



A COVID-19 e as implicações terapêuticas das estatinas

COVID-19 and the therapeutic implications of statins

COVID-19 y las implicaciones terapéuticas de las estatinas

Ana Carolina Marques¹, Cristina Nádja Muniz Lima De Falco¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever a relação entre a COVID-19 e o tratamento com estatinas em pacientes hospitalizados, de acordo com os atuais estudos desenvolvidos ao longo da pandemia. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, com busca na base de dados PubMed. Foram considerados como critérios de inclusão a confiabilidade dos dados obtidos e suas conclusões, publicações em inglês nos últimos 2 anos (2023 – 2024). **Resultados:** Nesse contexto, após leitura e análise, foram selecionados 13 artigos. A maioria dos artigos sugere que as estatinas têm associação com possíveis benefícios no tratamento de pacientes com COVID-19, especialmente em relação à redução dos efeitos inflamatórios e tromboembólicos, reduzindo a mortalidade. Contudo, os resultados apresentam variações significativas entre os estudos, sugerindo que as evidências disponíveis atualmente ainda não são efetivamente suficientes para sustentar com robustez a hipótese de que as estatinas possuem um papel crucial na diminuição da progressão e da mortalidade na doença dos pacientes com COVID-19. **Considerações finais:** Apesar do uso promissor das estatinas em pacientes hospitalizados com COVID-19, ainda não temos evidências clínicas robustas, sendo necessário realizar mais pesquisas clínicas para validar esses benefícios e estabelecer orientações claras sobre o uso de estatinas no contexto da pandemia da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19, Estatinas, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Objective: To describe the relationship between COVID-19 and statin treatment in hospitalized patients, according to current studies developed throughout the pandemic. **Methods:** This is an integrative review, with a search in the PubMed database. The inclusion criteria were the reliability of the obtained data and their conclusions, publications in English, published in the last 2 years (2023 – 2024). **Results:** Thus, after reading and analysis, 13 articles were selected. Most articles suggest that statins are associated with potential benefits in the treatment of COVID-19 patients, especially concerning the reduction of inflammatory and thromboembolic effects, thereby reducing mortality. However, the results show significant variability among studies, indicating that the current evidence is not yet strong enough to robustly support the hypothesis that statins play a crucial role in reducing disease progression and mortality in COVID-19 patients. **Final considerations:** Despite the promising use of statins in hospitalized COVID-19 patients, robust clinical evidence is still lacking. Further clinical research is needed to validate these benefits and establish clear guidelines for the use of statins in the context of the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, Statins, SARS-CoV-2.

RESUMEN

Objetivo: Describir la relación entre la COVID-19 y el tratamiento con estatinas en pacientes hospitalizados, de acuerdo con los estudios actuales desarrollados a lo largo de la pandemia. **Métodos:** Revisión integrativa, con búsqueda en la base de datos PubMed. Los criterios de inclusión fueron la confiabilidad de los datos obtenidos y sus conclusiones, publicaciones en inglés, en los últimos 2 años (2023 – 2024). **Resultados:** Tras

¹ Faculdade Municipal Professor Franco Montoro (FMPFM), Mogi Guaçu - SP.

Financiado por CNPq/PIBIC 158626/2022-2

SUBMETIDO EM: 2/2025

ACEITO EM: 2/2025

PUBLICADO EM: 3/2025

la lectura y análisis, se seleccionaron 13 artículos. La mayoría de los estudios sugieren que las estatinas pueden estar asociadas con posibles beneficios en el tratamiento de la COVID-19, especialmente en la reducción de los efectos inflamatorios y tromboembólicos, disminuyendo así la mortalidad. Sin embargo, los resultados varían significativamente entre los estudios, lo que indica que la evidencia actual aún no es lo suficientemente sólida como para respaldar con certeza la hipótesis de que las estatinas desempeñan un papel clave en la reducción de la progresión y la mortalidad de la enfermedad. **Consideraciones finales:** A pesar del potencial prometedor de las estatinas en pacientes hospitalizados, aún carecemos de evidencia clínica sólida. Se necesitan más investigaciones clínicas para validar estos beneficios y establecer directrices claras sobre su uso en el contexto de la pandemia.

Palabras clave: COVID-19, Estatinas, SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19, além de sua alta taxa de mortalidade, trouxe à tona complicações sistêmicas graves, especialmente no sistema cardiovascular. Pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 enfrentam riscos não apenas respiratórios, mas também cardiovasculares, com complicações inflamatórias e tromboembólicas que podem se estender para além da fase aguda da doença. A dislipidemia está associada a aterosclerose (RAY JG, 2003), e é um dos principais fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) e trombose venosa. O manejo adequado de tais alterações pode desempenhar um papel crucial nas complicações cardiovasculares induzidas pela COVID-19. Sendo assim, a dislipidemia é caracterizada por pelo menos uma alteração no perfil lipídico, alterações que podem ser observadas em exames laboratoriais, devido a elevações das concentrações sanguíneas de triglicerídeos (TG) ou de lipoproteína de baixa densidade (LDLc), sendo acompanhadas ou não de diminuição das concentrações sanguíneas de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (CARVALHO et al., 2007).

O mecanismo descrito para elucidar tais alterações, consiste na teoria de que os lipídios circulantes, induzem alterações na função plaquetária, no endotélio vascular e nos fatores de coagulação (RAY JG, 2003). O tratamento mais comumente utilizado, na prática clínica e em todo mundo, para diminuição do LDL colesterol (LDLc) são as estatinas, que além de bem toleradas e seguras, apresentam efeitos pleiotrópicos, como sua ação antioxidante (SIRTORI CR, 2014), antitumoral (VALLIANOU NG et al., 2014), anti-inflamatória e bem como propriedades para estabilidade da placa aterosclerótica melhoraram a função endotelial (LIAO JK, 2002).

Desta maneira, as evidências recentes sugerem que o uso de estatinas, anti-inflamatórios, anti-citocinas, inibidores da ECA está correlacionado com a menor mortalidade e diminuição de danos observados em pacientes com COVID-19, uma vez que o envolvimento viral e do hospedeiro, ocasiona a resposta inflamatória na célula endotelial lesionada, induzindo a apoptose e a piroptose. Esses processos podem justificar as alterações na microcirculação sistêmica e sequelas observadas em pacientes infectados pelo SARS-COV-2 (VARGA Z, et al., 2020). Além disso, a literatura também relata que o colesterol pode estar envolvido na regulação da entrada do vírus nas células hospedeiras, o que reforça a relevância desta terapêutica (KOČAR E, et al., 2021).

Embora as estatinas sejam amplamente reconhecidas por sua eficácia na redução do colesterol, seu potencial no tratamento da COVID-19 ainda é uma área pouco explorada, precisando de mais estudos. Pesquisas têm relacionado a COVID-19 ao tromboembolismo arterial, afetando as artérias coronárias, cerebrovasculares e periféricas, prevalecendo o risco de complicações trombóticas e tromboembólicas. Autópsias de pacientes com COVID-19 demonstram a presença de inflamação endotelial e tromboes microvasculares desencadeadas pelas células inflamatórias presentes no endotélio de pequenos vasos de diversos órgãos, como rim, pulmão coração e fígado (LOWENSTEIN CJ e SOLOMON SD, 2020).

Nesse contexto, é importante enfatizar a correlação existente entre a COVID-19 e dislipidemias, considerando que a patologia pode ocasionar o aumento do risco cardiovascular a longo prazo. Tal relação amplia a gama terapêutica para ambas as condições na tentativa de prevenir as complicações inflamatórias, tromboembólicas e respectivas sequelas. Esta revisão integrativa avalia as evidências mais recentes, publicadas no banco de dados US National Library of Medicine (PubMed), com o objetivo de compreender a

relação existente entre a COVID-19 e o tratamento com o uso de estatinas em pacientes hospitalizados acometidos pela COVID-19, mitigando as respostas inflamatórias exacerbadas e associadas à infecção pelo SARS-CoV-2, reduzindo o risco de complicações graves.

MÉTODOS

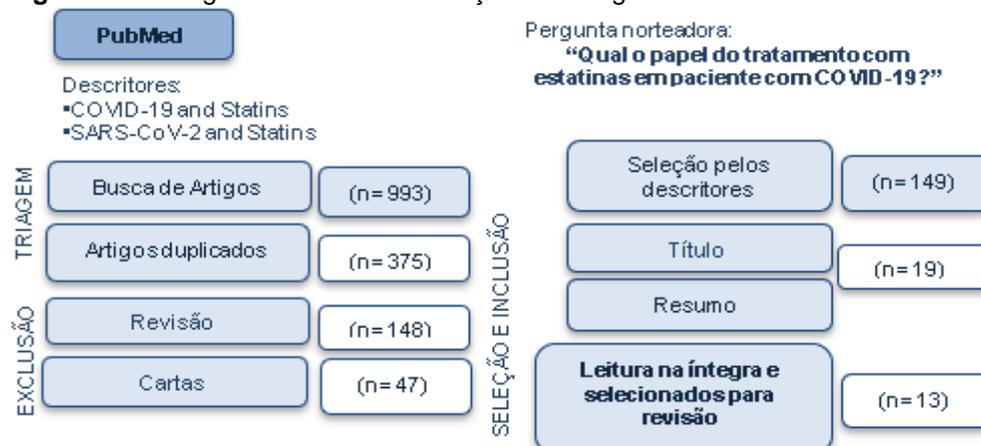
Esta pesquisa consiste em realizar uma revisão integrativa, método que se constitui no levantamento, síntese e análise do conhecimento e sua aplicabilidade na prática. Para tal, foram consideradas as fases: 1) identificação do tema; 2) amostragem/ busca na literatura; 3) categorização dos estudos; 4) avaliação dos estudos; 5) interpretação dos resultados obtidos; e 6) síntese do conhecimento evidenciado nos artigos analisados (SOUZA LJ, et al., 2010). Para a elaboração desta revisão integrativa, foi considerada a seguinte pergunta norteadora: “Qual o papel do tratamento com estatinas em paciente com COVID -19?”

A busca na literatura foi realizada na base de dados PubMed. Os descritores em Ciências da Saúde (DeCS/BVS) utilizados foram: Covid-19 and Statins e SARS-CoV-2 and Statins. Foram considerados como critérios de inclusão para a composição da revisão, a confiabilidade dos dados obtidos nos estudos e as suas conclusões sem conflitos de interesse, em vista de artigos que responderam à pergunta norteadora, publicações no idioma inglês, no período de janeiro / 2023 até dezembro / 2024. Como critério de exclusão, foram excluídas as publicações repetidas, revisões de literatura, cartas e outros tipos de artigos que não consistem em um estudo observacional, e que também não estão disponíveis na base de dados, ou que não abordarem a temática proposta do estudo.

RESULTADOS

Diante da estratégia adotada para a busca da literatura anteriormente descrita nos materiais e métodos, através da utilização dos descritores ora propostos, foram encontrados na base de dados PubMed n= 993 artigos relacionados ao tema, sendo excluídos artigos duplicados (n= 375), artigos de revisão (n= 148), artigos em formato de cartas (n= 47) e artigos que o título incluía outras abordagens, como a inclusão de medicações adjuvante e editoriais (n= 274). Selecionamos inicialmente pelos descritores, n= 149 artigos, para serem abordados nesta revisão, contudo, apenas n= 19 artigos existentes na base de dados foram selecionados através de seus títulos, já que respondiam à pergunta norteadora: “Qual o papel do tratamento com estatinas em paciente com COVID-19?”. Desta maneira, após leitura e análise dos resumos, foram selecionados n= 13 artigos, sendo que destes, 6 artigos foram descartados, por não atenderem os critérios de elegibilidade pré-determinados por esta revisão. Sendo assim, a amostra final foi composta por n= 13 artigos originais, selecionados para leitura do texto na íntegra e que estavam aptos a compor a revisão (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção dos artigos: COVID-19 e estatinas.



Fonte: Marques AC e Falco CNML, 2025.

Em suma, a partir dos 13 artigos selecionados para leitura na íntegra, observa-se que majoritariamente as publicações recentes investigam os efeitos do tratamento com estatinas em pacientes hospitalizados com

COVID-19. Esses estudos, são principalmente estudos de coortes retrospectivas e ensaios clínicos, com o objetivo de avaliar os possíveis impactos dessas terapias na evolução clínica, mortalidade e na resposta inflamatória dos pacientes. O **Quadro 1** elaborado a seguir, enfatiza, dentre os artigos selecionados, os autores/ano de publicação, local e número da amostra, principais resultados e conclusões encontradas.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre COVID-19 e uso crônico de estatinas.

N	Autores (Ano)	Tipo de Estudo	Principais achados
1	Alshaalan KS, et al. (2024)	Coorte retrospectivo	Realizado na Arábia Saudita, com 689 pacientes com COVID-19, sendo 22,5% usuários de estatina. O uso de estatina demonstrou aumento no risco de mortalidade, desenvolvimento de complicações e admissão em unidade de terapia intensiva (UTI).
2	Barge-Caballero E, et al. (2023)	Coorte observacional e retrospectivo	Realizado na Espanha, com 1.122 pacientes hospitalizados com COVID-19, sendo 40,2% usuários de estatinas antes da hospitalização. O tratamento prévio com estatina induziu um menor risco de morte e melhor prognóstico clínico em pacientes com histórico de doença aterosclerótica coronária ou extra cardíaca.
3	Crimi E, et al. (2023)	Coorte observacional e retrospectivo.	Realizado nos EUA (Estados Unidos da América), com 38.875 pacientes, sendo 11.533 usuários de estatina crônicos. O estudo observou, nos pacientes que usavam estatinas pré-hospitalar, uma melhora na diminuição da mortalidade e na gravidade dos sintomas ocasionados em pacientes com COVID-19.
4	Ho HV, et al. (2023)	Coorte retrospectivo	Realizado em 15 hospitais nos EUA, com 26.445 pacientes com infecção aguda pela COVID-19, usando estatinas de alta intensidade, baixa e moderada. O estudo encontrou benefícios do uso de estatina, mas não dados suficientes para recomendar o medicamento para o tratamento da patologia.
5	Ismail A, et al. (2024)	Coorte multicêntrico prospectivo	Realizado nos EUA com 4.464 pacientes, sendo 27,5% usuários de estatina. O uso de estatina evidenciou melhores resultados no prognóstico e menor inflamação em pacientes com COVID-19.
6	Izkhakov E, et al. (2023)	Coorte retrospectivo	Realizado em Israel com pacientes acima de 70 anos, com 130 pacientes sendo 44% usuários de estatinas. A estatina não apresentou alteração na gravidade da doença, porém em relação ao desenvolvimento de efeitos adversos a estatina demonstrou menor risco.
7	Martínez CJ, et al. (2023)	Coorte retrospectivo	Estudo de Realizado na Espanha com 258 pacientes idosos com mais de 80 anos e internados pela COVID-19. O grupo >80 anos de idade usuário de estatinas pré-hospitalar demonstrou diminuição na mortalidade, apesar de ser o grupo com maior risco de doenças cardiovasculares e com alta taxa de mortalidade.
8	Remap-Cap Investigators et al. (2023)	Estudo de coorte randomizado	Realizado em 13 países, com 22.883 pacientes com COVID-19, 2.684 pacientes graves usaram sinvastatina. A sinvastatina não atendeu aos critérios pré-estabelecidos de superioridade ao controle.
9	Rivera AS, et al. (2023)	Coorte retrospectivo	Realizado nos EUA com 15.524 pacientes admitidos com COVID-19, sendo 4.412 usuários crônicos de estatina. As estatinas mitigaram a gravidade da COVID-19, mas não teve um benefício que corrobore para diminuição da mortalidade.
10	Rong Y, et al. (2023)	Coorte retrospectivo	Realizado nos EUA com 10.792 pacientes admitidos com COVID-19, sendo 13,1% faziam uso crônico de estatinas. As estatinas mostraram associação entre a diminuição de risco de morte em pacientes acometidos com COVID-19.
11	Sperry MM, et al. (2023)	Coorte e retrospectivo e experimental in vitro	Realizado nos EUA, com 49.0000 pacientes com COVID-19, sendo 4.000 pacientes em uso crônico de estatina. O resultado sugere que o uso de estatina (sinvastatina e atorvastatina) diminuiu a mortalidade. Nos testes in vitro foi observado que a sinvastatina é um potente inibidor direto.
12	Visos-Varela I, et al. (2023)	Caso-controle	Realizado na Espanha com 84.135 pacientes, sendo 1.009 pacientes usuários de estatinas, na qual a atorvastatina foi a mais usada (68,0%) seguida pela sinvastatina (62,1%). O uso crônico das estatinas foi associado a uma redução na gravidade da infecção pela COVID-19.
13	Wang LK, et al. (2023)	Caso-controle retrospectivo	Realizado nos EUA sendo conduzido 3 tipos de estudo, estudo 1 com pacientes hospitalizados com COVID-19, estudo 2 pacientes em UTI, estudo 3 pacientes que faleceram com COVID-19. O uso prévio de estatinas no geral foi protetor contra os resultados adversos em pacientes com COVID-19.

Fonte: Marques AC e Falco CNML, 2025.

Por conseguinte, a maior parte dos artigos, sendo 69,2% (n= 9), tem sido correlacionado a possíveis benefícios do tratamento prévio com estatinas em pacientes com COVID-19, especialmente em relação à redução da mortalidade e seus efeitos inflamatórios, tromboembólicos e na modulação da resposta imunológica (BARGE-CABALLERO E, et al., 2023; CRIMI E, et al., 2023; HO HV, et al., 2023; MARTÍNEZ CJ, et al., 2023; RONG Y, et al., 2023; SPERRY MM, et al., 2023; VISOS-VARELA I, et al., 2023; WANG LK, et al., 2023; ISMAIL A, et al., 2024). Porém 30,8% (n=4) retrata que as estatinas apenas levaram a uma melhor resposta aos efeitos adversos e redução na necessidade de intervenções durante a hospitalização, não caracterizando uma melhora na mortalidade dos pacientes mesmo com uso da terapia prévia (IZKHAKOV E, et al., 2023; REMAP-CAP, et al., 2023; RIVERA AS, et al., 2023; ALSHAALAN KS, et al., 2024).

Sendo assim, os resultados apresentam variações significativas entre os estudos, sugerindo que as evidências disponíveis atualmente ainda não são efetivamente suficientes para sustentar com robustez a hipótese de que as estatinas possuem um papel crucial na diminuição da progressão e da mortalidade na doença dos pacientes acometidos com COVID-19. Considerando que, é evidente o relato limitações do método de estudo escolhido, sendo observado pelo número reduzido de amostras, pela heterogeneidade nas características dos pacientes (sexo, idade, comorbidades prévias e tempo de tratamento), essas limitações impactam diretamente na qualidade dos resultados obtidos e na generalização das conclusões em grupos mais heterogêneos.

DISCUSSÃO

A maioria dos trabalhos selecionados, relatam que as estatinas têm sido associadas a possíveis benefícios no tratamento de pacientes com COVID-19, embora ainda faltem evidências clínicas robustas para confirmar seu papel na redução de resultados clínicos. Um dos artigos selecionados nesta revisão, foi investigado o impacto do tratamento pré-hospitalar com estatinas em pacientes com COVID-19, por meio de um estudo de coorte observacional e retrospectivo, envolvendo 38.875 pacientes, dos quais 11.533 eram usuários crônicos de estatinas. Os resultados demonstraram que o uso pré-hospitalar de estatinas estava associado à redução da mortalidade, tanto induzida por outras causas, como na específica pela COVID-19.

Ademais, os resultados observados evidenciam uma menor incidência de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) grave, diminuição da necessidade de cuidados intensivos e ventilação mecânica, redução no risco de desenvolver sepse ou choque séptico e menor tempo de internação hospitalar (CRIMI E, et al., 2023). Esses achados demonstram um potencial benefício clínico correlacionado às propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras das estatinas, bem como, sua relevância em subgrupos de pacientes vulneráveis que faziam uso da terapia com estatinas, por conta de alterações na homeostase em vários sistemas. Complementando os achados clínicos, resultados semelhantes foram elucidados na Espanha, através de um estudo de coorte retrospectivo com 258 pacientes idosos, com mais de 80 anos e hospitalizados pela COVID-19.

Foi observado que os usuários de estatinas octogenários com COVID-19 apresentaram redução na mortalidade hospitalar (37%), sendo o sexo feminino e o diagnóstico de diabetes mellitus fatores correlacionados a essa menor mortalidade. Já o diagnóstico de hipertensão, obesidade e idade avançada não mostraram associação significativa, apesar de representarem um grupo de maior risco para complicações cardiovasculares e mortalidade elevada devido as comorbidades (MARTÍNEZ CJ, et al., 2023). Além disso, o artigo publicado nos EUA, no qual foram analisados 10.792 pacientes internados com COVID-19, dos quais 13,1% dos pacientes realizavam tratamento prévio com estatinas, converge com os resultados em pacientes octogenários (MARTÍNEZ CJ, et al., 2023), sugerindo que o benefício das estatinas pode ser mais evidente em indivíduos com maior risco basal. A investigação demonstrou uma associação entre o uso prévio de estatinas e a diminuição no risco de morte em diferentes intervalos de tempo após o diagnóstico da COVID-19.

Evidenciou-se também que diferentes intensidades de estatinas, baixa ou moderada intensidade induziu uma menor mortalidade entre os pacientes em diferentes intervalos de tempo (60 e 90 dias), reforçando os potenciais benefícios do uso dessas medicações no contexto de infecções graves, ressaltando que a

continuidade no tratamento com estatinas é primordial, mesmo quando ocorre interrupções no cuidado médico (RONG Y, et al., 2023). Em outro estudo de coorte desenvolvido em 15 hospitais, incluindo 26.445 pacientes com infecção aguda por COVID-19 que utilizaram estatinas de baixa, moderada ou alta intensidade, os autores caracterizaram dois efeitos do uso da terapia com estatinas. O primeiro deles é reduzir os eventos cardiovascular quando utilizada a longo prazo e conseqüentemente diminuir o tempo de internação e a mortalidade hospitalar. O segundo aspecto é sua atividade anti-inflamatória devido a COVID-19 apresentar sintomas resultantes de inflamação sistêmica.

No entanto, apesar do mesmo ter demonstrado benefícios do uso de estatinas, os dados não foram suficientes para sustentar o seu uso no manejo clínico da COVID-19, sendo necessário estudos complementares, a fim de sustentar os achados e esclarecer os mecanismos envolvidos (HO HV, et al., 2023). Já outro grupo de estudos demonstrou associação entre a diminuição da mortalidade com uso do tratamento com estatinas, junto com uma diminuição significativa nos marcadores inflamatórios, observado pela diminuição nas concentrações de proteína C reativa (PCR) e interleucina, especialmente a IL-6 e biomarcadores de receptor ativador do plasminogênio uroquinase solúvel em proteína (suPAR), corroborando com os potenciais efeitos imunomoduladores das estatinas (ISMAIL A, et al., 2024).

De forma complementar, outro grupo de pesquisadores elencou a relação entre estatinas e mortalidade em pacientes com COVID-19, por meio de análises *in vitro*, análise preditiva computacional e revisão de 4.000 prontuários de pacientes acometidos pela COVID-19. Os resultados observados nos prontuários e na análise computacional indicaram que estatinas, como a sinvastatina e a atorvastatina estavam associadas a uma redução do risco de mortalidade hospitalar. Durante os testes *in vitro*, utilizando em particular, a terapia de sinvastatina em células infectadas com SARS-CoV-2, foi identificado uma diminuição da replicação do SARS-CoV-2, sugerindo que as estatinas podem modular a redução da resposta inflamatória e a modulação imunológica, reforçando sua ação anti-inflamatória e papel terapêutico significativo no tratamento da COVID-19 (SPERRY MM, et al., 2023).

Em contrapartida, uma pesquisa conduzida em Israel, foram avaliados pacientes com idade acima de 70 anos, sendo que, entre os 130 pacientes analisados, 44% faziam o uso de estatinas que são caracterizadas por serem o medicamento para tratamento mais eficaz em pacientes acima dos 70 anos na prevenção primária e ainda mais significativo na prevenção secundária de doenças cardiovasculares. Os resultados sugerem que o tratamento com estatinas não impactou diretamente na mortalidade dos pacientes, mas estava associado a um menor risco de efeitos adversos, bem como, na diminuição da necessidade de intervenções durante a hospitalização, como o uso de ventilação mecânica e a redução na gravidade relacionada à COVID-19, sugerindo um perfil de segurança protetor nessa população idosa com maior risco, melhorando os resultados clínicos (IZKHAKOV E, et al., 2023).

Esse achado é consistente com os resultados do estudo este feito nos EUA, no qual avaliaram 15.524 pacientes internados pela COVID-19, dos quais 4.412 eram usuários crônicos de estatinas. O trabalho indicou que as estatinas foram eficazes na atenuação dos efeitos adversos ocasionados pela doença, mas não evidenciaram benefícios significativos na redução da mortalidade, corroborando a ideia de que os efeitos das estatinas podem ser mais expressivos em termos de redução de inflamação do que de desfechos fatais (RIVERA AS, et al., 2023). Resultados semelhantes foram observados, caracterizando as estatinas por diminuição dos efeitos adversos ocasionados pela COVID-19 (WANG LK, et al., 2023). Essa observação, alinhada aos achados de outros autores de destaca a necessidade de mais estudos que avaliem individualmente cada estatina e observem como diferentes intensidades de terapia com estatinas podem influenciar os desfechos clínicos, levando em conta o alto grau de heterogeneidade presente nessa classe de medicações (HO HV, et al., 2023; VISOS-VARELA I, et al., 2023).

Nesta mesma linha de raciocínio, o ensaio clínico randomizado, desenvolvido com 22.883 pacientes acometidos com COVID-19 em 13 países, incluindo 2.684 que usaram sinvastatina, não foram encontradas evidências suficientes para demonstrar superioridade dessa medicação em comparação ao grupo controle. Embora os resultados não suportem a recomendação de sinvastatina para tratamento da COVID-19, eles contribuem para o entendimento da heterogeneidade de respostas ao uso de estatinas nessa população.

Esse contraste ressalta a importância de considerar variações nos protocolos terapêuticos e características dos pacientes entre os estudos (REMAP-CAP, et al., 2023).

Já no estudo realizado na Arábia Saudita com 689 pacientes hospitalizados com COVID-19, apresentando idade média acima dos 50 anos e comorbidades, sendo as mais comuns diabetes mellitus e hipertensão, evidenciou que o tratamento com estatinas induzia a um aumento no risco internação em unidade de terapia intensiva, risco em desenvolvimento de complicações, risco de necessidade de intubação e risco de mortalidade entre usuários de estatinas, sugerindo desta maneira um efeito não benéfico do uso de estatinas em pacientes acometidos pela COVID-19 (ALSHAALAN KS, et al., 2024).

Esses resultados contrastam com as observações do estudo espanhol com 1.122 pacientes hospitalizados, mostraram que o uso prévio de estatinas induziu menor risco de morte intra-hospitalar e melhor prognóstico, especialmente em pacientes com histórico de doença aterosclerótica coronariana e metabólicas pré-existentes, como hipertensão e diabetes mellitus (BARGE-CABALLERO E, et al., 2023), desta forma, divergência nos achados, corroboram com a complexidade do impacto das estatinas em diferentes populações e contextos clínicos, ressaltando a necessidades de se aprimorar os estudos nesta área. Assim, os achados sugerem que os benefícios das estatinas podem estar relacionados não apenas às suas propriedades farmacológicas, mas também a fatores como a condição basal dos pacientes e a intensidade do cuidado médico recebido.

Por exemplo, em pacientes com alto risco cardiovascular, o uso de estatinas parece oferecer proteção adicional contra desfechos adversos relacionados à COVID-19, destacando a necessidade de abordagens individualizadas no manejo desses pacientes. Estudos reforçam essa perspectiva, ao destacar que subgrupos específicos podem se beneficiar mais do que outros (IZKHAKOV E, et al., 2023; RIVERA AS, et al., 2023). Adicionalmente, os estudos apontam para a importância de investigações futuras que explorem as interações entre as estatinas e outras terapias comumente utilizadas em casos graves da COVID-19, como corticosteroides e anticoagulantes.

Essa linha de pesquisa empregada, pode ajudar a definir estratégias combinadas mais eficazes para reduzir a mortalidade e melhorar os resultados clínicos em diferentes cenários. Ensaio clínicos futuros devem priorizar a identificação de subgrupos populacionais que possam ter maior benefício com o uso de estatinas, como pacientes idosos, com comorbidades metabólicas e cardiovasculares ou níveis elevados de inflamação sistêmica. Apesar dos reflexos oriundos da pandemia da COVID-19, a literatura mundial ainda permanece escassa de estudos que visam correlacionar o tratamento com o uso de estatinas em pacientes acometidos por tal enfermidade, apesar de que, na literatura, é possível encontrar estudos que tratam da possibilidade de envolvimento da resposta inflamatória endotelial lesionada induzir a apoptose, gerando alterações na microcirculação sistêmica, que são, comumente tratados com anti-inflamatórios inibidores da ECA e estatinas, aumentando ainda mais, a proporção de justificativas para estudos mais detalhados nesta área (GOMEZ-MESA JE, et al., 2021; PAWLOS A, et al., 2021; KHAN M, et al., 2021; VARGA Z, et al., 2020).

Os possíveis efeitos anti-inflamatórios das estatinas, sugerem que este medicamento pode atuar inibindo o fator nuclear kappa B (NF- κ B), o que pode ser benéfico na redução da gravidade da infecção por COVID-19 (PAWLOS A, et al., 2021), corroborando com seu efeito em reduzir a expressão do receptor Toll-Like 4 (TLR4) (LIU C, et al., 2022), regulando a via de sinalização TLR4/MyD88/NF- κ B, diminuindo consideravelmente a resposta inflamatória exacerbada em pacientes com COVID-19 (KHAN M, et al., 2021). No que concerne ao seu efeito antitrombótico, as estatinas demonstram reduzir a formação de coágulos sanguíneos e a atividade das plaquetas (GOMEZ-MESA JE, et al., 2021), sendo associada a uma redução significativa nos níveis plasmáticos de dímero D em pacientes com COVID-19 (AL-SAMKARI H, et al., 2020; HANFF TC, et al., 2020) o que sustenta a hipótese de benefício na prevenção de complicações trombóticas.

Ademais, em conjunto com os efeitos pleiotrópicos anti-inflamatórios e imunomoduladores, algumas pesquisas sugerem que as estatinas podem inibir a principal protease da COVID-19, o que poderia ter um impacto direto na infecção viral, induzindo uma progressão mais lenta em pacientes em UTI (RODRIGUEZ-NAVA G, et al., 2020), estando associada a um menor risco de mortalidade em pacientes hospitalizados com

doenças respiratórias virais, incluindo a COVID-19 (GAITÁN-DUARTE HG, et al., 2022). Entretanto, infecção pela COVID-19 é marcada por fenômenos inflamatórios e tromboembólicos, porém ante a falta de artigos na literatura com resultados consistentes, fica evidente a necessidade de conduzir estudos mais abrangentes na área. Até o momento, não temos dados suficientes para determinar o risco de eventos tromboembólicos e o perfil lipídico em pacientes com diagnóstico de dislipidemia afetados pela COVID-19.

Além disso, em um dos estudos realizados, observamos que alguns países se destacam neste segmento, como por exemplo, os EUA e a Espanha, que foram gravemente acometidos por tal patologia (ZHAO T, et al., 2022). O Brasil apresentou trabalhos com doença cardiovascular e COVID-19, contudo nenhum artigo publicado durante este período respondeu à pergunta norteadora, a qual foi realizada a seleção na literatura. Desta forma, faz-se necessário estudos de coorte mais elaborados e aprofundados em diferentes tipos de populações, uma vez que a literatura não apresenta estudos que se sustentem entre si, até mesmo generalizam o tipo das estatinas, usando três ou mais, ou até mesmo, não as caracterizando quais tipos de estatinas foram usadas no estudo.

Posto que através desses dados, poderiam ser desenvolvidos marcadores no perfil lipídico que caracterizariam a gravidade da infecção pela COVID-19 em pacientes com dislipidemia e uso crônico de estatinas, minimizando assim, a possível iatrogenia entre os pacientes, de modo a facilitar o tratamento e bom prognóstico. É sabido também, que se observamos a fisiologia das moléculas ricas em colesterol, podemos relacionar com o aparecimento de infecções, bem como a definição de tratamento (APARISI Á, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A COVID-19 está associado à inflamação sistêmica e trombogênese, o que pode levar a lesões endoteliais, síndromes coronarianas agudas, assim como lesões cardíacas diretas. Apesar das estatinas apresentem potenciais benefícios no tratamento de pacientes com COVID-19, como efeitos anti-inflamatórios, regulação de vias de sinalização imunológica, ação antitrombótica, possível inibição direta do vírus e potencial redução da mortalidade, é crucial destacar que essas associações são baseadas principalmente em evidências de estudos observacionais e experimentos limitados. Portanto, apesar das pistas promissoras, ainda não temos evidências clínicas sólidas que caracterizem o papel das estatinas na melhoria dos resultados clínicos em pacientes com COVID-19, bem como o real mecanismo envolvido nesta melhoria. São necessárias mais pesquisas clínicas para validar esses benefícios e estabelecer orientações precisas sobre o uso da terapia com estatinas no contexto da pandemia da COVID-19, utilizando metodologias mais robustas e amostras representativas.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), processo: 158626/2022-2 e a Faculdade Municipal Professor Franco Montoro através da seleção no edital 12/2022 - 2022/2023 concedido a Ana Carolina Marques.

REFERÊNCIAS

1. AL-SAMKARI H, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*, 2020; 136(4): 489-500.
2. ALSHAALAN KS, et al. Statin use and clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective analysis in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Med J*, 2024; 45(2): 171-178.
3. APARISI Á, et al. Dyslipidemia and Inflammation as Hallmarks of Oxidative Stress in COVID-19: A Follow-Up Study. *Int J Mol Sci.*, 2022; 23(23): 15350.
4. BARGE-CABALLERO E, et al. Survival impact of previous statin therapy in patients hospitalized with COVID-19. *Med Clin (Engl Ed)*, 2023; 160(1): 1-9.
5. CARVALHO DFD, et al. Perfil lipídico e estado nutricional de adolescentes. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2007; 10(4): 491-498.

6. CRIMI E, et al. Beneficial effects of prehospital use of statins in a large United States cohort of hospitalized coronavirus disease 2019 patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2023; 24(3): 172-183.
7. GAITÁN-DUARTE HG, et al. Effectiveness of rosuvastatin plus colchicine, emtricitabine/tenofovir and combinations thereof in hospitalized patients with COVID-19: a pragmatic, open-label randomized trial. *E Clinical Medicine*, 2022; 43: 101242.
8. GÓMEZ-MESA JE, et al. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr P Card.*, 2021; 46(3): 100742.
9. HANFF TC, et al. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol*, 2020; 95(12): 1578-1589.
10. HO HV, et al. A Retrospective Cohort Study Assessing the Impact of Statin Therapy on Hospital Length of Stay and Inpatient Mortality in COVID-19 Patients. *HCA Healthc J Med*, 2023; 4(5): 369-375.
11. ISMAIL A, et al. Statin Therapy, Inflammation, and Outcomes in Patients Hospitalized for COVID-19: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Am J Med*, 2024; 2-9343(24)506.
12. IZKHAKOV E, et al. Routine statins use is associated with less adverse outcome in patients above 70 years of age admitted to hospital with COVID-19. *BMC Geriatr*, 2023; 23(1): 473.
13. KHAN M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, *Epidemiology and Progress So Far*. *Molecules*, 2020; 26(1): 39.
14. KOČAR E, et al. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2021; 1866(2): 158849.
15. LIAO JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol*, 2002; 86(1): 5-18.
16. LIU C, et al. Biological Actions, Implications, and Cautions of Statins Therapy in COVID-19. *Front Nutr*, 2022; 9: 927092.
17. LOWENSTEIN CJ e SOLOMON SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation*, 2020; 142(17): 1609-1611.
18. MARTÍNEZ CJ, et al. Role of statins in clinical evolution of octogenarian patients admitted due to COVID-19. *Med Clin (Barc)*, 2023; 161(4): 147-153.
19. PARIHAR A, et al. Statins lower calcium-induced oxidative stress in isolated mitochondria. *Hum Exp Toxicol*, 2012; 31(4): 355-63.
20. PAWLOS A, et al. COVID-19: Direct and Indirect Mechanisms of Statins. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(8): 4177.
21. RAY JG. Dyslipidemia, statins, and venous thromboembolism: a potential risk factor and a potential treatment. *Curr Opin Pulm Med*, 2003; 9(5): 378-84.
22. REMAP-CAP Investigators, et al. Simvastatin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2023; 389(25): 2341-2354.
23. RIVERA AS, et al. Association of statin use with outcomes of patients admitted with COVID-19: an analysis of electronic health records using superlearner. *BMC Infect Dis*, 2023; 23(1): 115.
24. RODRIGUEZ-NAVA G, et al. Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: a retrospective cohort study. *Crit Care*, 2020; 24(1): 429.
25. RONG Y, et al. Association of antecedent statin use on 30-day, 60-day and 90-day mortality among Mississippi Medicaid beneficiaries diagnosed with COVID-19. *BMJ Open*, 2023; 13(11): 76195.
26. SIRTORI CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*, 2014; 88: 3-11.
27. SOUZA LJ, et al. Prevalence of dyslipidemia and risk factors in Campos dos Goytacazes, in the Brazilian state of Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol*, 2003; 81(3): 249-64.
28. SPERRY MM, et al. Target-agnostic drug prediction integrated with medical record analysis uncovers differential associations of statins with increased survival in COVID-19 patients. *PLoS Comput Biol*, 2023; 19(5): 1011050.
29. VALLIANOU NG, et al. Statins and cancer. *Anticancer Agents Med Chem.*, 2014; 14(5): 706-12.
30. VARGA Z, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020; 395: 1417-1418.
31. VISOS-VARELA I, et al. Outpatient atorvastatin use and severe COVID-19 outcomes: A population-based study. *J Med Virol*, 2023; 95(7): 28971.
32. WANG LK, et al. Association of Cardiovascular Medications with Adverse Outcomes in a Matched Analysis of a National Cohort of Patients With COVID-19. *Am J Med Open*, 2023; 9: 100040.
33. ZHAO T, et al. Altered Lipid Profile in COVID-19 Patients and Metabolic Reprogramming. *Front Microbiol*, 2022; 13: 863802.