, M. *et al.* Statins in patients with HIV treated with antiretroviral therapy: a review. **Cardiology Journal**, v. 26, n. 5, p. 462–471, 2019. Disponível em: https://journals.viamedica.pl/cardiology_journal/article/view/63689. Acesso

em: 22 de maio de 2025.

BARBOSA, Cirênio de Almeida; SCHREIBER, Laene Abreu; DE FARIA, Matheus Henriques Soares. REVISÃO DA ANATOMIA: FÍGADO, VESÍCULA E VIAS BILIARES. In: **OPEN SCIENCE RESEARCH XII**. Editora Científica Digital, 2023. p. 309-321. Disponível em: <https://www.editoracientifica.com.br/books/chapter/revisao-da-anatomia-figado-vesicula-e-vias-biliares>. Acesso em: 30 de março de 2025.

BERTOLUCI, M. C.; CÉSAR, J. A.; ZANETTE, V. T. *et al.* Estratégias para o tratamento da dislipidemia: atualização da diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 64, n. 2, p. 170–190, 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972020005002203&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 21 de maio.

BUHAESCU, Irina; IZZEDINE, Hassane. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. **Clinical biochemistry**, v. 40, n. 9-10, p. 575-584, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17467679/>. Acesso em: 06 de abril de 2025.

CARVAJAL CARVAJAL, Carlos. Bilirrubina: metabolismo, pruebas de laboratorio e hiperbilirrubinemia. **Medicina Legal de Costa Rica**, v. 36, n. 1, p. 73-83, 2019. Disponível em: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00152019000100073&script=sci_arttext. Acesso em: 06 de abril de 2025.

CATAPANO, A. L.; GRAHAM, I.; DE BACKER, G. *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. **European Heart Journal**, v. 37, n. 39, p. 2999–3058, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>. Acesso em: 20 de maio de 2025.

CHALASANI, Naga *et al.* Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. **Gastroenterology**, v. 126, n. 5, p. 1287-1292, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508504001957>. Acesso em 19 de outubro de 2024.

CHAVES, Gabriela Villaça *et al.* Associação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de lesão/função hepática com componentes da síndrome metabólica em indivíduos

obesos classe III. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, p. 288-293, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/ysLZ33tHbf7TTYb9RXzTfYz/>. Acesso em 31 de março de 2025.

CHENG, Jin-Lin et al. Plasma miRNA-122-5p and miRNA-151a-3p identified as potential biomarkers for liver injury among CHB patients with PNALT. **Hepatology International**, v. 12, p. 277-287, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29881991/>. Acesso em: 29 de maio de 2025.

CLIMENT, E.; BENAIGES, D.; PEDRO-BOTET, J. Lipophilicity of statins and their efficacy in patients at high cardiovascular risk. **Current Medical Research and Opinion**, v. 37, n. 10, p. 1765–1771, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1941879>. Acesso em: 21 de maio de 2025.

COLLINS, R.; REEVES, B. C.; ARMITAGE, J. *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. **The Lancet**, v. 388, n. 10059, p. 2532–2561, 2016. Disponível em: COLLINS, Rory et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. **The Lancet**, v. 388, n. 10059, p. 2532-2561, 2016. Acesso em: 20 de maio de 2025

DE ANDRADE, Vinícius Azevedo Araújo *et al.* PANCREATITE AGUDA: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E DIAGNÓSTICOS. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, n. 8, p. 1067-1080, 2024. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/2806>. Acesso em: 4 de outubro 2024.

DE JESUS, Gisleide Cardoso; DE SOUSA, Helio Henrique Barros Arruda; BARCELOS, Rejane da Silva Sena. Principais patologias e biomarcadores das alterações hepáticas. **Revista EVS-Revista de Ciências Ambientais e Saúde**, v. 41, n. 3, 2014. Disponível em: <https://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/3597>. Acesso em: 14 agosto 2024.

DE OLIVEIRA MACAMBIRA, Clara *et al.* Uso Terapêutico das Estatinas no Tratamento da Hiperlipidemia. **ACTA MSM-Periódico da EMSM**, v. 10, n. 1, p. 109-119, 2023. Disponível em: https://revista.souzamarques.br/index.php/ACTA_MSM/article/view/533 . Acesso em: 13 setembro 2024

DE SOUSA SIVA, Karla Sunally Pereira; DE ANDRADE JÚNIOR, Francisco Patricio; DE SOUZA, Júlia Beatriz Pereira. Principais fármacos utilizados no tratamento de dislipidemias: uma atualização. **Educação, Ciência e Saúde**, v. 7, n. 1, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Francisco-Patricio-De-Andrade-Junior-2/publication/342524018_PRINCIPAIS_FARMACOS_UTILIZADOS_NO_TRATAMENTO_DE_DISLIPIDEMIAS_UMA_ATUALIZACAO/links/5f5768e692851c250b9d0f6a/PRINCIPAIS-FARMACOS-UTILIZADOS-NO-TRATAMENTO-DE-DISLIPIDEMIAS-UMA-ATUALIZACAO.pdf. Acesso em: 17 agosto 2024.

DE SÁ MEIRELES, Carla Filipa; CATARINO, Rita. **Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas**. 2016. Dissertação de Mestrado. Universidade Fernando Pessoa (Portugal). Disponível em: <https://www.proquest.com/openview/41c8b8bb54909ad01c03a087e0cce1c1/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>. Acesso em: 30 de maio de 2025.

DOMINONI, Luigi Marquesi et al. Relação entre o excesso de carboidratos e esteatoses hepática: uma revisão bibliográfica. **Revista Higei@-Revista Científica de Saúde**, v. 3, n. 6, 2021. Disponível em: <https://periodicosunimes.unimesvirtual.com.br/index.php/higeia/article/view/1308/1101>. Acesso em: 30 de março de 2025.

ENDO, Akira. A historical perspective on the discovery of statins. **Proceedings of the Japan Academy, Series B**, v. 86, n. 5, p. 484-493, 2010. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/pjab/86/5/86_5_484/article/-char/ja/ . Acesso em: 7 setembro 2024

ESCOBAR, Carlos; ECHARRI, Rocio; BARRIOS, Vivencio. Relative safety profiles of high dose statin regimens. **Vascular health and risk management**, v. 4, n. 3, p. 525-533, 2008. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/vhrm.s2048>. Acesso em: 26 de outubro de 2024

FAVA LEITE, AUGUSTO SÉRGIO SIMON et al. A IMPORTÂNCIA DOS EXAMES

LABORATORIAIS PARA DOENÇAS HEPÁTICAS: ANÁLISE PRÉVIA DOS RESULTADOS EM UM LABORATÓRIO DE UM MUNICÍPIO DO LESTE MINEIRO. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 13, n. 4, 2015. Disponível em: . Acesso em: 05 de abril de 2025.

FONSECA, Francisco Antonio Helfenstein. Farmacocinética das estatinas. Arquivos brasileiros de cardiologia, v. 85, p. 9-14, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/7mJTwzrRhPhHsBvDsxDmRSb/?format=html>. Acesso em: 06 de outubro 2024.

Ganne-Carrié N. (2017). Épidémiologie de la cirrhose [Epidemiology of liver cirrhosis]. La Revue du praticien, 67(7), 726–730. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/30512765>. Acesso em: 19 agosto 2024.

GE, Phillip S.; RUNYON, Bruce A. Treatment of patients with cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 8, p. 767-777, 2016. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/nejmra1504367>. Acesso em: 19 agosto 2024.

GENERAUX, Grant T. et al. Impact of SLCO1B1 (OATP1B1) and ABCG2 (BCRP) genetic polymorphisms and inhibition on LDL-C lowering and myopathy of statins. **Xenobiotica**, v. 41, n. 8, p. 639-651, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21425956/>. Acesso em: 28 de maio de 2025.

GIL, Antonio Carlos. Métodos e técnicas de pesquisa social. 6. ed., 3. reimpr. São Paulo: Atlas, 2010.

GILLET JR, R. Clark; NORRELL, Angelica. Considerations for safe use of statins: liver enzyme abnormalities and muscle toxicity. **American family physician**, v. 83, n. 6, p. 711-716, 2011. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2011/0315/p711.html>. Acesso em: 26 de outubro de 2024.

GRUNDY, S. M. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 73, n. 24, p. e285-e350, 2019. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003. Erratum in: *Journal of the American College of Cardiology*, v. 73, n. 24, p. 3237-3241, 2019. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.013. Erratum in: *Journal of the American College of Cardiology*, v. 84, n. 18, p. 1772, 2024. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.09.026. PMID: 30423393. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423393/>. Acesso em: 20 de maio de 2025.

HALLARE, D. A.; GERRIETS, V. Rosuvastatin. **StatPearls**, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482382/>. Acesso em: 28 maio de 2025.

HIROTA, Takeshi; FUJITA, Yuito; IEIRI, Ichiro. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 16, n. 9, p. 809-822, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729746/>. Acesso em: 21 de maio de 2025.

HU, Tengyue et al. miRNAs in patients with alcoholic liver disease: a systematic review and meta-analysis. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 18, n. 6, p. 283-292, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38937981/>. Acesso: 29 de maio de 2025.

IANNELLI, Federica et al. Targeting mevalonate pathway in cancer treatment: repurposing of statins. **Recent patents on anti-cancer drug discovery**, v. 13, n. 2, p. 184-200, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29189178/>. Acesso em: 06 de abril de 2025.

IZAR, Maria Cristina de Oliveira *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar–2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, p. 782-844, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/4g6FtXJs6Wrj4ytHKqdFbnc/>. Acesso em: 23 agosto 2024

JORGE, Paulo Afonso Ribeiro et al. Efeitos da atorvastatina, fluvastatina, pravastatina e simvastatina sobre a função endotelial, a peroxidação lipídica e a aterosclerose aórtica em coelhos hipercolesterolêmicos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, p. 314-319, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/4FXtrXJqmcMPhYN87SbBBB/>. Acesso em: 06 de outubro de 2024.

KARAZNIEWICZ-LADA, Marta et al. Genetic and non-genetic determinants of the pharmacological activity of statins. **Current Drug Metabolism**, v. 17, n. 9, p. 877-896, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27654899/> . Acesso em: 28 de maio de 2025

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. Drogas usadas na dislipidemia. In: KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. *Basic and Clinical Pharmacology*. 14. ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2018. p. 632-634. Disponível em: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/62835124/Katzung_-_Basic_and_Clinical_Pharmacology20200405-124734-1rkdIg9-libre.pdf?1586102360=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DBasic_and_Clinical_Pharmacology_Fourteen.pdf. Acesso em: 19 de outubro de 2024.

KHATIWADA, S.; HONG, Y. J. Pharmacokinetic properties and drug interactions of hydrophilic versus lipophilic statins: a review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 3, p. 1575, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/3/1575>. Acesso em: 21 de maio de 2025.

KIM, H.-S. et al. Statin-related aminotransferase elevation according to baseline aminotransferases level in real practice in Korea. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 41, n. 3, p. 266-272, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpt.12377>. Acesso em: 27 de outubro de 2024.

LAKATOS, Eva Maria; MARCONI, Marina de Andrade. Fundamentos de metodologia científica. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2011.

LALATOVIĆ, Ninoslava et al. Genetic polymorphisms in ABCB1 are correlated with the increased risk of atorvastatin-induced muscle side effects: a cross-sectional study. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 17895, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37857778/>. Acesso em: 29 de maio de 2025.

LEHTISALO, Minna et al. A comprehensive pharmacogenomic study indicates roles for SLCO1B1, ABCG2 and SLCO2B1 in rosuvastatin pharmacokinetics. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 89, n. 1, p. 242-252, 2023. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21425956/>. Acesso: 29 de maio de 2025.

LINS, Uiara Maria de Barros Lira *et al.* HMG-CoA reductase inhibitors: an updated review of biosynthesis and patent prospecting. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. e508111436186-e508111436186, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/36186/30592>. Acesso em: 17 agosto 2024.

LIU, Yongmei *et al.* Razão AST/ALT e rigidez arterial na população japonesa sem esteatose hepática: uma análise secundária baseada em um estudo transversal. **Lipídios na saúde e na doença**, v. 17, p. 1-8, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12944-018-0920-4>. Acesso em: 28 de maio de 2025.

LOPES, Pedro *et al.* Infiltração esteatósica hepática: padrões de distribuição e diagnósticos diferenciais. **Acta Radiológica Portuguesa**, v. 26, n. 101, p. 19-27, 2014. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=LOPES%2C+Pedro+et+al.+Infiltra%C3%A7%C3%A3o+esteat%C3%B3sica+hep%C3%A1tica%3A+padr%C3%B5es+de+distribui%C3%A7%C3%A3o+e+diagn%C3%B3sticos+diferenciais.+Acta+Radiol%C3%B3gica+Portuguesa%2C+v.+26%2C+n.+101%2C+p.+19-27%2C+2014.&btnG=. Acesso em: 05 de abril de 2025.

LÓPEZ, Silvia Alcalde; IBOR, Elena Lambán. Hepatotoxicidad por fármacos. A propósito de un caso de hepatitis aguda. **Atalaya Médica Turolense**, n. 10, p. 56-60, 2016. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6121293>. Acesso em: 14 agosto 2024.

MARINHO, David Silveira *et al.* Mecanismos de coagulopatia no transplante de fígado. **Brazilian Journal of Transplantation**, v. 21, n. 1, p. 18-28, 2018. Disponível em: <https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/view/72>. Acesso em: 31 de março de 2025.

MASLUB, Mohammed G. *et al.* Association between CYP3A4/CYP3A5 genetic polymorphisms and treatment outcomes of atorvastatin worldwide: is there enough research on the Egyptian population?. **European journal of medical research**, v. 28, n. 1, p. 381, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40001-023-01038-1>. Acesso em: 28 de maio de 2025.

MASSON, Walter *et al.* Statin use in patients with elevated serum hepatic transaminases at baseline: a meta-analysis. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 31, n. 5, p. 1357-1364, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939475321000466>. Acesso em: 27 de outubro de 2024.

MCDONALD, M. G.; KANTER, R.; TEGEDER, I. *et al.* Inhibition of CYP3A4 by amiodarone: clinical implications for statin toxicity. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 43, n. 10, p. 1529–1537, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/dmd.115.064543>. Acesso em: 22 de maio de 2025.

MEIRELES, Carla Filipa de Sá. **Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas**. 2016. Tese de Doutorado. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/5823>. Acesso em: 7 setembro de 2024

MELLO, Palloma Aline *et al.* Hepatotoxicidade e Alterações de Exames Laboratoriais de Avaliação da Função Hepática por Fármacos/Hepatotoxicity and Alterations of Laboratory Tests to Assess Liver Function by Drugs. **Saúde em Foco**, v. 9, n. 2, p. 3-28, 2022. Disponível em: <http://www4.unifsa.com.br/revista/index.php/saudeemfoco/article/view/2480>. Acesso em: 29 de maio de 2025.

MIRZAEI, Rasoul; KARAMPOOR, Sajad; KOROTKOVA, Nadezhda Lenoktovna. The emerging role of miRNA-122 in infectious diseases: Mechanisms and potential biomarkers. **Pathology-Research and Practice**, v. 249, p. 154725, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37544130/>. Acesso em: 29 de maio de 2025

MOLINO, Christian *et al.* Liver transaminase levels alone could not be the optimal method to estimate hepatic safety after statin administration in patients with chronic kidney disease. **American Heart Journal**, v. 162, n. 1, p. e15, 2011. Disponível em: [https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/45687861/j.ahj.2011.04.02420160516-11473-v1087w-libre.pdf?1463457177=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DLiver transaminase levels alone could no.pdf](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/45687861/j.ahj.2011.04.02420160516-11473-v1087w-libre.pdf?1463457177=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DLiver+transaminase+levels+alone+could+no.pdf) . Acesso em: 27 de outubro de 2024

MOUTINHO, Miguel; NUNES, Maria João; RODRIGUES, Elsa. The mevalonate pathway in neurons: it's not just about cholesterol. **Experimental cell research**, v. 360, n. 1, p. 55-60, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232115/>. Acesso em: 06 de abril de 2025.

NETO, Mario Rodrigues Marques. Uma abordagem geral da hepatite autoimune: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 9, p. e10990-e10990, 2022. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/10990>. Acesso em: 4 de outubro de 2024.

NEWMAN, C. B.; PREISS, D.; TOBERT, J. A. *et al.* Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 39, n. 2, p. e38–e81, 2019. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATV.0000000000000073>. Acesso em: 22 de maio de 2025.

NIETO-RAMIREZ, Ivonne J. *et al.* Las estatinas: química, técnicas analíticas, biosíntesis y farmacocinética. **Vitae**, v. 20, n. 1, p. 49-63, 2013. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-40042013000100006&script=sci_arttext. Acesso em: 13 setembro 2014

OLAVE, Maria C. *et al.* Etiology of cirrhosis in the young. **Human pathology**, v. 96, p. 96-103, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0046817719301947>. Acesso em: 19 agosto 2024.

PARKER, B. A.; CHRISTIANS, U. Grapefruit juice and drug interactions: revisited. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 57, n. 1, p. 161–171, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200390>. Acesso em: 22 de maio de 2025.

PEREIRA, Renata da Silva *et al.* Avaliação de biomarcadores inflamatórios, oxidativos e vasculares em pacientes com hipercolesterolemia. 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/5930>. Acesso em: 06 de abril de 2025

PERIN, N. M. *et al.* Avaliação laboratorial do fígado. **Documento Científico. Departamento Científico de Hepatologia**, p. 1-3, 2021. Disponível em: <https://www.scp.org.br/wp-content/uploads/2021/12/dc-avaliacao-laboratorial-figado.pdf> . Acesso em: 24 de setembro 2024.

RAMOS, Natália Silva **et al.** PERFIL DE BIOMARCADORES HEPÁTICOS E SUA RELAÇÃO COM A ESTEATOSE HEPÁTICA. **REVISTA FOCO**, v. 16, n. 11, p. e3739-e3739, 2023. Disponível em: <https://ojs.focopublicacoes.com.br/foco/article/view/3739>. Acesso em: 4 de outubro 2024.

ROCHA, Diana Isabel; RIBEIRO, Rui Flores; NOVO, Ana. Miopatia Necrotizante Induzida por Estatinas: Dois Casos Clínicos. **Medicina Interna**, v. 30, n. 4, p. 236-240, 2023. Disponível em: <https://revista.spmi.pt/index.php/rpmi/article/view/1718>. Acesso em: 24 de maio de 2025.

RUSCICA, Massimiliano *et al.* Efeitos colaterais das estatinas: da fisiopatologia e epidemiologia às implicações diagnósticas e terapêuticas. **Cardiovascular Research** , v. 118, n. 17, p. 3288-3304, 2022. Disponível em: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/118/17/3288/6541634?login=false>. Acesso em: 24 agosto de 2024.

SANTOS, Armenio Aguiar; LIMA, José Milton de Castro. Fisiologia hepática. **Oriá RB, Brito GAC. Sistema digestório: integração básico-clínica. São Paulo: Blucher**, p. 575-602, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Araci-Almeida/publication/310792247_Embriologia_da_Cavidade_Oral/links/625039accf60536e234cccd0/Embriologia-da-Cavidade-Oral.pdf. Acesso em: 30 de março de 2025.

SANTOS, Nathalia Kersting dos. Do laboratório ao manejo clínico: a hemocromatose hereditária sob as óticas epidemiológica e experimental. 2022. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/249508>. Acesso em: 4 de outubro 2024.

SANZ GONZÁLEZ, Javier; JIMÉNEZ, Lourdes; REINOSO BARBERO, Luis. Estudio de polimorfismos genéticos que intervienen en el metabolismo de estatinas. **Rev. Asoc. Esp. Espec. Med. Trab**, p. 309-317, 2014. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-125504>. Acesso em: 08 de abril de 2025.

SCHMIDT, André et al. Perfil de Prescrição de Estatinas e de Níveis Lipêmicos em Ambulatórios de Hospital Terciário Público. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 736-741, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/phLRHCX3pkQ3wX3CPffwpjL/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 23 agosto de 2024.

SMITH, Hong Q. et al. Glutamate dehydrogenase, a complex enzyme at a crucial metabolic branch point. **Neurochemical research**, v. 44, p. 117-132, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29079932/>. Acesso em: 29 de maio de 2025.

SOARES FILHO, Porphirio José; CARVALHO, Ângela Cristina Gouvêa; GUZMÁN-SILVA, Maria Angélica. O mapeamento da unidade funcional hepática: uma ferramenta para diagnóstico e pesquisa. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, p. 203-210, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/ZCzvq4fLGfpk5xqSy63X5Pk/?lang=pt>. Acesso em: 30 de março de 2025.

Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*. 2001 Oct-Dec;5(4):378-87. doi: 10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x. PMID: 12067471; PMCID: PMC6740083. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12067471/>. Acesso em: 07 de novembro de 2024.

Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;2013(1):CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5. PMID: 23440795; PMCID: PMC6481400. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440795/>. Acesso em: 27 de outubro de 2024.

TIRAPEGUI, Julio; ROGERO, Marcelo Macedo. Metabolismo de proteínas. **Fisiologia da nutrição humana. Aspectos básicos, aplicados e funcionais**, p. 69-109, 2007. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Metabolismo+de+Prote%C3%ADnas+Julio+Tirapegui+%E2%80%A2+Marcelo+Macedo+Rogerio&btnG=. Acesso em: 30 de março de 2025.

TOMASZEWSKI, M.; STĘPIEŃ, K. M.; TOMASZEWSKA, J.; CZUCZWAR, S. J. Statin-

induced myopathies. *Pharmacol. Rep.*, v. 63, n. 4, p. 859-866, 2011. DOI: 10.1016/s1734-1140(11)70601-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001973/>. Acesso em: 29 de maio de 2025.

VALENÇA, Silvia Eugênia Oliveira *et al.* Prevalência de dislipidemia e consumo alimentar: estudo de base populacional. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, pág. 5765-5776, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csc/2021.v26n11/5765-5776/pt/>. Acesso em: 23 agosto 2024.

VIDAL, Guilherme Gonçalves *et al.* Doença de Wilson: revisão de literatura. **Revista Neurociências**, v. 32, p. 1-26, 2024. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/15878>. Acesso em: 4 de outubro 2024.

VINCI, Pierandrea *et al.* Statin-associated myopathy: emphasis on mechanisms and targeted therapy. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 21, p. 11687, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34769118/>. Acesso em: 24 de maio de 2025.

WANG, T.; ZHU, L.; GUAN, Y. *et al.* Reassessing the hepatotoxicity of statins: a contemporary view. **Hepatology International**, v. 19, n. 1, p. 12–23, 2025. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2017.03.57>. Acesso em: 20 de maio de 2025.

WANISHAYAKORN, T.; SORNLERLUMVANICH, K.; NGORSURACHES, S. Benefit/risk assessment of HMG-CoA reductase inhibitors (statins): a discrete choice experiment. *BMJ Open*. 2016; 6 (2): e009387 [em linha]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26916689/>. Acesso em: 30 de maio de 2021.

WARD, Natalie C.; WATTS, Gerald F.; ECKEL, Robert H. Toxicidade de estatina: insights mecanicistas e implicações clínicas. **Circulation research**, v. 124, n. 2, p. 328-350, 2019. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>. Acesso em: 24 agosto 2024

XAVIER, H. T.; IZAR, M. C.; FARIA NETO, J. R.; ASSAD, M. H.; ROCHA, V. Z.; SPOSITO, A. C.; FONSECA, F. A.; DOS SANTOS, J. E.; SANTOS, R. D.; BERTOLAMI, M. C.; FALUDI, A. A.; MARTINEZ, T. L. R.; DIAMENT, J.; GUIMARÃES, A.; FORTI, N. A.; MORIGUCHI, E.; CHAGAS, A. C. P.; COELHO, O. R.; RAMIRES, J. A. F. V Diretriz

Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/GGYvjtdbVFRQS4JQJCWg4fH/>. Acesso em: 29 agosto 2024

XUAN, Yanyan et al. Elevated ALT/AST ratio as a marker for NAFLD risk and severity: insights from a cross-sectional analysis in the United States. **Frontiers in endocrinology**, v. 15, p. 1457598, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39253584/>. Acesso em 29 de maio de 2025.

YEE, Jeong et al. Association between CYP3A5 polymorphism and statin-induced adverse events: A systemic review and meta-analysis. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, n. 7, p. 677, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21425956/>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

YONEDA, Giane Sakamoto. Dosar simultaneamente aminotransferases ALT e AST é necessário?. 2016. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1084416>. Acesso em: 24 setembro 2024.

ZAHRA BATHAIE, Seyedeh et al. Mevalonate pathway and human cancers. **Current molecular pharmacology**, v. 10, n. 2, p. 77-85, 2017, Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26758953/>. Acesso em: 06 de abril de 2025.

ZHOU, S. F.; WANG, B.; YANG, L. et al. Clinical pharmacokinetics of statins: an update on their metabolism and drug interactions. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 63, n. 2, p. 101–134, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01206-y>. Acesso em: 20 de maio de 2025.