



UNIVERSIDADE LUSÓFONA
de Humanidades e Tecnologias
Humani nihil alienum



Faculdade
de Ciências e Tecnologias
da Saúde

As estatinas como anti-dislipidémicos hoje e como anti-inflamatórios amanhã

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre no Mestrado
Integrado
em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Professora Patrícia Marques

Susana Marques da Silva

Janeiro de 2013

Agradecimentos

Ao finalizar esta tese de mestrado cabe-me agradecer a algumas pessoas que directa ou indirectamente contribuíram de forma positiva para o meu percurso académico, tornando-o possível.

À professora Patrícia Marques, por todo o conhecimento transmitido, quer durante a realização desta dissertação quer ao longo da cadeira que a mesma leccionou. Agradeço a sua orientação, disponibilidade e o constante apoio que me dispensou durante a execução deste trabalho.

A todos os professores que durante estes anos de curso conseguiram transmitir os seus conhecimentos, sempre entusiasmando os alunos a querer seguir a profissão de farmacêutico, aprendendo cada vez mais.

Aos meus colegas de curso, toda a amizade e ajuda incondicional demonstrada ao longo destes anos de curso, sem eles este percurso teria sido muito mais árduo.

A todos os meus amigos de sempre, quero agradecer todo o apoio, amizade e paciência que sempre demonstraram e continuam a demonstrar.

Por último, mas igualmente ou mais importante ainda, agradeço à minha família, sem a qual, realmente, este percurso não teria sido possível. À minha maninha, por toda a ajuda dada ao longo de tantos anos e que está sempre com uma mão amiga e pronta a ajudar sempre que é necessário. Aos meus pais, por todo o carinho, ajuda, apoio, paciência, compreensão, investimento financeiro e pessoal, com o qual retribuí com todo o esforço e dedicação possíveis. Espero que se sintam sempre orgulhosos de mim, no final desta etapa e com todas as minhas acções.

Resumo

O colesterol foi isolado pela primeira vez, em 1784 e desde então tem-se realizado várias pesquisas, estudos e ensaios relacionados com o colesterol. Esta molécula tão importante no organismo humano é o principal factor responsável pela formação da placa aterosclerótica.

Com a descoberta das estatinas e a sua posterior comercialização, houve uma melhoria significativa em relação à morbilidade e à mortalidade por doenças cardiovasculares.

Apesar de serem largamente utilizadas para reduzir os níveis de colesterol LDL, as estatinas também apresentam efeitos pleiotrópicos, ou seja, efeitos independentes do seu efeito na síntese do colesterol. Apesar de haver vários estudos realizados sobre estes efeitos e de já serem conhecidos vários mecanismos pelos quais eles actuam, ainda há perguntas que precisam de resposta. Assim é necessário continuar os estudos sobre os efeitos pleiotrópicos das estatinas.

Ao longo deste trabalho vai ser dada resposta a duas perguntas essenciais. Em primeiro lugar, o que justifica o papel fundamental das estatinas na terapêutica actual? E por último, que outras situações clínicas poderão as estatinas ajudar a resolver ou melhorar?

Palavras-chave: Colesterol, Estatinas, Efeitos Pleiotrópicos, Efeito Anti-inflamatório

Abstract

Since cholesterol was isolated for the first time, in 1784, that various researches, studies and trials have been made, related with it. This molecule so important in the human organism, is the main factor responsible for the formation of the atherosclerotic plaque.

Since statins were discovered and commercialized, there has been an improvement in morbidity and mortality in patients with cardiovascular diseases.

Besides they are widely used to decrease the levels of LDL cholesterol, statins also have pleiotropic effects, that is, effects independent of their action on cholesterol synthesis. Besides the great number of studies done about these effects and some mechanisms of action are already known, there are still questions that need to be answered. So, it is necessary to continue the studies about the pleiotropic effects of statins.

With this work we will answer to two questions. First, what justifies the fundamental role of statins in today's therapy? And last, what other clinical situations statins can solve or improve?

Keywords: Cholesterol, Statins, Pleiotropic Effects, Anti-inflammatory effect

Índice

Agradecimentos.....	3
Resumo	4
Abstract	5
Índice	6
Índice de figuras	7
Lista de abreviaturas.....	8
Perspectiva histórica.....	10
Introdução.....	13
Mecanismo de acção	16
Estatinas.....	19
Efeitos adversos.....	21
Outros antilipídicos	23
Tratamento.....	24
Efeitos pleiotrópicos.....	24
Monóxido de azoto	28
Efeitos anti-inflamatórios	30
Doenças cardiovasculares	30
Aterosclerose e tromboembolismo	32
Doenças pulmonares	34
Efeito na homeostase da glucose.....	35
Doenças cardiovasculares e osteoporose	36
Cancro	38
Conclusão.....	41
Bibliografia.....	43

Índice de figuras

Figura 1 – Síntese endógena e exógena dos diferentes tipos de colesterol	14
Figura 2 – Efeito das estatinas no metabolismo do colesterol.....	15
Figura 3 - Efeitos das estatinas na biossíntese do colesterol.	18
Figura 4 – As formas de estatinas disponíveis.	20
Figura 5 – Via do mevalonato	28
Figura 6 – Biodisponibilidade das estatinas e do monóxido de azoto.....	29
Figura 7 – Efeitos pleiotrópicos das estatinas	40

Lista de abreviaturas

Acetil-CoA - Acetil-Coenzima A

HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metil-glutaril CoA

VLDL – Lipoproteínas de muito baixa densidade

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade

ACAT – Acil-CoA: colesterol aciltransferase

HDL – Lipoproteínas de alta densidade

LCAT – Lecitina-colesterol aciltransferase

CEPT – Proteína de transferência do colesterol esterificado

CYP – Citocromo P450

CK – Creatina quinase

NO – Monóxido de azoto

FPP – Farnesilpirofosfato

GGPP – Geranilgeranilpirofosfato

TNF – Factor de necrose tumoral

GTP – Guanina trifosfato

PPAR – Receptores activados por proliferação de peroxissomas

LFA-1 – Função leucocitária tipo-1

ROCK – Proteína quinase associada a Rho

eNOS – Sintetase endotelial do monóxido de azoto

PI3K – Fosfoinosítídeo 3-quinase

KLF2 – Kruppel-like factor 2

ICAM-1 – Molécula de adesão intercelular-1

SARS – Síndrome respiratório agudo severo

IL – Interleucina

AVC – Acidente vascular cerebral

LPA – Lesão pulmonar aguda

UCI – Unidade de cuidados intensivos

BMP – Proteína morfogenética óssea

MAPK – Proteína quinase activada por mitogénios

GR – Receptor glucocorticóide

MKP-1 – MAPK fosfatase-1

Perspectiva histórica

O colesterol foi isolado pela primeira vez, a partir de cálculos biliares, em 1784 e esta molécula tem fascinado cientistas de diversas áreas da ciência e da medicina, de tal maneira que já foram atribuídos treze Prêmios Nobel a cientistas com trabalhos realizados nesta área. ^[1]

A aterosclerose foi largamente estudada desde o século XIX, mas a sua etiologia e o seu significado patológico não tinham ainda sido estabelecidos. Havia hipóteses que iam desde a alteração do metabolismo arterial até coágulos sanguíneos aderentes e que, posteriormente, se transformavam em placas ateroscleróticas. Em 1910, Windaus sugeriu que o colesterol poderia estar relacionado com esta doença, pois verificou que as placas ateroscleróticas da artéria aorta de doentes humanos apresentavam 20 vezes mais colesterol do que as aortas normais. ^[1]

O primeiro estudo experimental de aterosclerose surgiu em 1913, quando o patologista russo Nikolai Anitschkow alimentou coelhos com colesterol puro. Os coelhos desenvolveram hipercolesterolemia e uma grave aterosclerose da aorta. ^[1]

Em 1939, o clínico norueguês Carl Müller estudou diversas famílias que apresentavam níveis elevados de colesterol no sangue e ataques cardíacos prematuros. O autor considerou estes acontecimentos como uma característica hereditária. Foi a primeira vez que se estabeleceu uma ligação genética entre os níveis de colesterol e a ocorrência de ataques cardíacos. A partir de meados de 1960, este síndrome ficou conhecido como hipercolesterolemia familiar, tendo sido extensivamente estudado por Avedis K. Khachadurian. Foram descritas duas formas clínicas distintas em famílias consanguíneas, a hipercolesterolemia familiar homozigótica e a hipercolesterolemia familiar heterozigótica. A forma homozigótica afecta indivíduos com hipercolesterolemia grave desde a nascença, com níveis de colesterol no plasma acima de 800 mg/dL, e ataques cardíacos a partir dos 5 anos de idade. Já os indivíduos com a forma heterozigótica apresentam níveis de colesterol entre 300-400 mg/dL, e ataques cardíacos, entre os 35 e os 60 anos. ^[1]

À medida que aumentavam as evidências de que os níveis elevados de colesterol no sangue estavam relacionados com doenças cardíacas foi iniciada a pesquisa de fármacos que normalizassem os níveis de colesterol. Nas décadas de 1950 e 1960, várias

moléculas foram testadas pela sua capacidade de bloquear um dos trinta passos da síntese do colesterol, a partir do acetil-coenzima A (Acetil-CoA). ^[1]

O primeiro fármaco a ser introduzido na prática clínica, nos Estados Unidos da América, com o efeito de diminuição dos níveis plasmáticos de colesterol foi o triparanol, em 1959. No entanto, foi rapidamente retirado do mercado devido aos efeitos adversos graves que provocava, nomeadamente cataratas. ^[1]

Em 1955, o patologista canadiano Rudolf Altschul descobriu que o ácido nicotínico tem a capacidade de diminuir os níveis plasmáticos do colesterol e dos triglicéridos. ^[1]

Em 1958 foi descoberto o primeiro fármaco do grupo dos fibratos, o clofibrato, sendo que muitos dos seus derivados foram descobertos na década de 60. No entanto, os pormenores da sua acção a nível bioquímico não eram ainda bem conhecidos. ^[1]

O bioquímico japonês Akira Endo, em 1972, após um ano de estudos com caldos de culturas de fungos, descobriu que uma dessas culturas de bolor apresentava uma forte acção inibitória da síntese de colesterol. O princípio activo das culturas, a citrinina, foi isolado. E verificou-se que esta substância tinha a capacidade de inibir eficazmente a 3-hidroxi-3-metil-glutaril CoA (HMG-CoA) redutase e diminuir os níveis de colesterol nos ratos. Mas a pesquisa foi interrompida devido à nefrotoxicidade da citrinina. ^[1]

Em 1973, foram isolados três metabolitos activos de um caldo de cultura de um bolor azul-esverdeado, como o que contamina as frutas. O metabolito mais activo, dos três, é o que viria, posteriormente, a ser conhecido como compactina. A compactina tinha muitas semelhanças estruturais com a HMG-CoA, era um inibidor potente da HMG-CoA redutase e o seu mecanismo de acção era o de um inibidor competitivo. ^[1]

Michael Brown e Joseph Goldstein demonstraram que em culturas de fibroblastos de doentes com hipercolesterolemia familiar, a regulação da HMG-CoA redutase estava parcial ou completamente perdida. Deste modo, a actividade da redutase era elevada mesmo na presença de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Como se esperava, a compactina inibiu fortemente a síntese esteróide do Acetil-CoA em várias células de mamíferos e em células de doentes com hipercolesterolemia familiar o resultado foi igual ao das células normais. ^[1]

Em concentrações elevadas, onde a síntese de esteróides e a HMG-CoA redutase eram fortemente inibidas, as células não eram capazes de crescer e morreriam, mesmo na presença de lipoproteínas. Ao adicionar uma pequena quantidade de mevalonato, esta inibição foi ultrapassada e as células cresceram normalmente. Significa que a inibição pela compactina era muito específica para a HMG-CoA redutase. ^[1]

Durante toda a década de 70 continuaram a ser realizadas experiências com a compactina, para averiguar as suas potencialidades e os seus efeitos adversos, tanto em humanos como em animais. Nas experiências realizadas com cães, um dos efeitos adversos foi o desenvolvimento de linfomas, causados pela elevada dose desta molécula. Por este motivo, os trabalhos com a compactina foram abandonados. ^[1]

A indústria farmacêutica Merck Research Laboratories reuniu todos os apontamentos dos estudos realizados anteriormente com a compactina. Assim, os seus investigadores realizaram as suas próprias pesquisas e experiências. Desta forma, em 1979, a partir do fungo *Aspergillus terreus*, isolaram uma estatina muito semelhante à estrutura química da compactina, a mevinolina. ^[1]

Em 1980, realizaram-se os primeiros estudos e ensaios com a que viria a ser a primeira estatina a ser comercializada, a lovastatina, o que viria a acontecer sete anos depois, em 1987, nos Estados Unidos da América. Posteriormente foram desenvolvidas a sinvastatina, a pravastatina e as restantes estatinas disponíveis actualmente no mercado. ^[1]

Um importante estudo que acompanhou 90.000 indivíduos durante cinco anos demonstrou que os doentes tratados com estatinas apresentavam uma redução de cerca de 25 a 35% nos níveis plasmáticos de colesterol LDL e que a frequência de ataques cardíacos diminuiu cerca de 25 a 30%. ^[1]

Hoje em dia, as estatinas são a classe de medicamentos mais frequentemente administrada nos doentes de todo o mundo. ^[1]

Introdução

A síntese de colesterol é um processo fisiológico vital, uma vez que esta molécula é um componente essencial das membranas celulares e é precursora de hormonas esteroides e da vitamina D. Quase todos os tecidos podem sintetizar colesterol, no entanto, a maior parte da síntese ocorre no fígado, no intestino e no sistema nervoso central. [2]

A concentração do colesterol plasmático é regulada pelas vias endógena e exógena do metabolismo do colesterol. Pela via endógena, o colesterol é sintetizado pelo fígado e pelos tecidos extra-hepáticos. Pela via exógena, o colesterol proveniente da dieta e de fontes biliares é absorvido no intestino. Qualquer alteração em alguma destas vias, implica uma alteração na concentração do colesterol plasmático. [3]

O colesterol proveniente do fígado pode ser secretado na vesícula biliar ou pode ser incorporado, na sua forma livre ou esterificada, em lipoproteínas, como as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e as LDL. Estas lipoproteínas transportam, assim, o colesterol do fígado para o plasma. Níveis elevados de colesterol no fígado levam a um aumento da produção de VLDL e/ou LDL e a uma diminuição da regulação do receptor LDL. Pode haver um aumento dos níveis de colesterol plasmático se houver um aumento na produção de lipoproteínas e se houver uma diminuição da *clearance* de LDL. [3]

No lúmen intestinal, em relação ao colesterol exógeno, se for esterificado, a parte éster é clivada da parte colesterol pela colesterol esterase pancreática, produzida pelo pâncreas exócrino. Desta forma, o colesterol livre, bem como outros lípidos e vitaminas lipossolúveis, é solubilizado em micelas e consequentemente absorvido pelos enterócitos. Após a absorção, o colesterol livre é re-esterificado a éster de colesterol pelo Acil-CoA: colesterol aciltransferase (ACAT), e juntamente com outros lípidos vai formar as quilomicras. As quilomicras são secretadas na linfa mesentérica e, posteriormente, no plasma. [3]

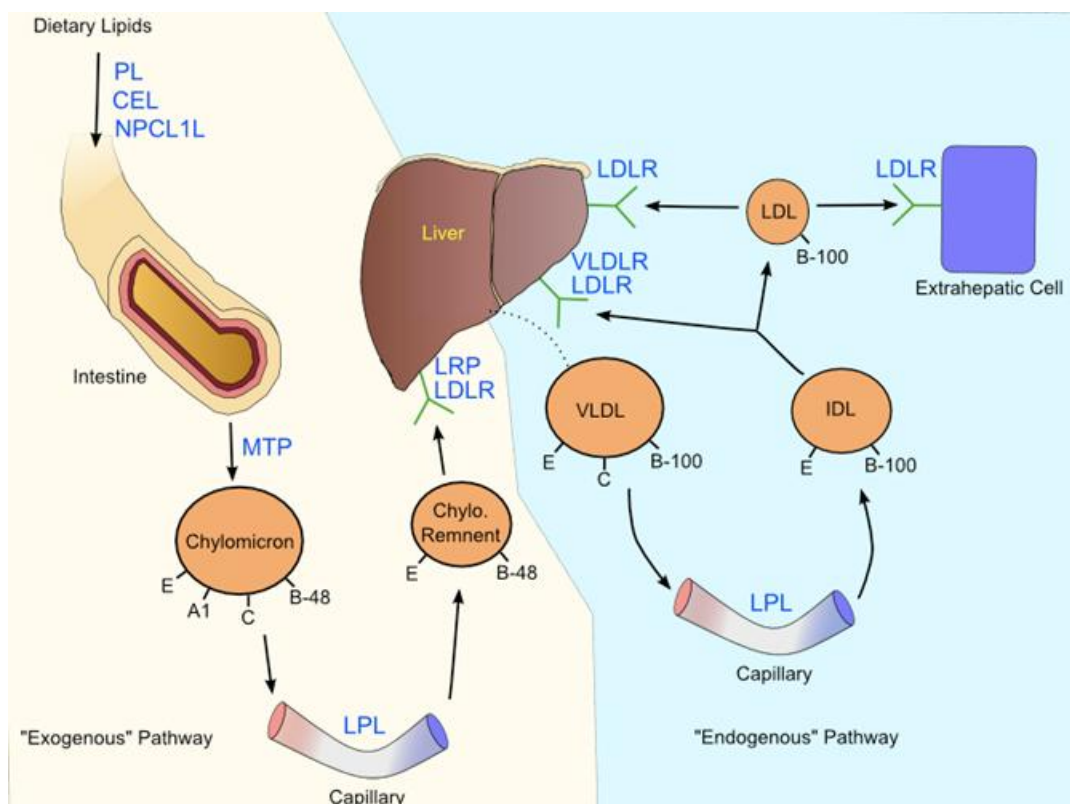


Figura 1 – Síntese endógena e exógena dos diferentes tipos de colesterol (retirado de *Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health*, disponível em <http://www.biolsci.org/v05p0474.htm>).

De modo a não se acumular nos tecidos, o excesso de colesterol regressa ao fígado, transportado pelas HDL (lipoproteínas de alta densidade) ou pelas LDL. As HDL recebem o colesterol livre dos tecidos periféricos, que é, em grande parte, convertido em colesterol esterificado, pela enzima lecitina-colesterol acil transferase (LCAT). O colesterol esterificado, como é mais hidrofóbico do que o colesterol livre, é facilmente incorporado no núcleo das HDL. Deste modo, o colesterol pode regressar ao fígado, directamente pelo transporte das HDL ou pode ser transferido para as VLDL por troca com os triglicéridos no plasma, através da proteína de transferência do colesterol esterificado (CEPT). Assim, o

colesterol regressa também ao fígado, uma vez que as VLDL e/ou as LDL são captadas pelo fígado. ^[2]

Como a maior parte do colesterol plasmático encontra-se nas LDL, este é o colesterol mais importante. ^[2]

A hipercolesterolemia é um dos principais factores no aparecimento de doenças cardiovasculares de natureza aterosclerótica. ^[2]



Figura 2 – Efeito das estatinas no metabolismo do colesterol (Adaptado de Guia médico – Tenho colesterol, disponível em http://www.docvadis.pt/usfmontecaparica/page/guia_medico/sintomas/tenho_cholesterol_o_que_e.html).

Estudos epidemiológicos demonstraram que os maiores determinantes do risco de doença cardiovascular são os níveis de LDL e HDL. Assim, à medida que o nível de LDL aumenta, aumenta o risco. Por outro lado, níveis baixos de HDL estão associados a um aumento do risco de doença coronária. Também se acredita que as HDL desempenham um papel importante na protecção contra a aterosclerose. ^[2]

O principal objectivo do tratamento da hipercolesterolemia é diminuir os níveis do colesterol LDL para níveis que não provoquem ou não piorem as doenças cardiovasculares. Assim, o tratamento da hipercolesterolemia tem uma grande importância. A biossíntese do colesterol é extremamente complexa, mas há um passo regulador limitante que ocorre praticamente no início da síntese. Este passo limitante é a conversão da HMG-CoA em ácido mevalónico. A enzima responsável por esta conversão, a HMG-CoA redutase, pode ser inibida por vários factores, sendo que o mais importante a nível clínico é a classe farmacológica das estatinas, que inibem a HMG-CoA redutase. ^[2]
^[4] ^[5]

A identificação do colesterol como um possível factor de risco para a doença coronária foi feita pela primeira vez após o reconhecimento de que em países com uma média elevada de colesterol no sangue, a mortalidade por doença coronária era também elevada. Neste caso, o país que teve níveis mais elevados de colesterol no sangue foi a Finlândia, sendo também o país com maior mortalidade por doença coronária. O colesterol está directamente envolvido na aterosclerose, e está demonstrado que a gravidade desta doença é directamente proporcional à concentração de colesterol no sangue. ^[6]

Consequentemente à conversão da HMG-CoA em ácido mevalónico, há uma atenuação da biossíntese do colesterol total e colesterol LDL. Como a redução do colesterol LDL é o principal efeito das estatinas, elas são consideradas o fármaco de eleição para o tratamento da dislipidemia. ^[7]

Mecanismo de acção

Todas as células que sintetizam colesterol expressam a glicoproteína HMG-CoA redutase no seu retículo endoplasmático. Esta enzima pode ser encontrada principalmente no fígado, intestino delgado, glândulas suprarrenais e gónadas. ^[6]

As estatinas reduzem a síntese do colesterol no fígado ao inibirem competitivamente a actividade da HMG-CoA redutase. A redução na concentração do colesterol intracelular induz a expressão do receptor das LDL na superfície dos hepatócitos, o que resulta no aumento da remoção do LDL do sangue e numa diminuição da concentração de LDL circulante e de outras lipoproteínas que contêm Apo-B, incluindo partículas ricas em triglicéridos. ^{[8] [9]}

A HMG-CoA redutase é a enzima limitante para a biossíntese do colesterol no fígado. Esta enzima catalisa a desacilação redutiva de 4 electrões de HMG-CoA a CoA e mevalonato, que é o passo limitante na biossíntese do colesterol. O fígado é o principal sítio de acção de todas as HMG-CoA redutases. Todas as estatinas partilham uma metade tipo HMG e inibem a redutase pelo mesmo mecanismo. As estatinas bloqueiam o acesso do substrato HMG-CoA para a redutase ao ocupar o sítio de ligação HMG e parte da superfície de ligação para o CoA. A estreita ligação das estatinas é devida ao elevado número de interacções de van der Waals entre o inibidor e a HMG-CoA redutase. A inibição da síntese do colesterol nos hepatócitos leva a um aumento da expressão do receptor LDL hepático. Como consequência, o LDL e os seus precursores são retirados da circulação. Adicionalmente, a inibição da HMG-CoA redutase reduz a síntese dos intermediários da via do mevalonato. ^[10]

A homeostase do colesterol é garantida pela interacção coordenada da expressão do receptor LDL e a actividade da HMG-CoA redutase. ^[6]

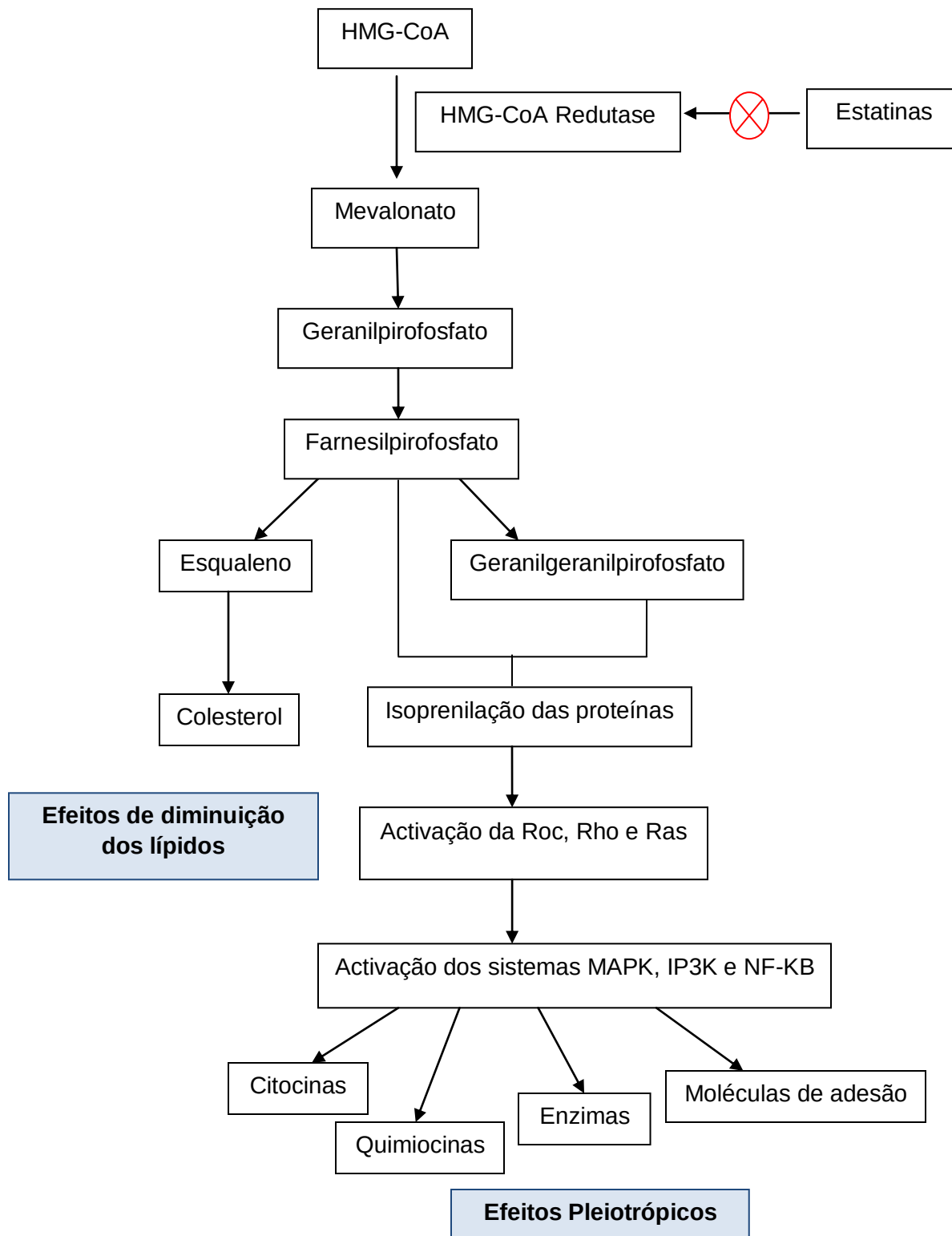
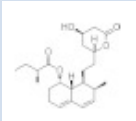
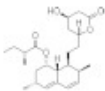
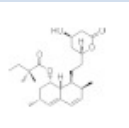
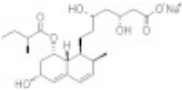
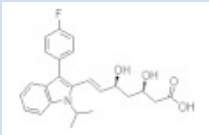


Figura 3 - Efeitos das estatinas na biossíntese do colesterol (Adaptado de *Statins in the critically ill*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488539>).

Estatinas

As estatinas são potentes agentes de diminuição de lípidos, sendo utilizadas na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares e produzem reduções significativas, tanto na morbilidade como na mortalidade. ^[1]

Actualmente, no mundo inteiro, há sete estatinas diferentes disponíveis: a sinvastatina e a pravastatina, que são estatinas semi-sintéticas; a lovastatina, a fluvastatina, a atorvastatina, a rosuvastatina e a pitavastatina, que são estatinas sintéticas. Estas moléculas diferem entre si na absorção, biodisponibilidade, ligação às proteínas plasmáticas, excreção e solubilidade. ^[1] ^[8]

Fármaco	Fórmula Molecular	Massa Molecular (Da)	Selectividade tecidual
Compactina (Mevastatina)		390.52	Lipofílica
Lovastatina		404.5	Lipofílica
Sinvastatina		418.6	Lipofílica
Pravastatina		446.52	Hidrofílica
Fluvastatina		411.47	Lipofílica

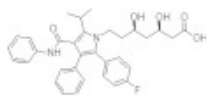
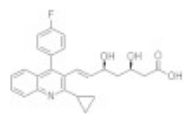
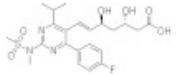
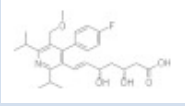
Atorvastatina		1209.42	Lipofílica
Pitavastatina		421.46	Lipofílica
Rosuvastatina		481.54	Hidrofílica
Cerivastatina		459.56	Lipofílica

Figura 4 – As formas de estatinas disponíveis. (Adaptado de *Mechanisms of bone anabolismo regulated by statins*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3499024>).

As suas taxas de absorção variam de 20 a 98%. A lovastatina e a sinvastatina são pró-fármacos, enquanto as restantes são administradas na forma activa. A sinvastatina, a lovastatina, a fluvastatina e a atorvastatina são metabolizadas pelas enzimas do Citocromo P450 (CYP).^[8]

A atorvastatina tem maior biodisponibilidade e tempo de semi-vida, sendo mais eficaz para controlar os níveis de colesterol LDL. No entanto, a sinvastatina, a pravastatina e a rosuvastatina aumentam o colesterol HDL mais do que a atorvastatina.^[7]
[12]

A sinvastatina, a atorvastatina e a rosuvastatina reduzem a concentração de triglicéridos em cerca de 17-18%, enquanto a pravastatina e a fluvastatina diminuem em cerca de 10-12%.^[12]

Em relação à eficácia na prevenção cardiovascular, a sinvastatina e a pravastatina mostraram um perfil benefício/risco semelhante. Já a fluvastatina não demonstrou um efeito preventivo cardiovascular superior à pravastatina ou à sinvastatina, além de apresentar uma maior incidência de efeitos adversos renais e musculares.^[7]

Efeitos adversos

Há vários estudos que demonstram que as estatinas são seguras e bem toleradas, que diminuem significativamente a morbidade e a mortalidade nos doentes com hipercolesterolemia, na prevenção primária e secundária, e raramente têm efeitos adversos sérios, quando utilizadas em doses adequadas. ^[13]

Os efeitos adversos associados às estatinas incluem cefaleias, parestesia e efeitos gastrointestinais, como dor abdominal, flatulência, diarreia, náuseas ou vômitos. Efeitos como rash ou reações de hipersensibilidade foram também descritos, mas são raros. ^[8]

Foram também descritos sintomas de neuropatia periférica (12 em cada 100.000 doentes), sem que se tenha estabelecido uma relação causal definitiva. Foram ainda descritos casos de impotência reversível. ^[7]

O efeito adverso mais grave associado ao uso de estatinas é a miopatia, que pode progredir para rabdomiólise, que por sua vez, pode levar a falência renal e morte.

A elevação da creatina quinase (CK) é o melhor indicador de miopatia provocada por estatinas. Este é o marcador primário da morte e destruição das células musculares. A mioglobina libertada destas células pode danificar os rins. A maneira como as estatinas danificam o músculo esquelético não é clara. No entanto, a incidência de miopatia é de 1 em cada 1000 doentes tratados. É mais provável que a miopatia surja em doentes com problemas médicos complexos e/ou que sejam polimedicados, ou em pessoas mais idosas, principalmente em mulheres. ^[8]

É comum ocorrerem sintomas musculares, com ou sem elevação dos níveis da creatina quinase, durante a terapêutica com estatinas. Habitualmente são toleráveis, mas podem ser debilitantes e levar à interrupção do tratamento. Os problemas musculares provocados pelas estatinas parecem semelhantes, independentemente da estatina em questão, mas são maiores com doses mais elevadas. ^[12]

A incidência de sintomas musculares, como a dor, debilidade ou câimbras, foi estimada entre 5 a 11 doentes por 100.000 doentes/ano. ^[7]

A progressão de miosite a rabdomiólise é um efeito associado a todas as estatinas e ocorre em cerca de 1,6 doentes por cada 100.000 doentes tratados/ano. Rabdomiólise é

uma desordem muscular grave, caracterizada por um colapso muscular agudo e mioglobínúria, que pode levar a falência renal irreversível. É menos provável que corra rhabdomiólise durante o tratamento com fluvastatina ou pravastatina, provavelmente porque são inibidores mais fracos da HMG-CoA redutase e não são metabolizadas pelo CYP 3A4. ^{[7] [12]}

A rhabdomiólise ocorre com maior frequência em casos de administração concomitante com inibidores do Citocromo P450, como é o caso da eritromicina, ciclosporina, gemfibrozil (e outros fibratos), ácido nicotínico, anti-retrovirais e anti-fúngicos azólicos. ^[4]

Outro possível efeito adverso relacionado com o uso de estatinas é a alteração hepática. Há um aumento das transaminases hepáticas em cerca de 1% dos doentes. ^[7]

As estatinas estão contra-indicadas em caso de doença hepática, elevação persistente das transaminases e em caso de mulheres grávidas ou a amamentar. ^[4]

É aconselhado que não se beba sumo de toranja durante o tratamento com a sinvastatina e que não se ingira em grandes quantidades durante o tratamento com a atorvastatina. O consumo de toranja pode inibir o metabolismo destas estatinas através do CYP 3A4. ^[12]

Pela mesma razão o tratamento com sinvastatina deve ser evitado em doentes que estejam a tomar fortes inibidores do CYP 3A4, como é o caso da eritromicina ou da claritromicina. Em doentes com problemas renais, a dose de sinvastatina pode necessitar de ajuste. ^[12]

A pravastatina é solúvel em água e não é metabolizada, podendo ser uma alternativa quando a sinvastatina é contraindicada ou não é tolerada. É, no entanto, necessária precaução no seu uso em doentes com historial de doença hepática ou de elevada ingestão de álcool, tal como com o uso da fluvastatina. ^[12]

Deve ser evitado o uso de fluvastatina juntamente com glibenclamida, uma vez que pode provocar hipoglicémia severa. Por seu lado, a rosuvastatina está contraindicada em doentes com miopatia ou problemas renais graves, e em doentes que estejam a tomar ciclosporina. ^[12]

Outros antidislipidémicos

Além das estatinas há outros antidislipidémicos, como os fibratos, o ácido nicotínico, a colestiramina e o ezetimibe. ^[4]

Os fibratos são indicados, principalmente, em casos de doentes com dislipidémia mista ou apenas com hipertrigliceridémia. São muito utilizados em diabéticos com dislipidémias, pois em diabéticos tipo 2 a tomar fenofibrato foi demonstrada uma redução da progressão da doença coronária. ^[4]

Como reacções adversas deste grupo encontram-se alterações da função hepática e dos parâmetros hematológicos, mialgias, náuseas e vómitos. Eles estão contraindicados em doentes com litíase biliar, doença hepática e insuficiência renal grave. Além de que devem ser evitados em mulheres grávidas ou que estejam a amamentar. Podem ainda ter interacções com anticoagulantes orais e antidiabéticos orais, uma vez que potenciam os seus efeitos. ^[4]

O ácido nicotínico é mais utilizado em doentes com concentrações baixas de HDL. Este fármaco pode apresentar vários efeitos adversos como hiperglicémia, gota, rabdomiólise, icterícia, úlcera péptica e hipofosfatémia. ^[4]

É preciso um cuidado especial com os doentes que ingerem elevadas quantidades de bebidas alcoólicas, pois o ácido nicotínico pode provocar uma reacção de flush, em que o doente fica com a face e outras áreas do corpo ruborizadas. Além disso pode ainda interferir com o normal funcionamento do fígado, ao aumentar o valor das transaminases. ^[4]

O ácido nicotínico está contraindicado em doentes com insuficiência hepática ou úlcera péptica e em mulheres que estejam grávidas ou a amamentar. Uma vez que pode aumentar a glicémia, em caso de doentes diabéticos pode ser necessário ajustar a dose de antidiabéticos orais ou de insulina. ^[4]

A colestiramina é uma resina que está indicada em casos de hipercolesterolémia, quando há obstrução parcial da via biliar. É uma resina trocadora de iões, que actua ao ligar ácidos biliares no lúmen intestinal, interferindo assim com a sua reabsorção e aumentando a sua excreção fecal. ^[1]

Não deve ser tomada por doentes com obstrução completa da via biliar. Os efeitos gastrointestinais são os seus principais efeitos adversos, como dispepsia, náuseas,

vómitos, obstipação, anorexia, desconforto abdominal e flatulência. Pode ocorrer também deficiências em vitaminas A, D e K. Não deve ser administrada com levotiroxina, paracetamol ou tiazidas, pois vai dificultar a sua absorção. Dificulta também a absorção de gorduras e, consequentemente, a absorção de vitaminas lipossolúveis. ^[4]

O ezetimibe é um inibidor selectivo da absorção do colesterol, seja o colesterol de origem endógena, da biossíntese do colesterol, ou de origem exógena, da dieta. No entanto, não interfere com a absorção dos ácidos gordos nem com a absorção das vitaminas lipossolúveis. Pode provocar cefaleias, dores abdominais e diarreia. ^[4]

Pode ser utilizado sozinho, no entanto, pela sua eficácia relativa é preferível associá-lo a uma estatina, como a sinvastatina. Nesse caso, a função hepática deve ser controlada. ^[4]

Tratamento

O tratamento com estatinas deve ser iniciado apenas depois de uma cuidadosa avaliação clínica do doente e de uma modificação do estilo de vida, como a cessação tabágica, o aumento da actividade física, a modificação da dieta, a diminuição do consumo de álcool e redução de peso, caso seja necessário. ^[9]

A selecção da estatina a utilizar deve ser feita com base em critérios de eficácia, segurança e custo. De entre as estatinas disponíveis, a sinvastatina é considerada o tratamento de eleição para a maioria dos doentes, pela sua relação custo-eficácia. ^[7]

A importância das estatinas não se resume apenas à sua eficácia na redução de colesterol mas também às suas actividades anti-oxidante e anti-inflamatória.

Efeitos pleiotrópicos

Para além da sua acção na diminuição dos níveis plasmáticos de colesterol, as estatinas apresentam efeitos pleiotrópicos adicionais, cujo benefício foi já evidenciado por vários estudos experimentais e clínicos. ^{[14] [15]}

O termo pleiotropia deriva das palavras gregas *pleio*, muito, e *trepein*, que significa influência. O pleiotropismo das estatinas tem sido atribuído a alguns dos efeitos que estas apresentam para além do tratamento e da prevenção de problemas cardiovasculares, nomeadamente na imunomodulação, neuroprotecção e senescência celular. ^[16]

Estes efeitos independentes do colesterol vão desde a melhoria na função endotelial pelo monóxido de azoto (NO), efeitos anti-oxidantes, propriedades anti-inflamatórias e prevenção da formação da placa aterosclerótica. Todas estas propriedades podem estar envolvidas na melhoria dos problemas cardiovasculares alcançada pelas estatinas. ^{[14] [15]}

As estatinas diferem em várias características, como na sua lipofilicidade, tempo de semi-vida ou potência, possuindo diferentes potências para a inibição da HMG-CoA redutase extra-hepática. Assim, as diferenças que apresentam na permeabilidade do tecido e no metabolismo podem justificar as diferenças que elas apresentam nos seus efeitos secundários, assim como nos seus efeitos pleiotrópicos. ^[15]

Uma vez que as estatinas inibem a HMG-CoA redutase, elas também podem inibir a síntese de intermediários isoprenóides, como o farnesilpírofosfato (FPP) e o geranylgeranilpírofosfato (GGPP), que deriva do ácido mevalónico. ^[15]

As estatinas podem modular a resposta imunitária e melhorar a inflamação, ao bloquear os receptores celulares imunitários, ao inibir a transdução de sinal celular, ao reprimir a activação de linfócitos T, ao reduzir a expressão de moléculas de adesão e proteína C reactiva e ao suprimir citocinas pro-inflamatórias (interleucina, interferão e factor de necrose tumoral (TNF)). ^{[11] [17]}

Nos vasos sanguíneos humanos, as estatinas induzem efeitos favoráveis no estado redox e reduzem a geração de espécies reactivas de oxigénio vasculares. Em estudos clínicos, as estatinas consistentemente melhoraram a função endotelial em doentes com doenças cardiovasculares ou que estavam em risco de as ter, uma vez que providenciam efeitos de estabilização endotelial. Isto deve-se ao aumento da síntese de monóxido de azoto endotelial, ao aumento da biodisponibilidade do monóxido de azoto, à redução da adesão endotelial de leucócitos e a efeitos anti-trombóticos. As estatinas também reduzem a activação de linfócitos T, infiltração de macrófagos, inflamação da

parede vascular, promovem a estabilização da placa e alteram as cascatas de coagulação, através de vários mecanismos. ^{[11] [17] [18]}

Além dos efeitos nos níveis de colesterol, os efeitos anti-inflamatórios das estatinas têm sido considerados responsáveis pelos seus efeitos protectores, nos doentes com doenças coronárias. Também é provável que as propriedades anti-inflamatórias das estatinas tenham um papel na prevenção primária e secundária do enfarte, na melhoria dos resultados de curto prazo dos doentes com síndrome coronário agudo, na redução do risco de fibrilhação atrial pós-coronária no enxerto bypass arterial e nos doentes com insuficiência cardíaca. ^[17]

Os efeitos das estatinas não relacionados com a diminuição dos lípidos, estão mediados pela inibição concomitante da isoprenilação das proteínas, um processo responsável por uma variedade de respostas celulares ao longo da via do mevalonato. ^[17]

O L-mevalonato é um precursor na formação de intermediários isoprenóides importantes, como o farnesilpirofosfato e o geranilgeranil pirofosfato. Estes intermediários servem como importantes acessórios lipídicos. Estas moléculas são responsáveis pela modificação pós-translacional de proteínas, pela adição covalente de grupos farnesil ou geranilgeranil a resíduos de cisteína. Este processo é denominado de prenilação e afecta inúmeras moléculas transdutoras de sinal nas vias de sinalização vasculares e no miocárdio. ^[17]

Um grupo importante dessas vias de sinalização intracelulares moduladas por estatinas envolve as pequenas proteínas de ligação guanina trifosfato (GTP), como Rho, Rac e Ras. Estas pequenas proteínas GTP regulam vias pró-aterogénicas, pró-inflamatórias, e são activadas dependendo do estado de isoprenilação. As proteínas Rho estão envolvidas na expressão de citocinas pró-inflamatórias, tal como na formação e manutenção do citoesqueleto de actina. As proteínas Rha regulam a proliferação celular e a hipertrofia, enquanto a sinalização da transdução de Rac modula a geração de espécies reactivas de oxigénio. Além da modulação da activação de pequenas proteínas de ligação GTP, a evidência experimental sugere a activação directa dos receptores activados por proliferação de peroxissomas (PPAR) α e γ pelas estatinas nas plaquetas, células inflamatórias, parede vascular das células e cardiomiócitos. ^{[16] [17]}

Assim, a inibição dos isoprenóides pode contribuir para alguns dos efeitos pleiotrópicos das estatinas. As estatinas também têm interações com o antígeno associado à função leucocitária tipo 1 (LFA-1), que é independente da síntese do mevalonato. O LFA-1 pertence à família das integrinas e desempenha um papel importante no trânsito leucocitário e na activação dos linfócitos T. ^{[16] [17]}

As Rho quinases são proteínas serina/treonina quinases e são efectoras da pequena GTPase Rho. Têm uma capacidade de mediar a formação de fibras de stress RhoA induzidas e adesões focais através do aumento da fosforilação da miosina de cadeia leve. As estatinas bloqueiam a síntese de isoprenóides e, assim, a subsequente geranilgeranilação das Rho GTPases. através das modificações pós-translacionais, a isoprenilação é crítica para o tráfico intracelular e função das pequenas proteínas de ligação GTP. Em particular, ao inibir a síntese do mevalonato, as estatinas previnem o alvo membranar da Rho e a subsequente activação da ROCK (proteína quinase associada a Rho) associada. De facto, estudos *in vitro* sugerem que muitos dos efeitos pleiotrópicos das estatinas são devidos às alterações da via de sinalização RhoA/ROCK.

^[16]

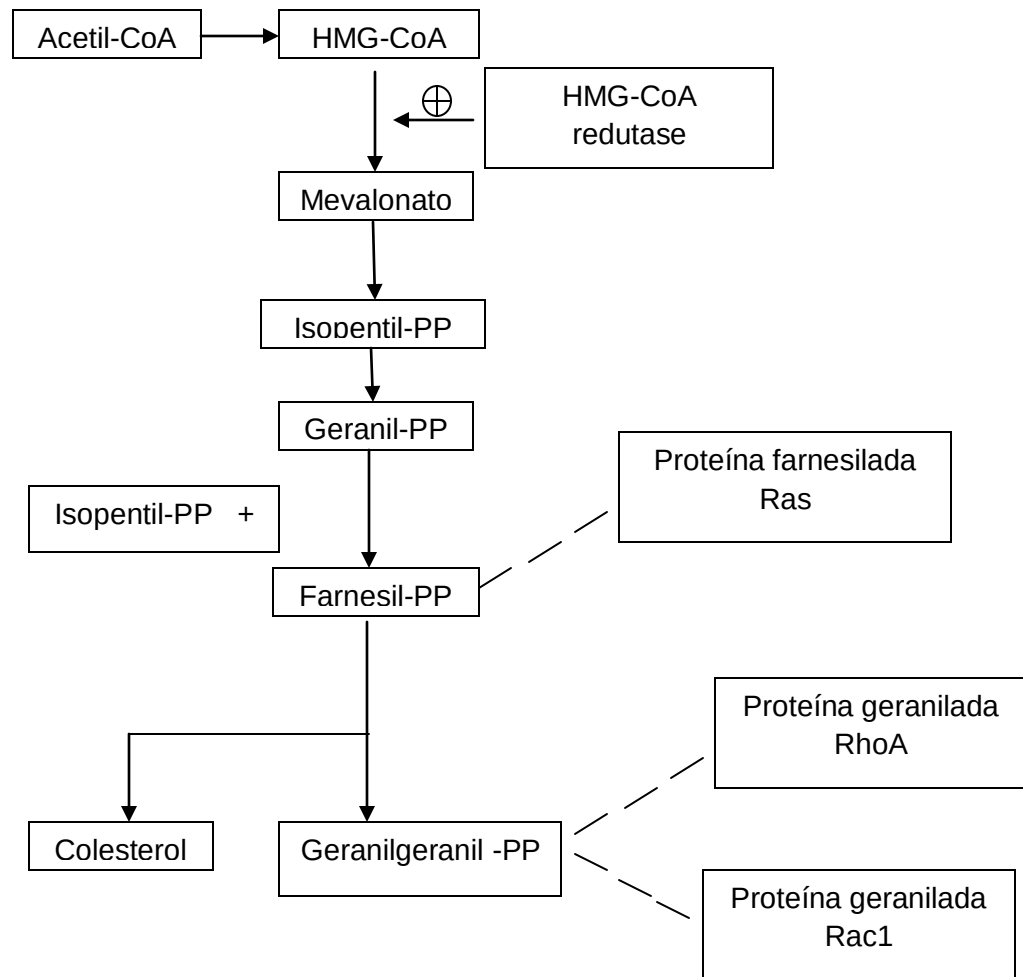


Figura 5 – Via do mevalonato (Adaptado de *Effect of statin therapy on colorectal cancer*, disponível em <http://gut.bmj.com/content/59/11/1572.full>).

Monóxido de azoto

O monóxido de azoto é fundamental para manter a homeostase do endotélio através dos seus efeitos vasodilatadores, anti-inflamatórios e anti-aterogénicos. Hoje em dia é aceite que as estatinas afectam favoravelmente vias importantes, ao regular a biodisponibilidade do monóxido de azoto. As estatinas aumentam a expressão do gene da sintetase endotelial do monóxido de azoto (eNOS) nas células endoteliais humanas, num modo inibido de L-mevalonato e GGPP. Este efeito é mediado pela inibição das Rho quinases, geranilgeranil fosforilação pelas estatinas, e resulta num aumento da expressão de Kruppel-like factor 2 (KLF2), que é um forte regulador da expressão de eNOS. Um mecanismo adicional pelo qual as estatinas levam ao aumento da expressão do gene eNOS e geração de NO é a activação da via da proteína quinase PI3-Akt^[17]

Em adição à melhoria da biodisponibilidade do NO, a disfunção endotelial também pode ser resolvida através da reparação e regeneração das células endoteliais danificadas. Isto porque a função endotelial está alterada em doentes com hipercolesterolémia, diabetes tipo 2 e em fumadores. A sinvastatina induziu a síntese do factor de crescimento endotelial vascular, promovendo a reparação em artérias de hamster danificadas. Em doentes com falência cardíaca, a administração de rosuvastatina aumentou as células progenitoras do endotélio em circulação e melhorou a função endotelial. [17] [27]

Além disso, as estatinas inibem a activação de células endoteliais, que é um dos primeiros passos na aterogénese. A inibição da Rho quinase pelas estatinas é responsável pela atenuação da expressão de moléculas de adesão em células endoteliais, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM)-1, independentemente de quaisquer efeitos na biodisponibilidade do NO. [17]

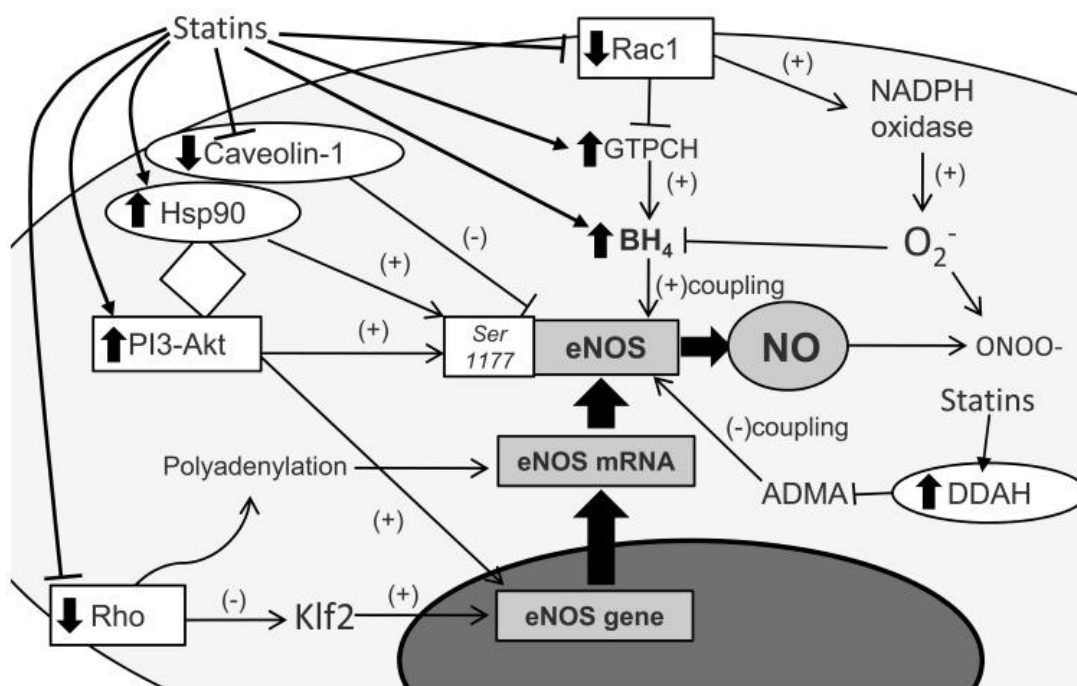


Figura 6 – Biodisponibilidade das estatinas e do monóxido de azoto (Retirado de *Statins as anti-inflammatory agents in atherosclerosis*, disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3394171>).

Efeitos anti-inflamatórios

Foi demonstrado que as estatinas têm propriedades anti-inflamatórias, que podem ajudar a reduzir a mortalidade e a morbidade pós-operatória em doentes submetidos a cirurgia cardíaca. ^[19]

Uma das principais células efectoras da resposta inflamatória, o neutrófilo, é activada por uma força complexa de proteínas do complemento e citocinas. As estatinas reduzem a migração de neutrófilos ao inibir a actividade da Rho. A terapia com estatinas não tem efeito na expressão basal do neutrófilo CD11b. Os efeitos protectores das estatinas foram descritos em modelos de lesão por reperfusão renais, cerebrais e cardíacos. ^[19]

Há uma hipótese de que só a terapia com doses elevadas de estatinas iria reduzir significativamente a migração de neutrófilos e, assim, reflectir a imunomodulação das respostas dos indivíduos a um estímulo. Este facto deve ser aparente devido a uma menor disfunção cardíaca, falência renal e síndrome respiratório agudo severo (SARS). Assim, a intervenção terapêutica seria feita em doentes submetidos a cirurgias maiores, como doentes sob cirurgia cardíaca ou qualquer maior cirurgia que evoca uma resposta inflamatória. ^[19]

Elevadas doses de estatinas também diminuem os níveis de TNF- α , uma citocina pró-inflamatória que tem o potencial para estimular a produção de interleucina-8 (IL-8). Em modelos animais de lesão por isquémia-reperfusão tratados com um agente para inibir a adesão de neutrófilos foi demonstrada uma melhoria da função pulmonar e uma reduzida geração de radicais livres. ^[19]

Doenças cardiovasculares

Apesar das estatinas serem conhecidas por melhorar a sobrevivência e os resultados clínicos relevantes em populações de elevado risco, a evidência do seu benefício clínico em populações de baixo risco é mais equívoco. Inicialmente, populações de baixo risco eram definidas pela ausência de doença arterial coronária conhecida, sendo o seu tratamento denominado de prevenção primária. No entanto, já foi

reconhecido que essas populações incluíam doentes com elevado e baixo risco de doença arterial coronária. ^[20]

Resultados do estudo JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) promovem o uso de estatinas em pessoas sem historial de doença arterial coronária e geraram mais controvérsia sobre se a administração de estatinas de elevada potência, como a rosuvastatina e a atorvastatina, levam a melhores resultados clínicos do que as estatinas de baixa potência, como a pravastatina, sinvastatina, fluvastatina e lovastatina. ^[20]

Verificou-se que o uso de estatinas por pessoas com baixo risco cardiovascular reduziu o risco relativo de morte por qualquer causa em 10%. O tratamento com estatinas também reduziu o risco de acidente vascular cerebral (AVC), enfarte do miocárdio, angina instável e revascularização coronária a uma extensão semelhante à vista em ensaios que envolvem doentes com doença arterial coronária. Uma vez que as estatinas podem ser usadas indefinidamente para reduzir o risco cardiovascular, o benefício absoluto pode aumentar com durações maiores do tratamento. ^[20]

Ensaio de longa duração de terapia com estatinas demonstraram uma relação consistente entre o grau de diminuição do colesterol LDL e a redução de problemas cardiovasculares. A magnitude da redução do colesterol LDL aparece directamente relacionado com o grau de redução cardiovascular. ^[21]

As estatinas têm alterações benéficas em outras fracções lipídicas, tal como com efeitos significativos em numerosas medidas de inflamação, imunidade, stress oxidativo, AVC e função vascular e renal. Os efeitos pleiotrópicos das estatinas também foram implicados em diminuições de falência cardíaca, isquémia do miocárdio, enfarte do miocárdio, respostas inflamatórias para a sépsis e neuroprotecção. Pequenos ensaios clínicos controlados randomizados também demonstraram efeitos benéficos em problemas inflamatórios não cardiovasculares, como a artrite reumatoide e esclerose múltipla. ^[21]

Os efeitos anti-isquémicos das estatinas parecem ser independentes da magnitude da redução do colesterol LDL. Parece que as estatinas modulam a cascata de coagulação sanguínea a vários níveis, o que pode resultar na redução da trombogenicidade. Os

estudos não encontraram diferença em vários parâmetros de coagulação e fibrinolíticos, entre as estatinas ou vários graus de redução do colesterol LDL. ^[21]

Os níveis de fibrinogénio têm sido variavelmente afectados pelas estatinas. Apesar do fibrinogénio ter sido associado com um aumento do risco cardiovascular na maior parte dos estudos epidemiológicos, se o fibrinogénio elevado é importante para doenças cardiovasculares ou se a diminuição de fibrinogénio reduz o risco cardiovascular, permanece desconhecido. ^[21]

Aterosclerose e tromboembolismo

A aterosclerose é um processo inflamatório complexo caracterizado pela presença de monócitos, macrófagos e linfócitos T no ateroma. A disfunção endotelial é uma das primeiras manifestações da aterosclerose. Estudos em animais e humanos mostraram que a combinação da força hemodinâmica e a acumulação de lípidos pode iniciar um processo inflamatório na artéria. ^[22]

Uma característica importante da disfunção endotelial é a vasoconstrição paradoxal, provocada pela acetilcolina devido à síntese enfraquecida, à libertação e à actividade do monóxido de azoto derivado do endotélio. As estatinas revertem a disfunção endotelial através da redução da oxidação do LDL extracelular, devido à redução da disponibilidade do substrato, e também devido à redução do stress oxidativo intracelular, devido aos efeitos independentes do colesterol no monóxido de azoto e, indirectamente ao reduzir a oxidação da LDL. ^[22]

Aterosclerose e tromboembolismo venoso partilham uma fisiopatologia baseada em mediadores inflamatórios comuns. O efeito relacionado com a dose das estatinas no tromboembolismo venoso continua controverso. ^[18]

A fisiopatologia do tromboembolismo venoso era geralmente considerada diferente da aterosclerose trombótica. No entanto, há evidência crescente que suporta uma nova perspectiva num possível mecanismo comum entre tromboembolismo venoso e doença aterosclerótica. ^[18]

As células inflamatórias apresentam nas placas ateroscleróticas libertação de citocinas, como as IL-6, IL-8 e o TNF- α . Estes são, essencialmente, os mesmos

mediadores inflamatórios que foram encontrados elevados em doentes com trombose venosa. ^[18]

Foi efectuado um estudo para verificar o risco de hospitalização devido a enfarte do miocárdio ou AVC depois do diagnóstico de tromboembolismo venoso. Foram demonstradas provas convincentes que doentes com diagnóstico de tromboembolismo venoso profundo e embolismo pulmonar tinham um risco aumentado significativo de ter problemas cardiovasculares subsequentes, durante um período de seguimento de até 20 anos. Reciprocamente, doentes com historial de enfarte do miocárdio ou AVC tinham um risco aumentado significativo de tromboembolismo venoso até 3 meses após o diagnóstico. ^[18]

Adicionalmente, um estudo mais recente que avaliou a prevalência de maiores factores de risco cardiovasculares, como síndrome metabólico ou níveis plasmáticos elevados de LDL em doentes com tromboembolismo venoso, revelou que eles estavam significativamente aumentados em doentes com esta doença. Pelo contrário, níveis plasmáticos elevados de HDL foram associados com um risco reduzido de tromboembolismo venoso recorrente. ^[18]

Estas associações podem sugerir uma implicação clínica de terapia antiplaquetária de diminuição de lípidos, como as estatinas, na prevenção do tromboembolismo venoso. As estatinas e a terapia antiplaquetária podem ter um papel importante na prevenção do tromboembolismo venoso em doentes com elevado risco de doença aterosclerótica. O uso de doses elevadas de estatinas foi associado a um baixo risco de desenvolver tromboembolismo venoso, comparado com o uso de doses standard de estatinas. ^[18]

Em relação ao efeito protector isolado da terapia de estatinas e antiplaquetária, contra o tromboembolismo venoso, também foi demonstrado um possível efeito aditivo de terapia combinada. A terapia combinada foi associada com um baixo risco de desenvolver tromboembolismo venoso. Este efeito protector parece ser independente dos outros factores de risco do tromboembolismo venoso, incluindo historial de cancro metastático, imobilização e obesidade. ^[18]

Doenças pulmonares

Apesar de décadas de pesquisa e avanços no tratamento, a sépsis, tal como a lesão pulmonar aguda (LPA) e o síndrome respiratório agudo severo (SARS), continuam a ser uma causa significativa de doença crítica e morte. ^[11]

Tanto a sépsis, como a LPA/SARS estão associadas a inflamação. A LPA/SARS é mediada por uma resposta inflamatória intensa com danos oxidativos associados. A causa mais frequente desta doença é sépsis grave. A sépsis é caracterizada por uma disfunção endotelial, inflamação sistémica, desregulação do sistema imunitário e incapacidade de regular a resposta inflamatória intensa. ^[11]

A presença de microorganismos invasores, e as suas toxinas, resulta em inflamação sistémica, produção de mediadores da inflamação, disfunção endotelial e libertação excessiva de citocinas pró-inflamatórias, factor de necrose tumoral, proteína C reactiva, interleucinas e pró-coagulantes. Por último, pode acontecer disfunção de órgãos e morte, no caso do tratamento efectivo não for iniciado o mais cedo possível. ^[11]

Desta forma, agentes com a capacidade de modificar, atenuar e interromper o processo inflamatório excessivo e exagerado, são de grande interesse clínico e alvo de intensa pesquisa. ^[11]

Através dos efeitos pleiotrópicos, as estatinas conseguem exercer efeitos protectores e poderosos em bacteremia, sépsis e vários estados inflamatórios, independentes da sua capacidade de diminuição de lípidos. Os efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios parecem melhorar os resultados na sépsis e na LPA/SARS. ^[11]

Nos ratos, o tratamento com sinvastatina foi associado a uma melhoria de quatro vezes no tempo de sobrevivência, comparado com o dos ratos não tratados. Ensaio em humanos confirmam as propriedades pleiotrópicas e o potencial terapêutico das estatinas. Em indivíduos com doença renal crónica a realizar diálise, o uso das estatinas foi fortemente e independentemente associado a uma redução no risco de hospitalização por sépsis. ^[11]

Foi demonstrado que o uso das estatinas melhora a sobrevivência a longo termo em doentes com pós-bacteremia. Além disso houve um risco reduzido de desenvolver sépsis grave durante a hospitalização por várias infecções bacterianas. Foi demonstrado

um efeito protector das estatinas nos doentes com sépsis, comparado com o placebo para vários resultados relacionados com infecções. Os dados também são promissores em relação à eficácia das estatinas em reduzir resultados negativos em LPA/SARS. ^[11]

Já foi demonstrado que a sinvastatina exerce efeitos anti-inflamatórios nos pulmões. Do mesmo modo, a lovastatina modula as defesas dos hospedeiros, reduzindo, assim, a inflamação pulmonar. O mecanismo pressuposto é uma redução nos mediadores inflamatórios e imunomodulação secundária ao uso de estatinas. ^[11]

O uso pré-hospitalar de estatinas está associado a taxas reduzidas de sépsis severa e LPA/SARS, podendo ter um efeito protector contra sépsis e LPA/SARS nos primeiros quatro dias na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), mas não na mortalidade hospitalar. Foi especulado que a utilidade das estatinas possa ser maior na prevenção da resposta inflamatória inicial do que num benefício terapêutico, caso um órgão falhe, ou se houver um dano nos pulmões. ^[11]

Algumas limitações de alguns estudos realizados incluem o tamanho pequeno da amostra, poder inadequado para determinação dos efeitos das estatinas na mortalidade, falta de precisão na dose e a duração da terapia pré-hospitalar de estatinas. Como tal, é necessário realizar um ensaio maior, prospectivo, randomizado e controlado, para confirmar a capacidade das estatinas de prevenir e/ou tratar sépsis e LPA/SARS e reduzir a mortalidade na UCI. ^[11]

As propriedades impressionantes e pleiotrópicas das estatinas podem produzir resultados melhores e elas devem ser consideradas para inclusão no armamento farmacológico para o tratamento de sépsis e LPA/SARS. ^[11]

Efeito na homeostase da glucose

Foi efectuado um estudo para determinar se a terapia máxima com estatinas tem efeito na homeostase da glucose, devido aos dados de diversos ensaios com estatinas referirem um risco aumentado de desenvolver diabetes mellitus nos doentes a realizar tratamento com estatinas, comparado com o placebo. O principal objectivo foi comparar a eficácia da rosuvastatina na redução do colesterol LDL com outras estatinas, através de várias doses. ^[23]

Tanto a atorvastatina como a rosuvastatina aumentaram significativamente os níveis de insulina do nível base e ambas provocaram reduções semelhantes na proteína C reactiva. Os níveis da albumina glicada aumentaram com o tratamento com atorvastatina, mas não com o tratamento com rosuvastatina. [23]

Também foi demonstrado que ambas as estatinas reduziram os marcadores inflamatórios circulantes. No entanto, os efeitos das duas na homeostase da glucose continuam controversos. Ensaio clínico realizado em larga escala demonstraram um agravamento do valor da insulina e da hemoglobina glicada com o tratamento com atorvastatina e rosuvastatina. Os dados também sugerem que os efeitos nos níveis de insulina são dose-dependentes de ambas as estatinas. [23]

Os investigadores afirmam que as suas descobertas podem ser explicadas em parte pelos efeitos dose-dependentes das estatinas no metabolismo da glucose. Mas os mecanismos pelos quais elas têm diferentes efeitos na homeostase da glucose permanecem pouco claros. Como as estatinas diminuem metabolitos como os isoprenóides, farnesil pirofosfato, geranylgeranyl pirofosfato e ubiquinona (Coenzima Q10), podem provocar um agravamento do controlo de glicémia e aumentar a resistência à insulina. [23]

Estatinas lipofílicas, como a atorvastatina e a sinvastatina, entram nas células extra-hepatocíticas mais facilmente, inibindo assim a síntese de isoprenóides. As diferenças de lipofilicidade entre estas duas estatinas podem ter um papel importante nos diferentes resultados nos níveis da albumina glicada. [23]

Doenças cardiovasculares e osteoporose

À medida que a população envelhece, as doenças senis estão a tornar-se epidémicas. As pessoas mais velhas sofrem várias dificuldades devido a estas doenças e a osteoporose é um caso típico. A osteoporose é uma das maiores doenças crónicas e senis com uma grande morbilidade e mortalidade entre os doentes mais idosos. [24]

Vários fármacos foram desenhados para prevenir ou curar a osteoporose. Moduladores selectivos dos receptores de estrogénio, vários bifosfonatos, calcitonina e ranelato de estrôncio têm sido utilizados para tratar a osteoporose. No entanto, são

poucos os tratamentos que têm efeitos satisfatórios, e alguns até levam a complicações. Assim, é necessário uma terapia nova e efectiva para a osteoporose. ^[24]

As estatinas são potencialmente promissoras para o tratamento da osteoporose, através dos seus efeitos pleiotrópicos. Há uma teoria com os efeitos benéficos das estatinas no osso, que foi proposta a partir de diversos aspectos, como o efeito das estatinas na formação do osso, na reabsorção do osso, na densidade mineral óssea e no risco de fractura. ^{[24] [25]}

A formação do osso é o resultado de vários factores funcionais, como factores de crescimento, factores de transcrição que desempenham um papel importante no desenvolvimento dos osteoblastos. Entre eles, as proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) que aumentam a diferenciação osteoblástica, também desempenham um papel crítico e podem ser consideradas um alvo para tratar a osteoporose. ^[25]

A hipótese, sustentada por ensaios *in vitro* e *in vivo* em animais, tal como por experiências em linhas celulares, é de que o uso das estatinas possa influenciar a formação óssea. A lovastatina e a sinvastatina intensificam a formação óssea ao aumentar a expressão da BMP-2. A pitavastatina aumenta a BMP-2 e aumenta a expressão de osteoclastina nos osteoblastos humanos. A sinvastatina apresenta efeitos anabólicos no osso, como um resultado da diferenciação osteoblástica. ^[25]

As estatinas aumentam a osteogénese, ao inibir a síntese de FPP, diminuindo o colesterol celular e ao aumentar a via de sinalização de Ras-PI3K-Akt/MAPK, aumentando, assim, a expressão de BMP-2 e Runx2. A inibição da síntese de FPP resulta na inactivação da Rho e MKP-1 ao diminuir a produção de receptor glucorticóide (GR), que pode abolir os seus efeitos negativos na osteogénese. Os efeitos das estatinas no anabolismo do osso incluem a promoção da diferenciação dos osteoblastos, a supressão da apoptose dos osteoblastos e o bloqueio da osteoclastogénese. No entanto, as vias de sinalização envolvidas na regulação da remodelação do osso pelas estatinas são variadas e complexas. Pode haver outras vias que ainda não foram descobertas. Sendo assim, são necessários mais estudos para ilustrar os mecanismos exactos do anabolismo do osso regulado pelas estatinas. ^[24]

Apesar dos efeitos das estatinas no anabolismo do osso terem sido demonstrados em estudos laboratoriais, os mecanismos desses efeitos não foram confirmados

cl clinicamente. Isto é devido à baixa biodisponibilidade das estatinas no osso, uma vez que todas as estatinas utilizadas clinicamente têm como alvo o fígado. Assim, se a biodisponibilidade das estatinas no osso puder ser melhorada, mais estudos clínicos devem ser realizados para avaliar o seu uso terapêutico. ^[24]

Apesar do uso da estatinas parecer promissor, não pode ser recomendado como tratamento para a osteoporose, devido ao viés de publicação e à heterogeneidade apresentada nos estudos observacionais. Desta forma, são necessários mais estudos, com amostras maiores e com o uso de placebo como comparação. ^[25]

Cancro

Dados pré-clínicos sugerem que as estatinas exibem efeitos pleiotrópicos antineoplásicos numa variedade de tumores, mas estudos clínicos forneceram dados conflituosos sobre se as estatinas influenciam o risco de cancro. ^[26]

O estudo da acção das estatinas nas células tumorais centrou-se na sua habilidade de inibir pequenas GTPases, devido à frequência de mutações da Ras em tumores e porque as proteínas Rho participam na sinalização do factor de crescimento. ^[26]

Vários mecanismos podem ser responsáveis por um efeito antitumoral das estatinas, incluindo a indução da apoptose, a inibição do crescimento celular, a angiogénese ou a melhoria da resposta imunitária. ^[26]

Em relação ao cancro colorectal, pensa-se que tem origem na expansão de colónias de células cripta, como resultado de uma expressão genética aberrante provocada pelos factores de transcrição do factor dos linfócitos T/ família β -catenina. Muitos dos erros genéticos que se acumulam durante a carcinogénese colorectal afectam o controlo da apoptose. Muitos estudos demonstraram que a carcinogénese colorectal está relacionada com a inibição da apoptose e o aumento da actividade proliferativa. ^[26]

As estatinas demonstraram induzir a apoptose através das vias intrínseca e extrínseca, levando à morte celular. Apesar do mecanismo da apoptose induzida pelas estatinas não ser completamente elucidado, é provável que seja devido à deplecção de proteínas geranilgeraniladas ou farnesiladas, que podem ser dependentes do tipo de célula ou do estado de diferenciação. ^[26]

Experiências realizadas em células epiteliais de intestino de rato espontaneamente imortalizadas, IEC-18 e os seus clones transformados K-ras, demonstraram que a lovastatina induz alterações morfológicas e apoptose (não influenciada pelas alterações de K-ras), ao inibir a geranilgeranilação de pequenas GTPases da família Rho, inactivando-as. ^[26]

Noutro estudo mais recente, foi demonstrado que a sinvastatina induz a apoptose em linhas celulares de cancro colorectal humano, COLO 205 e HCT 116, de forma dependente da dose e do tempo, e diminui a expressão de proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, Bcl-xL, cIAP1 e cFLIP. Também foi demonstrado que a sinvastatina é capaz de reduzir o desenvolvimento tumoral num modelo de colite associada a cancro do cólon num rato C57/BL6. ^[26]

De forma geral, as estatinas podem, pelo menos em teoria, opor-se ao crescimento do cancro colorectal ao induzir apoptose, através de uma diminuição da expressão de proteínas anti-apoptóticas como a Bcl2 ou cIAP1 e de um aumento da expressão de proteínas pró-apoptóticas, como a BMP, e ao inibir a angiogénese tumoral. ^[26]

Seguindo observações de que a sinvastatina ou a pravastatina exibiram efeitos quimiopreventivos na carcinogénese do cólon, muitos estudos exploraram o efeito das estatinas, chegando a diversas conclusões. Várias meta-análises foram publicadas nos últimos anos, a maior parte não concluiu se existe um efeito protector das estatinas no cancro colorectal ou não. Assim, a associação entre estatinas e a ocorrência de cancro colorectal permanece controversa. ^[26]

Desta forma, os dados disponíveis não sustentam a recomendação do uso crónico de estatinas para prevenir o cancro colorectal em doentes com risco baixo ou intermédio deste cancro. Em relação aos doentes com elevado risco, como os que têm polipose adenomatosa familiar ou síndrome de Lynch, não há dados disponíveis. ^[26]

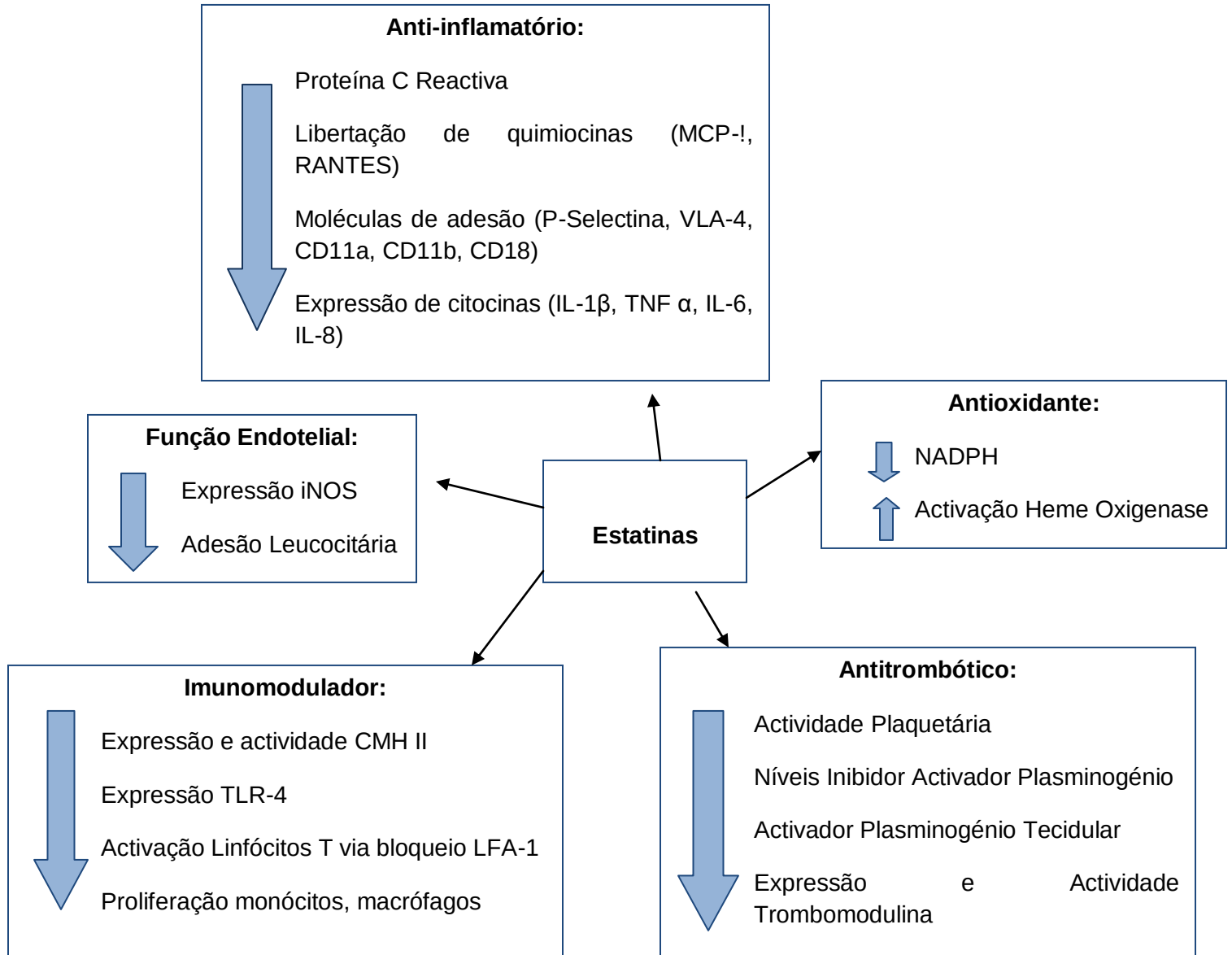


Figura 7 – Efeitos pleiotrópicos das estatinas (Adaptado de *Statins in the critically ill*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488539>).

Conclusão

O colesterol é um componente essencial das membranas celulares, além de ser precursor de hormonas esteroides e da vitamina D. Quando a produção e a absorção de colesterol são superiores à sua excreção, os níveis plasmáticos aumentam e o indivíduo apresenta hipercolesterolemia, um dos principais factores de risco no aparecimento de doenças cardiovasculares de natureza aterosclerótica.

As estatinas, que são inibidores da HMG-CoA redutase, vão inibir a produção de colesterol LDL plasmático. Desta forma, são a classe de medicamentos mais administrada nos doentes de todo o mundo, sendo utilizadas para a prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares.

Actualmente, existem sete estatinas disponíveis, que diferem entre si na sua absorção, na biodisponibilidade, na ligação às proteínas plasmáticas, na excreção e na sua solubilidade. Estas moléculas raramente têm efeitos adversos, desde que sejam utilizadas nas doses adequadas.

No entanto, doentes com hipercolesterolemia devem começar por modificar a sua dieta e aumentar a prática de exercício físico e só se não houver alteração nos níveis de colesterol, devem iniciar a terapêutica farmacológica.

As estatinas não têm apenas efeitos na diminuição dos lípidos, também possuem os denominados efeitos pleiotrópicos. Estes são mediados pela inibição concomitante da isoprenilação das proteínas, que é responsável por várias respostas celulares ao longo da via do mevalonato.

As estatinas apresentam efeitos pleiotrópicos, que são anti-inflamatórios e imunomoduladores, a nível do endotélio e da parede vascular, da musculatura lisa, de factores hemostáticos e do processo aterosclerótico. Estes efeitos restauram a função endotelial e estabilizam e regridem a placa aterosclerótica. As estatinas aumentam os níveis de monóxido de azoto, provocando uma vasodilatação arterial, no caso de isquémia ou em caso de necessidade de aumentar a oxigenação.

Tem vindo a ser demonstrado que as estatinas podem reduzir os níveis de proteína C reactiva, fibrinogénio, linfócitos T, macrófagos e outras citocinas implicadas nos processos inflamatórios da aterosclerose. Tal como provocam melhorias a nível de

morbilidade e mortalidade de doenças cardiovasculares, como a aterosclerose e tromboembolismo, doenças pulmonares, osteoporose e cancro do cólon.

No entanto, para esta classe farmacológica poder ser receitada devido aos seus efeitos pleiotrópicos ainda é necessário realizar mais estudos, com amostras populacionais maiores, para ter mais certezas em relação à sua eficácia e às doses eficazes, por exemplo. É necessário realizar mais estudos que possam ajudar a clarificar o impacto do tratamento das estatinas em doentes normolipidémicos sem doenças cardiovasculares e para estabelecer o seu papel em outras doenças inflamatórias.

As estatinas têm um papel fundamental na terapêutica actual, uma vez que a sua principal função é diminuir os níveis plasmáticos de colesterol LDL e, assim, reduzir a probabilidade dos doentes terem uma doença cardiovascular. Também devido ao número de moléculas dentro desta classe farmacológica que possuem pequenas diferenças entre si, é o suficiente para poder administrar uma alternativa a um doente que teve algum efeito adverso com outra destas moléculas. Além disso, têm uma probabilidade muito pequena de produzirem efeitos adversos. Por todas estas razões, são a classe de medicamentos mais receitada em todo o mundo.

Pode então concluir-se que em relação aos efeitos pleiotrópicos, as estatinas apresentam vantagens principalmente para doenças com componente inflamatória, como no caso da aterosclerose, osteoporose, doenças pulmonares, como a lesão pulmonar aguda e o síndrome respiratório agudo severo, e em casos de cancro, como no cancro do cólon, por exemplo.

Bibliografia

1. Endo, A. (2010) - *A historical perspective on the discovery of statins*, Proceedings of the Japan Academy – Series B: Physical and Biological Sciences, Volume 86, No 5, págs. 484-493.
2. Durrington, P; Sniderman, A. (2004) – *Fast Facts – Hiperlipidémia*, Health Press, Oxford (Reino Unido)
3. Shepherd, J. (2001) - *The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia*, European Heart Journal Supplements, Volume 3, Suplemento E, págs. E2-E5.
4. Prontuário Terapêutico on-line, disponível em <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>, consultado a 2 de Janeiro de 2013.
5. Controlling cholesterol with statins, disponível em <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm048496.htm>, consultado a 3 de Janeiro.
6. Gaw, A.; et al. (2000) - *Statins: The HMG CoA Reductase Inhibitors in Perspective*, págs. 4-5. United Kingdom, Martin Dunits Ltd
7. CADIME. (2009) - *Utilización de estatinas en atención primaria*, Boletín Terapêutico Centro Andaluz de Información de Medicamentos, Volume 25, No 1, págs. 1-5.
8. Reiner, Z.; et al. (2011) - *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias*, European Heart Journal, Volume 32, págs. 1769-1818.
9. NHS. (2008) - *Statins for the prevention of cardiovascular events*, National Institute for Health and Clinical Excellence, págs. 5-11.
10. Sauer, R.; et al. (2010) - *Studies on cardiovascular disorders*, págs. 557-558 São Paulo, (Brasil), Humana Press.
11. Somma, M.M.; Weinstock, P.J. (2011) - *Statins and sepsis: A magic bullet or just shooting blanks?*, Critic Care Med, Volume 39, No.6, págs. 1567-1569.
12. BMJ Group. (2007) - *Which statin, what dose?*, Drug and Therapeutics Bulletin, Volume 45, No 5, págs 33-37.
13. Klingenberg, R; Hansson, G. (2009) – *Treating inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: emerging therapies*, European Heart Journal, Volume 30, No 16, págs. 2838-2844.
14. Balakumar, P.; Mahadevan, N. (2012) - *Interplay between statins and PPARs in improving cardiovascular outcomes: a double-edged sword?*, British Journal of Pharmacology, Volume 165, No 2, págs. 373-379.

15. Zhou, Q.; Liao, J. (2010) - *Pleiotropic effects of statins - Basis cresearch and clinical perspectives*, Circulation Journal, Volume 74, No 5, págs. 818-826.
16. Zhou, Q.; Liao, J. (2009) – *Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy*, Current pharmaceutical design, Volume 15, No 5, págs. 467-478.
17. Antonopoulos, A.; et al. (2012), *Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: Molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials*, Current Pharmaceutical Design, Volume 18, págs. 1519-1530.
18. Khemasuwan, D.; et al. (2011) - *Dose-related effect of statins in venous thrombosis risk reduction*, The American Journal of Medicine, Volume 124, págs. 852-859.
19. Kinsella, A.; Raza, A.; et al. (2010) - *The impact of high-dose statin therapy on transendothelial neutrophil migration and serum cholesterol levels in healthy male volunteers*, European Journal of Clinical Pharmacology, Volume 67, págs. 1103-108.
20. Tonelli, M.; et al. (2011) - *Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis*, Canadian Medical Association Journal, Volume 183, No 16, págs. E1189-1202.
21. Robinson, J. (2008) - *Models for describing relations among the various statin drugs, low-density lipoprotein cholesterol lowering, pleiotropic effects, and cardiovascular risk*, American Journal of Cardiology, Volume 101, págs 1009-1015.
22. Kirmizis, D; Chatzidimitriou, D. (2009) – *Pleiotropic vasoprotective effects of statins: the chicken or the egg?*, Drug Design, Development and Therapy, Volume 3, págs. 191-204.
23. Thongtang, N.; et al. (2011) - *Effects of maximal Atorvastatin and Rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation*, American Journal of Cardiology, Volume 107, No 3, págs. 387-92.
24. Ruan, F; et al. (2012) – *Mechanisms of bone anabolism regulated by statins*, Bioscience Reports, Volume 32, Pt 6, págs. 511-519.
25. Sharif, P.; Abdollahi, M. (2011) - *A systematic review on the relation between use of statins and osteoporosis*, International Journal of Pharmacology, Volume 7, págs 180-188.
26. Bardou, M.; et al. (2010) - *Effect of statin therapy on colorectal cancer*, Gut, Volume 59, págs. 1572-1585.
27. Colaço, M.; Barros, M. O. (2007) – *O uso de estatinas em prevenção primária*, Boletim do CIM, Ordem dos Farmacêuticos, ROF 76, págs. 1-2.
28. Bonetti, P.; et al. (2002) - *Statin effects beyond lipid lowering – Are they clinically relevant?*, Europe Heart Journal, Volume 24, No 3, págs. 225-248.

29. Daniels, T; et al. (2009) – Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health, International Journal of Biological Sciences, Volume 5, No 5, págs. 474-488.

