

Marcos A. Martins da Costa Santiago

Estatinas – efeitos tóxicos e novas aplicações



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2011

Marcos A. Martins da Costa Santiago

Estatinas – efeitos tóxicos e novas aplicações



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2011

Marcos A. Martins da Costa Santiago

Estatinas – efeitos tóxicos e novas aplicações

Trabalho realizado por:

Trabalho apresentado à Universidade Fernando

Pessoa como parte dos requisitos para obtenção

do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Resumo

Em 1971, o microbiologista Akira Endo, observou que certos microorganismos eram capazes de produzir um potente inibidor da produção de colesterol. Esta substância foi isolada em laboratório, originando a matriz das estatinas, a partir do qual começaram a ser sintetizadas.

Actualmente, as estatinas são dos fármacos mais prescritos a nível mundial utilizados no tratamento e na prevenção da hiperlipidemia. Apresentam uma similaridade estrutural à do substrato 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), inibindo a enzima HMG-CoA redutase, indispensável na biossíntese de colesterol.

Estudos recentes têm demonstrado outros efeitos promovidos pelas estatinas, que não dependem da diminuição dos níveis de colesterol, e que são denominados de pleiotrópicos. Entre os principais podem citar-se as propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticoagulantes e o incremento da função endotelial.

Estes efeitos devem-se à inibição da HMG-CoA redutase, que catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato. A diminuição da produção de mevalonato promove a redução de isoprenóides essenciais na modulação de processos pós-traducionais de proteínas que intervêm na sinalização celular.

Esta capacidade das estatinas pode fornecer benefícios adicionais ao seu papel farmacológico, representando novas perspectivas futuras no tratamento e/ou prevenção não só de doenças cardiovasculares, mas também de doenças do foro oncológico, osteológico e neurológico (tais como a Doença de Alzheimer, Parkinson e Esclerose Múltipla).

Estão a decorrer diversas investigações principalmente na área da neuroprotecção, que pretendem desvendar todos estes benefícios das estatinas, pois são fármacos relativamente bem tolerados e que exibem poucos efeitos adversos, tornando vantajosa a sua utilização.



A presente monografia visa realizar uma revisão geral das características das estatinas desde o início, com a sua descoberta, tendo em conta os seus possíveis mecanismos de acção e os principais efeitos adversos e interacções farmacológicas. Serão compilados os diversos aspectos dos novos estudos versando sobre as suas novas propriedades descobertas e as suas possíveis novas aplicações.

Abstract

In 1971, the microbiologist Akira Endo observed that some microorganisms were able to produce a potent inhibitor of cholesterol synthesis. This substance was then isolated in the laboratory, where have been created the matrix of statins, from which began to be synthesized.

Statins are the most prescribed drugs in the treatment and prevention of hyperlipidemia. They exhibit a structural similarity to the substrate 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA), inhibiting the enzyme HMG-CoA reductase necessary for the biosynthesis of cholesterol.

Recent studies have shown other effects promoted by statins that are independent of cholesterol reduction. Among the principal effects can be cited the antioxidant, anti-inflammatory, anticoagulant and the improvement of the endothelial function.

These effects are due to the inhibition of HMG-CoA reductase that catalyzes the conversion of HMG-CoA into mevalonate. Decreased production of mevalonate promotes the reduction of isoprenoids essential for modulating post-translational processes of proteins involved in the cell signaling.

This ability of statins may provide additional benefits to its pharmacological role, offering new prospects not only in the treatment or prevention of cardiovascular diseases but also of oncological, osteological or neurological diseases such as Alzheimer's, Parkinson's and Multiple Sclerosis.

Several investigations are under way, mainly in the area of neuroprotection, which seek to unravel all the benefits of statins.

This monograph aims to achieve an overview of the characteristics of statins from the outset, with its discovery, taking into account their possible mechanisms of action, major side effects and drug interactions. Here will be summarized the various aspects of the new studies of their properties and their possible new applications.

Agradecimentos

Gostaria de aproveitar este pequeno e importante espaço para manifestar toda a minha gratidão e apreço a todas as pessoas que fizeram com que a realização deste trabalho de conclusão de curso se proporcionasse de uma forma *sui generis*, agradável, proveitosa e interessante.

Sendo assim, agradeço a toda a comunidade Pessoana e à minha família, por todo o acompanhamento exercido ao longo da minha vida académica e por todos os conhecimentos transmitidos.

À minha orientadora, Professora Doutora Rita Catarino, pelo apoio prestado, pela partilha da sua experiência e por toda a simpatia e perseverança demonstrada. Foi um pilar essencial na elaboração desta monografia, admirando todo o seu interesse e total disponibilidade.

À Professora Doutora Fernanda Leal, pela sua disponibilidade e contribuição como co-orientadora.

Por fim, agradeço a todos os amigos que me auxiliaram directamente ou indirectamente para que este objectivo fosse concretizado.

A todos, um muito obrigado!



Índice Principal

I – Introdução	16
II – Estatinas.....	22
1 – Breve Perspectiva Histórica.....	22
2 – Colesterol.....	26
3 – Actividade Hipolipémica	30
i – Relação estrutura-actividade	32
ii – Farmacologia.....	34
iii – Interacções	41
4 – Efeitos Adversos	43
i – Hepatotxicidade.....	44
ii – Miopatia	45
iii – Perturbações da cavidade oral.....	50
5 – Efeitos Pleiotrópicos	51
i – Função endotelial	53
iii – Propriedades anticoagulantes.....	56
iv – Propriedades anti-inflamatórias e imunomodadoras	58



v – Propriedades nefroprotectoras	61
vi – Efeito neuroprotectivo e neovascularização.....	62
6 – Novas Aplicações Terapêuticas	63
i – Doenças neurodegenerativas	63
i.1. Doença de Alzheimer e Doença Cerebrovascular.....	63
i.2. Doença de Parkinson.....	67
i.3. Esclerose múltipla	71
ii – Supressão de neoplasias	72
iii – Osteoporose e fracturas ósseas.....	77
VI – Conclusão.....	78
VII – Bibliografia.....	81

Índice de Figuras

Figura 1 – Lipoproteína. Fração lipídica (colesterol livre e esterificado, triglicéridos e fosfolípidos). Fração proteica (apoproteínas, que conferem estabilidade estrutural e actuam como ligantes em interacções lipoproteína-receptor).....	18
Figura 2 – Estrutura química da citrinina.....	23
Figura 3 – Representação estrutural de diversas estatinas e da HMG-CoA.....	24
Figura 4 – Formação de uma placa de ateroma.....	26
Figura 5 – Algumas das etapas da biossíntese de colesterol a partir de acetil-CoA.....	28
Figura 6 – Etapas da biossíntese do mevalonato.....	31
Figura 7 – Relação entre a dose administrada de estatinas e a sua hepatotoxicidade...	45
Figura 8 – Relação entre miopatias numa fase avançada e o uso de estatinas.....	46
Figura 9 – Resumo dos compostos originados pela biossíntese do mevalonato.....	52
Figura 10 – Efeitos promovidos pelas estatinas na produção de ON e endotelina-1 ...	55
Figura 11 – Resumo das múltiplas acções das estatinas no desenvolvimento de placas ateroscleróticas.....	58
Figura 12 – Comparação entre parte de um cérebro de uma pessoa normal e uma portadora da DA.....	64
Figura 13 – Comparação da substância negra de uma pessoa com DP e outra normal.....	68



Figura 14 – Esquema hipotético da neuroprotecção promovida pelas estatinas na DP.....70

Figura 15 – Eventuais mecanismos anti-tumorais das estatinas.....76

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Principais funções das lipoproteínas.....	19
Tabela 2 – Percentagem de conteúdo das várias lipoproteínas.....	19
Tabela 3 – Principais recomendações para um doente que sofra de hipercolesterolemia.....	28
Tabela 4 – Resumo das doses terapêuticas comuns em alguns tipos de estatinas e da sua eficácia em termos de redução da LDL.....	36
Tabela 5 – Exemplo de algumas estatinas que atravessam a barreira hemato-encefálica e a interferência na absorção provocada por alimentos.....	38
Tabela 6 – Resumo das características fundamentais da farmacocinética das estatinas.....	40
Tabela 7 – Local de metabolização de alguns fármacos a nível hepático.....	42
Tabela 8 – Dez grandes grupos de causas de rabdomiólise.....	48
Tabela 9 – Fármacos em que foi relatada rabdomiólise quando associados com estatinas.....	50

Lista de Abreviaturas

Acetil-CoA (Acetil-coenzima A)

ADN (Ácido Desoxirribonucleico)

AP-1 (Proteína de Ativação-1)

APOE (Apolipoproteína E)

APP (Proteína Precursora Amilóide)

ATP (Adenosina Trifosfato)

AVC (Acidente Vascular Cerebral)

BDNF (Factor Neurotrófico Derivado do Cérebro, do inglês *Brain-derived Neurotrophic Factor*)

cAMP (Adenosina Monofosfato Cíclico)

CARE (Colesterol e Eventos Recorrentes, do inglês *Cholesterol and Recurrent Events*)

CE (Colesterol Esterificado)

CLASP (Agente de Diminuição dos Níveis de Colesterol para Reduzir a Progressão da Doença de Alzheimer, do inglês *Cholesterol Lowering Agent to Slow Progression of Alzheimer's Disease*)

CoQ₁₀ (Coenzima Q₁₀ ou Ubiquinona)

CoASH (Coenzima A)

CPK (Creatina Fosfocinase)

CRP (Proteína C Reactiva)

CYP (Citocromo P450)

DA (Doença de Alzheimer)

DC (Doença Cerebrovascular)

DP (Doença de Parkinson)



EM (Esclerose Múltipla)

eNOS (Óxido Nítrico Sintase Endotelial)

ET-1 (Endotelina-1)

FDA (Administração Federal de Alimentos e Medicamentos, do inglês *Food and Drug Administration*)

GREACE (Atorvastatina Grega e a Avaliação da Doença Cardíaca Coronária, do inglês *Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation*)

GTPase (Enzima Hidrolase da Guanosina Trifosfato)

HDL (Lipoproteína de Elevada Densidade, do inglês *High-density Lipoprotein*)

HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana)

HPS (Estudo de Protecção do Coração, do inglês *Heart Protection Study*)

ICAM-1 (Molécula de Adesão Intercelular-1)

IDL (Lipoproteína de Densidade Intermédia, do inglês *Intermediate Density Lipoprotein*)

IL-1- β (Interleucina-1- β)

iNOS (Óxido Nítrico Sintase Induzível)

LDL (Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês *Low-density Lipoprotein*)

LFA-1 β 2 (Antigénio-1 da Função Leucocitária β 2)

MAPK (Proteínas Cinase Activadas por Mitogénio)

MHC II (Complexo Principal de Histocompatibilidade em Macrófagos)

MMP-9 (Metalopeptidase-9 de Matriz)

MTPT (1-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-Tetrahidropiridina)

NADP (Nicotinamida Adenina Difosfato)

NADPH (Nicotinamida Adenina Difosfato – forma reduzida)



NF- κ B (Factor Nuclear Kappa B)

OATPS (Polipeptídeos de transporte de aniões orgânicos, do inglês *Organic Anion Transporting Polypeptides*)

OMS (Organização Mundial de Saúde)

PAI-1 (Inibidor da Activação de Plasminogénio)

ROS (Espécies Reactivas do Oxigénio)

SREBP (Proteínas de Ligação ao Elemento Regulador de Esterol)

TF (Factor de Tecido)

TG (Triglicéridos)

TNF- α (Factor de Necrose Tumoral- α)

t-PA (Activadores Tecidulares do Plasminogénio)

VLDL (Lipoproteína de Muito Baixa Densidade, do inglês *Very-low-density Lipoprotein*)

I – Introdução

O sistema cardiovascular, composto pelo coração e pelos vasos sanguíneos, é um dos principais sistemas do corpo humano. Este permite a conservação de um ambiente homeostático nos tecidos orgânicos, fornecendo nutrientes e oxigênio, extremamente necessários à sua manutenção (Page et al., 2004).

As mortes que surgem por doenças relacionadas com o sistema cardiovascular têm decrescido nos últimos tempos, mas, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), continuam a ser responsáveis por uma elevada taxa de mortalidade e morbidade em homens e mulheres com idade superior a 45 e 65 anos respectivamente (Campo e Carvalho, 2007).

Portugal é o país da União Europeia onde a dieta tem um maior teor calórico, sendo as doenças cardiovasculares a primeira causa de morte no país, em ambos os sexos. Em 2003, cerca de 68,5 % da população portuguesa, apresentava excesso de colesterol (maior ou igual a 190 mg/dl), prevalecendo mais do que outros factores de risco como o tabaco, a hipertensão arterial e o excesso de peso (Negrão, 2007).

Há cada vez mais evidências de que as doenças cardiovasculares podem, na sua maioria, ser prevenidas, devendo dar-se especial ênfase à prevenção primária, pois é necessária para salvaguardar possíveis eventos coronários em pessoas que ainda não apresentem evidências clínicas deste tipo (Barros e Colaço, 2007).

As doenças cardiovasculares podem ter várias etiologias, sendo consideradas mais relevantes a idade, os hábitos tabágicos, as dislipidemias (que englobam essencialmente a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia), a hipertensão arterial, a diabetes e a hereditariedade (Barros e Colaço, 2007; Cruz et al., 2008).

A hipercolesterolemia já é reconhecida como uma das principais causas de doenças cardiovasculares desde 1970-80. Foram realizados vários estudos, entre os quais o de *Framingham*, a Triagem de Intervenção em Factores de Múltiplo Risco (do inglês, *Multiple Risk Factor Intervention Trial*) e o Estudo Prospectivo Parisiense (do inglês *Prospective Parisienne*), que confirmaram esta relação entre os níveis de lípidos séricos

e os níveis de mortalidade e morbidade cardiovascular (Negrão, 2007). Há vários factores que influenciam estes níveis, podendo ser motivados pelo estilo de vida (ex: dieta e exercício físico), por causas genéticas (mutações em genes responsáveis pela regulação dos níveis lipoproteicos) e por factores metabólicos (ex: na diabetes *mellitus* há alteração no metabolismo das lipoproteínas) (Brunton et al, 2007).

Os lípidos séricos, que compreendem o colesterol, os triglicéridos, os fosfolípidos e os ácidos gordos livres, são compostos relativamente insolúveis em água, encontrando-se no plasma na forma de lipoproteínas ou ligados à albumina (no caso dos ácidos gordos livres), circulando ligados a estas (Grahame-Smith, 2004). As lipoproteínas (Figura 1), conjuntos macromoleculares que contêm lípidos e proteínas, de acordo com as correspondentes densidades e composição podem ser classificadas de HDL (Lipoproteína de Elevada Densidade, do inglês *High-density Lipoprotein*), apresentando uma elevada densidade, LDL (Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês *Low-density Lipoprotein*), de baixa densidade, VLDL (Lipoproteína de Muito Baixa Densidade, do inglês *Very-low-density Lipoprotein*), com densidade muito baixa e quilomícrons, com densidade semelhante à VLDL (Grahame-Smith, 2004; Cruz et al., 2008).

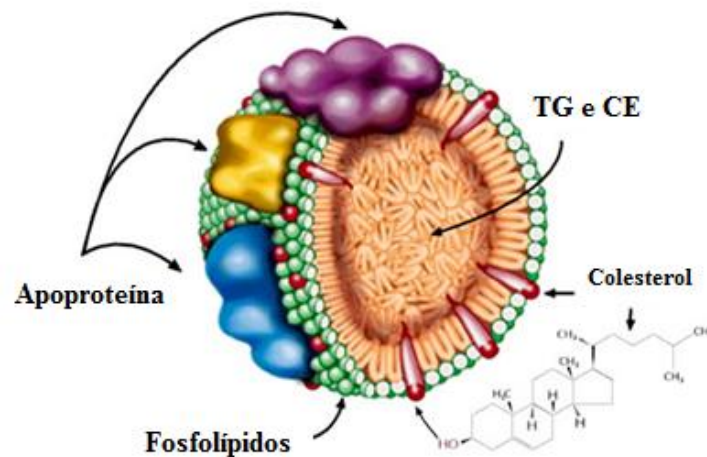


Fig. 1 – Lipoproteína. Fração lipídica (colesterol livre e esterificado, triglicéridos e fosfolípidos). Fração proteica (apoproteínas, que conferem estabilidade estrutural e actuam como ligantes em interacções lipoproteína-receptor) (adaptado de <http://www.peprotechec.com/>; Brunton et al., 2007).

As LDL também são denominadas de “mau colesterol”, pois promovem a formação de placas ateromatosas nas artérias, aumentando o risco de aterosclerose. As VLDL são semelhantes às LDL mas com uma maior percentagem em gorduras e menor em proteínas. As HDL são conhecidas por “bom colesterol”, porque transportam o colesterol para o fígado, local onde é metabolizado. Pode estabelecer-se a relação de que, quanto maior são os níveis de HDL, menor é o risco de doença cardiovascular (Carrageta, 2008). Na tabela 1 estão presentes as diferentes lipoproteínas e o resumo das suas principais funções, seguindo-se a tabela 2 que as diferencia pelo seu conteúdo.

Lipoproteínas	Função
HDL	Transporte de colesterol para fora dos tecidos (fígado).
LDL	Transporte de colesterol para os tecidos.
VLDL	Transporte de triglicéridos endógenos.
Quilomícrons	Transporte de triglicéridos exógenos, isto é, provenientes da dieta.

Tabela 1 – Principais funções das lipoproteínas (adaptado de Cruz et al., 2008; Grahame-Smith, 2004).

Lípidos (%)	HDL	LDL	VLDL	Quilomícrons
Triglicéridos	5	8	50	85
Colesterol esterificado	15	40	14	3
Colesterol não esterificado	3	10	7	3
Fosfolípido	27	22	18	7
Proteína	50	20	10	2

Tabela 2 – Percentagem de conteúdo das várias lipoproteínas (adaptado de Grahame-Smith, 2004).

A elevada concentração de lípidos séricos e os baixos níveis de HDL, são factores fulcrais na incidência de determinadas doenças como a aterosclerose, e de outras que se encontram relacionadas, de que são exemplo as doenças vasculares cerebrais isquémicas e doenças vasculares periféricas (Brunton et al., 2007). Por esta razão, a abordagem terapêutica para o controlo dos níveis de lípidos séricos engloba, actualmente, vários medicamentos: inibidores da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase (Estatinas), o ácido nicotínico que é uma vitamina do complexo B hidrossolúvel administrada em doses elevadas (Niacina), derivados do ácido fíbrico (Fibratos), sequestrantes de ácidos biliares (Resinas) e inibidores da absorção intestinal (Ezetimiba e esteróis vegetais), sendo as estatinas a classe terapêutica mais prescrita para o controlo destes níveis (Carrageta, 2008).

Torna-se deste modo interessante o estudo aprofundado de um dos grupos mais significativos de moléculas utilizadas no tratamento ou prevenção de doenças cardiovasculares, devido à sua tolerância, benefício e custo, revelando-se eficaz independentemente da idade e do sexo – as estatinas (Siqueira et al., 2008).

Nesta dissertação serão abordados todos os aspectos relacionados com a farmacologia das estatinas, mecanismos de acção, relação estrutura-actividade e evolução terapêutica, desde a sua introdução clínica até aos dias de hoje.

Serão focados de uma forma simples e objectiva os diversos aspectos relacionados com os conhecimentos relativos às novas aplicações terapêuticas e avaliados alguns dos estudos mais recentes inseridos neste campo.

As estatinas têm demonstrado apresentar efeitos pleiotrópicos benéficos, independentemente da diminuição dos níveis de colesterol, possivelmente através de outro mecanismo de acção, a via do mevalonato, que interfere com a sinalização celular. Entre estes efeitos os principais são os anti-inflamatórios, a regulação da função vascular (ex: propriedades antioxidantes e regulação da produção de óxido nítrico) e a imunomodulação. Tais efeitos têm conduzido ao desenvolvimento de estudos tendo em vista novas aplicações terapêuticas, nomeadamente na área das doenças neurodegenerativas – esclerose múltipla (EM), doença de Parkinson (DP), doença de



Alzheimer (DA) e demência vascular – e das doenças oncológicas (Most et al., 2009; McGuinness et al., 2010; Sassano et al., 2007).

Sendo assim, esta dissertação tem o intuito de ilustrar os diversos efeitos das estatinas, bem como as suas possíveis novas aplicações terapêuticas, versando tanto sobre o lado positivo da sua utilização como sobre o lado negativo.

II – Estatinas

1 – Breve perspectiva histórica

Em meados de 1971, o microbiologista Akira Endo, (*cit. in* Linarelli, 2008) juntamente com o Dr. Masao Kuroda, descobriu que culturas de fungos de *Penicillium citrinum* produziam um potente inibidor da biossíntese de colesterol. Akira Endo, nascido em Novembro de 1933 numa família de agricultores em Hagishiyuri, localizado em Honshu Island no Japão (Stossel, 2008), encontrou uma substância que tinha como função a defesa de certos microorganismos contra outros que necessitassem de esteróis e/ou isoprenóides para o seu crescimento. Esta substância descoberta promovia uma enorme disfunção metabólica na biossíntese destes compostos, levando à morte dos microorganismos (Endo, 2009).

Naquele tempo a determinação da HMG-CoA redutase era feita medindo a incorporação da radioactividade a partir da conversão de HMG-CoA em mevalonato. No entanto, a HMG-CoA era demasiado dispendiosa para se utilizar na determinação da actividade inibitória em milhares de amostras. Por isso, inicialmente, o estudo foi direccionado para a procura de culturas em caldos que inibissem a síntese lipídica a partir do mevalonato.

Foram realizados vários testes em caldos e os principais componentes destas culturas foram isolados, tendo sido utilizadas enzimas de fígado de rato para estes ensaios. Após um período de 2 anos, aproximadamente 6000 estirpes microbianas foram testadas pela sua capacidade de inibição da síntese lipídica. Como resultado, o antibiótico citrinina foi primeiramente isolado com uma ligação activa da matriz de *Pythium ultimum*. A citrinina (Figura 2) demonstrou inibir irreversivelmente a HMG-CoA redutase.

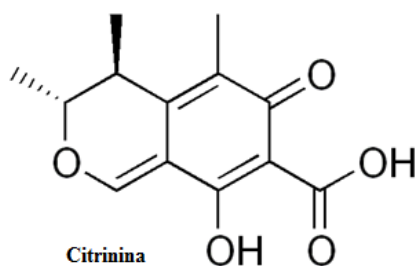


Fig. 2 – Estrutura química da citrinina (adaptado de <http://upload.wikimedia.org/>).

Esta foi a primeira estatina a ser estudada, demonstrando o potencial terapêutico desta classe de fármacos (Brunton et al, 2007). Subsequentemente, uma estirpe de *Penicillium citrinum* foi descoberta e mais tarde, após a execução de vários ensaios, foi descoberta a estrutura da mevastatina ou compactina (Figura 3), um potente inibidor da HMG-CoA redutase (Endo, 2009).

Posteriormente foi isolada a lovastatina de *Aspergillus terreus* e *Monascus ruber*, tendo sido aprovada em 1987 pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*) e produzida pela primeira vez pela indústria farmacológica Merck. Passou assim a pertencer aos quadros de uso terapêutico substituindo a mevastatina, após se ter provado que esta interferia com a morfologia intestinal e provocava toxicidade hepatocelular nos animais testados (Campo e Carvalho, 2007; Ginter e Simko, 2009).

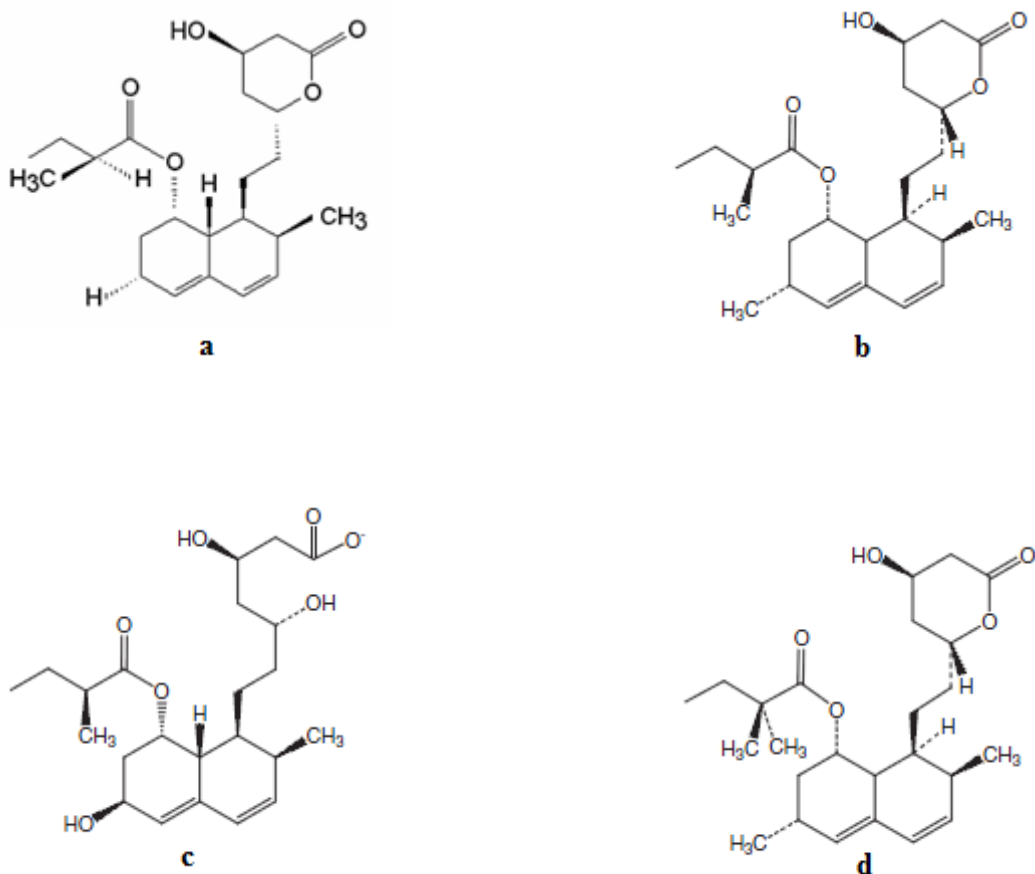
A indústria farmacêutica tem realizado testes continuamente nas moléculas das estatinas, de forma a melhorá-las. Após a lovastatina seguiu-se a fluvastatina, a pravastatina e a sinvastatina (Ginter e Simko, 2009). Em 1996 e 1997 foram introduzidos os novos derivados sintéticos, a atorvastatina e a cerivastatina. Em 2001 a cerivastatina foi retirada do mercado pela incidência de casos de rabdomiólise que provocaram a morte a mais de 100 pessoas. Em 2002 a atorvastatina foi o fármaco mais vendido do mundo (Campo e Carvalho, 2007).

Mais recentemente, em 2003, foi introduzida no mercado a estatina que alegadamente apresenta uma maior eficácia, a rosuvastatina. Estudos de imagem (ultra-sons intravasculares) comprovaram que a rosuvastatina regride as placas de ateromas. As

estatinas estão assim no pódio dos medicamentos mais vendidos, encontrando-se em segundo lugar, logo após os fármacos para tratamento de neoplasias (Ginter e Simko, 2009).

Há ainda uma molécula sintética mais recente, a pitavastatina, estudada pela empresa japonesa Kowa Company, cujos ensaios clínicos demonstraram uma enorme eficácia na redução dos níveis de colesterol, tendo sido aprovada em 2009 pela FDA a dose de 4 mg máximo (adaptado de <http://www.fda.gov/>).

As diversas estruturas das estatinas estão compiladas na figura 3 (adaptado de Shitara e Sugiyama, 2006; Gomes, 2008):



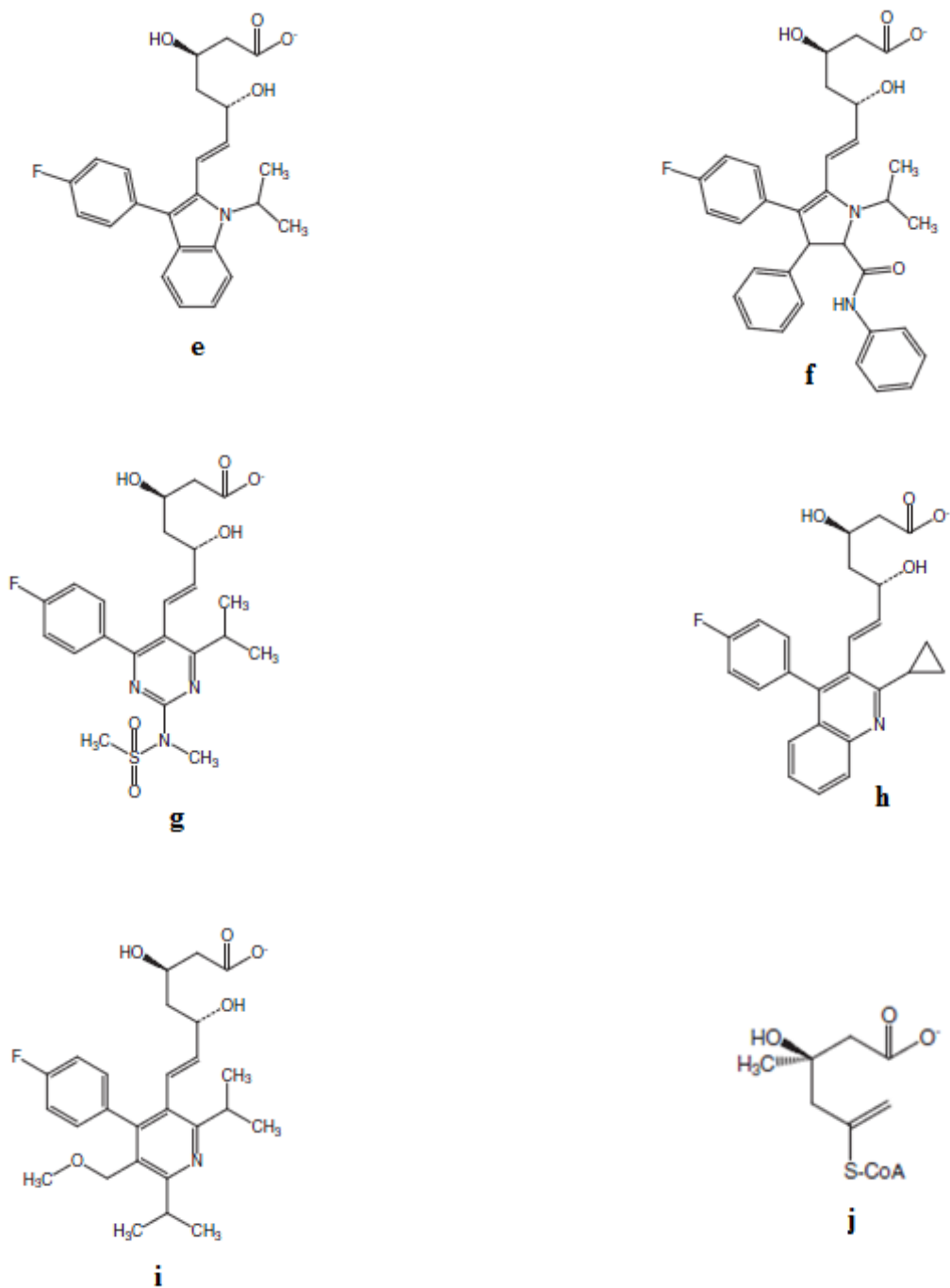


Fig. 3 – Representação estrutural de diversas estatinas e da HMG-CoA.

a – Metavastatina; **b** – Lovastatina; **c** – Pravastatina; **d** – Sinvastatina; **e** – Fluvastatina;
f – Atorvastatina (nova geração); **g** – Rosuvastatina (nova geração); **h** – Pitavastatina;
i – Cerivastatina; **j** – HMG-CoA.

Resumidamente, as estatinas naturais que derivam de fermentação fúngica são a sinvastatina, a lovastatina, a metavastatina e a pravastatina. As que resultam de processos de síntese total são a rosuvastatina, a fluvastatina, a atorvastatina e a pitavastatina (Fonseca et al., 2009).

Actualmente encontram-se disponíveis no mercado português seis estatinas: a lovastatina, a pravastatina, a sinvastatina, a fluvastatina, a atorvastatina e a rosuvastatina (adaptado de <http://www.infarmed.pt/>).

2 – Colesterol

O colesterol é uma molécula de natureza esteróide, essencial para o bom funcionamento do nosso organismo, sendo necessária a sua ingestão numa dieta equilibrada, por ser uma fonte de energia e por permitir a síntese e manutenção de suportes estruturais de órgãos e tecidos, bem como a síntese de hormonas, vitamina D e neurotransmissores. Como resultado do seu catabolismo ocorre ainda a formação de ácidos e sais biliares, fundamentais aos processos digestivos (Cruz et al., 2008; Carrageta, 2008).

O nosso organismo necessita apenas de pequenas quantidades de colesterol para o seu bom funcionamento, sendo todo o excesso acumulado nas artérias, levando à formação de placas (Figura 4) que dificultam a passagem sanguínea (Carrageta, 2008).

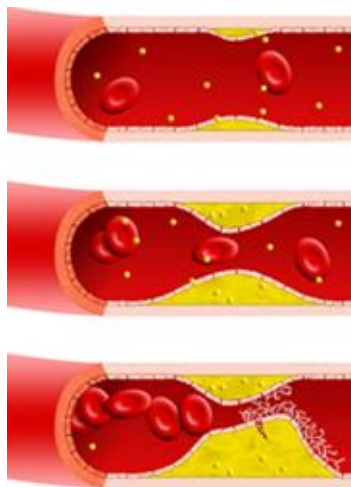


Fig. 4 – Formação de uma placa de ateroma (adaptado de Viviali, <http://www.mangermaigrir.fr/>).

Estas placas surgem e crescem silenciosamente no interior das artérias causando estreitamento do diâmetro dos vasos e diminuindo a circulação até aos órgãos, reduzindo a chegada de sangue e oxigénio, provocando o seu sofrimento e afectando o seu desenvolvimento. As placas formam-se muito lentamente, ao longo dos anos, por acumulação de partículas de LDL, que atingem um limite crítico e se começam a aglomerar, juntamente com plaquetas e outras substâncias, na superfície do endotélio dos vasos sanguíneos, gerando assim a placa de ateroma, sendo o processo denominado por aterogénese (Ginter e Simko, 2009; Brunton et al., 2008).

A parede dos vasos sanguíneos é constituída por células que estão constantemente em contacto com o ambiente que as rodeia. Estas células encontram-se sob a influência de certos factores que, quando são menos favoráveis, predispõem a um maior desenvolvimento da aterogénese (Ginter e Simko, 2009).

Sabe-se que pelo menos três factores decisivos estão envolvidos neste processo. Um deles, como já foi referido, são os elevados níveis séricos de LDL. Os outros estão relacionados com alterações imunológicas que promovem a inflamação dos vasos sanguíneos e com o descontrolo provocado pelo stress oxidativo (Ginter e Simko, 2009).

Segundo um estudo da Fundação Portuguesa de Cardiologia, cerca de dois terços da população adulta portuguesa apresenta níveis elevados de colesterol. Como já foi referido, esta patologia é silenciosa, revelando-se posteriormente se ocorrer por exemplo um comprometimento do músculo cardíaco ou cerebral, em que o resultado é um enfarte do miocárdio ou um acidente vascular cerebral (AVC). Por esta razão, torna-se imprescindível a sua prevenção (adaptado de Carregata, <http://www.fpcardiologia.pt/>).

Seguem-se algumas das principais recomendações na hipercolesterolemia (Tabela 3) (Carregata, 2008; Ginter e Simko, 2009).

Principais recomendações na hipercolesterolemia

- ▶ Redução da ingestão de alimentos ricos em ácidos gordos (enchidos, *fastfood*, carne, queijo, manteiga. Ou ingerir gorduras insaturadas (peixe, óleos e margarinas vegetais);
- ▶ Controlo do peso corporal e actividade física regular;
- ▶ Diversificação da alimentação, especialmente de origem vegetal (frutas, vegetais e alimentos que fornecem fibras alimentares);
- ▶ Ingestão no máximo de dois ovos por semana e de álcool 30g/dia.

Tabela 3 – Principais recomendações para um doente que sofra de hipercolesterolemia (adaptado de Negrão, 2007; Carrageta, 2008).

A dieta recomendada pela OMS que consiste na redução dos ácidos gordos saturados ingeridos, substituindo-os por lípidos insaturados (principalmente ácidos gordos monoinsaturados) e o aumento da ingestão de glícidos complexos e de fibras alimentares (preferencialmente solúveis), permite uma redução e um controlo do colesterol alimentar diário ingerido (Negrão, 2007).

As sociedades científicas europeias recomendam níveis de colesterol inferiores a 190 mg/dl ou 175 mg/dl, respectivamente para a população em geral e para doentes de alto risco (ex: doenças coronárias, diabetes).

Quanto às LDL os valores devem ser inferiores a 115 mg/dl para a população em geral e 100 mg/dl para doentes de alto risco. Os valores de HDL por sua vez, devem ser superiores a 40 mg/dl e os níveis de triglicéridos devem ser inferiores a 150 mg/dl (Carrageta, 2008).

O colesterol pode ser proveniente da ingestão quotidiana de alimentos, mas também pode ser sintetizado pelo próprio organismo (Figura 5), principalmente no fígado (Cruz et al., 2008).

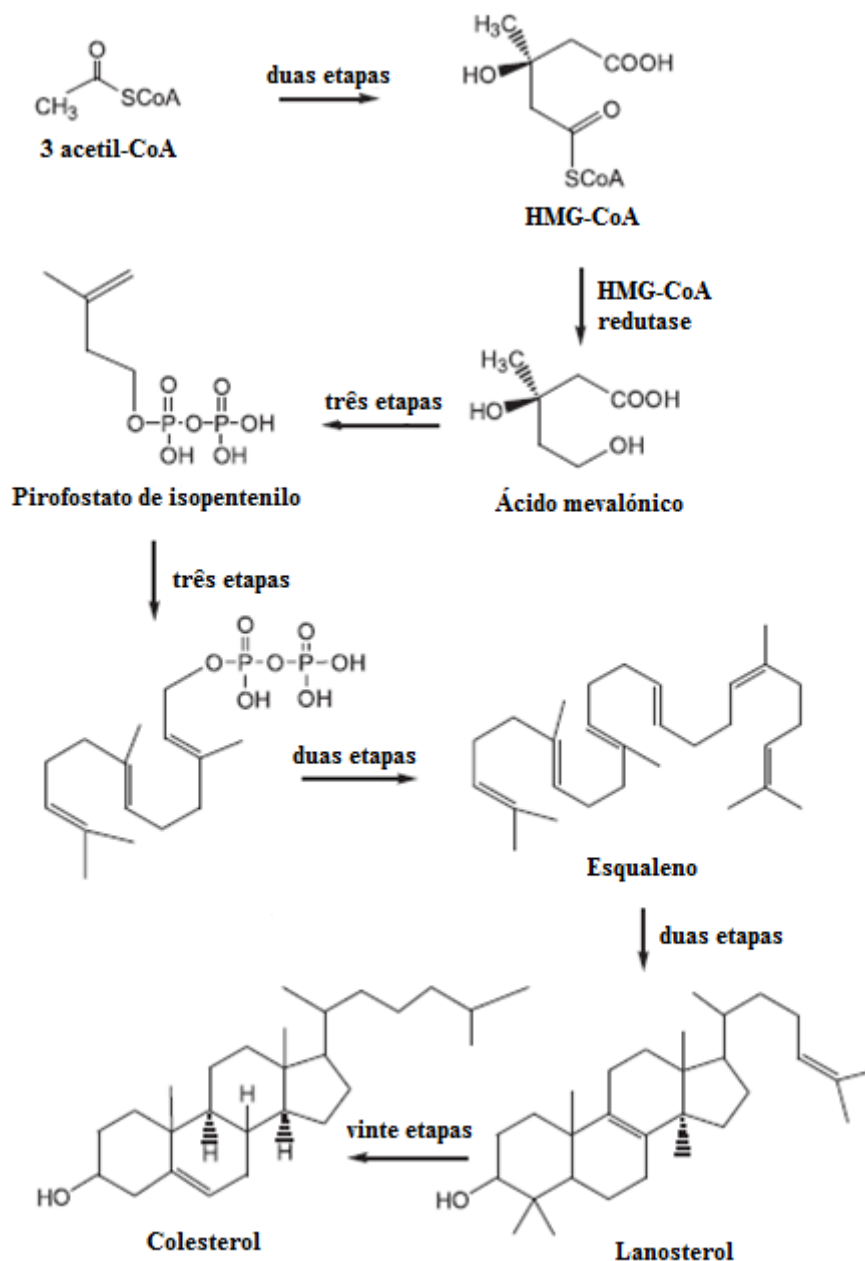


Fig. 5 – Algumas das etapas da biossíntese de colesterol a partir de acetil-CoA (adaptado de Campo e Carvalho, 2007).

A biossíntese de colesterol no organismo consiste num processo de 28 etapas, iniciando-se a partir da associação de três moléculas de acetil-coenzima A (acetil-CoA) para a formação de HMG-CoA (Most et al., 2009). A segunda etapa corresponde à conversão de HMG-CoA em mevalonato e é catalisada pela enzima HMG-CoA redutase,

representando a etapa limitante de controlo da síntese de colesterol, sendo um importante *target* farmacológico (Shobab et al., 2005).

O mevalonato (6 carbonos) forma o isopentil pirofosfato (5 carbonos) e posteriormente a condensação de três moléculas deste último formam o intermediário farnesil pirofosfato, com 15 átomos de carbono na sua estrutura. A reacção de duas moléculas do intermediário farnesil pirofosfato origina o derivado esqualeno (30 carbonos) que sofre ciclização por epoxidação, movimentação de electrões e migração de dois grupos metilo. Forma-se então o lanosterol que se converte em colesterol após vinte etapas, por remoção de três grupos metilo, redução da dupla ligação da cadeia lateral e movimentação da dupla ligação no interior do anel de lanosterol (Campo e Carvalho, 2007).

O colesterol é metabolizado por duas vias, a da enzima desmolase e da 7 α -hidroxilase (citocromo P450): na primeira via sofre oxidação pela desmolase formando a pregnolona, intermediário na biossíntese de outros esteróides endógenos. Na segunda, pode ser convertido em ácidos e sais biliares pela 7 α -hidroxilase, o que representa o mecanismo principal do catabolismo do colesterol. Parte destes sais são reabsorvidos retornando ao fígado, exercendo um controlo *feedback* negativo sobre a hidroxilase e regulando o metabolismo do colesterol (Campo e Carvalho, 2007; Linarelli e Pott Jr, 2008).

A diminuição de colesterol plasmático é acompanhada pela redução dos níveis de LDL e pelo aumento de receptores das mesmas. O aumento da actividade dos receptores de LDL hepático é um dos factores mais importantes para a redução dos níveis séricos de LDL. Sendo assim, os inibidores de HMG-CoA redutase apresentam uma dupla acção, reduzindo a biossíntese de colesterol e aumentando o número de receptores de LDL hepático, promovendo a remoção de Lipoproteína de Densidade Intermédia (IDL, do inglês *intermediate density lipoprotein*) e LDL circulantes (Campo e Carvalho, 2007).

3 – Actividade Hipolipémica

Terapêuticamente as estatinas pertencem a uma classe de fármacos classificada como inibidores competitivos da HMG-CoA redutase, sendo os agentes mais efectivos e bem

tolerados para o tratamento da dislipidemia. Estas inibem uma etapa inicial e limitante de velocidade da biossíntese do colesterol no fígado (Brunton et al., 2007). Esta etapa corresponde à segunda de um processo com 28 passos iniciados pela condensação de três acetil-CoA, que, como já foi referido anteriormente, provoca a inibição da conversão da HMG-CoA em mevalonato (Figura 6) (Most et al., 2009).

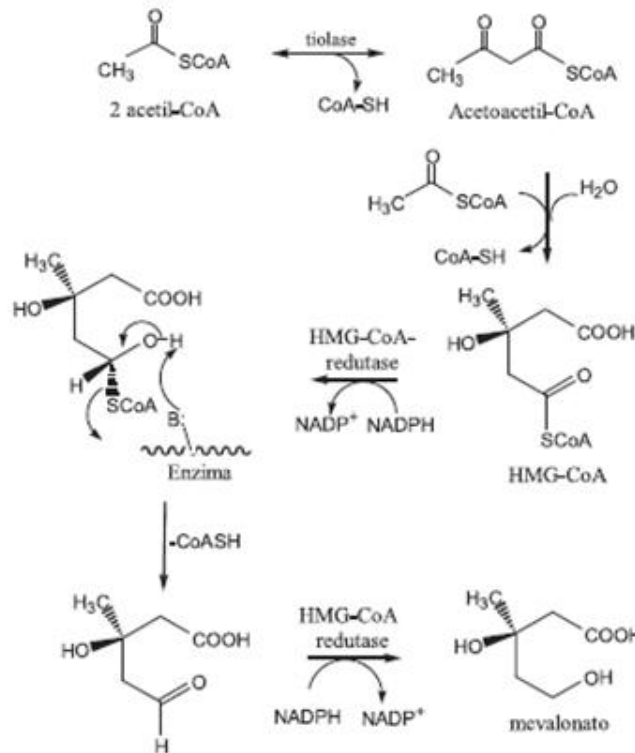


Fig. 6 – Etapas da biossíntese do mevalonato (adaptado de Campo e Carvalho, 2007).

Caso a HMG-CoA não fosse bloqueada, para se formar mevalonato ainda seriam necessárias duas reacções de redução por transferência de hidrogénio de duas moléculas de nicotinamida adenina difosfato (NADPH). A primeira para formar o intermediário hemi-acetal, que se decompõe a mevaldeído e Coenzima A (CoASH) e a segunda para formar mevalonato, precursor essencial na síntese de colesterol (Campo e Carvalho, 2007).

Esta acção inibitória das estatinas resulta num aumento do número de receptores de LDL, acelerando a diminuição das concentrações sanguíneas de LDL, podendo ocorrer redução de LDL plasmático até cerca de 40 %.

Segundo Horton et al., (*cit. in* Brunton et al., 2007), há uma resposta por parte do organismo à diminuição do colesterol livre no interior das células hepáticas. As proteínas de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP, do inglês *Sterol Regulatory Element Binding Protein*), que se encontram ligadas à membrana, são clivadas por uma protease e translocadas até ao núcleo. Posteriormente, os factores de transcrição ligam-se ao elemento regulador do esterol do gene do receptor de LDL, aumentando assim a produção de receptores de LDL por aumento da transcrição. O número de receptores de LDL aumenta por diminuição da sua degradação (Brunton et al., 2007; Page et al., 2004).

Apesar de este ser o efeito mais pronunciado das estatinas, também apresentam uma pequena eficácia no aumento das concentrações de colesterol das HDL e reduzem os triglicéridos e as VLDL, actuando assim de uma forma benéfica em todo o perfil lipídico. Como o efeito promovido pelas estatinas provoca a diminuição da síntese de colesterol, e como este é necessário para a produção hepática de VLDL, pensa-se que este é o mecanismo pelo qual a sua concentração diminui. É ainda, provavelmente, também o mecanismo de redução dos triglicéridos (Brunton et al., 2007; Grahame-Smith, 2004).

A capacidade de redução dos níveis de colesterol LDL levaram à realização de vários estudos clínicos que comprovam os benefícios adjudicados às estatinas de agentes que reduzem a progressão da aterosclerose em humanos e diminuem a incidência de episódios cardiovasculares em pacientes com doenças coronárias (Sassano et al., 2007).

i – Relação estrutura-actividade

A acção de inibição da HMG-CoA redutase promovida pelas estatinas deve-se a uma similaridade na sua estrutura (grupo lateral) com o substrato HMG-CoA. Assim, as estatinas ligam-se de maneira reversível, competitiva e mais potente do que o substrato natural à enzima HMG-CoA redutase, impedindo a biossíntese de colesterol (Endo, 2009; Solomon e Freeman, 2007).

O grupo HMG das estatinas, liga-se à mesma região enzimática que o grupo HMG do substrato, bloqueando assim o seu acesso ao sítio catalítico, inibindo a HMG-CoA redutase (Campo e Carvalho, 2007).

As mudanças que têm sido feitas sinteticamente na sua estrutura, principalmente no que concerne à lipossolubilidade, têm contribuído para um aumento da eficácia de interacção com esta enzima e para uma maior selectividade (Fonseca, 2005). Por esta razão, existe actualmente no mercado uma maior diversidade de estatinas, variando consoante o seu poder de redução lipídico e as suas características farmacocinéticas (metabolização hepática e tempo de semi-vida) (Linarelli e Pott Jr, 2008).

A lipossolubilidade é uma característica essencial, pois a incorporação hepática das estatinas está dependente dela. As estatinas lipofílicas atravessam a membrana celular por difusão passiva com maior facilidade do que as hidrofílicas, que apresentam um sistema activo de transporte. Desta forma, pode distinguir-se a pravastatina e a rosuvastatina como fármacos mais hidrossolúveis quando comparados com a sinvastatina, a lovastatina, a fluvastatina, a cerivastatina e a pitavastatina (Linarelli e Pott Jr, 2008; Fonseca, 2005).

As estatinas provenientes de metabolismo fúngico apresentam um anel hexaidronaftaleno: a mevastatina, a lovastatina (difere da mevastatina por apresentar um grupo metilo no carbono 3), a sinvastatina (semi-sintética) e a pravastatina. Existem duas cadeias laterais principais: uma delas é um éster metilbutirato (lovastatina e pravastatina) ou um éster dimetilbutirato (sinvastatina). A outra cadeia contém um hidroxiácido, o qual forma um análogo de seis membros do composto intermediário na reacção da HMG-CoA redutase.

Enquanto a pravastatina é administrada na forma de *open acid*, a mevastatina, a lovastatina e a sinvastatina são pró-fármacos de lactona que são alterados enzimaticamente no fígado, originando após metabolização as formas activas de hidroxiácido. Como são lactonas, são menos solúveis em água, enquanto a pravastatina, que é mais hidrossolúvel, apresenta uma reduzida penetração em células não hepáticas, promovendo assim uma maior selectividade para a HMG-CoA hepática e um início de

absorção mais rápido, atingindo picos de concentração em apenas 1 hora (Brunton et al., 2007; Campo e Carvalho, 2007; Shitara e Sugiyama, 2006).

A hidrofília fundamenta as estatinas ideais porque lhes confere maior selectividade hepática para a inibição da síntese de colesterol, maior comodidade posológica e um menor potencial de interacção (menor dependência de isoenzimas do sistema microsomal P450). De qualquer forma a pravastatina, apesar de possuir algumas dessas propriedades, não apresenta a eficácia que as estatinas da nova geração apresentam. Até agora a rosuvastatina parece ser a que melhor alia a eficácia a um óptimo perfil farmacocinético (Fonseca et al., 2006).

Os compostos sintéticos como a fluvastatina, a atorvastatina e a rosuvastatina, já apresentam uma estrutura diferente, contendo uma cadeia lateral de ácido heptanóico que forma um análogo estrutural do intermediário da HMG-CoA (Brunton et al., 2007; Campo e Carvalho, 2007). As estatinas que chegaram ao mercado após a fluvastatina, incluindo esta, apresentam uma estrutura similar com grupos 4-fluorofenilo e apresentam todas a forma de *open acids* (Shitara e Sugiyama, 2006).

A pravastatina (administrada na forma activa de hidroxiácido), a fluvastatina (sal sódico) e a atorvastatina e rosuvastatina (sais de cálcio) são todas administradas na forma activa de anel aberto (Brunton et al., 2007; Shitara e Sugiyama, 2006).

A nova geração de estatinas apresenta uma maior afinidade para a enzima HMG-CoA redutase e exerce um efeito inibitório mais potente (Shitara e Sugiyama, 2006).

ii – Farmacologia

Os inibidores da HMG-CoA redutase são os fármacos mais prescritos no tratamento do excesso de lípidos plasmáticos, o que se deve à sua eficácia, tolerância e segurança em tratamentos prolongados. A sua eficácia comprovada principalmente em pacientes idosos promove a sua utilização na prevenção de doenças cardiovasculares como enfartes do miocárdio e AVC's (Fonseca et al., 2009).

O tratamento farmacológico da hipercolesterolemia com estatinas deve ser feito em conjunto com outros controlos, como o dietético, a realização de exercício físico e despistando todas as causas secundárias (Barros e Colaço, 2007).

Apesar dos benefícios das estatinas superarem os riscos, o médico prescritor deve dar início ao tratamento com a menor dose possível, sendo necessário cuidado em relação às interações medicamentosas, especialmente em idosos polimedicados, evitando assim possíveis efeitos adversos mais complicados (Siqueira et al., 2008).

O aumento da dose administrada de uma estatina só deve ser feito pelo menos após terem passado quatro semanas do início da terapia com a dose inferior. As doses iniciais de atorvastatina, lovastatina, pravastatina e sinvastatina (Tabela 4) recomendadas são de 10 mg diários e à noite. A dose só deverá ser aumentada em incrementos de 10 mg, com intervalos não inferiores a 4 semanas e só poderá atingir um máximo de 40 mg por dia, salvo a exceção de 80 mg para a lovastatina (em doses divididas) e para a atorvastatina.

A dose inicial diária recomendada de fluvastatina é de 20 mg, com aumentos apenas de 20 mg num intervalo não inferior a 4 semanas e só poderá atingir uma dose máxima de 40 mg, duas vezes ao dia (Grahame-Smith, 2004 e Marques, 2001).

Estatinas	Dose Típica	Eficácia
Lovastatina	10-80 mg/dia	Redução LDL 20-40 %
Atorvastatina	10-80 mg/dia	Redução LDL 40-60 %
Pravastatina	10-40 mg/dia	Redução LDL 20-35 %
Sinvastatina	10-80 mg/dia	Redução LDL 30-50 %
Fluvastatina	20-80 mg/dia	Redução LDL 20-30 %
Rosuvastatina	5-40 mg/dia	Redução LDL 42 e 50 % com doses de 5 e 10 mg respectivamente
Pitavastatina	1-4 mg/dia	Redução LDL 35 e 44 %

Tabela 4 – Resumo das doses terapêuticas comuns em alguns tipos de estatinas e da sua eficácia em termos de redução da LDL (adaptado de Page et al., 2004; Kowa, 2011, <http://www.prnewswire.co.uk/>).

As características físico-químicas das estatinas vão definir a sua selectividade de actuação. Como já foi referido anteriormente, as estatinas lipofílicas atravessam a membrana plasmática por difusão passiva muito mais facilmente que as hidrofílicas. Apesar de tudo, as estatinas hidrofílicas (atorvastatina, rosuvastatina e pravastatina) são captadas pelo fígado através um sistema especial de transporte activo que permite incorporá-las no tecido hepático (Linarelli e Pott Jr, 2008). Assim, as estatinas hidrofílicas actuam inicialmente no fígado, onde são incorporadas por um mecanismo que se pensa ser o correcto e que envolve polipeptídeos de transporte de aniões orgânicos (OATPS, do inglês *Organic Anion Transporting Polypeptides*), uma família de transportadores que se pode verificar expressa em variados órgãos. Interações farmacológicas que reduzam a disponibilidade do OATP específico para o transporte das estatinas ou polimorfismos genéticos que diminuam a sua expressão podem alterar a efectividade de actuação destas estatinas (Fonseca, 2005).

As estatinas são absorvidas rapidamente quando administradas *per os*, atingindo um pico máximo de concentração de 3 a 4 horas após a toma e a sua absorção intestinal varia de 30 a 85 % (Corsini et al., 1999 e Brunton et al., 2007). À exceção da fluvastatina e da sinvastatina, todas as outras penetram a barreira hematoencefálica (Marques, 2001), e à exceção da pitavastatina, todas apresentam um intenso efeito de primeira passagem no fígado (50-80 %). Logo, a concentração do fármaco na circulação sistêmica é baixa, o que é uma vantagem porque sendo o fígado o órgão alvo, reduz a possibilidade de ocorrerem efeitos sistêmicos (Fonseca et al., 2006; Page et al., 2004).

O efeito da ingestão de alimentos (Tabela 5) sobre a sua absorção pode variar de um pequeno aumento da concentração plasmática (lovastatina), para uma diminuição da biodisponibilidade (fluvastatina, atorvastatina e pravastatina) e pouca, ou mesmo nenhuma, alteração (sinvastatina). A formação de complexos, a alteração do pH e da motilidade gastrointestinal e a competição pelos transportadores da mucosa intestinal, podem ser alguns dos aspectos que se verificam quando ocorre interação entre as substâncias que são administradas (Corsini et al., 1999).

Fármacos	Alimentos e a absorção	Penetração da barreira hematoencefálica
Atorvastatina	Não interferem	Sim
Cerivastatina	Não interferem	Sim
Fluvastatina	Interferem pouco	Não
Lovastatina	Aumentam absorção	Sim
Pravastatina	Diminuem absorção	Sim
Sinvastatina	Não interferem	Não
Rosuvastatina	Não interferem	Não
Pitavastatina	Não interferem	Sim

Tabela 5 – Exemplo de algumas estatinas que atravessam a barreira hematoencefálica e a interferência na absorção provocada por alimentos (adaptado de <http://www.infarmed.pt/>; Marques, 2001; Liu et al., 2009).

Comparativamente com as outras estatinas, a lovastatina e a sinvastatina são administradas sob a forma de pró-fármacos de lactona, necessitando ainda de ser hidrolisadas para serem activadas. As restantes encontram-se na forma activa, sendo administradas na forma de β -hidroxiácidos (Corsini et al., 1999).

Como o metabolismo ocorre a nível hepático, as estatinas primeiramente estão sujeitas ao efeito de primeira passagem, sofrendo metabolização pelo sistema microsomal citocromo P450 e suas isoenzimas, exceptuando o caso da pravastina, que é metabolizada por enzimas do citoplasma hepático, sofrendo sulfatação (Fonseca et al., 2006; Marques, 2001).

Uma maior hidrofília e uma rápida biotransformação são duas características vantajosas para as estatinas, pois aumentam a especificidade para o fígado que é o órgão alvo onde vão actuar, e porque reduz a possibilidade de efeitos adversos sistémicos (Fonseca et al., 2006; Page et al., 2004).

A lovastatina e a sinvastatina sofrem biotransformação através de duas vias distintas no fígado. Inicialmente há hidrólise do anel lactónico, sendo produzida uma forma aberta da molécula e posteriormente ocorre oxidação por parte do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4).

Ainda no CYP 3A4, a cerivastatina e a atorvastatina são biotransformadas na sua maioria para formar metabólitos activos. A cerivastatina é substrato para duas vias metabólicas podendo ser também melabolizada pelo CYP 2C8.

A fluvastatina é biotransformada em metabólitos inactivos pelas isoenzimas do CYP 2C9 e a rosuvastatina pelas 2C9 e 2C19. Por sua vez, a pitavastatina sofre oxidação pelo CYP 2C9.

As vias de metabolização da pitavastatina e da rosuvastatina não são vias muito importantes para estes compostos, porque são pouco metabolizados (Fonseca et al., 2006; Linarelli e Pott Jr, 2008; Shitara e Sugiyama, 2006).

Como se pode concluir, a maioria das estatinas apresentam o seu metabolismo associado ao sistema microsomal P450, logo as substâncias farmacológicas que interajam com este influenciam a farmacocinética das estatinas.

As estatinas encontram-se na sua maioria ligadas às proteínas plasmáticas (> 95 %, em que a albumina é a mais importante), à excepção da pravastatina (60 %), o que reduz a sua exposição sistémica e por sua vez a probabilidade de ocorrerem efeitos adversos devido a uma elevada concentração plasmática. A distribuição tecidual destes fármacos é ampla, atravessando a barreira placentária e a barreira hematoencefálica, encontrando-se inclusivamente no leite de mulheres lactentes (Fonseca et al., 2006; Marques, 2001; Corsini et al., 1999).

Após a biotransformação, a eliminação das estatinas pode ainda ser influenciada por um outro sistema transportador, a glicoproteína-P, uma proteína transportadora de muitos fármacos nas células, que é responsável pelo efluxo para a árvore biliar. A interferência com este transportador por parte de outros fármacos influencia a taxa de eliminação das estatinas do organismo (Fonseca, 2005).

A via de eliminação predominante para a maioria dos inibidores da HMG-CoA redutase é a via biliar, basicamente fecal, no entanto há uma pequena porção (2 a 20 %) que é eliminada via renal, através da urina. Esta última varia com a dose oralmente absorvida.

Na presença de insuficiência renal, e mais importante ainda na presença de insuficiência hepática podem ser necessários ajustes da dose a administrar (Linarelli e Pott Jr, 2008; Marques, 2001).

As estatinas possuem um tempo de semi-vida que pode variar entre 1 e 3 horas, embora por exemplo a atorvastatina, a rosuvastatina e a pitavastatina possam atingir o tempo de semi-vida passadas cerca de 15, 20 e 11 horas respectivamente, após a administração (Linarelli e Pott Jr, 2008).

A tabela seguinte (Tabela 6) mostra resumidamente as várias diferenças e semelhanças entre as estatinas (Corsini et al., 1999):

Fármacos	Tempo de semi-vida (h)	Ligação Proteica (%)	Metabolismo (CYP)	Metabólitos	Excreção Fecal (%)
Rosuvastatina	20	88	2C9, 2C19 (pouco)	Activos (pouco)	90
Atorvastatina	15-30	80-90	3A4	Activos	70
Lovastatina	2-4	> 95	3A4	Activos	83
Sinvastatina	2-3	94-98	3A4	Activos	58
Fluvastatina	4-5	> 99	2C9	Inactivos	90
Pravastatina	1,3-2,8	43-55	Não	Inactivos	71
Pitavastatina	11-18		2C9 (pouco)		

Tabela 6 – Resumo das características fundamentais da farmacocinética das estatinas (adaptado de Fonseca et al., 2006; Fonseca, 2005).

iii – Interacções

A segurança e a tolerância de fármacos utilizados na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares são extremamente importantes, pois o risco-benefício de um fármaco deve ser sempre considerado em terapias a longo termo (Corsini et al., 1999).

As interacções farmacológicas podem ocorrer quando é alterada alguma fase da farmacocinética e da farmacodinâmica de um fármaco, sendo que no caso dos inibidores da HMG-CoA redutase, a grande maioria das alterações ocorre durante a sua farmacocinética.

A interacção medicamentosa entre os inibidores da HMG-CoA redutase e outros fármacos administrados deve-se principalmente ao efeito que estes últimos poderão eventualmente provocar no CYP, que é a via principal de metabolização destes inibidores. Neste local são metabolizados cerca de 50 % dos fármacos utilizados na prática clínica, ocorrendo competição entre eles a nível enzimático (Siqueira et al., 2008; Corsini et al., 1999; Fonseca et al., 2006).

Relembrando, à excepção da pravastatina que é metabolizada no citoplasma todas as outras são metabolizadas no CYP. Quando alguma substância interfere com este mecanismo microsomal os níveis séricos das estatinas são alterados, podendo influenciar, de acordo com o efeito promovido, o aparecimento de algumas reacções adversas, porque a taxa de metabolização do CYP é modificada (Gama et al., 2005).

Todos os fármacos que interfiram com este sistema enzimático CYP podem ser responsáveis pela alteração dos níveis séricos das estatinas quando em associação (Siqueira et al., 2008).

O conhecimento das principais vias metabólicas de um fármaco (Tabela 7) torna-se relevante no tratamento de um doente com dislipidemia, pois permite auxiliar a decisão do médico na escolha do fármaco a administrar e da dose a instituir, porque a interacção farmacológica pode remeter para complicações graves. No caso das estatinas, a principal complicação resultante da interacção farmacológica é o desenvolvimento de

miopatia (Fonseca, 2005). Os efeitos adversos serão descritos no capítulo correspondente.

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Cafeína	Diclofenac	Diazepam	Codeína	Acetaminofeno	Atorvastatina
Clozapina	Fluvastatina	Ibuprofeno	Imipramina	Etanol	Lovastatina
Teofilina	Fenitoína	Omeprazol	Metoprolol	Paracetamol	Ciclosporina
Paracetamol	Varfarina	Fenitoína	Timolol		Eritromicina
	Pitavastatina (pouco)	Metilfenobarbital	Propanolol		Itraconazol
	Rosuvastatina (pouco)	Rosuvastatina (pouco)			Terbinafrina
					Varfarina
					Clopidogrel
					Sinvastatina

Tabela 7 – Local de metabolização de alguns fármacos a nível hepático (adaptado de Fonseca, 2005; Fonseca et al., 2006).

Apesar de tudo, as estatinas demonstraram não apresentar interações de relativa importância quando administradas juntamente com anti-inflamatórios não esteróides, anticoagulantes orais, anti-diabéticos orais e digitálicos cardiotónicos, fármacos que exigem a terapêutica conjunta com elevada frequência (Marques, 2001).

Alguns fármacos apresentam metabolização microsomal no CYP divergente da das estatinas, mas deve ter-se igualmente em atenção o seu uso porque podem mesmo assim ocorrer interações farmacológicas. Por exemplo, a fracção livre de uma estatina pode aumentar quando ocorre adição de fibratos, devido à deslocação de uma ligação proteica, que irá promover o mecanismo responsável pelo efeito adverso descrito para a interacção gemfibrozil-cerivastatina (Fonseca, 2005).

A cerivastatina foi retirada do mercado em 2001 pois foram relatadas 31 mortes em pacientes geriátricos, quando este medicamento era associado ao gemfibrozil (deslipidemiante pertencente ao grupo dos fibratos) (Gama et al., 2005).

Ainda em relação à interação que se verifica entre as estatinas e os fibratos, tem sido relatado que o gemfibrozil provoca o aumento da concentração de sinvastatina e lovastatina na sua forma activa, mas verificaram-se poucas alterações no que se refere à forma lactónica. O gemfibrozil modula a farmacocinética das estatinas por inibição da glucuronidação, intervindo pouco na inibição do CYP 3A4. Isto comprova como é que duas substâncias que não apresentam a mesma via de metabolização, sofrem interacção (Fonseca, 2005; Fonseca et al., 2006).

Há ainda alguns fármacos, como a ciclosporina, que podem interferir com a captação das estatinas no fígado, bem como com o sistema transportador da glicoproteína-P (Fonseca, 2005; Fonseca et al., 2006; Corsini et al., 1999).

Na presença de ciclosporina A foram descritos aumentos da concentração sérica da pravastatina, por redução da sua *clearance* biliar. Isto comprova que mesmo para estatinas com um menor potencial para interacções farmacológicas são descritas situações de risco, o que reforça a ideia de iniciação da terapêutica sempre com as doses mais baixas (Fonseca, 2005). Os efeitos adversos das estatinas remontam sempre para a sua dependência da dose administrada (dose-dependente).

4 – Efeitos Adversos

As estatinas apesar de serem fármacos bem tolerados pelo organismo apresentam alguns efeitos indesejáveis, embora discretos e pouco significativos, tais como: distúrbios gastrointestinais (dispepsia, diarreia); cefaleias; alteração da função hepática; náuseas; insónias; perda de memória; visão turva; alteração do paladar; neuropatia periférica; dores musculares; exantema; disfunção sexual; ginecomastia e miopatias (Marques, 2001).

Na sua maioria os efeitos descritos são reversíveis e de fácil reconhecimento, podendo ser evitados, estando a sua incidência dependente da dose e da administração

concomitante de outros fármacos que apresentem os mesmos riscos. Deve ter-se em conta que após vários estudos efectuados (Shitara, 2006; Bonetti *cit. in* Linarelli e Pott Jr, 2008), nem todas as pessoas reagem da mesma forma à medicação, podendo não apresentar qualquer sintoma indesejado. Em suma, os benefícios relacionados com a redução lipídica, e a considerável diminuição de morbidade e mortalidade em casos específicos, sugerem que os benefícios obtidos pela toma de estatinas superam os riscos (Linarelli e Pott Jr, 2008).

Apesar da ocorrência de efeitos adversos ser baixa e de pouca gravidade, como se referiu anteriormente, e de nem todos os pacientes reagirem da mesma forma, alguns podem desenvolver casos raros de toxicidade hepática e/ou muscular, em graus variados.

Inserem-se assim nesta temática, alguns casos raros como miopatias, insuficiência renal aguda e hepatotoxicidade (Marques, 2001).

i – Hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade é caracterizada pelo aumento dos níveis de transaminases (principalmente da alanina aminotransferase) e está directamente relacionada com a dose administrada durante o tratamento efectuado com as estatinas, podendo resolver-se com a redução ou a descontinuação da toma do fármaco. A progressão para uma falência hepática, apenas devido à toma de estatinas, é extremamente rara, estando na sua maioria também relacionada com a conjugação do tratamento com outros fármacos. A incidência verificada é de até 1 % e pode ocorrer elevação dos níveis de transaminases acima do triplo do limite superior do valor normal (Pasternak et al., 2002; Marques, 2001; Brunton et al., 2007).

Na figura 7, pode observar-se que o aumento da dose administrada, relacionada com uma maior redução da percentagem da LDL, é directamente proporcional ao aumento da hepatotoxicidade, ou seja, a hepatotoxicidade das estatinas é dose-dependente (Fonseca, 2005).

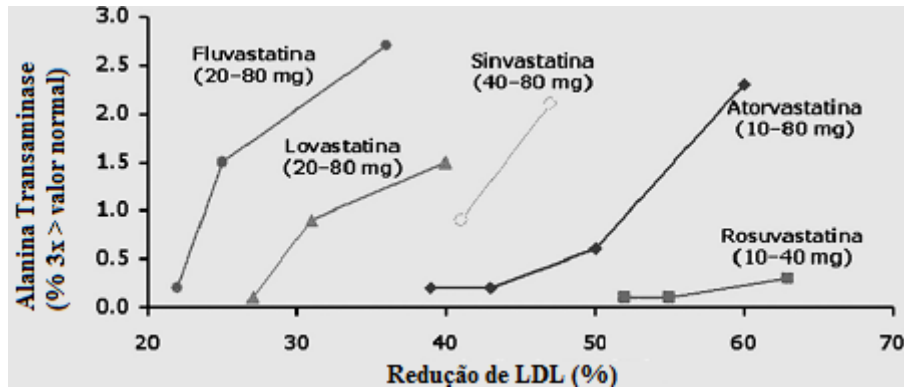


Fig. 7 – Relação entre a dose administrada de estatinas e a sua hepatotoxicidade (adaptado de Fonseca, 2005).

ii – Miopatia

Miopatia é a designação geral de patologias musculares herdadas ou adquiridas ao longo da vida, desencadeadas por fármacos ou outras patologias. Uma simples alteração muscular pode evoluir de uma insignificante mialgia (dor muscular localizada ou não), para uma miopatia grave (Pasternak et al., 2002; Most et al., 2009).

De acordo com alguns estudos, o risco de miopatia causado por estatinas é inferior a 1 % (Rallidis et al., 2007), sendo a pravastatina e a rosuvastatina as principais causadoras.

As miopatias mais graves são caracterizadas por vários acontecimentos como a diminuição do transporte de ácidos gordos, síndrome da deficiência da carnitina, glicogenose (deficiência no armazenamento de glicogénio) e defeito nas enzimas envolvidas na β -oxidação (Gama et al., 2005).

A incidência da miopatia encontra-se relacionada com a toma de doses mais elevadas para todas as estatinas e pode ocorrer passado meses ou anos, principalmente se houver terapia combinada (Figura 8). As interações mais comuns ocorrem com fibratos, gemfibrozil, ciclosporina, digoxina, varfarina, macrólidos e antifúngicos imidazóis (Brunton et al., 2007; Fonseca, 2005).

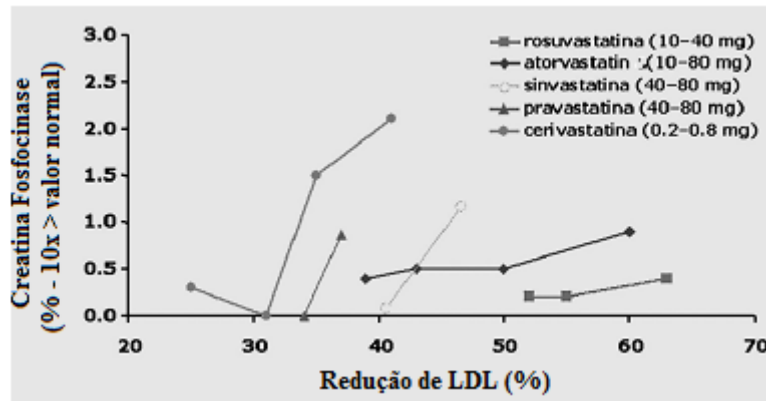


Fig. 8 – Relação entre miopatias numa fase avançada e o uso de estatinas (adaptado de Fonseca, 2005).

A hipótese que se pensa ser a mais viável como causa de miopatia é a inibição de algumas ligações fundamentais na via da síntese de colesterol. Em teoria, poderá estar relacionado com a deficiência em coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀) (um elemento intracelular essencial na produção energética) provocada pelas estatinas nas mitocôndrias das células musculares (Pasternak et al., 2002). As estatinas bloqueiam a formação de farnesil pirofosfato, que é um intermediário da síntese da CoQ₁₀. A CoQ₁₀ intervém na produção energética mitocondrial, estando a sua deficiência directamente relacionada com a indução de miopatias (Gama et al., 2005). A CoQ₁₀ é um importante lípido solúvel antioxidante que na sua forma reduzida adopta o nome de ubiquinol, na forma de radical semiquinona e na forma oxidada de ubiquinona/CoQ₁₀. Faz parte da cadeia transportadora de electrões da mitocôndria e é intermediário na respiração celular aeróbica, gerando energia na forma de adenosina trifosfato (ATP). O uso de estatinas reduz os níveis de CoQ₁₀ em circulação no nosso organismo. Como esta é transportada pelas LDL e as estatinas reduzem a LDL, pode relacionar-se a sua redução à diminuição da CoQ₁₀ em circulação. Mas, foi comprovado que o número de plaquetas e linfócitos também diminui, o que indica que a redução de CoQ₁₀ se deva possivelmente há redução da sua síntese (Ginter e Simko, 2009).

Os tipos de miopatia mais frequentemente associados à administração de estatinas são:

Mialgias: dor e fraqueza muscular, normalmente sem elevação dos índices de creatina fosfocinase (CPK) séricos (Pasternak et al., 2002; Rallidis et al., 2007).

Miosite: dor, fraqueza, inflamação muscular, com aumento dos níveis de CPK até dez vezes superiores aos valores de referência (Gama et al., 2005). É raro que pacientes tratados com estatinas apresentem miosite e normalmente está associada a pacientes polimedicados, em que há conjugação com ciclosporinas, fibratos, macrólidos e alguns antifúngicos, por interação com a sua metabolização no CYP (Pasternak et al., 2002).

Rabdomiólise: caracteriza-se por uma necrose celular músculo-esquelética, ocorrendo liberação de produtos resultantes desta na corrente sanguínea. Estes por sua vez, poderão ser precursores de uma insuficiência renal e, em casos mais avançados, levar ao falecimento do paciente (Fonseca, 2005; Siqueira et al., 2008). A maioria dos casos desta patologia está relacionada com o consumo de álcool e tabaco, compressão muscular por imobilização prolongada, compressão traumática (em caso de acidentes) e consumo de fármacos ou outras substâncias (Tabela 8). Contudo, verificou-se que as estatinas também podem estar envolvidas nesta causa (Rosa et al., 2005).

Causas de Rabdomiólise	Exemplos
Traumáticas	Trauma mecânico; lesão por corrente eléctrica de alta-voltagem; queimaduras extensas; pré-afogamento e imobilização prolongada.
Actividade muscular excessiva	Exercício físico intenso; <i>status epilepticus</i> ; <i>status asmaticus</i> ; distonia grave e psicose aguda.
Alterações da temperatura corporal	Hipotermia e hipertermia.
Hipoperfusão muscular	Trombose; embolismo; choque e clampagem de vasos.
Tóxicas	Etanol; metanol; etilenoglicol; isopropanol; heroína; metadona; cocaína; barbitúricos; anfetaminas; <i>Ecstasy</i> ; LSD; monóxido de carbono; tolueno; doença de Haff; mordedura de serpentes; aranhas (viúva negra) e abelhas.
Farmacológicas	Inibidores da HMG CoA redutase; fibratos; anti-histamínicos; salicilatos; cafeína; neurolépticos; agentes anestésicos; anfotericina B; corticosteróides; teofilina; antidepressivos tricíclicos (inibidores do <i>re-uptake</i> da serotonina).
Alterações electrolíticas e endócrinas	Hipo ou hipernatrémia; hipocaliémia; hipofosfatémia; cetoacidose diabética e hipo/hipertiroidismo.
Infeciosas	Virais: influenza A e B; HIV; Ebstein-Barr; echovírus; CMV; adenovírus; herpes simplex; parainfluenza e varicella-zoster. Bacterianas: <i>Francisella tularensis</i> ; <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; <i>Streptococcus</i> grupo B; <i>Streptococcus pyogenes</i> ; <i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Streptococcus Viridans</i> ; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Borrelia burgdorferi</i> ; <i>Rickettsia species</i> ; <i>Salmonella species</i> ; <i>Vibrio species</i> ; <i>Brucella species</i> ; <i>Bacillus species</i> ; <i>Leptospira species</i> ; <i>Clostridium perfringens</i> ; <i>Clostridium tetani</i> . Parasitas: <i>Plasmodium species</i> . Fúngicas: <i>Candida species</i> ; <i>Aspergillus species</i> .
Miopatias inflamatórias	Poliomiosite e dermatomiosite.
Miopatias metabólicas	Enzimatias do metabolismo dos lípidos e hidratos de carbono (ex: doença de McArdle) e distrofias musculares.

Tabela 8 – Dez grandes grupos de causas de rabdomiólise (adaptado de Rosa et al., 2005).

O mecanismo pelo qual é provocada a rabdomiólise ainda não é bem conhecido. As possibilidades avançadas são as seguintes: depleção de metabólitos intermediários secundários (ex: Coenzima Q₁₀), indução da apoptose celular e/ou alterações a nível dos canais de iões cloreto (Kobayashi et al., 2008).

O diagnóstico clínico da rbdomiólise baseia-se principalmente no estudo dos seus sinais e sintomas como hipersensibilidade, mialgias, rigidez e contracção muscular, náuseas, vômitos, palpitações, mal-estar e no estudo da elevação enzimática, como a enzima muscular CPK, verificando-se um aumento acima de 100.000 IU/L. A CPK é um marcador de rbdomiólise sensível mas pouco específico, que é libertado na corrente sanguínea após morte celular músculo-esquelética. Por essa razão é necessário complementá-lo com outros diagnósticos como o da aldolase e anidrase carbónica III, que confirma a lesão musculo-esquelética, servindo de complemento ao teste da CPK e da mioglobina sérica e urinária (marcador de necrose muscular pouco sensível). Em cerca de 0,5 a 2 % dos casos pode ocorrer também elevação sérica de aminotransferases provocada pelos danos musculares (Rosa et al., 2005; Gama et al., 2005).

A rbdomiólise ocorre em aproximadamente 0,5 % dos pacientes, constitui uma maior incidência no grupo do sexo masculino, e só nos EUA o número de casos fatais corresponde a 0,15 mortes por cada milhão de estatinas prescritas (Gama et al., 2005; Siqueira et al., 2008).

Masaki Kobayashi et al. (2008) examinaram os efeitos de todas as estatinas em células com rbdomiosarcoma e verificaram quais as que promoviam em maior grau a apoptose. As estatinas lipofílicas reduziram a viabilidade celular de uma maneira dose-dependente enquanto as hidrofílicas apresentaram um efeito reduzido. O *ranking* de citotoxicidade obtido foi o seguinte: Cerivastatina > Sinvastatina > Fluvastatina > Atorvastatina > Lovastatina > Pitavastatina >> Rosuvastatina e Pravastatina e o *ranking* de citotoxicidade relacionado com apoptose, por activação da caspase-3/7, que é uma das vias apoptóticas mais estudadas, foi exactamente o mesmo (Kobayashi et al., 2008).

Foram realizados estudos pelo FDA ao tratamento com estatinas entre os anos 1990-2002, concluindo-se que das estatinas estudadas, a sinvastatina é das que apresenta um maior índice de promoção de rbdomiólise. A avaliação foi feita em 3339 casos, verificando-se 612 casos patológicos implicados com a toma desta estatina (Siqueira et al., 2008).

A ocorrência de miopatias é potenciada por diversos factores tais como a idade avançada (especialmente superior a 80 anos), sexo (com maior incidência no sexo

feminino), estrutura física, períodos perioperatórios, doenças como a insuficiência renal crónica e a diabetes, e a polimedicação por associação com alguns medicamentos como os fibratos, ciclosporina, itroconazol, verapamil, entre outros (Pasternak et al., 2002). Na Tabela 9 estão descritas algumas associações que têm vindo a ser relacionadas com casos de rabdomiólise.

Estatinas	Fármacos em associação (relatos de rabdomiólise)
Sinvastatina	Fibratos, ciclosporina, varfarina, macrólidos, digoxina, antifúngicos, ácido fusídico, niacina.
Cerivastatina	Fibratos, digoxina, varfarina, macrólidos, ciclosporina, mibefradil.
Atorvastatina	Fibratos, varfarina, macrólidos, mibefradil, ciclosporina, digoxina, antifúngicos.
Pravastatina	Niacina, fibratos, varfarina, macrólidos, mibefradil, ciclosporina, digoxina, antifúngicos.
Lovastatina	Ciclosporina, macrólidos, antifúngicos, fibratos, mibefradil, digoxina, nefazodona, niacina, varfarina.
Fluvastatina	Fibratos, varfarina, digoxina, mibefradil.

Tabela 9 – Fármacos em que foi relatada rabdomiólise quando associados com estatinas (adaptado de Fonseca, 2005).

iii – Perturbações da Cavidade Oral

Foi realizado recentemente um estudo de efeitos adversos a 28 pacientes, quanto às eventuais patologias provocadas pelo tratamento com estatinas na cavidade oral. Os efeitos adversos identificados foram boca e garganta seca, necessidade de ingerir água, parestesia, amargura, comichão na língua e lábios (Cruz et al., 2008).

Verificou-se que, após a interrupção do tratamento, grande percentagem de pacientes com sintomas relacionados com a cavidade oral mostraram melhoras logo após o 3º dia.

Após a interrupção do tratamento manifestou-se em 73,9 % dos pacientes estudados que a sintomatologia da boca seca (xerostomia) tinha melhorado ou reduzido, o que é uma

percentagem significativa considerando a idade dos pacientes (entre 50 e 70 anos), e o facto de alguns apresentarem patologias que induzem mesmo a xerostomia.

Resultados semelhantes foram observados na tosse (91,7 %), principalmente tosse nocturna, pois grande parte estava associada à xerostomia. Sintomas de amargura e comichão nos lábios e língua desapareceram ou melhoraram na maioria dos pacientes.

Em suma, podemos concluir que há uma relação entre a sintomatologia oral e o tratamento com estatinas, podendo considerar-se como efeitos secundários causados pelo tratamento. No entanto, serão necessários mais estudos conclusivos e um maior número de pacientes analisados (Cruz et al., 2008).

5 – Efeitos Pleiotrópicos

Embora as estatinas exerçam efeitos relacionados directamente com a interacção com o metabolismo do colesterol, melhorando o perfil lipídico, elas também têm sido descritas por diversos autores, nos últimos anos, por apresentarem outras propriedades benéficas, inserindo-se nesta temática os seus potenciais efeitos não hipolipémicos (Morrissey et al., 2009; McCullough, 2008; Blum et al., 2009). Estas propriedades, denominadas por efeitos pleiotrópicos, devem-se na sua maioria à interferência causada pelas estatinas na formação de intermediários isoprenóides (ex: farnesil pirofosfato ou geranylgeranyl pirofosfato) por inibição da biossíntese do mevalonato (Figura 9), os quais servem de ligantes lipídicos moduladores de processos pós-translacionais (prenilação) de moléculas proteicas que se encontram envolvidas em processos de sinalização celular (Linarelli et al., 2008; Campo e Carvalho, 2007; Endres, 2006).

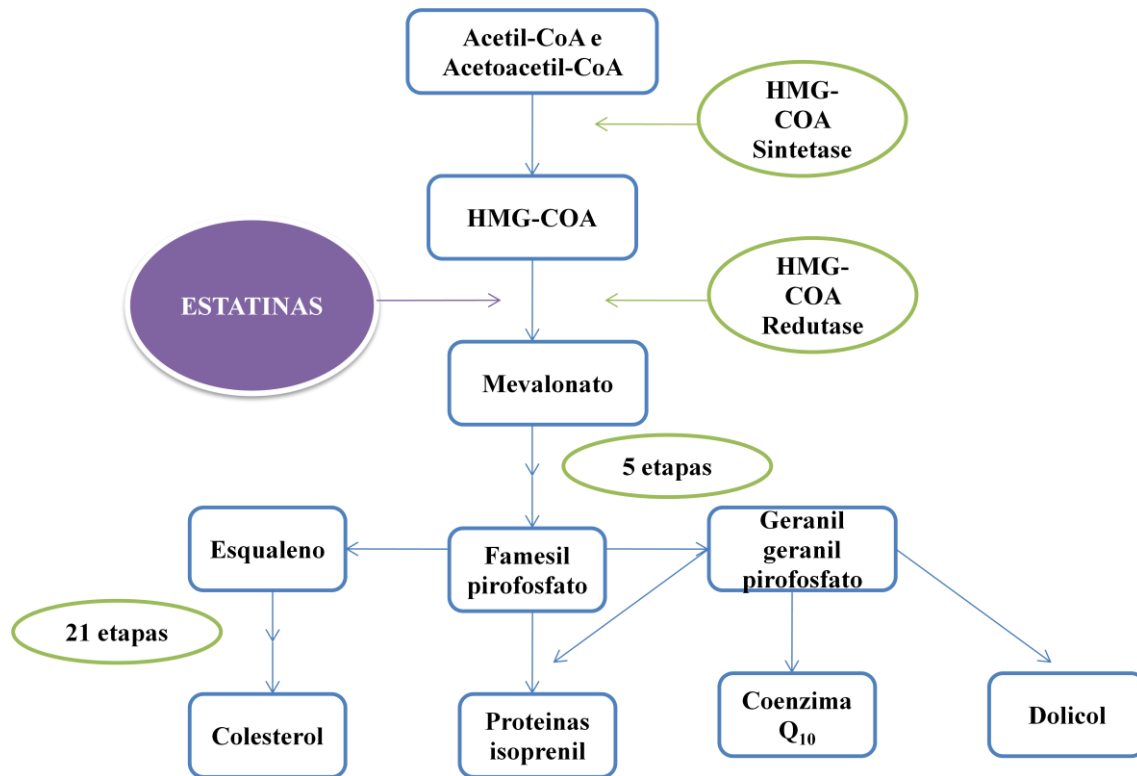


Fig. 9 – Resumo dos compostos originados pela biossíntese do mevalonato (adaptado de Most et al., 2009; Ginter e Simko, 2009).

Algumas proteínas como as Ras, e as Rho e Rac (proteínas G) são activadas pela via da geranylgeranilação podendo posteriormente ligar-se à membrana celular, apresentando actividade de enzima hidrolase da guanosina trifosfato (GTPase). Alguns dos principais efeitos destas proteínas são o aumento da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) por inibição da Rho GTPase e a diminuição da NADPH oxidase por inibição da Rac GTPase (Endres, 2006).

Além destes compostos isoprenóides estarem envolvidos na modificação proteica, também servem como substrato para a produção de alguns compostos, como a CoQ₁₀ e a heme-A, que apresentam actividade antioxidante, e o dolicol que reduz radicais livres por combinação. Até à data, apenas a CoQ₁₀ foi estudada seriamente em relação ao tratamento com estatinas (Most et al., 2009).

Ao longo deste capítulo serão relatados todos estes efeitos das estatinas, podendo agrupar-se sobretudo de acordo com a sua capacidade para regular a função endotelial, a sua resposta anti-inflamatória, o efeito no stress oxidativo, a redução da coagulação

sanguínea, o seu efeito a nível ósseo e do sistema nervoso central e a sua capacidade imunomoduladora, versando sobre as suas eventuais futuras aplicações na terapêutica médica (Linarelli et al., 2008; Shitara e Sugiyama, 2006; Ginter e Simko, 2009; Campo e Carvalho, 2007; Most et al., 2009).

i – Função endotelial

O endotélio vascular é uma barreira constituída por uma camada única de células dispostas de forma contínua, organizadas em forma de fuso, separando o sangue da parede vascular e do interstício. É responsável pela homeostasia intravascular e pela manutenção do tónus vascular em condições fisiológicas e do fluxo laminar sanguíneo. Estabelece um equilíbrio ideal entre a coagulação, inibe a proliferação e migração celular e controla as respostas inflamatórias (Bahia et al., 2006).

Estes processos envolvem a activação de receptores membranares das células endoteliais por intermédio de estímulos e a activação de vias de sinalização intracelular complexas, influenciando a síntese e libertação de substâncias vasoactivas. Assim, pode considerar-se que o endotélio é um órgão sensor, porque o sangue e as substâncias que circulam no seu interior (ex: hormonas e proteínas) estimulam as membranas das suas células, modelando a sua função (Cabral et al., 2009).

Estudos recentes demonstraram que as estatinas melhoram a função endotelial, promovendo o aumento de substâncias vasodilatadoras, a diminuição das vasoconstritoras e ainda o aumento do número de células endoteliais progenitoras circulantes (Linarelli e Pott Jr, 2008; Campo e Carvalho, 2007). Sendo assim, é-lhes atribuída uma importância autêntica, pois permitem estabelecer o equilíbrio entre diversas substâncias tais como o óxido nítrico e a prostaciclina (vasodilatadores) e a endotelina-1 (ET-1) (vasoconstritor) (Linarelli e Pott Jr, 2008).

O endotélio produz ainda outras substâncias vasodilatadoras (factores de hiperpolarização do endotélio e cininas) e também vasoconstritoras (angiotensina II), e quando se encontra normalizado há equilíbrio entre a produção destas substâncias, havendo sempre uma maior tendência para a vasodilatação (Bahia et al., 2006).

O óxido nítrico, composto obtido a partir da acção enzimática da eNOS sobre o substrato L-arginina, é um dos principais vasodilatadores produzidos no endotélio, sendo responsável por cerca de 70 % da vasodilatação (Cabral et al., 2009). É uma molécula mensageira essencial envolvida em diversos processos fisiológicos e patológicos (Ginter e Simko, 2009).

Em condições fisiológicas, o relaxamento vascular ocorre pela activação de receptores da membrana das células do endotélio, ou pelo aumento da activação da eNOS promovido pelo atrito causado por substâncias circulantes na camada endotelial, o que leva à produção de óxido nítrico (Linarelli e Pott Jr, 2008).

As estatinas têm a capacidade de aumentar a activação e a produção da eNOS ocorrendo, posteriormente, a produção de óxido nítrico que se difunde para as células musculares e para o lúmen vascular. Já no interior das células musculares, o óxido nítrico está envolvido em diversos mecanismos que promovem o relaxamento celular pela activação da enzima guanilato ciclase, que catalisa a molécula guanosina trifostato, retirando dois grupos fosfato, resultando a guanosina monofostato cíclica responsável por este relaxamento.

Além do processo de vasodilatação, o óxido nítrico ainda está envolvido em processos que reduzem a permeabilidade vascular, a inflamação e a oxidação dos tecidos, a agregação plaquetária, a interacção leucocitária vascular, a activação de factores trombogénicos e a proliferação e a migração de citocinas pró-inflamatórias e pró-aterogénicas (Linarelli e Pott Jr, 2008; Cabral et al., 2009).

O aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico promovido pelas estatinas, que resulta do incremento da actividade da eNOS ocorre por duas vias principais: aumento da estimulação da proteína B cinase pela via Akt de fosforilação, o que activa a eNOS (Linarelli e Pott Jr, 2008; Most et al., 2009) e aumento do tempo de semi-vida do RNAm da eNOS. Pensa-se que este efeito se deve à inibição da Rho GTPase (Figura 10) (Most et al., 2009).

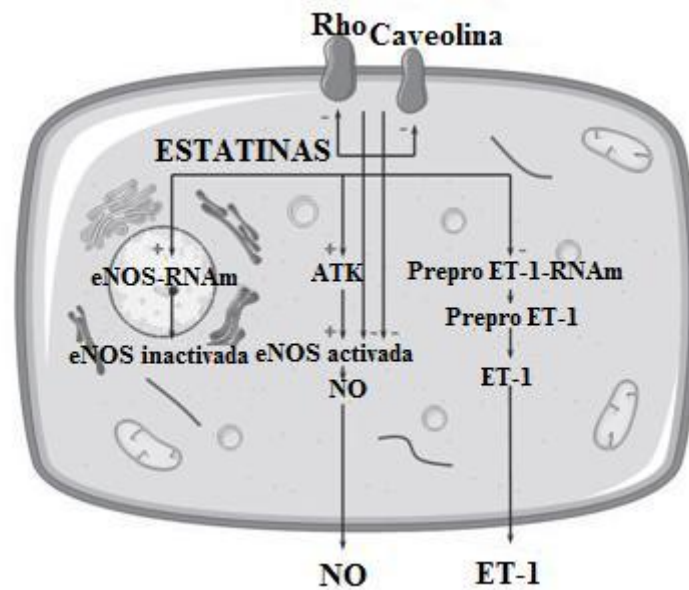


Fig. 10 – Efeitos promovidos pelas estatinas na produção de óxido nítrico e endotelina-1 (adaptado de Linarelli e Pott Jr, 2008).

Além da via do óxido nítrico existem também estudos que comprovam a actuação das estatinas na redução de substâncias vasoconstritoras, como a ET-1, péptido pró-inflamatório sintetizado no endotélio vascular a partir de um precursor aminoácido, o Grande ET-1, que tem origem em quebras proteolíticas intracelulares a partir do propeptídeo, Prepro ET-1, pela acção específica de enzimas conversoras da endotelina. A ET-1 é um potente vasoconstritor de grandes e pequenas artérias e veias e estimula os monócitos a produzirem algumas substâncias como as citocinas inflamatórias (ex: IL-1, 6, 8), que promovem a activação de proteínas que são responsáveis pela adesão de leucócitos ao endotélio (proteínas denominadas por E-selectinas quando se encontram nas células do endotélio) (Linarelli et al., 2008; Cabral et al., 2009).

Em suma, as estatinas ao promoverem o aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico e a redução da ET-1 actuam preservando a função do endotélio vascular (Linarelli et al., 2008).

ii – Propriedades antioxidantes

O stress oxidativo é um factor de extrema relevância que influencia a função endotelial. As espécies reactivas do oxigénio (ROS), bem como outros radicais, estão envolvidas na degradação do óxido nítrico, intervindo assim de forma a reduzir a sua disponibilidade nas células endoteliais e comprometendo o estado funcional do endotélio vascular (Linarelli et al., 2008).

As estatinas apresentam a capacidade de proteger células e tecidos de danos oxidativos, tendo sido demonstrada a sua actividade antioxidante em estudos realizados em tecidos e modelos *in vivo* (Most et al., 2009).

Ainda se sabe pouco acerca do(s) mecanismo(s) a partir do(s) qual(ais) as estatinas combatem o stress oxidativo, o que lhes confere estas propriedades antioxidantes. Especula-se em relação à capacidade de inibição de compostos isoprenóides resultantes da via do mevalonato, ao aumento da produção de óxido nítrico e consequente interacção deste composto com radicais livres, às suas características anti-inflamatórias, já que a inflamação se encontra relacionada directamente com a actividade de ROS, e à redução da produção de ROS através da inibição da activação e montagem do complexo NADPH (Most et al., 2009; Linarelli et al., 2008).

Deve ter-se ainda em conta que as estatinas podem reduzir os níveis do isoprenóide antioxidante CoQ₁₀, podendo promover danos oxidativos, o que é ainda um pouco controverso (Most et al., 2009).

iii – Propriedades anticoagulantes

A coagulação sanguínea é um processo complexo que envolve uma cascata de proteases, podendo ser activada por duas vias diferentes: uma via intrínseca em que a activação se dá por contacto e uma via extrínseca, mediada por factores de tecido. Ambas as vias promovem a conversão de protrombina em trombina. Por sua vez, a trombina catalisa a conversão de fibrinogénio em fibrina, levando à formação de um coágulo interligado de fibrina que fortalece a ligação formada pelas plaquetas (Most et al., 2009).

A via extrínseca de coagulação tem um papel muito importante na progressão da aterotrombose. Quando o factor VIIa encontra o factor de tecido (TF) exposto no sítio da lesão, formam complexos extrínsecos nas membranas celulares que induzem a trombose. As estatinas inibem a expressão do TF que, ligando-se ao factor VII de coagulação, inicia um processo de formação de coagulação sanguínea por activação dos factores IX e X proteolíticos (Blum e Shamburek, 2009).

Numerosos estudos demonstraram que as estatinas exercem os seus efeitos benéficos estabilizando a placa ateromatosa (Figura 11), cuja ruptura pode provocar uma trombose (Endres, 2006). As estatinas reduzem a infiltração e a activação de macrófagos e linfócitos T nas placas e inibem enzimas proteolíticas como as metaloproteinases (produzidas pelos macrófagos), que se pensa serem responsáveis pela ruptura das placas induzido-a pelo estreitamento, ulceração e formação de fissuras na cápsula fibrosa (Blum e Shamburek, 2009; Endres, 2006; Howard-Alpe et al., 2008).

Alguns estudos realizados dos tratamentos de hipercolesterolemia com estatinas permitiram chegar às seguintes conclusões: a lovastatina, dependendo das dosagens utilizadas no tratamento, pode aumentar, reduzir ou manter a agregação plaquetária; a fluvastatina reduz a agregação plaquetária, os níveis de P-selectina e de molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e a sinvastatina inibe a produção de tromboxano A₂ e a excreção urinária do seu metabolito 11-dehidrotromboxano B₂ (Blum e Shamburek, 2009).

Esta discrepância a nível de resultados obtidos pode explicar-se pelas diferentes condições experimentais utilizadas para testar a agregação plaquetária.

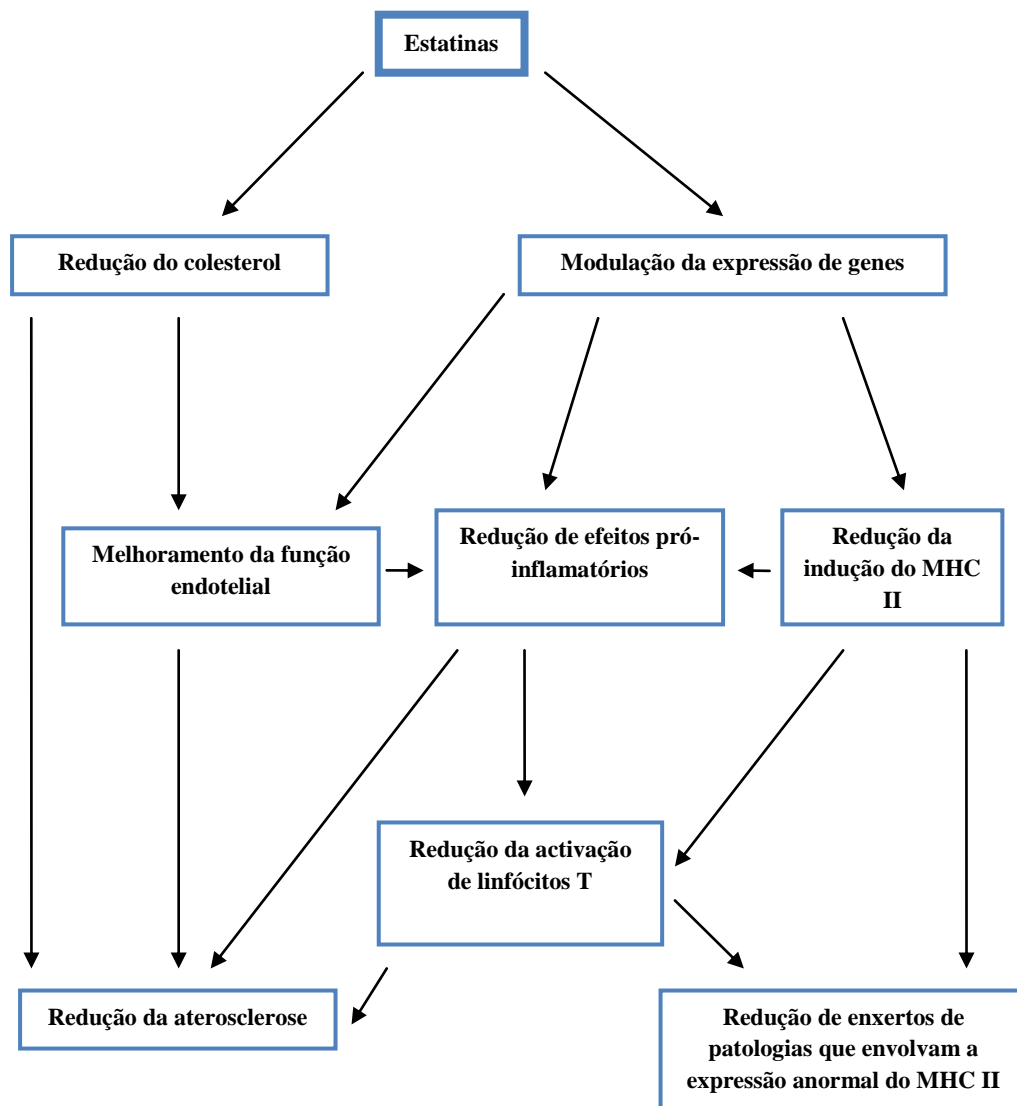


Fig. 11 – Resumo das múltiplas acções das estatinas no desenvolvimento de placas ateroscleróticas (adaptado de Endres, 2006).

iv – Propriedades anti-inflamatórias e imunomodadoras

A aterosclerose é reconhecida como uma desordem inflamatória crónica com origem infecciosa e/ou imunitária (Kwak et al., 2003). Quando surgiram as primeiras investigações sobre os processos inflamatórios foi determinado que estes podiam eventualmente apresentar um papel fundamental em doenças cardiovasculares, enfartes, e rejeição de transplantes, tendo-se colocado a hipótese das estatinas poderem ter um efeito anti-inflamatório directo nestes processos independente dos seus efeitos de diminuição dos níveis de colesterol (Weitz-Schmidt, 2002).

Um dos factos que apoia esta evidência é a redução do marcador de inflamação, um marcador independente da redução lipídica, a proteína C reactiva (CRP), factor que tem vindo a ser identificado como participante no processo de aterogénese e encontrado em placas ateroscleróticas (Howard-Alpe et al., 2008). De qualquer maneira ainda se torna difícil de identificar quais são as actividades anti-inflamatórias que actuam por mecanismos directos, porque o estudo em separado com os efeitos promovidos pela redução lipídica é complexo (Weitz-Schmidt, 2002).

Além da redução da CRP, é proposto um outro mecanismo responsável pelas propriedades anti-inflamatórias das estatinas. Este, passa pela inibição da adesão de certas moléculas (como por exemplo, a ICAM-1), que se encontram relacionadas com o recrutamento de células inflamatórias e com a regulação das citocinas e do óxido nítrico. Este processo leva à alteração da adesão dos leucócitos e à sua migração para o subendotélio (principalmente de monócitos, macrófagos e linfócitos, que caracterizam a componente inflamatória das placas de aterosclerose) (Campo e Carvalho, 2007).

Tal como já foi referido anteriormente, ao inibirem a HMG-CoA redutase e ao interferirem com a via do mevalonato, as estatinas alteram a síntese de isoprenóides como o farnesil pirofosfato e o geranilgeranil pirofosfato (Blum e Shamburek, 2009). Estes dois isoprenóides são importantes para a modificação de diversas proteínas, como as proteínas Ras, Rac e Rho, sendo que a maioria dos efeitos anti-inflamatórios das estatinas depende da prenilação da proteína Ras. (Blum e Shamburek, 2009 e Kuipers e Elsen, 2007). As estatinas reduzem assim a formação de proteínas isopreniladas e geranilpreniladas.

Estudos recentes demonstraram que a inibição da Ras diminui a actividade do Factor Nuclear Kappa B (NF-kB) que está envolvido em diversas vias inflamatórias e é considerado fulcral em patologias ateroscleróticas (Blum e Shamburek, 2009).

Pensa-se ainda que as estatinas possam diminuir a actividade da proteína de activação-1 (AP-1), que é um factor de transcrição que tem um papel importante em respostas inflamatórias endoteliais, regulando genes responsáveis por citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e ligandos Fas. As estatinas podem também melhorar a actividade do factor de hipoxia induzível-1 α , pela

diminuição do Factor de Necrose Tumoral- α (TNF- α) nas células endoteliais (Blum e Shamburek, 2009).

Um exemplo de que os efeitos avançados poderão vir a ser alvo de novas aplicações no tratamento farmacológico é o estudo de Li et al. 2006 (*cit in.* Linarelli et al., 2008), que comprovou que o uso de pravastatina após enfarte do miocárdio melhora a actividade cardíaca através de mecanismos anti-inflamatórios. A pravastatina demonstrou reduzir tanto os níveis sanguíneos do TNF, como os de interleucina-1 e a infiltração nos tecidos de células CD45+ (Linarelli et al., 2008).

Por outro lado, foi também demonstrado que as estatinas podem interferir com a infiltração de leucócitos em tecidos inflamados através da ligação e inibição de uma integrina, a LFA-1 β 2 (antigénio-1 da função leucocitária β 2), que está associada à função dos linfócitos. LFA-1 é expressado na superfície de leucócitos e após ser activado liga-se à ICAM-1, estando envolvido na recirculação e infiltração de leucócitos em células inflamadas e também na activação de células T pelos antigénios presentes nas células (Most et al., 2009; Blum e Shamburek, 2009).

Segundo Weitz-Schmidt et al. (2001), a lovastatina, a sinvastatina e a mevastatina ligam-se à LFA-1 prevenindo interacções com a ICAM-1. Contudo, outros estudos afirmam que a inibição das células T pelas estatinas pode ser revertida pelo mevalonato, o que torna este mecanismo pelo qual as estatinas promovem este efeito questionável (Most et al., 2009; Blum e Shamburek, 2009).

As estatinas desempenham, também, um papel na regulação do sistema imunitário, estando este relacionado com o processo anti-inflamatório. As suas propriedades imunomodadoras podem ser exercidas a partir da sua interferência na expressão e função de variadas moléculas relevantes para o sistema imunitário (Kuipers e Elsen, 2007). A maioria dos estudos indica que as estatinas inibem a activação da resposta imunitária e a infiltração tecidual das células imunitárias, mas ainda não existe nenhum que identifique em particular um mecanismo responsável (Most et al., 2009).

Até ao momento, as principais acções imunomodadoras das estatinas identificadas incluem principalmente dois mecanismos pelos quais poderão modular potencialmente a

maturação funcional dos linfócitos T. O primeiro mecanismo cita que as estatinas diminuem a expressão do complexo principal de histocompatibilidade em macrófagos e nas células endoteliais (MHC II), prevenindo assim a activação de linfócitos T (Kinlay, 2005). O segundo mecanismo refere que as estatinas modulam a co-estimulação das células T através de efeitos directos nas interações entre o LFA-1 e a ICAM-1 (Nie et al., 2009).

A administração de estatinas tem demonstrado reduzir a frequência de rejeição de transplantes devido a estes seus mecanismos imunomoduladores como indicado por Kobashigawa, 2004 (*cit in*. Nie et al., 2009). Como a indução de moléculas de MHC II é reduzida pelas estatinas, e estas por sua vez influenciam a resposta imunitária e a rejeição de transplantes, este poderá ser um dos mecanismos responsáveis por estas possíveis novas aplicações destes fármacos (Howard-Alpe et al., 2008).

Chunlei Nie et al. (2009), estudou os efeitos das estatinas *in vivo* e *in vitro*, demonstrando que o tratamento com estatinas prolonga os aloenxertos (transplantes entre indivíduos geneticamente diferentes), sobrevivendo de uma maneira dose-dependente por inibição da proliferação de células T e por redução da produção de citocinas IL-2 e IFN- γ .

Há ainda um grande número de doenças mediadas pelos linfócitos T Helper 1, no qual as estatinas podem ter um impacto terapêutico relevante, tais como a EM, artrite reumatóide, psoríase, diabetes tipo 1 e lúpus eritematoso sistémico (Endres, 2006).

v – Propriedades nefroprotectoras

Quando se fala nas propriedades nefroprotectoras das estatinas, pode estranhar-se esta sua acção pelo facto de estas poderem estar relacionadas, de um certo modo, com a insuficiência renal aguda, através da evolução de casos de rabdomiólise. Todavia, este efeito adverso não está directamente relacionado com a nefrotoxicidade das estatinas, pensando-se que estas possam inclusivamente apresentar propriedades nefroprotectoras (Laurinavicius e Santos, 2008).

Inicialmente, devido à falta de estudos científicos associava-se a proteinúria promovida pelas estatinas à nefropatia. Actualmente sabe-se que a proteinúria induzida pelas estatinas não é assim tão relevante, dado que é constituída basicamente por proteínas de baixo peso molecular (as quais são normalmente filtradas a nível glomerular e posteriormente reabsorvidas no túbulo contornado proximal, carecendo de significado patológico). Assim, é avançado que as estatinas até promovem a redução urinária de albumina (Laurinavicius e Santos, 2008; Dias et al., 2003).

Os mecanismos pelos quais são atribuídas estas características às estatinas são tanto os efeitos hipolipemiantes como os efeitos pleiotrópicos, responsáveis pela redução de isoprenóides que induzem factores nucleares de transcrição e estão envolvidos na replicação do ácido desoxirribonucleico, por estímulos proliferativos, pela apoptose e redução da acumulação de macrófagos. Além disso, em indivíduos que apresentem insuficiência renal crónica, os níveis de stress oxidativo, o estado micro-inflamatório e pró-trombótico e a disfunção endotelial serão modulados pelas estatinas, por diminuição do óxido nítrico (Laurinavicius e Santos, 2008; Dias et al., 2003).

Alguns estudos realizados como o Estudo de Protecção do Coração (HPS, do inglês *Heart Protection Study*) mostrou, após cinco anos a acompanhar pacientes de alto risco cardiovascular tratados com sinvastatina, que estes apresentaram níveis séricos de creatinina médios inferiores aos indivíduos em que foi administrado o placebo. Um outro exemplo é a subanálise do estudo da Atorvastatina Grega e a Avaliação da Doença Cardíaca Coronária (GREACE, do inglês *Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation*) que demonstrou haver 11,6 % de aumento da depuração de creatinina com o tratamento intensivo com atorvastatina. A subanálise do estudo de Colesterol e Eventos Recorrentes (CARE, do inglês *Cholesterol and Recurrent Events*) mostrou que a pravastatina reduz a progressão da disfunção renal em indivíduos com insuficiência renal crónica (Laurinavicius e Santos, 2008).

vi – Efeito neuroprotectivo e neovascularização

Evidências epidemiológicas têm indicado que as estatinas têm sido utilizadas com sucesso em doenças neurodegenerativas, como em AVC's, demência vascular, DA e DP (Most et al., 2009).

Alguns estudos demonstraram efeitos neuroprotectivos através dos quais foram descritos alguns mecanismos além daqueles que são colesterol-dependentes, sendo estes a supressão da ICAM-1, a redução da produção de β -Amilóide, a redução dos níveis da apolipoproteína E (APOE) sérica, os efeitos antitrombóticos e respostas anti-inflamatórias, a modificação dos receptores cognitivos e o aumento da eNOS com perfusão cerebral reforçada (Wang et al., 2010).

A neovascularização, que consiste no crescimento de novos vasos sanguíneos num determinado tecido, aglomera processos tanto fisiológicos como patológicos, podendo estar associada a situações de restabelecimento de fluxo sanguíneo em casos de isquémia ou pode ser considerada um dos pilares de algumas doenças, destacando-se entre elas o cancro (Linarelli e Pott Jr, 2008).

Outro dos mecanismos de acção das estatinas sugeridos é a promoção do aumento precoce no número e actividade funcional de células progenitoras endoteliais, que se instalam em locais de neovascularização diferenciando-se em células endoteliais no local. Mas, ainda há muitas questões a este nível que permanecem sem resposta, podendo apenas concluir-se que as estatinas apresentam um potencial tanto inibitório como de estimulação na neovascularização, dependendo da dose utilizada (Linarelli e Pott Jr, 2008).

6 – Novas Aplicações Terapêuticas

i – Doenças neurodegenerativas

i.1. Doença de Alzheimer e Doença Cerebrovascular

A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva (Figura 12) e fatal que constitui a causa principal de demência no idoso, correspondendo a cerca de 50 a 60 % dos casos de demência e afectando cerca de 15 milhões de pessoas em todo o mundo. A segunda demência mais comum é a doença cerebrovascular (DC), correspondendo a cerca de 25 a 30 % dos casos e sendo caracterizada por lesões em vasos sanguíneos grandes e pequenos (McGuinness et al., 2010).

Estas duas demências parecem estar interligadas influenciando-se uma à outra, relacionando-se directamente a danos vasculares cerebrais. Quanto à DA, pensa-se ainda que a variabilidade do metabolismo do colesterol geneticamente determinada em cada indivíduo possa ser uma das suas principais impulsionadoras (Wollmer, 2010).

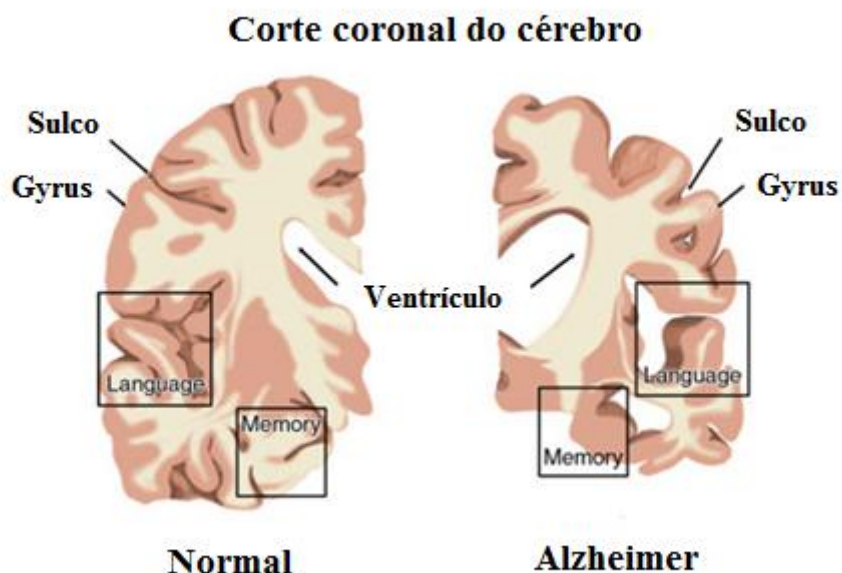


Fig. 12 – Comparação entre parte de um cérebro de uma pessoa normal e uma portadora da DA (adaptado de <http://fisioterapiaportoalegre.wordpress.com/>).

Com o aumento da esperança média de vida e o subsequente aumento da idade da população em países desenvolvidos, o número de pessoas com DA vai tender a aumentar se não for desenvolvida uma terapia efectiva num futuro próximo. Em 2001 existiam 24 milhões de pacientes que sofriam de DA e as estimativas apontam para que em 2040 existam mais de 80 milhões (Donoso et al, 2009).

Os doentes de Alzheimer geralmente preservam as funções motoras, mas exibem determinadas características cognitivas que se iniciam pela perda de memória e que são intensificadas à medida que a doença vai progredindo até à morte. Estas manifestações clínicas ocorrem em ambas as formas de DA, tanto na DA esporádica tardia, que afecta cerca de 90-95 % dos casos e em que os sintomas aparecem frequentemente após os 65 anos de idade, como na DA familiar, que se manifesta mais cedo do que a anterior,

normalmente após os 40 anos, e que está associada a mutações nos genes da proteína precursora amilóide (APP) e das presenilinas 1 e 2 (Fonseca et al., 2009).

Estas mutações provocam um aumento da produção de β -amilóide, sugerindo que o evento principal envolvido nesta patogénese encontra-se relacionado com um desequilíbrio na produção ou na depuração deste péptido, o que resulta numa acumulação proteica no cérebro conduzindo a neurotoxicidade e neurodegeneração, dois grandes motivos de demência (Fonseca et al., 2009; Campo e Carvalho, 2007).

Alguns estudos sugerem uma relação patofisiológica entre os níveis de colesterol séricos e a β -amilóide e que os níveis aumentados desta proteína e da ApoE (principal transportadora de colesterol no cérebro) correspondem a factores de risco para a DA. Foram ainda realizadas pesquisas em que se demonstrou que a prevalência da DA é 60 % mais baixa em pacientes que seguem um tratamento com estatinas, comparativamente com outros fármacos utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares (Campo e Carvalho, 2007).

A maioria dos testes *in vitro* e *in vivo* (Hoglund and Blennow, 2007 e Wolozin et al., *cit. in* Most et al., 2009) confirmaram que as estatinas reduzem a produção de β -amilóide, mas, os mecanismos pelo qual o fazem ainda são desconhecidos. É sugerido que a β -amilóide é produzida nos *rafts* lipídicos, e que a depleção destes *rafts* resulta na diminuição da sua secreção. Por outro lado, outros estudos realizados *in vitro* têm revelado que a depleção de isoprenóides mediada pelas estatinas também promove a redução da β -amilóide (Cole e Vassar, 2006; Ostrowski et al., 2007; Won et al. *cit. in* Most et al., 2009).

Quanto às causas da DA esporádica, ainda são desconhecidas, sendo associada principalmente ao risco genético da presença do alelo $\epsilon 4$ no gene da ApoE. Mas, vários factores ambientais também podem estar relacionados porque se encontram associados a problemas vasculares, ou seja, o estilo de vida do indivíduo parece aumentar o risco de desenvolvimento da DA esporádica, porque se encontra associado à aterosclerose, AVC's, hipercolesterolemia, hipertensão, diabetes e obesidade (Fonseca et al., 2009).

O gene ApoE pode originar 3 versões diferentes de ApoE: a $\epsilon 2$, a $\epsilon 3$ e a $\epsilon 4$. Diversos estudos revelam que indivíduos que sejam portadores do alelo $\epsilon 4$ têm uma probabilidade três vezes superior de contrair a DA, sendo o aparecimento desta doença em pessoas homozigóticas ($\epsilon 4/\epsilon 4$) muito precoce. Há estudos que defendem que o alelo $\epsilon 4$ tem maior afinidade para a β -amilóide do que os $\epsilon 2$ e $\epsilon 3$, promovendo o seu agrupamento e posterior formação de fibrilas amilóides. Em contraposição, pensa-se que o alelo $\epsilon 2$ fornece alguma protecção contra a DA (Scott e Laake, 2008).

Segundo a revisão mais actualizada publicada na *Cochrane Library*, poderá ser plausível que as estatinas possam vir a ser utilizadas no tratamento da DA e Demência Vascular, visto que ambos estão relacionados com hipercolesterolemia e a causa principal de DA ser fundamentalmente a acumulação da proteína β -amilóide, que é depositada na forma de placas no espaço extracelular do neocórtex, havendo estudos que comprovam que a proteína β -amilóide é colesterol-dependente (McGuinness et al., 2010).

O colesterol é um constituinte integrante das biomembranas, apresentando um papel essencial na organização, dinâmica e funcionamento das membranas. Processos centrais da patogénese promovida pela DA, incluindo o transporte da APP, a sua clivagem proteolítica e a agregação e toxicidade do seu produto de clivagem (a proteína β -amilóide), envolvem a biomembrana e são influenciadas pela sua composição (em colesterol) (Wollmer, 2010).

A presença de colesterol nas membranas neuronais induz mudanças na sua fluidificação, regulando a actividade de diversas proteínas membranares. Apesar de tudo, os neurónios produzem colesterol suficiente para sobreviver, mas para que haja formação de novas sinapses já é necessária uma maior quantidade deste lípido, sendo fornecidas pelas células da glia, responsáveis pela nutrição. As HDL desempenham o papel de maturação das sinapses e manutenção da sua plasticidade. Portanto, a perturbação da homeostasia do colesterol do cérebro, está associada a diversas doenças neurodegenerativas, podendo esta via representar um bom alvo terapêutico (Fonseca et al., 2009).

Assim, a variabilidade e o metabolismo do colesterol, seja devido a factores exógenos ou endógenos, pode influenciar diversos passos da cascata patogénica da DA (Fonseca et al., 2009; Wollmer, 2010).

As estatinas lipofílicas (lovastatina, sinvastatina, cerivastatina) atravessam a barreira hemato-encefálica e penetram nas membranas celulares, sendo mais eficientes teoricamente do que as hidrofílicas no tratamento da demência. Todavia, diminuir a síntese de colesterol a partir de um determinado nível crítico pode induzir a morte neuronal, o que torna, vendo por este prisma, as estatinas hidrofílicas mais apropriadas (McGuinness et al., 2010).

Em suma, não há evidências suficientes para poder recomendar a utilização de estatinas no tratamento da demência, pois ainda não existem provas suficientes e concretas. Existe sim um conjunto de comprovações clínicas biológicas e epidemiológicas, que mostram que a diminuição do colesterol sérico pode promover um retrocesso na DA (Scott e Laake, 2008).

Actualmente todos os investigadores aguardam os resultados do programa do Agente de Diminuição dos Níveis de Colesterol para Reduzir a Progressão da DA (CLASP, do inglês *Cholesterol Lowering Agent to Slow Progression of Alzheimer's Disease*) 2008, cujo objectivo é investigar a segurança e eficiência da sinvastatina na redução da progressão da DA. Só após este estudo se poderá vir a ter a certeza das aplicações das estatinas nesta área (McGuinness et al., 2010).

i.2. Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson é uma das desordens neurológicas neurodegenerativas mais comuns, afectando cerca de 4 milhões de pessoas em todo o mundo (Coetsee et al., 2008) (Figura 13). Ocorre após danos nos neurónios nigroestriatais, que controlam a actividade motora normal através da síntese e libertação de dopamina.

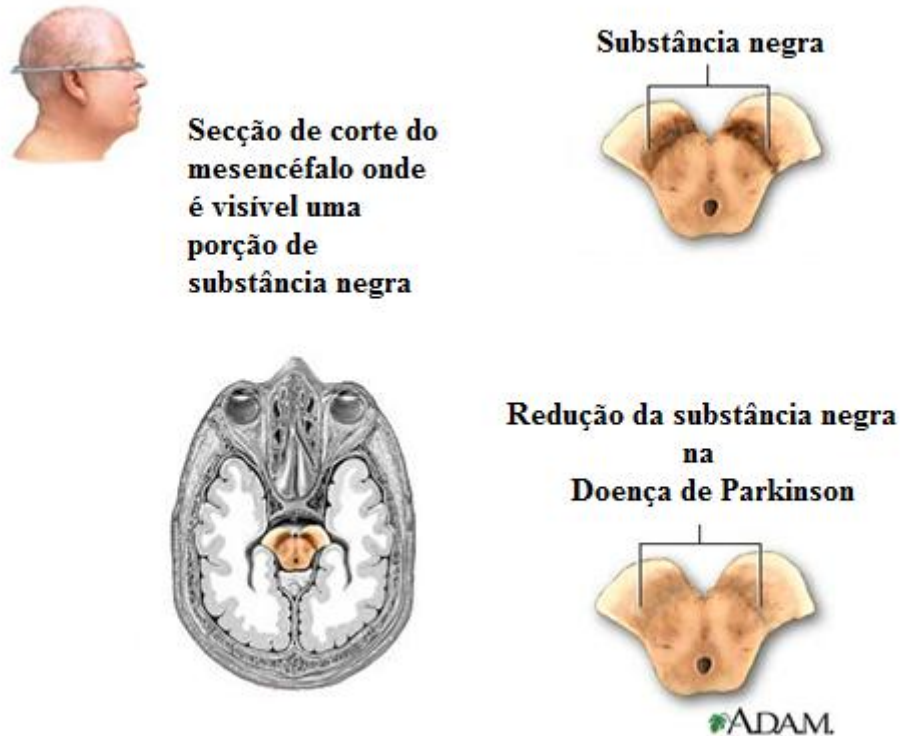


Fig. 13 – Comparação da substância negra de uma pessoa com DP e outra normal (adaptado de <http://health.allrefer.com/>).

A patogénese normal da DP apresenta uma origem multifactorial, derivando da actuação dos factores ambientais sobre indivíduos com predisposição genética para tal, ao longo do tempo, sendo talvez o stress oxidativo um dos factores mais relevantes no processo de iniciação e progressão da DP (Coetsee et al., 2008).

Até ao momento ainda não existem dados suficientes que permitam concluir que as estatinas são eficazes na prevenção da progressão da DP, mas alguns estudos já demonstraram uma redução do risco de DP em pessoas medicadas com estatinas, sendo uma importante evolução neste sentido (Drory et al., 2008).

Segundo Littarr e Lansjoen (2007), o tratamento com estatinas diminui os níveis de colesterol celular e do isoprenóide CoQ₁₀. Já que normalmente níveis baixos de colesterol estão associados a DP e que o tratamento com CoQ₁₀ pode ser benéfico, era

esperado haver um risco acrescido de um indivíduo apresentar DP quando submetido ao tratamento com estatinas. Contudo, os estudos conduzidos têm indicado tanto um risco normal (Becker et al., 2008; Lieberman et al., 2005; Samii et al. *cit. in* Most et al., 2009) como até mesmo uma redução da incidência (Huang et al., 2007; Whaner et al., 2008; Wolozin et al. *cit. in* Most et al., 2009) da DP em pacientes submetidos a tratamento com estes fármacos.

A redução da incidência da DP observada em pacientes medicados com estatinas suporta a ideia de que as estatinas exercem uma neuroprotecção generalizada, independente da diminuição dos níveis de colesterol (Most et al., 2009).

Um mecanismo pelo qual se pensa que as estatinas exercem neuroprotecção na DP (Figura 14) é a redução do stress oxidativo que é uma das causas que contribuem para a patogenia da DP, pois o cérebro depende maioritariamente de energia mitocondrial, que está associada à produção de ROS. O dano que é provocado no ADN endógeno por estes radicais livres pode derivar dos intermediários e dos produtos da redução do oxigénio e/ou de outros componentes celulares. Além disso, foram analisados córtexes frontais pós-morte em pacientes que apresentavam DP e foi demonstrado que apresentavam níveis excessivos de peróxido de hidrogénio. As estatinas com as suas propriedades antioxidantes podem assim evitar o dano oxidativo causado no ADN (Coetsee et al., 2008) e estas suas propriedades podem também inibir a agregação de α -sinucleína, que é uma das principais proteínas que acarretam à neurapatologia da DP (Most et al., 2009).

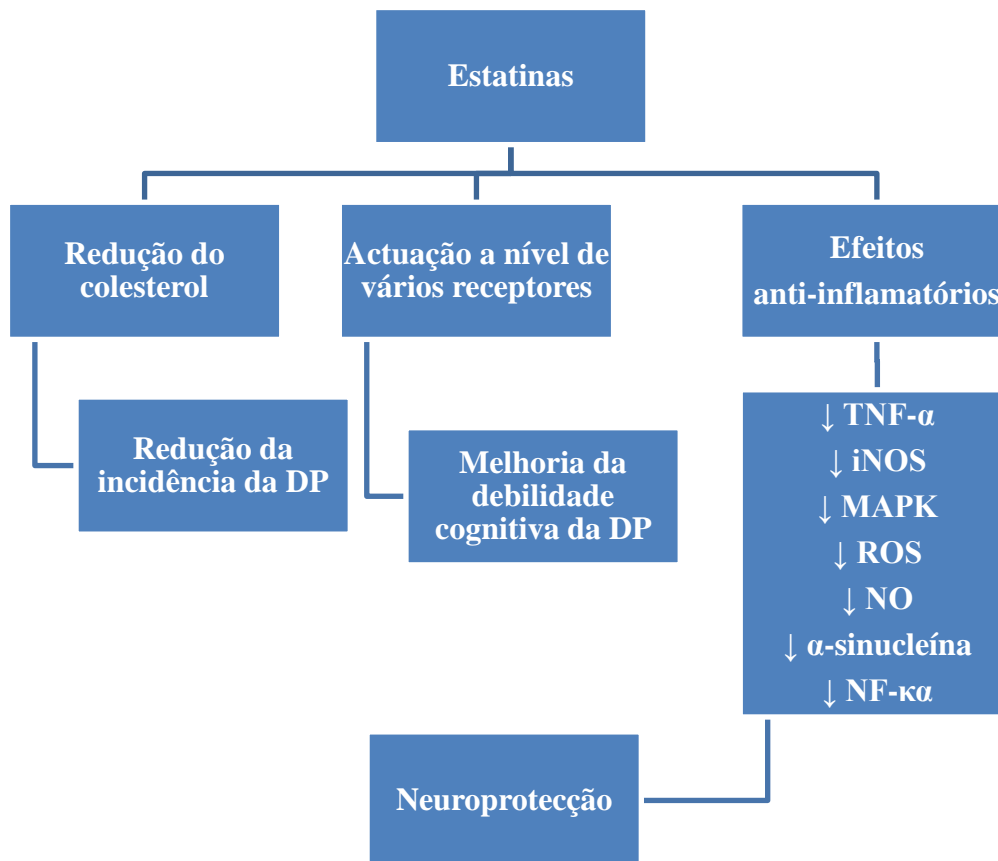


Fig. 14 – Esquema hipotético da neuroprotecção promovida pelas estatinas na DP (adaptado Wang et al., 2010).

Também se pensa que as respostas inflamatórias, que são caracterizadas pela activação da microglia e pela acumulação de mediadores inflamatórios como citocinas e proteases na substância negra e no *striatum* possam ser responsáveis pela progressão da DP (Wang et al., 2010). Logo, as propriedades anti-inflamatórias das estatinas poderão conferir neuroprotecção através desta via, protegendo os neurónios dopaminérgicos da substância negra, evitando a progressão da DP (Most et al., 2009).

Um estudo realizado num modelo de ratos por indução da 1-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-Tetrahidropiridina (MTPT), que é uma neurotoxina que destrói os neurónios dopaminérgicos causando os sintomas da DP, verificou que a sinvastatina reduz a depleção de dopamina e previne a formação de 3-nitrotirosina na *striatum* de uma maneira dose-dependente. Pensa-se que este efeito está associado às respostas anti-

inflamatórias, incluindo a atenuação da produção do α -TNF, óxido nítrico e superóxido (Wang et al., 2010).

Hernandez Romero, (*cit. in* Wang et al., 2010) e Most et al., 2009, demonstraram que a sinvastatina induz a neuroprotecção por activação da expressão do factor neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e inibindo respostas inflamatórias como a indução da interleucina-1- β (IL-1- β), α -TNF, iNOS, proteínas cinase activadas por mitogénio (MAPK), AKT e a proteína ligante ao elemento de resposta de adenosina monofosfato cíclico (cAMP).

Em suma, existem diversos estudos que suportam a importância das estatinas na redução da DP, referindo que os seus mecanismos neuroprotectivos não se podem dever apenas à redução do colesterol, tendo de ser explicados de outra forma. Contudo, ainda nada é conclusivo, havendo ainda muito trabalho a executar nesta área.

i.3. Esclerose múltipla

As estatinas têm demonstrado propriedades imunomoduladoras, afectando a expressão, secreção e função de uma grande variedade de mediadores imunológicos, tendo vindo a ser alvo de estudos no tratamento de várias doenças auto-imunes. Entre elas, a EM é a que tem apresentado um maior destaque (Kuipers e Elsen, 2007; Most et al., 2009).

A EM é a doença crónica mais comum do sistema nervoso central em adultos jovens e a maior causa de incapacidade neurológica duradoura. Alterações na resposta imunitária apresentam um papel fulcral na sua patogenia, contribuindo para a formação e perturbação da lesão da EM. A fase inflamatória inicial é caracterizada por desmielinização selectiva que eventualmente contribui para uma fase neurodegenerativa posterior com perda axonal e gliose (Neuhaus et al., 2005).

Algumas experiências efectuadas em modelos animais de EM demonstraram que a atorvastatina e a lovastatina são capazes de reduzir a imunoactivação, a infiltração leucocitária e a parálise. Estes efeitos devem-se à inibição da geranylgeranilação da Rho GTPase e subsequente desactivação dos seus efectores Rho cinase. Um estudo efectuado por Paintlia et al. (*cit. in* Most et al., 2009), relatou o aumento da proliferação

e sobrevivência de precursores oligodendrócitos *in vitro* e o aumento da mielinização *in vivo*, através da via do geranylgeranyl difosfato (Most et al., 2009).

Novos potenciais alvos das estatinas na terapêutica da EM foram elucidados por Neuhaus et al., (2005). Estes relataram que estatinas como a lovastatina, a sinvastatina e a mevastatina inibem a proliferação de células mononucleares sanguíneas periféricas, obtidas a partir de pacientes com EM não tratados ou tratados com interferon- β 1b, de uma forma dose-dependente. As estatinas reduziram a expressão da adesão molecular nas células T com influência no balanço das citocinas, reduziram a expressão da metaloproteína-9 de matriz (MMP-9) e reduziram o número de receptores de quimiocina tanto em receptores de células B como T. Um outro estudo realizado por Vollmer et al. (*cit in*. Gurevich et al., 2005), evidenciou que o tratamento com sinvastatina inibe componentes inflamatórias da EM, reduzindo lesões cerebrais (Neuhaus et al., 2005; Gurevich et al., 2005).

ii – Supressão de neoplasias

A ocorrência de proliferação e apoptose de uma forma regulada é requerida para que haja um crescimento celular normal. Uma eventual desregulação num dos eventuais passos desta delicada homeostasia pode implicar a transformação de uma célula num fenótipo maligno. Se uma célula apresentar um potencial proliferativo ilimitado, evitar sinais apoptóticos, sustentar a angiogênese, metastizar ou contornar os controles celulares, é sinal que adquiriu um fenótipo maligno (Kaushal et al., 2003).

As estatinas têm vindo a ser estudadas na área da oncologia devido às suas eventuais propriedades de inibição da proliferação e de indução da apoptose em diversas células tumorais. Os seus efeitos anti-tumorais foram estudados em vários modelos animais (ex: melanomas, carcinomas mamários, linfomas, cancro do pâncreas) (Mistafa et al., 2009; Campo e Carvalho, 2007).

Poynter et al., (2005), autores de uma das maiores meta-análises, efectuaram um caso controlo entre o uso de estatinas (maioritariamente pravastatina e sinvastatina) e o cancro colo-rectal envolvendo 3968 indivíduos, tendo verificado que a terapêutica com estatinas contribuía para uma redução de 47 % do risco desta neoplasia. Outros estudos

sobre o cancro dos pulmões (Khurana et al., 2005), da próstata (Singal et al., 2004) e da mama (Kochhar et al., 2005), comprovaram uma redução em todos de 50 %. Um outro estudo holandês verificou que, indivíduos medicados com estatinas há pelo menos 4 anos, apresentavam uma redução de risco de cancro de 20 % (Singal et al., 2004). Todavia, existem outros estudos em que as estatinas não evidenciaram qualquer redução no aparecimento de neoplasias, tais como os carcinomas da mama, cólon, tracto gastrointestinal, pulmões, próstata e pele (Dale et al., 2006).

Existem no entanto algumas limitações nas meta-análises realizadas: o facto de não se saber se alguns indivíduos já apresentavam cancro anteriormente, e a não inclusão de informações relevantes tais como alguns hábitos do quotidiano (Dale et al., 2006). As referidas limitações podem ter influenciado os resultados, pelo que serão necessários ainda mais estudos para comprovar a existência de efeitos anti-tumorais por parte das estatinas.

Pensa-se que os possíveis efeitos anti-tumorais das estatinas não se devem apenas à inibição da síntese de isoprenóides dentro de células tumorais. Há investigadores que acreditam que estes efeitos, dentro das células periféricas, se devem preferencialmente, e indirectamente, à sua potente capacidade de redução do LDL na circulação, já que o seu potencial extra-hepático de penetração, e em tratamento com doses padrão, é muito reduzido. Observações recentes mostraram que indivíduos com um colesterol sérico baixo ostentam uma menor propensão para o aparecimento de cancro da próstata avançado, o que contrasta com alguns estudos efectuados anteriormente que relacionam o aumento do colesterol sérico com um aumento do risco deste tipo de cancro (Solomon e Freeman, 2007).

Outros estudos relacionam a actividade anti-tumoral das estatinas com a diminuição de produtos secundários da via do mevalonato. As células malignas dependem da constante disponibilidade de produtos como a CoQ₁₀, isoprenóides, dolicol, esterol e isopenteniladenina, produtos finais da via do mevalonato. Pensa-se também que a maioria dos efeitos está ligada à via de sinalização mediada pelas proteínas G (como a Ras e a Rho), que sofrem isoprenilação a partir do farnesil pirofosfato e do geranyl pirofosfato, estando directamente ligadas a processos essenciais da fisiologia normal das

células, regulando a transdução de receptores membranares cruciais à transcrição de genes envolvidos na proliferação, diferenciação e apoptose (Kaushal et al., 2003).

O dolicol tem um efeito de estimulação na síntese de ADN e está relacionado com várias proteínas de células tumorais. Quanto às proteínas Ras e Rho, podem ser encontradas mutações dos seus genes numa grande variedade de tumores (pâncreas 90 %, cólon 50 %, pulmões 30 %, tiróide 50 % e leucemia mielóide 30 %) (Hindler et al., 2006).

Em alguns estudos pré-clínicos realizados por Newman et al., (*cit. in* Campo e Carvalho, 2007), as estatinas apresentaram sinais de potencialização de efeitos anti-tumorais de algumas substâncias como citocinas e quimioterápicos. A lovastatina é uma das estatinas mais estudadas até ao momento, observando-se actividade antiproliferativa numa grande diversidade de tumores (pâncreas, bexiga, próstata, pulmões, estômago, melanomas) e antimetástica por inibição de etapas como a ligação, invasão e motilidade. Contudo, em outras estatinas como a pravastatina, sinvastatina e fluvastatina têm sido observados efeitos citostáticos, o que também não as deve deixar de parte (Campo e Carvalho, 2007).

Os principais efeitos que têm motivado o pensamento em relação à actividade anti-tumoral das estatinas são então o efeito antiproliferativo tumoral, por indução pró-apoptótica e suspensão do ciclo celular (redução de promotores ou aumento do número de inibidores desse mesmo ciclo), o efeito da inibição da angiogénese, por redução de factores pró-angiogénicos, inibição do crescimento celular endotelial e enfraquecimento da adesão de células endoteliais, o efeito da atenuação do potencial metastático por redução de moléculas de adesão, a inibição de factores de migração tumoral e o efeito da estimulação da imunidade celular, por atenuação de mecanismos de resistência (Sleijfer et al., 2005).

A angiogénese tem um papel importante no desenrolar do crescimento e formação de metástases num tumor primário. Já há estudos que reportam que as estatinas inibem e estimulam a formação de vasos sanguíneos, dependendo das células do tumor em questão. Um exemplo é a redução verificada na vascularização de um tumor no pulmão de um murino em 51 %, quando administradas altas doses de cerivastatina (Weis et al.,



cit. in Hindler et al., 2006). As estatinas mostraram reduzir a produção do factor de crescimento vascular endotelial e inibir a formação de capilares sanguíneos, mas, contrastando, também demonstraram estimular a proteína B cinase, que activa a eNOS e aumenta a actividade pró-angiogénica (Hindler et al., 2006; Khaidakov et al., 2009). Apesar de tudo, as evidências têm levado a crer que as estatinas actuam na angiogénese de uma forma dose-dependente. Weis et al., (*cit. in* Hindler et al., 2006), verificou que baixas concentrações de cerivastatina e atorvastatina aumentam a proliferação de células endoteliais e que doses altas inibem a angiogénese (Hindler et al., 2006).

A figura 15 resume os eventuais mecanismos que promovem os efeitos anti-tumorais das estatinas.

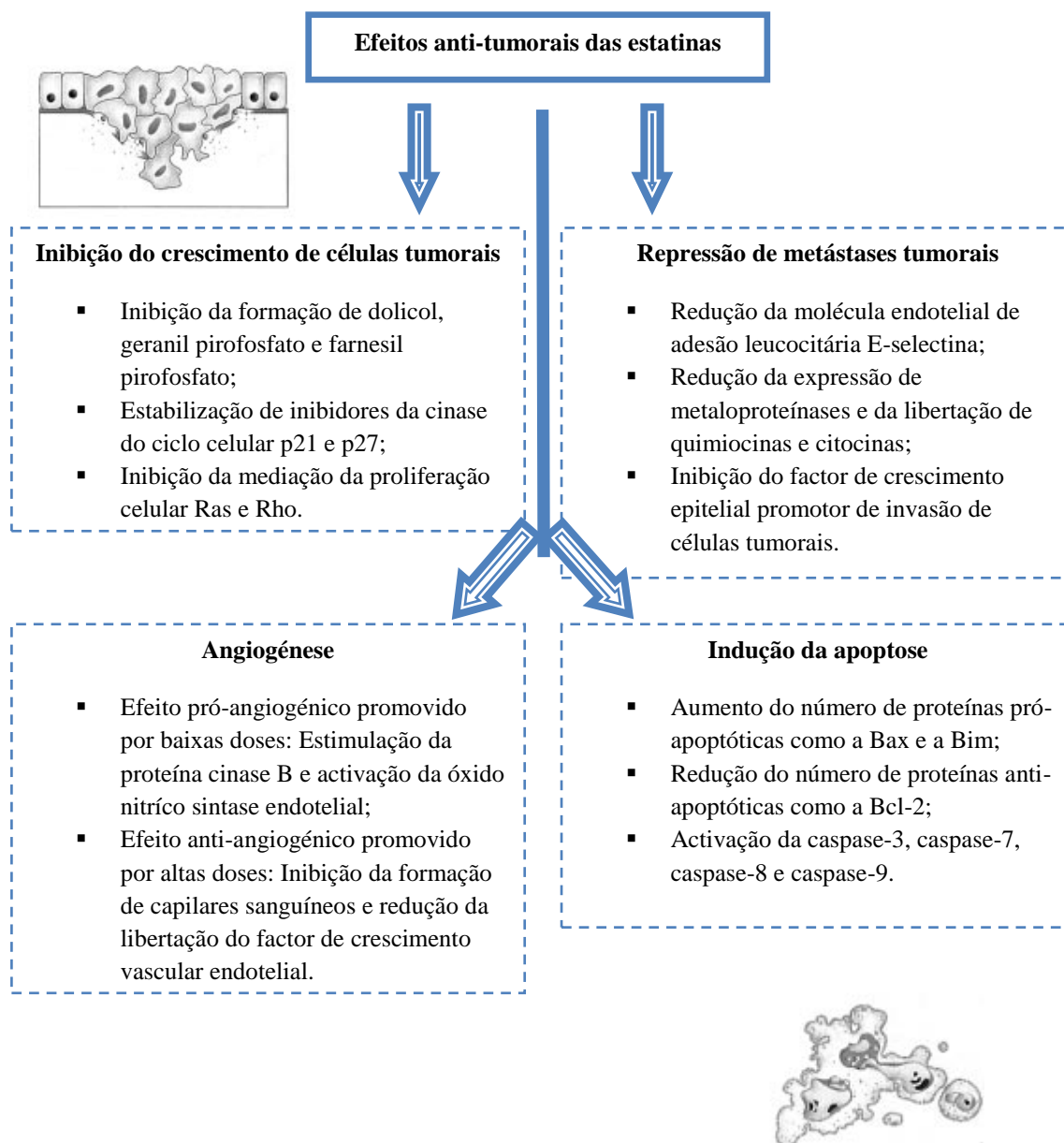


Fig. 15 – Eventuais mecanismos anti-tumorais das estatinas (adaptado de Hindler et al., 2006; Chan et al., 2003; Kaushal et al., 2003).

Os estudos analisados sugerem que as estatinas apresentam efeitos benéficos na prevenção e/ou tratamento de determinadas neoplasias sendo o carcinoma da próstata aquele para o qual existem mais evidências das referidas vantagens. No entanto, é necessário um maior número de observações e análises a uma escala superior, para que se possa chegar definitivamente a algum tipo de conclusão (Hindler et al., 2006; Breau et al., 2010).

Espera-se assim, que num futuro próximo as estatinas possam dar o seu contributo para o tratamento de certas neoplasias.

iii – Osteoporose e fracturas ósseas

A osteoporose é uma doença que afecta 20 % das mulheres com idade superior a 50 anos e abrange ainda uma maior proporção em mulheres idosas, sendo responsável por 1,5 milhões de fracturas anualmente só nos EUA (Wang et al., 2000). Estima-se que a nível mundial 200 milhões de indivíduos sofram desta doença. Esta caracteriza-se por uma baixa massa óssea e deterioração estrutural da arquitectura óssea, levando à fragilidade e aumento do risco de fracturas. Todavia, até ao momento foram aprovadas terapêuticas em que apenas se trata ou previne a osteoporose, mas ainda não existe nenhuma que estimule a actividade de osteoblastos e a formação óssea (Wang et al., 2000; Uzzan et al., 2007).

Foram relatados vários estudos quanto à interferência das estatinas na formação óssea, estimulando a expressão da proteína morfogenética óssea-2. Em 1999, Mundy et al. iniciaram a sua pesquisa em roedores, testando cerca de 30000 compostos *in vivo e in vitro*, em culturas ósseas de modelos murinos, obtendo apenas um aumento de produção da proteína morfogenética óssea-2 com a lovastatina. Mais recentemente um outro grupo de investigadores, estudou o efeito específico dos fármacos pertencentes ao grupo das estatinas a nível ósseo, testando a lovastatina, a sinvastatina, a fluvastatina e a mevastatina, obtendo um aumento da formação óssea de até três vezes superior ao valor normal (Anbinder et al., 2006). Sendo assim, passou a acreditar-se que se o tratamento com as estatinas fosse direccionado de uma forma selectiva para as estruturas ósseas, poderia contribuir para certos tratamentos como o da osteoporose e redução do risco de fracturas. Apesar de nem todos os estudos estarem de acordo, vários suscitaram interesse na comunidade científica visto que comprovaram que as estatinas podem contribuir para uma redução da probabilidade de fractura óssea e uma melhoria na sua densidade (Anbinder et al., 2006; Garrett et al., 2002).

Além da estimulação da proteína morfogenética, as estatinas também estão ligadas à inibição da via do mevalonato, que é precursor de lípidos importantes no controlo da actividade de osteoclastos. Devido à sua diferença de polaridade e disponibilidade óssea

(lipofilia e hidrofília) das estatinas, os seus efeitos ósseos diferem individualmente. Uzzan B. et al., (2007) mostrou pela primeira vez que as estatinas lipofílicas têm um efeito benéfico na densidade mineral óssea da anca e pescoço femoral, enquanto as hidrófilas não demonstraram qualquer efeito benéfico. Aguardam-se mais estudos para comprovar a efectividade destes resultados e a sua eventual aplicação clínica (Wang et al., 2000; Uzzan et al., 2007).

Em 2000, Wang et al. avaliaram o efeito das estatinas em fracturas da anca, a partir de um estudo feito a 6110 pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, residentes em New Jersey verificando uma redução na ocorrência das mesmas (Wang et al., 2000).

As estatinas poderão vir a representar um candidato ideal no tratamento da osteoporose, devido ao seu duplo potencial anabólico e de anti-reabsorção ósseo (Uzzan et al., 2007). Mas, muitos dos estudos têm sido controversos, o que talvez se deva à dificuldade de controlo das variáveis como a sua polaridade e disponibilidade óssea, referidas anteriormente.

VI – Conclusão

Desde a sua descoberta, em 1971, a partir de microorganismos que utilizavam estas substâncias para se proteger de outros micróbios, que as estatinas se tornaram os fármacos hipolipemiantes mais amplamente prescritos na maioria dos países.

As estatinas são fármacos seguros e bem tolerados utilizados na diminuição dos níveis de colesterol, por ação num passo limitante da sua biossíntese, neutralizando a conversão da HMG-CoA, sendo utilizadas nos dias que correm na prevenção de eventos cardiovasculares.

Apesar de tudo, ao longo dos últimos anos, diversos autores têm descrito novas possíveis propriedades que poderão vir a fornecer num futuro próximo uma maior amplitude de mercado às estatinas, defendendo que estas podem ser benéficas mesmo em pessoas aparentemente saudáveis e com níveis de colesterol normalizados.

Os efeitos pleiotrópicos que têm vindo a ser demonstrados envolvem principalmente o melhoramento da função endotelial, por aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico e redução de endotelina-1; as propriedades antioxidantes, por redução de radicais livres a nível celular e efeitos anti-inflamatórios e imunomodulatórios. Estes efeitos são o resultado da diminuição da produção de intermediários isoprenóides da via do mevalonato, responsáveis pela sinalização celular.

Todos os estudos sobre estes efeitos têm permitido adquirir conhecimentos para que as estatinas possam representar uma nova perspectiva no tratamento farmacológico.

Tem sido demonstrado que as estatinas exercem um efeito neuroprotetivo pronunciado na isquémia, DA, DV, EM e DP. Contudo, ainda são necessários mais estudos que explorem e comprovem quais os mecanismos envolvidos. A diminuição dos níveis de colesterol, da produção de β -amilóide e dos níveis séricos de APOE exercem efeitos anti-trombóticos e anti-inflamatórios, modulando processos envolvidos na neuroprotecção das estatinas.



A aplicação das estatinas no tratamento de neoplasias e da osteoporose também tem sido considerada, esperando-se uma grande evolução na qualidade e no número de estudos referentes a estes parâmetros nos próximos anos.

VII – Bibliografia

- ✓ Anbinder, A.L., Quirino, M.R.S., Rocha, R.F. (2006). *As estatinas e o tecido ósseo*. Revista de Odontologia da UNESP. 35 (4), pp. 240.
- ✓ Bahia, L., et al. (2006). *O Endotélio na Síndrome Metabólica*. Arquivo Brasileiro Endocrinologia & Metabologia. 50 (2), pp. 292.
- ✓ Barros, M. O. e Colaço, M. (2007). *O uso de estatinas em prevenção primária*. Boletim do Centro de Informação do Medicamento. 76 (1), pp. 1.
- ✓ Blum, A., Shamburek, R. (2009). *The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis*. Atherosclerosis. 203, pp. 327-330. [Em linha]. Disponível em <www.elsevier.com/locate/atherosclerosis>. [Consultado em 13/10/2010].
- ✓ Breau, R.H., et al. (2010). *The Association Between Statin Use and the Diagnosis of Prostate Cancer in a Population Based Cohort*. The Journal of Urology. 184, pp. 499.
- ✓ Brunton, L.L., Lazo, J.S., Parker, K.L. (2007). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11th ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill. pp. 837-838 e 851-855.
- ✓ Cabral, M.D., et al. (2009). *Markers of endothelial function in hypothyroidism*. Arquivo Brasileiro Endocrinologia & Metabologia. 53 (3), pp. 303-304.
- ✓ Campo, V.L., Carvalho, I. (2007). *Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas*. Química Nova. 30 (2), pp. 425-430.
- ✓ Carrageta, M. (2008). *Tudo o que deve saber sobre o Colesterol*. Clube Rei Coração. 10, pp. 3-4 e 6-7.
- ✓ Chan, K.K.W., Oza, A.M., Siu, L.L. (2003). *The Statins as Anticancer Agents*. Clinical Cancer Research. 9, pp. 12-13.
- ✓ Citrinina. [Em linha]. Disponível em <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d9/Citrinin.png>. [Consultado em 07/06/2010].
- ✓ Coetsee, T.N., et al. (2008). *Investigating the potential neuroprotective effects of statins on DNA damage in mouse striatum*. Food and Chemical Toxicology. 46, pp. 3186 e 3190. [Em linha]. Disponível em <www.elsevier.com/locate/foodchemtox>. [Consultado em 14/11/2010].
- ✓ Corsini, A., et al. (1999). *New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins*. Pharmacology & Therapeutics. 84, pp. 418-421.

- ✓ Cruz, M. P., *et al.* (2008). *Adverse side effects of statins in the oral cavity*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 13 (2), pp. 2-4.
- ✓ Dale, K.M., *et al.* (2006). *Statins and Cancer Risk*. JAMA. 295, pp. 78 e 79.
- ✓ Dias, P., *et al.* (2003). *Estatinas e microalbuminúria*. Medicina Interna. 10 (2), pp. 101 e 104.
- ✓ Diseases & Conditions. [Em linha]. Disponível em <<http://health.allrefer.com/health/parkinsons-disease-substantia-nigra-and-parkinsons-disease.html>>. [Consultado em 21/11/2010].
- ✓ Doença De Alzheimer e Tratamento Fisioterápico [Em linha]. Disponível em <<http://fisioterapiaportoalegre.wordpress.com/area-de-atuacao/fisioterapia-neurofuncional/doenca-de-alzheimer-e-tratamento-fisioterapico>>. [Consultado em 21/11/2010].
- ✓ Donoso, A., Delgado, C. (2009). *Perspectivas en la prevención y tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer*. Rev Méd Chile. 137, pp. 289.
- ✓ Drory, V.E., *et al.* (2008). *Influence of statins treatment on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Journal of the Neurological Sciences. 273, pp. 82. [Em linha]. Disponível em <<http://www.elsevier.com/locate/jns>>. [Consultado em 13/11/2010].
- ✓ Endo, A. (2009). *The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors*. Journal of Lipid Research. 33, pp. 1570-1571.
- ✓ Endres, M. (2006). *Statins: Potential new indications in inflammatory conditions*. Atherosclerosis Supplements. 7, pp. 31-35.
- ✓ Folheto informativo da Rosuvastatina. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48237&tipo_doc=fi>. [Consultado em 23/10/2010].
- ✓ Fonseca, A.C.R.G., *et al.* (2009). *Cholesterol and statins in Alzheimer's disease: Current controversies*. Experimental Neurology. 1 (1), pp. 1-2-5. [Em linha]. Disponível em <<http://www.elsevier.com/locate/yexnr>>. [Consultado em 06/09/2010].
- ✓ Fonseca, F.A.H., *et al.* (2006). *Farmacocinética das vastatinas*. Editora Moreira Jr. pp. 1-4.
- ✓ Fonseca, F.A.H. (2005). *Pharmacokinetics of statins*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 85 (5), pp. 10-13.
- ✓ Carregata, M. (2008). *Tudo o que deve saber sobre o colesterol*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.fpcardiologia.pt/docs/N10.pdf>>. [Consultado em 17/05/2010].



- ✓ Gama, M.P.R., *et al.* (2005). *Rabdomiólise Devido ao Uso de Estatina em Altas Doses*. Arquivo Brasileiro Endocrinologia & Metabologia. 49 (4), pp. 606-607.
- ✓ Garrett, I.R., Mundy, G.R. (2002). *The role of statins as potential targets for bone formation*. Arthritis Research. 4 (4), pp. 239.
- ✓ Ginter, E., Simko, V. (2009). *Statins: The drugs for the 21st century?*. Bratisl Lek Listy. 110 (10), pp. 664-666.
- ✓ Gomes, F.P. (2008). *Validação de métodos para análise de estatinas em medicamentos*. [Monografia apresentada à Faculdade Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo]. pp. 9 e 51.
- ✓ Grahame-Smith, D.G., Aronson, J.K. (2004). *Tratado de Farmacologia Clínica e Farmacoterapia*. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. pp. 307 e 512.
- ✓ Gurevich, V.S., *et al.* (2005). *Statins and autoimmune diseases*. Autoimmunity Reviews. 4, pp. 126.
- ✓ Hindler, K., *et al.* (2006). *The Role of Statins in Cancer Therapy*. The Oncologist. 11 (1), pp. 307-309 e 312. [Em linha]. Disponível em <<http://www.TheOncologist.com/cgi/content/full/11/3/306>>. [Consultado em 01/09/2010].
- ✓ Howard-Alpe, G., Foex, P., Biccard, B. (2008). *Cardiovascular protection by anti-inflammatory statin therapy*. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 22 (1), pp. 112 e 117.
- ✓ Kaushal, V., *et al.* (2003). *Potential Anticancer Effects of Statins: Fact or Fiction?*. Endothelium. 10 (1), pp. 49, 50 e 55.
- ✓ Khaidakov, M., *et al.* (2009). *Statins and angiogenesis: Is it about connections?*. Biochemical and Biophysical Research Communications. 387, pp. 546. [Em linha]. Disponível em <<http://www.elsevier.com/locate/ybbr>>. [Consultado em 01/06/2010].
- ✓ Kinlay, S. (2005). *Potential vascular benefits of statins*. The American Journal of Medicine. 118 (12), pp. 64.
- ✓ Kobayashi, M., *et al.* (2008). *Association between risk of myopathy and cholesterol-lowering effect: A comparison of all statins*. Life Sciences. 82, pp. 969 e 974. [Em linha]. Disponível em <<http://www.elsevier.com/locate/lifescie>>. [Consultado em 13/10/2010].
- ✓ Kowa (2011). [Em linha]. Disponível em <<http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=264578>>. [Consultado em 07/06/2010].

- ✓ Kuipers, H.F., Elsen, P.J. (2007). *Immunomodulation by statins: Inhibition of cholesterol vs. isoprenoid biosynthesis*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 61 (1), pp. 400.
- ✓ Kwak, B.R., Mulhaupt, F., Mach, F. (2003). *Atherosclerosis: anti-inflammatory and immunomodulatory activities of statins*. *Autoimmunity Reviews*. 2 (1), pp. 332 e 334.
- ✓ Laurinavicius, A.G., Santos, R.D. (2008). *Dyslipidemia, statins and chronic renal failure*. *Revista Brasileira Hipertensão*. 15 (3), pp. 159-160.
- ✓ Lieberman, A., et al. (2005). *Statins, cholesterol, Co-enzyme Q10, and Parkinson's disease*. *Parkinsonism and Related Disorders*. 11, pp. 83.
- ✓ Linarelli, M.C.B., Pott JR, H. (2008). *Statins: a review about vascular aspects*. *Rev. Ciênc. Méd.*. 17 (1), pp. 44-51.
- ✓ Lipoproteína, fracção lipídica e proteica [Em linha]. Disponível em <<http://www.peprotechec.com/uploadedimages/Untitled-1%20copy%285%29.jpg>>. [Consultado em 05/06/2010].
- ✓ Liu, T., Li, G., Korantzopoulos, P., Goudevenos, J.A. (2009). *Statins and prevention of atrial fibrillation in patients with heart failure*. *International Journal of Cardiology*. 135, pp. 1.
- ✓ Manger Maigrir [Em linha]. Disponível em <<http://www.mangermaigrir.fr/surpoids/atherosclerose.php>>. [Consultado em 10/09/2010].
- ✓ Marques, F.B. (2001). *Fármacos inibidores da redutase da HMGCoA*. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*. 17 (1), pp. 142-148.
- ✓ McCullough, P.A., et al. (2008). *Chronic kidney disease as a cardiovascular risk state and considerations for the use of statins*. *Journal of Clinical Lipidology*. 2 (1), pp. 321.
- ✓ McGuinness, B., et al. (2010). *Statins for the treatment of dementia*. *The Cochrane Library*. 8 (1), pp. 6-8 e 17.
- ✓ Mistafa, O., Stenius, U. (2009). *Statins inhibit Akt/PKB signaling via P2X7 receptor in pancreatic cancer cells*. *Biochemical Pharmacology*. 78, pp. 1115.
- ✓ Negrão, L. (2007) *Monografia Danacol*. [Em linha]. Disponível em <http://www.danone.pt/profissionais/docs/mon_Danacol.pdf>. [Consultado em 14/05/2010].
- ✓ Morrissey, R.P., Diamond, G.A., Kaul, S. (2009). *Statins in Acute Coronary Syndromes*. *Journal of the American College of Cardiology*. 54 (15), pp. 1425.

- ✓ Most, P.J., *et al.* (2009). *Statins: Mechanisms of neuroprotection*. Progress in Neurobiology. 88 (1), pp. 64-72. [Em linha]. Disponível em <<http://www.elsevier.com/locate/pneurobio>>. [Consultado em 03/09/2010].
- ✓ Neuhaus, O., *et al.* (2005). *Putative mechanisms of action of statins in multiple sclerosis – comparison to interferon- β and glatiramer acetate*. Journal of the Neurological Sciences. 233, pp. 173-174.
- ✓ Nie, C., *et al.* (2009). *Statins induce immunosuppressive effect on heterotopic limb allografts in rat through inhibiting T cell activation and proliferation*. European Journal of Pharmacology. 602, pp. 168, 173 e 175.
- ✓ Page, C., *et al.* (2004). *Farmacologia Integrada*. 2nd ed. Tamboré: Editora Manole. pp. 302 e 361.
- ✓ Pasternak, R.C., Smith, S.C., Bairey-Merz, C.N. (2002). *ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins*. Journal of the American College of Cardiology. 40 (3), pp. 567-570.
- ✓ Pitavastatin is Non-Inferior to Atorvastatin and Simvastatin and Demonstrates Sustained Efficacy and Tolerability Over 52 Weeks [Em linha]. Disponível em <<http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=264578>>. [Consultado em 15/09/2010].
- ✓ Rallidis, L.S., Lekakis, J., Kremastinos, D.T. (2007). *Current questions regarding the use of statins in patients with coronary heart disease*. International Journal of Cardiology. 122, pp. 191.
- ✓ Rosa, N.G., *et al.* (2005). *Rabdomiólise*. Acta Médica Portuguesa 18, pp. 273 e 278.
- ✓ Rosuvastatina. [Em linha]. Disponível em <[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/infarmed/medicamentos_uso_humano/avaliacao_economica_e_comparticipacao/medicamentos_uso_ambulatorio/medicamentos_comparticipados/relatorios_de_avaliacao_de_comparticipacao/rosuvastatina.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/infarmed/medicamentos_uso_humano/avaliacao_economic_a_e_comparticipacao/medicamentos_uso_ambulatorio/medicamentos_comparticipados/relatorios_de_avaliacao_de_comparticipacao/rosuvastatina.pdf)>. [Consultado em 23/10/2010].
- ✓ Sassano, A., Plataniás, L.C. (2008). *Statins in tumor suppression*. Cancer letters . 260 (1), pp. 11.
- ✓ Scott, H.D., Laake, K. (2008). *Estatinas para la prevención de la enfermedad de Alzheimer*. La Biblioteca Cochrane Plus. 2, pp. 2 e 5.
- ✓ Shitara. Y., Sugiyama, Y. (2006). *Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors*.

- Pharmacology & Therapeutics. 112 (1), pp. 73-74 e 81. [Em linha]. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com>>. [Consultado em 08/10/2010].
- ✓ Shobab, L.A., Hsiung, G.R, Feldman, H.H. (2005). *Cholesterol in Alzheimer's disease*. Lancet Neurol. 4 (1), pp. 841. [Em linha]. Disponível em <<http://neurology.thelancet.com>>. [Consultado em 10/10/2010].
 - ✓ Siqueira, M.E.M., Francalacci, L.C., Pereira, C.G. (2008). *Acute Renal Failure and Rhabdomyolysis Induced by Statin*. Sociedade Brasileira de Clínica Médica. 6 (1), pp. 273-275.
 - ✓ Sleijfer, S., et al. (2005). *The potential of statins as part of anti-cancer treatment*. European Journal of Cancer. 41 (1), pp. 518.
 - ✓ Solomon, K.R., Freeman, M.R. (2007). *Do the cholesterol-lowering properties of statins affect cancer risk?*. Trends in Endocrinology and Metabolism. 19 (4), pp. 113 e 115.
 - ✓ Stossel, T.P. (2008). *The Discovery of Statins*. Cell. 134, pp. 903.
 - ✓ U.S. Food and Drug Administration [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/>>. [Consultado em 01/04/2010].
 - ✓ Uzzan, B., et al. (2007). *Effects of statins on bone mineral density: A meta-analysis of clinical studies*. Bone. 40, pp. 1581, 1585 e 1586.
 - ✓ Wang, P.S., et al. (2000). *HMG-CoA Reductase Inhibitors and the Risk of Hip Fractures in Elderly Patients*. JAMA. 283 (24), pp. 3211-3217.
 - ✓ Wang, Q., et al. (2010). *Statins: Multiple neuroprotective mechanisms in neurodegenerative diseases*. Experimental Neurology. pp. 1, 5 e 6. [Em linha]. Disponível em <<http://www.elsevier.com/locate/yexnr>>. [Consultado em 16/11/2010].
 - ✓ Weitz-Schmidt, G. (2002). *Statins as anti-inflammatory agents*. TRENDS in Pharmacological Sciences. 23 (10), pp. 483.
 - ✓ Wollmer, M.A. (2010). *Cholesterol-related genes in Alzheimer's disease*. Biochimica et Biophysica Acta. 1801, pp. 762. [Em linha]. Disponível em <<http://www.elsevier.com/locate/bbalip>>. [Consultado em 16/11/2010].