






# Pitavastatina como estatina de escolha para o controle da dislipidemia em pacientes infectados pelo HIV em uso de antirretrovirais

## Pitavastatin as the preferred statin for control of dyslipidemia in patients with HIV infection using antiretrovirals



Thiago José Monteiro Borges da Silva Valente<sup>1</sup>  Fernando Augusto Pacifico<sup>1</sup>   
Antônio Diego Gomes Falcão<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Olinda. Olinda, Pernambuco, Brasil.

### Resumo

**Objetivo:** Justificar o uso da pitavastatina para o controle lipídico e redução do risco cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV. **Métodos:** Foram realizadas buscas na PubMed e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com uso dos seguintes descritores, em inglês e português: “Pitavastatina”, “HIV”, “Estatinas”, “Infectados pelo HIV”, “Dislipidemia” e “Antirretrovirais”. Foram encontrados 46 artigos, reduzidos, após o refinamento, a nove (seis da PubMed e três da BVS). **Resultados:** O uso de antirretrovirais (ARV) altera significativamente o perfil lipídico de pacientes infectados pelo HIV, sendo necessária a associação com uma estatina. No entanto, a maioria das estatinas são metabolizadas pelo sistema do citocromo P450 3A4, o qual é inibido por alguns ARV. Nesse contexto, destaca-se a pitavastatina, visto que ela é metabolizada, primariamente, por glucoronidação. Além disso, comprovou-se que esta estatina reduziu mais significativamente os marcadores inflamatórios e os níveis do LDL-c, do que a pravastatina, cuja metabolização é através do mesmo mecanismo. **Conclusão:** A pitavastatina é, preferencialmente, a estatina de escolha para corrigir a dislipidemia em pacientes infectados pelo HIV, devido às suas mínimas interações medicamentosas e maior redução lipídica e dos marcadores inflamatórios.

**Palavras-chave:** Antirretrovirais; HIV; Hiperlipidemia; Hipolipemiantes; Estatinas.

**Como citar:** Valente TJMS, Pacifico FA, Falcão ADG. Pitavastatina como estatina de escolha para o controle da dislipidemia em pacientes infectados pelo HIV em uso de antirretrovirais.

An Fac Med Olinda 2023; 1(10):83 <https://doi.org/10.56102/afmo.2023.279>

#### Autor correspondente:

Thiago José Monteiro  
Borges da Silva Valente  
E-mail:  
thiagovalente21062000@gmail.com

#### Fonte de financiamento:

não se aplica

#### Parecer CEP:

não se aplica

Recebido em 05/03/2023

Aprovado em 04/08/2023

## Abstract

**Objective:** To elucidate the use of pitavastatin as the preferred lipid lowering agent for dyslipidemia and cardiovascular risk in patients with HIV infection. **Methods:** A comprehensive search was conducted on the PubMed and Virtual Health Library (VHL) using the following descriptors in English and Portuguese: “Pitavastatin”, “HIV”, “Statins”, “Infected by HIV”, “Dyslipidemia”, and “Antiretrovirals”. A total of 46 articles were identified, and nine (six from PubMed and three from VHL) were included. **Results:** Antiretroviral therapy significantly changes lipid parameters in patients with HIV infection, justifying its association with statins. However, some antiretrovirals can inhibit the cytochrome P450 3A4 enzyme, which metabolizes most statins. In this context, pitavastatin is preferred since it is mainly metabolized by glucuronidation and is more effective in reducing low-density lipoprotein cholesterol and inflammatory markers than pravastatin, which is also metabolized by glucuronidation. **Conclusion:** Pitavastatin is the preferred lipid lowering agent for dyslipidemia in patients with HIV infection due to its low drug interaction and high efficacy in reducing lipids and inflammatory markers.

**Keywords:** Antiretrovirals; HIV; Hyperlipidemia; Hypolipidemic; Statins.

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ocasiona a disfunção das células linfocitárias TCD4+, o aumento da ativação da resposta imune com afluência de macrófagos para a destruição viral e um intenso processo inflamatório, principalmente na vasculatura, além da indução do processo coagulativo<sup>1</sup>. A partir disso, com o objetivo de retardar e atenuar essa fisiopatologia, visto que a infecção por esse vírus se torna uma condição crônica, torna-se necessário o uso constante de antirretrovirais (ARV) nesses pacientes<sup>2</sup>.

Como consequência desses mecanismos fisiopatológicos e da necessidade do uso de antirretrovirais a longo prazo, os indivíduos infectados pelo HIV geralmente adquirem um maior risco de desenvolver dislipidemia e, portanto, doenças cardiovasculares (DCV), tornando estas as principais causas de morte e mortalidade neste grupo<sup>3</sup>. Por esse motivo, para reduzir os níveis lipídicos séricos e o risco de DCV, recomenda-se como primeira opção o uso de estatinas, inibidores da enzima HMG-CoA redutase que afetam diretamente a síntese de colesterol no organismo<sup>4</sup>.

Entretanto, deve-se ter uma maior atenção quanto ao uso das estatinas em pacientes infectados pelo HIV em uso de ARV, principalmente inibidores das proteases (IP), visto que muitas delas interagem com esses fármacos, devido a semelhanças em seus metabolismos, o que pode levar a alterações no perfil glicêmico do indivíduo<sup>5</sup>. Dentre esse grupo de hipolipemiantes, destaca-se a pitavastatina, pois, ela possui mínimas interações medicamentosas com os ARV, não interfere nos parâmetros relacionados à glicose, e ocasiona uma maior redução no perfil lipídico e inflamatório em comparação às outras estatinas<sup>6</sup>.

Portanto, ratifica-se a maior relevância da pitavastatina quanto ao tratamento da dislipidemia e redução do risco para DCV em pessoas infectadas pelo HIV (PIH) em uso de ARV, sendo o objetivo deste estudo explicar o porquê desta estatina ser considerada a medicação de escolha para cumprir esse objetivo com relação a esse grupo.

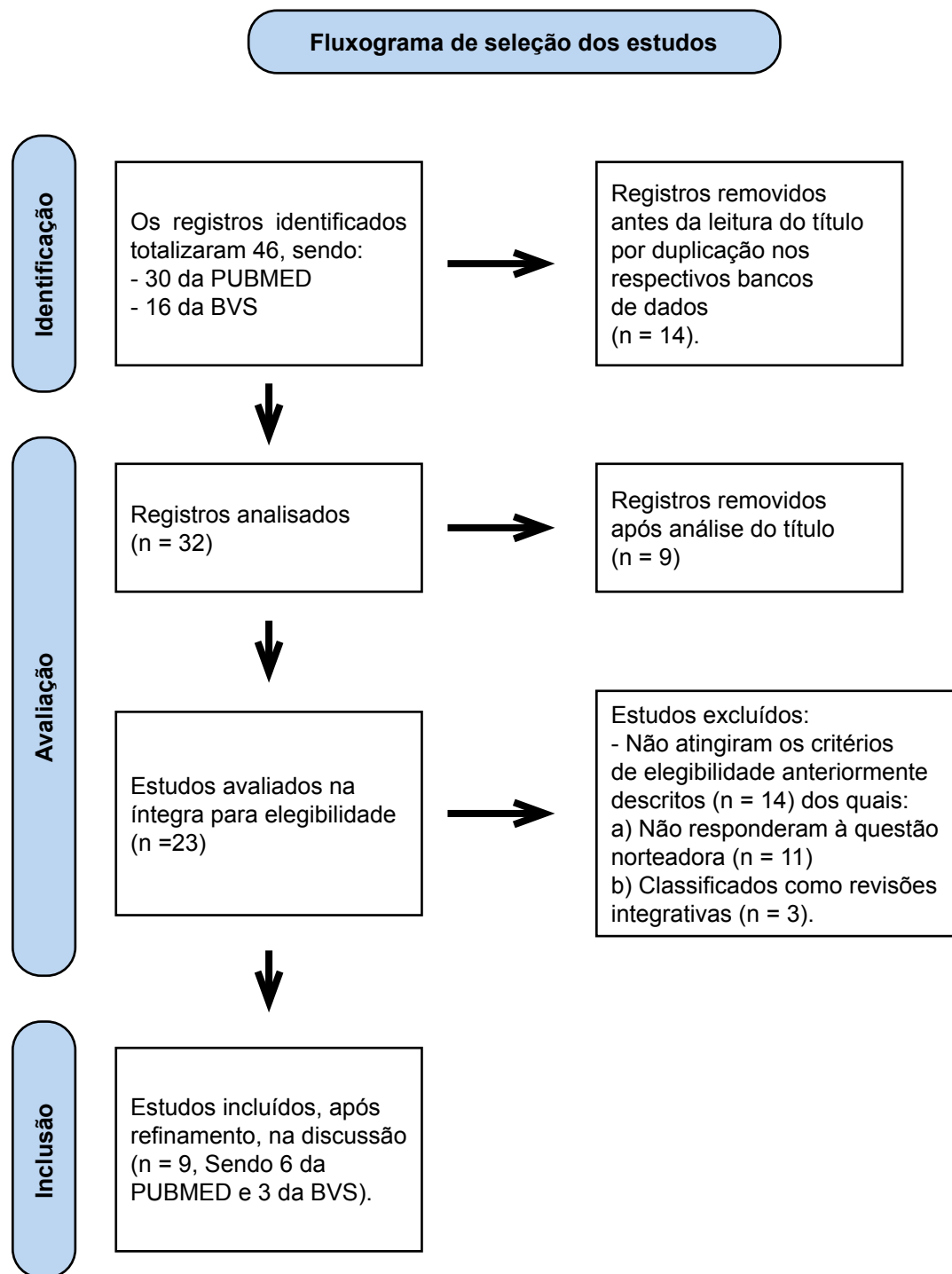
## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, produzida a partir de um compilado de fontes secundárias, utilizando a PubMed e a Biblioteca Virtual em Saúde como banco de dados. Nela, para as buscas, foram utilizados os seguintes descritores e suas respectivas variações nas línguas portuguesa e inglesa: “Pitavastatina”, “HIV”, “Estatinas”, “Infectados pelo HIV”, “Dislipidemia” e “Antirretrovirais”.

Na PubMed e BVS, foram utilizadas as seguintes estratégias de busca, compostas por descritores termos livres (TL) e outros encontrados nos Descritores em Ciências da Saúde: (DeCS): “pitavastatin” (TL) AND “HIV” (DeCS); “statin” (DeCS) AND “HIV” (DeCS); “statin” (DeCS) AND “HIV infected” (DeCS); “HIV” (DeCS) AND “dyslipidemia treatment” (TL); “HIV infected” (DeCS) AND dyslipidemia (TL); “statin” (DeCS) AND “antiretroviral” (DeCS), e seus equivalentes em português.

A partir disso, realizou-se a filtragem dos artigos, utilizando os critérios de inclusão a seguir: (a) artigos em inglês e português, (b) área temática central: Estatinas e HIV, (c) uso da pitavastatina em pacientes infectados pelo HIV em uso de antirretrovirais, (d) dislipidemia em pacientes infectados pelo HIV e (e) interação medicamentosa entre antirretrovirais e estatinas. Outrossim, foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: (1) sem relação com os critérios de inclusão; (2) ausência de dados referentes ao uso de estatinas em pacientes infectados pelo HIV em uso de antirretrovirais; (3) ausência de informações referentes ao uso da pitavastatina em pacientes infectados pelo HIV em uso de antirretrovirais; (4) artigos publicados há mais de 8 anos; e (5) artigos classificados como revisões integrativas. Após a busca, foram recuperados 46 artigos e, com o seu refinamento, 9 artigos, sendo 6 da PubMed e 3 da Biblioteca Virtual em Saúde (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: Autores

## RESULTADOS

**Tabela 1.** Tabela integrativa com os artigos resultantes da busca refinada

| PITAVASTATINA COMO ESTATINA DE ESCOLHA PARA O CONTROLE DA DISLIPIDEMIA EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV EM USO DE ANTIRRETROVIRAIS |  |                             |                |   |
|--|--|-----------------------------|----------------|---|
| Nº   | Título   | Autores/Ano                 | Tipo de Estudo | Objetivo  |
| 01.  | “Effects of Pitavastatin on Lipid Profiles in HIV-Infected Patients with Dyslipidemia and Receiving Atazanavir/Ritonavir: A Randomized, Double-Bind, Crossover Study”.                                   | Wongprikorn A, et al; 2016. | ECoR.          | Determinar a eficácia e segurança da pitavastatina em PIH com dislipidemia em uso de atazanavir e ritonavir como ARV.   |
| 02.  | “Lipid-lowering therapy in HIV-infected patients: relationship with antiretroviral agents and impact of substance-related disorders”.  | Bednasz C, et al; 2016.     | ECo.           | Examinar a relação dos distúrbios relacionados ao uso de substâncias (PDRS) com as terapias de antirretrovirais (ARV) combinados e hipolipemiantes em PIH.                              |
| 03.  | “Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV”.  | Toribio M, et al; 2017.     | ECIR.          | Comparar os efeitos da pitavastatina com os da pravastatina nos marcadores de ativação imune sistêmica e inflamação arterial na população com HIV.                                      |
| 04.  | “Pitavastatin versus pravastatin in adults with HIV infection and dyslipidaemia (INTREPID): 12 week and 52-week results of phase 4, multicentre, randomized, double-bind, superiority trial”.            | Aberg JA, et al; 2017.      | ECIR.          | Avaliar a segurança e eficácia da pitavastatina em comparação à pravastatina em adultos com HIV e dislipidemia.   |
| 05.  | “Assessing statin effects on cardiovascular pathways in HIV using a novel proteomics approach: Analysis of data from INTREPID, a randomized controlled trial”.   | Toribio M, et al; 2018.     | ECIR.          | Analisar a hipótese de que o uso da pitavastatina leva a mudanças mais significativas no sistema cardiovascular em pessoas com HIV.   |
| 06.  | “Rationale and design of the Mechanistic Substudy of the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE): Effects of pitavastatin on coronary artery disease and inflammatory biomarkers”. | Hoffmann U, et al; 2019.    | ECIR.          | Fornecer uma nova oportunidade para avaliar os mecanismos dos efeitos das estatinas em DCV em pessoas com HIV e fornecer um contexto importante para as descobertas do estudo REPRIEVE. |

|     |  |                           |      |  |
|-----|--|---------------------------|------|--|
| 07. | “Cardiovascular risk and response to lipid lowering therapy in patients with HIV infection according to different recommendations”.  | Pawlos A, et al; 2020.    | ECc. | Estimar o risco cardiovascular em pacientes com HIV, usando as escalas D:A:D, SCORE e as de Framingham. Além disso, avaliar o alcance do objetivo terapêutico e da terapia hipolipemiante, conforme as Diretrizes da EAC 2019, Recomendações PTN AIDS 2019 e Diretrizes de dislipidemia da ESC/EAS 2019. |
| 08. | “Real-life management of drug-drug interactions between antiretrovirals and statins”.  | Courlet P, et al.; 2020.  | ECo. | Avaliar o manejo de interações entre antirretrovirais e estatinas em pessoas vivendo com HIV, considerando os efeitos plasmáticos das estatinas, conformidade com as recomendações de dose e o sucesso dos alvos lipídicos.  |
| 09. | “Effect of Statin Use on Inflammation and Immune Activation Biomarkers in HIV-Infected Persons on Effective Antiretroviral Therapy”. | Hussain SK, et al.; 2020. | ECM. | Investigar a associação entre as estatinas e os níveis séricos das citocinas e outras moléculas associadas à inflamação e ativação imune em indivíduos infectados pelo HIV em uso de terapia antirretroviral.  |

**Legenda:** ECoR: estudo controle randomizado; ECo: estudo coorte; ECIR: ensaio clínico randomizado; ECc: estudo caso-controle; **ECM:** ensaio clínico multicêntrico.

**Fonte:** Autores

**Tabela 2.** Tabela integrativa com os resultados e conclusões dos artigos obtidos

| PITAVASTATINA COMO ESTATINA DE ESCOLHA PARA O CONTROLE DA DISLIPIDEMIA EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV EM USO DE ANTIRRETROVIRAIS |                             |   |  |
|--|-----------------------------|---|--|
| Nº   | Autores/Ano                 | Resultados  | Conclusão  |
| 01.  | Wongprikorn A, et al; 2016. | 12 PIH em cada grupo receberam pitavastatina por 12 semanas. O tratamento reduziu o colesterol total, LDL e TG, e aumentou o HDL, comparado ao placebo. As enzimas hepáticas e creatina fosfoquinase não tiveram mudanças significativas. | A pitavastatina reduz os perfis lipídicos sem causar hepatotoxicidade ou elevação de creatina fosfoquinase em relação ao placebo.  |
| 02.  | Bednasz C, et al; 2016.     | O tabagismo é prevalente nos PDRS. A estatina é o hipolipemiante mais utilizado (66%) junto com fibratos por esse grupo. O tipo de ARV parece não afetar o tratamento hipolipemiante, com lopinavir sendo mais prescrito para PDRS.       | Em PIH, estatinas são o tratamento principal para dislipidemia, seguidas por fibratos. PDRS tabagistas apresentam maior risco de alterações metabólicas e prevalência do lopinavir como ARV. O manejo da dislipidemia nesse grupo precisa ser otimizado devido à baixa taxa de uso de hipolipemiantes. |

|     |                          |   |   |
|-----|--------------------------|---|---|
| 03. | Toribio M, et al; 2017.  | 126 participantes receberam pitavastatina, outros 126 pravastatina. Base: LDL 153 mg/dL, carga viral HIV-1 de $1,1 \pm 0,2$ cópias/mL, 580 células CD4+/ $\mu$ L. Na 52ª semana, pitavastatina mostrou maior redução da sCD14, oxLDL e Lp-PLA2 comparado à pravastatina.  | Pitavastatina 4 mg/dia por 52 semanas reduziu marcadores de ativação imune e inflamação arterial mais do que 40 mg da pravastatina em pacientes HIV+. Contudo, mais estudos são necessários para comprovar se a modulação imunológica da pitavastatina diminui o risco de DCV nesse grupo.  |
| 04. | Aberg JA, et al; 2017.   | Dos 126 pacientes que receberam pitavastatina, o LDL-c reduziu em 31,1%, em comparação com 20,9% dos 126 com pravastatina. No 1º grupo, 85 pacientes relataram efeitos adversos, com 6 saídas, enquanto no 2º grupo, 88 relataram, com 5 saídas. Na pitavastatina, 7 pacientes tiveram efeitos graves, como defeito do septo atrial, IC, dentre outros. Na pravastatina, 3 tiveram AVC, arteriosclerose da artéria coronária, IAM e hemorragia muscular.  | O estudo INTREPID apoia pitavastatina como tratamento preferencial da dislipidemia em pacientes HIV.  |
| 05. | Toribio M, et al; 2018.  | A idade média dos participantes foi de $49,5 \pm 8,0$ anos, com LDL-c de $155 \pm 25$ mg/dL e células CD4+ de $620 \pm 243$ células/mm <sup>3</sup> . Em todos os pacientes, 3 proteínas reduziram: inibidora da via do fator tecidual (TFPI), paraoxonase 3 (PON3) e receptor de LDL (LDLR); 2 aumentaram: galectina-3 (Gal-4) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-2). Mudanças na TFPI diferiram entre grupos com pitavastatina e pravastatina, relacionadas aos níveis de LDL-c e Lp-PLA2. | Estatinas reduzem significativamente os níveis de TFPI, PON3 e LDLR, além de aumentar Gal-4 e IGFBP-2, envolvidas em coagulação, sinalização redox, estresse oxidativo e metabolismo da glicose. Pitavastatina demonstrou maior redução na TFPI que pravastatina, destacando a importância do uso dessas drogas em pacientes com HIV.   |
| 06. | Hoffmann U, et al; 2019. | Até o momento, o subestudo mecanístico concluiu a inscrição planejada, com 805 participantes.   | Utilizou-se, pioneiramente, angiotomografia computadorizada das coronárias (CCTC) para avaliar os efeitos da estratégia de prevenção primária da DCV em pacientes HIV+ de alto risco de doença arterial coronariana, ativação imune e inflamação. A pitavastatina se destacou na redução de placas coronarianas e na interação com biomarcadores imunológicos e inflamatórios, proporcionando mecanismos de prevenção da DCV e melhores resultados. |



|     |                          |   |   |
|-----|--------------------------|---|---|
| 07. | Pawlos A, et al; 2020.   | No estudo com 389 pacientes HIV+, os valores médios lipídicos foram: colesterol total $177,2 \pm 36$ mg/dL, HDL $48,9 \pm 18$ mg/dL, LDL $103,8 \pm 36$ mg/dL, triglicerídeos $143,3 \pm 81$ mg/dL, índice aterogênico plasmático $0,45 \pm 0,3$ e não-HDL $129,2 \pm 36$ mg/dL. 360 foram classificados de alto risco cardiovascular (RCV). A partir disso, atingir níveis terapêuticos de LDL foi 10,3% em muito alto e 12,0% em alto RCV. PTN AIDS mostrou 17,2% de sucesso em muito alto RCV e 45,9% no outro grupo. EACS teve 2,5% de sucesso em prevenção secundária e 24,7% em primária. Doses utilizadas: rosuvastatina $8,75 \pm 6$ mg, atorvastatina $22,35 \pm 19$ mg. | Obter níveis terapêuticos de LDL conforme as recomendações foi insatisfatório, especialmente em pacientes com terapia de redução dos níveis lipídicos. O tratamento em pacientes com HIV se baseia no uso de estatinas em doses baixas.   |
| 08. | Courlet P, et al.; 2020. | Analisou-se o uso da rosuvastatina (n = 99), atorvastatina (n = 92), pravastatina (n = 46) e pitavastatina (n = 21). A superdosagem das duas primeiras levou à resposta subótima. Altas doses de atorvastatina não controlaram suficientemente os níveis lipídicos em pacientes usando inibidores de protease, devido à menor absorção hepática. Os inibidores de integrase não reforçada alcançaram melhores valores lipídicos. Pitavastatina e pravastatina também foram insuficientes, independentemente dos antirretrovirais utilizados e das doses máximas delas, sugerindo menor eficácia comparadas às duas primeiras estatinas.   | O manejo subótimo das interações entre fármacos e superdosagem de estatinas foi observado em 29% das prescrições. Em pacientes com aumento refratário dos níveis lipídicos, é recomendado regimes com inibidores da integrase e/ou tratamento com rosuvastatina ou atorvastatina.                     |
| 09. | Hussain SK, et al; 2020. | De 1031 indivíduos HIV+, 31,5% faziam uso de estatinas. Estas reduziram níveis de IP-10, IL-10 e IL-12p70, bem como seus efeitos em comparação com o restante do grupo.   | Em pacientes com terapia antirretroviral, mas sem aspirina, estatinas estão associadas a menores níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP), IL-12p70 e IL-6, além de redução de biomarcadores de ativação imune e inflamação, podendo contribuir para a redução da carga de doenças. |

**Fonte:** Autores

## DISCUSSÃO

PIH têm um risco 1,5 a 2 vezes maior para o desenvolvimento de DCV do que os indivíduos HIV -, especialmente para a formação de placas ateroscleróticas não calcificadas e infarto agudo do miocárdio, favorecidos pela dislipidemia e maior inflamação arterial<sup>7,8</sup>. Como prova dis-



so, em um estudo realizado com 389 indivíduos desse grupo, 360 tiveram seu risco cardiovascular calculado como alto e, com relação ao total, 14 desenvolveram alguma DCV, dentre acidentes vasculares isquêmicos, síndrome coronariana aguda e ataques isquêmicos transitórios<sup>9</sup>.

Nas PIH, a dislipidemia é de causa multifatorial, sendo uma associação do aumento de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas com uma maior lipogênese, em conjunto com os efeitos adversos dos ARV<sup>10</sup>. Nessa infecção viral, esses fatores são desencadeados pela ativação monocitária, macrófaga e dos linfócitos TCD8, ocasionando disfunção endotelial, hipercoagulação e trombose vascular, produção colagenosa excessiva, remodelação fibrótica do ventrículo esquerdo e hiperlipidemia<sup>11</sup>. Além disso, pela destruição viral dos linfócitos TCD4, encontrados, principalmente, na mucosa intestinal, ocorre o aumento da sua permeabilidade a bactérias e lipopolissacarídeos, influenciando também no processo inflamatório<sup>12</sup>.

Conseqüentemente, a inflamação crônica e seus mecanismos envolvidos na lipogênese, decorrentes da infecção pelo HIV contribuem para a obesidade visceral e lipohipertrofia, aumentando ainda mais o risco para DCV<sup>11</sup>. Entretanto, apesar dessa maior chance de eventos cardiovasculares, muitas PIH não recebem o acompanhamento contínuo do qual necessitam, tanto pela falta de multidisciplinaridade quanto pelos estigmas relacionados à essa infecção.

Associado à fisiopatologia dessa infecção, também foi comprovado que o uso de ARV aumenta significativamente os níveis lipídicos plasmáticos, em especial as lipoproteínas de baixa (LDL), intermediária (IDL) e muito baixa densidades (VLDL), sendo essas duas últimas dependentes dos níveis de triglicerídeos (TG), que também se encontram elevados devido ao uso dessas medicações<sup>13</sup>. Além disso, também podem aumentar a espessura das camadas íntima e média carotídeas, causar estenose da carótida ou coronária e diminuir a dilatação vascular, contribuindo para os mecanismos ateroscleróticos e, conseqüentemente, o surgimento de DCV<sup>11</sup>. Essas alterações ocorrem, principalmente, com o uso de ARV das classes dos inibidores da transcriptase reversa (TrR) não nucleosídica, os da protease e os da TrR nucleosídica<sup>4,14</sup>. Logo, ratifica-se a importância de uma maior atenção ao se prescrever essas medicações, individualizando o seu uso e sendo feito um acompanhamento adequado dos parâmetros que podem se alterar pelos seus efeitos metabólicos.

A partir disso, tornam-se necessárias estratégias hipolipemiantes, com destaque às estatinas, para as PIH, principalmente em uso de ARV, objetivando reduzir os efeitos destas medicações no risco para DCV<sup>15</sup>. O uso das estatinas nesse grupo de indivíduos ocasiona a redução da LDL, da ativação imunológica, do estresse oxidativo e dos principais marcadores inflamatórios, em especial o CD14 solúvel (sCD14) e a fosfolipase A2 associada à lipoproteína (LpPLA<sub>2</sub>) e o LDL oxidado (oxLDL)<sup>6,16</sup>.

Após cumprirem a sua função no organismo, as estatinas são metabolizadas, em sua maioria, pelo sistema de proteínas citocromo P450 3A4 (CYP3A4), também envolvido na meta-

bolização dos ARV em PIH e, portanto, aumentando o risco de interações medicamentosas entre esses dois grupos farmacológicos<sup>17</sup>. Dentre esses hipolipemiantes, a pitavastatina e a pravastatina possuem um mecanismo de metabolização distinto, sendo, primariamente, pelo processo de glucuronidação e, de forma mínima, pelo CYP3A4, fazendo com que, em comparação às outras do grupo, essas duas estatinas interajam menos com os ARV, tornando mais seguro o seu uso para correção da dislipidemia nesses pacientes<sup>6</sup>. As possíveis interações entre essas classes medicamentosas devem sempre ser levadas em consideração em PIH pela imunossupressão e maior prevalência de outras comorbidades nesse grupo, de forma a não desencadear mais alterações sistêmicas.

Por conseguinte, o estudo com Pacientes Infectados Pelo HIV E Tratamento Com Pitavastatina Vs Pravastatina Para A Dislipidemia (INTREPID) comprovou que, após 52 semanas, o uso diário de 4g da pitavastatina modulou, de maneira mais eficaz que 40g diários da pravastatina, os marcadores inflamatórios sCD14, LpPLA<sub>2</sub>, oxLDL, e os níveis do LDL-c, que se encontram extremamente elevados em PIH e favorecem o aumento do risco para DCV aterosclerótica<sup>18</sup>. Isso comprova que, apesar das semelhanças quanto ao seu metabolismo pelo processo de glucoronidação, a pitavastatina tem uma maior eficácia na redução dos parâmetros lipídicos do que a pravastatina.

Outrossim, a pitavastatina, assim como a atorvastatina, em PIH, ocasiona o aumento dos níveis do potenciador da endopeptidase-C pró-colágeno (PCOLCE), enzima responsável pela clivagem do pró-colágeno tipo I e da ativação da proteinase C<sup>16</sup>. Anteriormente reduzido pelo vírus, o papel do PCOLCE é clivar os colágenos I e III, predominantemente encontrados na matriz extracelular dos vasos sanguíneos e essencial nos processos ateroscleróticos<sup>19</sup>. Mas, a magnitude de interação medicamentosa da atorvastatina é mais alta, devendo-se ter uma maior atenção com a sua posologia ao ser prescrita, principalmente em associação com IP<sup>20,21</sup>.

Ademais, como a pitavastatina é, minimamente, metabolizada pelo CYP3A4, inibido, juntamente com o transportador de estatinas para as células hepáticas, pelos IP, pode ser utilizada em conjunto com estes ARV, diferente da sinvastatina e lovastatina<sup>22,23</sup>. Com a inibição destas estruturas pelos ARV, essas duas estatinas têm seus níveis aumentados no organismo, levando à toxicidade muscular e hepática e, conseqüentemente, a ocorrência de miopatia e rabiomiólise, o que não é visto com a pitavastatina devido aos seus diferentes mecanismos de metabolização<sup>20,24,25</sup>.

Prova disso é que, em uma análise de caso-base, foi demonstrado que a pitavastatina, além do principal papel da sua classe em reduzir a LDL, diminuiu o colesterol total em 19,1% e elevou a lipoproteína de alta densidade (HDL) em 8,9%, contribuindo ainda mais para a prevenção de DCV em PIH e a redução da morbimortalidade desse grupo<sup>26</sup>.

## CONCLUSÃO

Portanto, a partir das informações obtidas, destaca-se que a pitavastatina é a estatina de escolha para a correção da dislipidemia em PIH em uso de ARV, não apenas por suas mínimas interações com o metabolismo desses medicamentos, mas também por sua maior eficácia na redução de marcadores de ativação imune e inflamação, além dos parâmetros lipídicos neste grupo de pacientes. Além disso, deve ser realizado um maior acompanhamento de PIH quanto a esses parâmetros, de forma a escolher o melhor hipolipemiante para cada caso, principalmente, quanto às interações com os ARV.

## CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

**TJMBSV:** Conceituação, Curadoria de dados, Investigação, Metodologia, Administração do projeto, Recursos, Escrita – redação original, Escrita – revisão e edição; **FAP,** Escrita – revisão e edição; e **ADCF,** Conceituação, Supervisão, Escrita – revisão e edição. Todos os autores aprovaram a versão final encaminhada.

## REFERÊNCIAS

1. Hoffman U, Lu MT, Olalere D, Adami EC, Osborne MT, Ivanov A, et al. Rationale and design of the Mechanistic Substudy of the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE): Effects of pitavastatin on coronary artery disease and inflammatory biomarkers. *Am Heart J.* 2019 Jun; 212: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.02.011>.
2. Hussain SK, Golozar A, Widney DP, Rappocciolo G, Penugonda S, Bream JH, et al. Effect of Statin Use on Inflammation and Immune Activation Biomarkers in HIV-Infected Persons on Effective Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2021 May; 37(5): 357-367. <https://doi.org/10.1089/AID.2020.0127>.
3. Wongprikorn A, Sukasem C, Puangpetch A, Numthavej P, Thakkestian A, Kiertiburanakul S. Effects of Pitavastatin on Lipid Profiles in HIV-Infected Patients with Dyslipidemia and Receiving Atazanavir/Ritonavir: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study. *PLoS One.* 2016 Jun 15;11(6):e0157531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157531>.
4. Gebhardt A, Fichtenbaum CJ. Current pharmacotherapy for the treatment of dyslipidemia associated with HIV infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Oct;20(14):1719-1729. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1636033>.
5. Fitch KV, Fulda ES, Grinspoon SK. Statins for primary cardiovascular disease prevention among people with HIV: emergent directions. *Curr Opin HIV AIDS.* 2022 Sep 1;17(5):293-300. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000752>.

6. Toribio M, Fitch KV, Sanchez L, Burdo TH, Williams KC, Sponseller CA, et al. Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. *AIDS*. 2017 Mar 27;31(6):797-806. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001427>.
7. Levy ME, Greenberg AE, Magnus M, Younes N, Castel A. Evaluation of Statin Eligibility, Prescribing Practices, and Therapeutic Responses Using ATP III, ACC/AHA, and NLA Dyslipidemia Treatment Guidelines in a Large Urban Cohort of HIV-Infected Outpatients. *AIDS Patient Care STDS*. 2018 Feb;32(2):58-69. <https://doi.org/10.1089/apc.2017.0304>.
8. Bhan PAP, Ma Y, Scherzer R, Deeks SG, Hsue PY. Association between statin use, atherosclerosis, and mortality in HIV-infected adults. *PLoS One*. 2020; 15(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232636>.
9. Pawlos A, Broncel M, Wlazłowska E, Jabłonowska E, Gorzelak-Pabiś P. Cardiovascular risk and response to lipid lowering therapy in patients with HIV infection according to different recommendations. *PLoS One* 2020; 15(12): e0244675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244675>.
10. Lee D. HIV: how to manage dyslipidaemia in HIV. *Drugs Context*. 2022; 11:2021-8-7. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-7>.
11. Henning RJ, Greene JN. The epidemiology, mechanisms, diagnosis and treatment of cardiovascular disease in adult patients with HIV. *Am J Cardiovasc Dis*. 2023 Apr 15;13(2):101-121.
12. Fahme SA, Bloomfield GS, Peck R. Hypertension in HIV-Infected Adults: Novel Pathophysiologic Mechanisms. *Hypertension*. 2018 Jul;72(1):44-55. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10893>.
13. Joshi PH, Miller PE, Martin SS, Jones SR, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, et al. Greater remnant lipoprotein cholesterol reduction with pitavastatin compared with pravastatin in HIV-infected patients. *AIDS*. 2017 Apr 24; 31(7): 965-971. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001423>.
14. Mosepele M, Molefe-Baikai JO, Grinspoon SK, Triant VA. Benefits and risks of statin therapy in the HIV infected population. *Curr Infect Dis Rep* 2019; 20(8): 20. <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0628-7>.
15. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5).
16. deFillipi C, Toribio M, Wong LP, Sadreyev R, Grundberg I, Fitch KV. Differential Plasma Protein Regulation and Statin Effects in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected and Non-HIV-Infected Patients Utilizing a Proteomics Approach. *J Infect Dis* 2020 Sep 15; 222(6): 929-939. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa196>.
17. Aberg JA, Sponseller CA, Ward DJ, Kryzhanovski VA, Campbell SE, Thompson MA. Pitavastatin versus pravastatin in adults with HIV-1 infection and dyslipidaemia (INTREPID): 12 week and 52 week results of a phase 4, multicentre, randomised, double-blind, superiority trial. *Lancet HIV*. 2017 Jul;4(7):e-284-e294. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30075-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30075-9).
18. Toribio M, Fitch KV, Stone L, Zanni MV, Lo J, Filippi C, et al. Assessing statin effects on cardiovascular pathways in HIV using a novel proteomics approach: Analysis of data from INTREPID, a randomized

- controlled trial. *EBioMedicine* 2018 Sep; 35: 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.039>.
19. deFilippi C, Lo J, Christenson R, Grundberg I, Stone L, Zanni MV, et al. Novel mediators of statin effects on plaque in HIV: a proteomics approach. *AIDS*. 2018 Apr 24; 32(7): 867-876. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001762>.
  20. Lee D. HIV: how to manage dyslipidemia in HIV. *Drugs Context* 2022; 11: 2021-8-7. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-7>.
  21. Bednasz C, Zingman BS, Luque AE, Fischl MA, Gripshover BM, Venuto CS, et al. Lipid-lowering therapy in HIV-infected patients: relationship with antiretroviral agents and impact of substance-related disorders. *Curr Vasc Pharmacol* 2016; 14(3): 280–287. <https://doi.org/10.2174/1570161114666160106151652>.
  22. Sekhar RV. Treatment of dyslipidemia in HIV. *Curr Atheroscler Rep*. 2015 Apr;17(4):493. <https://doi.org/10.1007/s11883-015-0493-x>.
  23. Myerson M, Malvestutto C, Aberg JA. Management of lipid disorders in patients living with HIV. *J Clin Pharmacol*. 2015; 55(9):957–974. <https://doi.org/10.1002/jcph.473>.
  24. Courlet P, Livio F, Saldanha SA, Scherrer A, Battegay M, Cavassini M, et al. Real-life management of drug–drug interactions between antiretrovirals and statins. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 1972–1980 <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa099>.
  25. Custodio JM, West S, SenGupta D, Zari A, Humeniuk R, Ling KHJ, et al. Evaluation of the Drug-Drug Interaction (DDI) Potential Between Cobicistat-Boosted Protease Inhibitors and Statins. 18th International Workshop on Clinical Pharmacology of Antiviral Therapy, Chicago, IL, USA, 2017.
  26. Boettiger DC, Newall AT, Chattranukulchai P, Chaiwarith R, Khusuwan S, Avihingsanon A, et al. Statins for atherosclerotic cardiovascular disease prevention in people living with HIV in Thailand: a cost-effectiveness analysis. *J Int AIDS Soc*. 2020 Jun;23 Suppl 1(Suppl 1):e25494. <https://doi.org/10.1002/jia2.25494>.