

Fabiana Bastos de Almeida

As estatinas na Doença de Alzheimer



Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2019

Fabiana Bastos de Almeida

As estatinas na Doença de Alzheimer



Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2019

As estatinas na Doença de Alzheimer

Fabiana Bastos de Almeida

(assinatura)

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para obtenção de grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas.

Sumário

A doença de Alzheimer é o tipo de demência com melhor caracterização e maior incidência de casos a nível mundial, a qual se estima que venha a multiplicar nos próximos anos devido ao envelhecimento populacional globalizado.

As estatinas são fármacos tradicionalmente utilizados para o tratamento da hipercolesterolemia e na prevenção das doenças cardiovasculares associadas à aterosclerose.

Mais tarde, as estatinas também começaram a ser vistas como retardadores da evolução de doenças neurodegenerativas. No entanto, recentemente principiaram a ser consideradas como fármacos potenciadores de degradação cognitiva. Existem estudos que defendem que o uso continuado de estatinas tem um efeito benéfico, protetor e preventivo no desenvolvimento desta patologia. Contudo, há artigos científicos que indicam que estes fármacos têm como principal efeito adverso ou colateral o desenvolvimento de défice cognitivo e amnésico.

Com a realização deste trabalho pretende-se efetuar uma revisão bibliográfica que tem como foco central o papel desempenhado pelas estatinas na doença de Alzheimer, com o objetivo de tentar esclarecer a controvérsia existente. Para tal efeito, procedeu-se à recolha de informação pertinente em artigos científicos de investigação e de revisão.

Palavras-chave:

Estatinas, Doença de Alzheimer, Apolipoproteína E, Função Cognitiva

Abstract

Alzheimer's disease is the best characterized type of dementia and has the highest incidence worldwide, which is estimated to multiply in the coming years due to globalized population ageing.

Statins are drugs traditionally used to treat hypercholesterolemia and to prevent cardiovascular diseases associated with atherosclerosis.

Later, statins also began to be seen as retarding the evolution of neurodegenerative disorders. However, they have recently begun to be considered as drugs that enhance cognitive degradation. There are studies that argue that the continued use of statins has a beneficial, protective and preventive effect on the development of this condition. Nevertheless, there are scientific articles indicating that these drugs have as main adverse or side effect the development of cognitive and amnesic deficit.

With this work we intend to perform a literature review that has as its central focus the role played by statins in Alzheimer's disease, aiming to clarify the existing controversy. To this end, relevant information was collected in scientific research and review articles.

Keywords:

Statins, Alzheimer's Disease, Apolipoproteina E, Cognitive Function

Agradecimentos

Ao longo desta etapa final do Mestrado em Ciências Farmacêuticas houve sentimentos de frustração, desânimo e ansiedade que foram ultrapassados graças ao apoio e suporte dos meus familiares, amigos e docentes. Por conseguinte, os meus agradecimentos são dirigidos a todos que estiveram ao meu lado durante esta jornada.

Agradeço,

A toda a minha família, mas em especial aos meus três pilares, V, A e M, o amor e boa vontade, fontes inesgotáveis de compreensão e afeto.

Aos meus amigos Joana, Renato e Miguel pelo companheirismo, afeto e apoio.

À minha orientadora, Professora Doutora Catarina Lemos, pela disponibilidade, compreensão e orientação.

A todos os restantes docentes que contribuíram para o meu crescente desenvolvimento, conhecimento e aquisição de competências ao longo deste percurso académico.

A todos mais uma vez a minha profunda gratidão.

Índice

Sumário.....	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos.....	i
Índice de Figuras	iii
Abreviaturas.....	iv
I. Introdução.....	1
1.1. Metodologia.....	2
II. Demência	3
2.1. Características gerais, classificação e tipos de demência.....	4
III. A doença de Alzheimer	7
3.1. Fisiopatologia da doença de Alzheimer	9
3.2. Colesterol e doença de Alzheimer	10
i. Regulação do colesterol.....	14
3.3. Tratamento da doença de Alzheimer	14
IV. As estatinas.....	16
4.1. Mecanismo de ação	18
4.2. As estatinas na doença de Alzheimer	22
4.3. Efeitos das estatinas na cognição e memória.....	26
V. Discussão	29
VI. Conclusão	34
VII. Referências bibliográficas.....	36

Índice de Figuras

Figura 1: Representação do fluxo de oxisteroides 24-S-hidroxicolesterol (24 OH-C) e 27-hidroxicolesterol (27-OH-C)) pela BHE.....	11
Figura 2: Representação molecular da citrinina.....	16
Figura 3: Semelhanças estruturais entre a compactina e a HMG-CoA	17
Figura 4: Principais estatinas comercializadas análogas da compactina e da lovastatina.	20

Abreviaturas

Apo E: Apoliproteína E;

APP: Proteína precursora amiloide;

βA: Peptídeo β-amiloide

BHE: Barreira hematoencefálica;

DA: Doença de Alzheimer;

eNOS: do inglês, *endothelial nitric oxide synthase*;

GTPase: Enzima hidrolisante do nucleotídeo guanosina trifosfato;

HDL: Lipoproteínas de alta densidade;

HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A;

LDL: Lipoproteínas de baixa densidade;

MMSE: Mini exame do estado mental do inglês, *mini mental state examination*;

MicRNAs: do inglês, *micro ribonucleic acids*;

NO: Óxido nítrico, do inglês *nitric oxide*;

PS₁: Presilina 1;

PS₂: Presilina 2;

VLDL: Lipoproteínas de muito baixa densidade

I. Introdução

As estatinas constituem uma classe de fármacos muito importante, introduzida no século passado e que ainda hoje se utilizam com elevado sucesso no tratamento de doenças cardiovasculares (Rang *et al.*, 2012). Na atualidade, têm sido vistos como fármacos essenciais, não só na promoção da saúde cardiovascular (Infarmed, 2016), como também como potenciais promotores de saúde cerebral e mental (Janson, 2016).

A DA é a principal causa de demência em idosos e a acumulação do peptídeo beta-amiloide (β A) está considerada como a etapa fundamental no desenvolvimento desta patologia.

Constatou-se que níveis elevados de colesterol aumentam o risco de desenvolver DA, uma vez que o metabolismo do colesterol está alterado nesta patologia neurodegenerativa (Fonseca *et al.*, 2010).

De facto, o processamento da proteína precursora amiloide (APP), assim como a produção de β A, são dependentes do teor de colesterol da membrana e dos níveis de intermediários isoprenoides na via de biossíntese do colesterol. Caso haja alterações na concentração de colesterol, a formação de β A pode ser modificada. Estes factos são indicadores de que os inibidores da síntese do colesterol, nomeadamente as estatinas, podem ter um papel terapêutico na DA (Li *et al.*, 2017).

O colesterol e o equilíbrio lipídico são regulados pela Apo E, cuja a função é ser transportadora de colesterol. Existem ainda estudos que relevam a importância da existência deste genótipo em homozigotia (Liang *et al.*, 2018). Alguns estudos afirmam que no caso da utilização específica de sinvastatina se verificou uma redução da progressão do declínio cognitivo, concretamente em indivíduos homozigóticos para a Apo E₄ (Geifman *et al.*, 2017).

Devido à multiplicidade de efeitos pleiotrópicos das estatinas, podem num futuro próximo ser descobertos novos mecanismos moleculares responsáveis pelo efeito benéfico deste grupo terapêutico na DA (Barone *et al.*, 2014).

Embora as estatinas sejam consideradas medicamentos seguros, nos últimos anos, em estudos controlados e randomizados, têm sido indicadas como potenciais causadoras de défice cognitivo reversível em doentes com DA. Portanto, verifica-se uma falta de unanimidade acerca do papel que as estatinas desempenham aquando da sua utilização

no tratamento da DA (Miida *et al.*, 2007). Por um lado, existem estudos que evidenciam que a toma prolongada deste tipo de medicamentos poderá contribuir para o défice cognitivo, não apontando qualquer melhoria a nível da redução de risco de DA (Loera *et al.*, 2019; Poly *et al.*, 2019). Por outro lado, existem investigações que apoiam a ideia da prevenção do défice cognitivo e por consequência da diminuição do risco de DA pelas estatinas, ou seja, de que estas assumem um papel protetor (Gauthier *et al.*, 2018; Morris *et al.*, 2018).

O presente trabalho tem como objetivo principal verificar qual o estado da arte relativamente ao efeito protetor/preventivo e/ou terapêutico das estatinas na DA, assim como a possibilidade de estas estarem associadas a défices cognitivos e mnésicos, e compreender os principais mecanismos associados, de modo a perceber o benefício ou prejuízo da utilização de estatinas no tratamento farmacológico da DA.

1.1. Metodologia

A elaboração deste trabalho teve como base uma revisão da literatura, para a seleção da qual se utilizaram os motores de busca PubMed, b-on e Google Scholar, e ainda se consultaram livros e websites oficiais.

A pesquisa bibliográfica foi efetuada através da utilização das seguintes palavras chave: estatinas, doença de Alzheimer, apolipoproteína E e função cognitiva, de forma isolada ou conjuntamente.

Desta pesquisa resultaram abstracts, artigos, artigos de revisão e documentos digitais, a partir dos quais foram selecionados os utilizados para a elaboração deste trabalho. Os critérios de inclusão abrangiram todos os documentos e artigos escritos em inglês, espanhol e português, com especial interesse nos que tinham data de publicação mais recente.

II. Demência

O envelhecimento da população é uma realidade em todo o mundo, exigindo uma mudança na forma como o ato de cuidar é percebido e desenvolvido. Cuidar de doentes com diagnóstico de demência é uma ação preocupante, quer para os familiares, quer para as instituições que prestam cuidados de longa duração, assim como para a sociedade em geral (Gale *et al.*, 2018).

Segundo dados do Instituto Nacional de Estatística (2018), a percentagem de idosos (indivíduos com 65 ou mais anos) no período em 2017 em Portugal foi de cerca de 21,8% dos 10,27 milhões de habitantes existentes.

O envelhecimento traz invariavelmente uma alteração definitiva na aparência e no comportamento do indivíduo, causada pelos efeitos da senescência sobre os órgãos e aparelhos. A capacidade funcional está na atualidade considerada como o melhor indicador de prognóstico e longevidade e define-se como a capacidade de um indivíduo satisfazer com autonomia as suas exigências diárias. Alterações na capacidade funcional podem ser sinónimo de uma doença orgânica, de deterioração cognitiva, de depressão, do excesso de medicação ou de vários destes fatores (Pereira *et al.*, 2012; Barbosa *et al.*, 2014). Toda esta panóplia de fatores promove o aparecimento de doenças crónicas e psicopatológicas nesta faixa etária (Mausbach *et al.*, 2007)

O aumento da proporção de pessoas idosas originou um problema para a sociedade, tornando-se um grande desafio para o século XXI (Kasper *et al.*, 2015). Ao ser feita uma análise mais aprofundada sobre as doenças de foro psíquico que mais se evidenciam atualmente nesta faixa etária, constata-se que a demência é a mais preponderante. Com o aumento da esperança média de vida, a demência tem-se tornado cada vez mais frequente e é um problema de saúde mundial (Pink *et al.*, 2018). A sua prevalência aumenta na velhice: é de aproximadamente 2% aos 65 anos, duplica a cada 5 anos a partir daí, chega a atingir mais de 40% dos idosos de 85 anos e continua a crescer com a idade. É considerada a quarta principal causa de morte nos indivíduos com mais de 85 anos e representa, só nos EUA, mais de 100 biliões de dólares de custos na prestação de cuidados de saúde. Após o diagnóstico, a esperança de vida é de 3 a 15 anos (Borson *et al.*, 2013). Com a sociedade atual envelhecida, muitas famílias

confrontam-se cada vez mais com a dor de ter um familiar com demência (Gale *et al.*, 2018).

2.1. Características gerais, classificação e tipos de demência

A demência é um problema de saúde pública, pois caracteriza-se por múltiplas alterações da função cognitiva, assim como por um elevado número de pessoas que padece desta doença (Schulz *et al.*, 2010). É uma doença crónica, habitualmente de natureza progressiva, irreversível (Gale *et al.*, 2018), na qual ocorrem distúrbios a vários níveis: memória, pensamento, orientação, compreensão, cálculo, linguagem e capacidade de julgamento, entre outros (Sperling *et al.*, 2011). Também a emoção e a personalidade são suscetíveis de sofrer modificações, desenvolvendo-se muitas alterações neuropsiquiátricas e sociais nas síndromes demenciais, as quais incluem sintomas como humor depressivo, alucinação, agitação, insónia e desinibição, entre outras (Kasper *et al.*, 2015).

Para muitos autores, a demência pode dividir-se em fase inicial, intermédia e final (fase I, II, III, respectivamente). Estas fases distinguem-se pelo grau de funcionalidade dos indivíduos e de dependência dos seus cuidadores (Ferri *et al.*, 2005).

A fase inicial (ou fase I) não é, na maioria das vezes, percebida pela família nem pelos amigos ou cuidadores que interagem com a pessoa. O paciente geralmente é capaz de manter suas próprias actividades de vida diária (tomar banho, vestir e comer). De facto, muitos indivíduos são capazes de compensar o défice cognitivo por meio de “cueing systems” (notas, calendários e sistemas de lembretes). Muitas dessas pessoas vivem com um membro da família, em situação de apoio domiciliário. Na fase intermédia (fase II), o défice torna-se mais evidente, aumentando a dependência do indivíduo e impossibilitando o mesmo de viver sem assistência 24 horas por dia. Estas pessoas apresentam um comportamento socialmente inadequado e constrangedor para os membros da família (Pink *et al.*, 2018). Os défices de memória e raciocínio tornam-se mais acentuados. Nesta fase pode ocorrer a incapacidade de reconhecer os membros próximos da família. Na fase final (fase III) de demência, os indivíduos perdem completamente a capacidade de cuidar de si mesmos e de efetuar as actividades da vida diária, sendo evidenciados fenómenos de perda, tais como perda de peso muito acentuada e completa incapacidade de comunicar, e labilidade emocional profunda.

Estes indivíduos são totalmente dependentes do cuidador para satisfazer todas as suas necessidades (Ganguli *et al.*, 2011).

Existem quatro tipos principais de demência que, em conjunto, representam 90% do total de casos. A DA representa 50 a 70% das demências e caracteriza-se por amnésia, apraxia, agnosia e afasia. Entre os fatores de risco encontram-se a idade, historial familiar positivo, hereditariedade e presença do alelo Apo E₄, sendo que quando se verificam de forma conjunta num indivíduo isso pode ser sinónimo de instalação precoce da doença. Existem outros tipos de demência, tais como: a demência de corpos de Lewy, que é a segunda mais frequente em estudos de autópsia; a demência frontotemporal, responsável por 15% das demências; e a demência vascular, que representa aproximadamente 10% dos casos. A demência vascular resulta de uma diminuição no fluxo sanguíneo cerebral e consequentes enfartes isquémicos ou hemorrágicos. Os critérios diagnósticos deste tipo de demência são menos explícitos e muitas vezes sobrepostos com os da DA. Os sintomas da demência vascular dependem da área afetada e associam-se, com frequência, a sinais neurológicos focais de dois ou mais tipos de demência (Ferri *et al.*, 2005). Outros processos patológicos que causam demência incluem: infeção pelo HIV, doença de Picks, doença de Huntington, deficiência de vitamina B₁₂ no fígado, insuficiência renal, distúrbios endócrinos (hipocalcemia ou hipotiroidismo) e os decorrentes do consumo de álcool ou drogas (Kasper *et al.*, 2015).

Os doentes demenciados constituem uma população complexa na medida em que sofrem de comorbilidades associadas aos processos demenciais, que se refletem sobre os familiares e respectivas comunidades. Esta complexidade advém de uma maior dependência física, emocional e financeira, sobrecarregando os cuidadores primários (familiares) e secundários (enfermeiros, auxiliares domiciliários, etc.), que muitas vezes vêm a sua própria saúde mental afetada (Dahl *et al.*, 2007).

O foco de investigação na atualidade dirige-se para a DA e não para as demências em geral ou qualquer outra de forma particular. O que justifica esta tendência é o facto de que a sua incidência na população mundial é elevada e que, em associação com o envelhecimento populacional global, tenderá a aumentar drasticamente nas próximas décadas. Os indivíduos com DA constituem também um tipo de amostra facilmente identificável, uma vez que os parâmetros de diagnóstico provável estão bem definidos,

assim como os fatores de inclusão ou exclusão a ter em consideração. Por esta razão, este trabalho focou-se neste tipo de demência.

III. A doença de Alzheimer

A DA foi descoberta pelo neuropsiquiatra alemão Alois Alzheimer e é uma das principais causas de demência em idosos (Goedert e Spillantini, 2006). A nível mundial estima-se que existam 35,6 milhões de pessoas que padecem desta doença e as previsões apontam para que este número triplique no ano 2050 (Ganguli *et al.*, 2011).

Em Portugal, estima-se que haja cerca de 182 mil casos de DA e que a prevalência desta alcance aproximadamente 20 casos por cada mil habitantes em 2037 (OCDE, 2017).

Pacientes com DA na fase inicial da doença preservam as funções motoras, contudo apresentam comprometimento cognitivo, com perda inicial de memória, que se intensifica aquando da progressão da doença e se mantém até à morte. As características supramencionadas são visíveis nas diferentes formas da doença:

- DA de início precoce (familiar): pode despoletar entre os 40 e 60 anos de idade e está associada a mutações nos genes da APP e das presenilinas 1 e 2 (PS₁ e PS₂) (Fonseca *et al.*, 2010; Karch e Goate, 2015);
- DA de início tardio (esporádica): compreende 90% a 95% da totalidade dos casos, sendo que os primeiros sintomas aparecem com frequência após os 65 anos de idade. A sua causa genética é difícil de definir, colocando-se a hipótese de estar relacionada com um polimorfismo na Apo E. Esta apolipoproteína apresenta várias isoformas (ou polimorfismos) (E₂, E₃, e E₄), sendo que a Apo E₄ aumenta o risco de desenvolvimento de DA, enquanto a Apo E₂ o reduz (Fonseca *et al.*, 2010). Constatou-se que quando a Apo E₄ se encontra em heterozigotia o risco é menor, relativamente à presença deste polimorfismo em homozigotia (Lam *et al.*, 2013; Crous *et al.*, 2017).
- A DA é uma doença que ocorre tipicamente em pacientes de idade avançada e que afeta primariamente a memória episódica de forma intermitente e progressiva. Este início sinuoso da doença enquadra-se no que é definido como défice cognitivo/amnésico leve. Costuma ter associada uma apresentação amnésica típica. Sintomas como dificuldades de orientação, de realização de tarefas do quotidiano, perda de auto-eficácia e auto-confiança são outras das manifestações clínicas que o paciente demenciado exhibe (Jost e Grossberg,

1995; Jost e Grossberg, 1996). Podem ainda surgir mioclonias, convulsões e paraparesia espástica (Ryan e Rossor, 2010).

Com o evoluir da patologia, agravam-se as dificuldades cognitivas, tornando-se mais evidentes e profundas, de tal forma que interferem com as atividades comumente realizadas. É nesta fase que na maioria das vezes que se efetua o diagnóstico de DA. O marco da evolução para o estado mais avançado da doença ocorre quando o indivíduo perde a mobilidade, podendo também ocorrer alucinações ou até mesmo convulsões (Jost e Grossberg, 1996; Hort *et al.*, 2010).

Outra forma de manifestação é a DA atípica, que afeta particularmente indivíduos jovens sem prejudicar a memória. Inclui três categorias: atrofia cortical posterior (caracterizada por deposição amiloide generalizada e atrofia da proteína tau focalizada na zona parieto-occipital e na qual como sintomatologia são evidenciados condicionamentos visoespaciais e visoperceptuais, dispraxia e memória conservada (Jost e Grossberg, 1996)), afasia logopénica (doentes com memória de trabalho condicionada, anomia e discurso conturbado, pausado e afásico (Gorno-Tempini *et al.*, 2011)) e variável frontal da DA (patologia muito rara e que pode ser confundida com a demência frontal (Lam *et al.*, 2013)).

A evolução da investigação e a constatação de que as alterações patológicas ocorrem muito antes da instauração plena dos sintomas fizeram com que a identificação de biomarcadores desta patologia (β A e proteína tau), através de ressonância magnética, seja atualmente um grande avanço ao nível dos critérios de diagnóstico, por ser mais específico e precoce (Gauthier *et al.*, 2018). Esta identificação é utilizada pelo Nacional Institute on Aging e estabelece critérios que permitem incorporar indivíduos com suspeitas de DA numa ou em mais fases pré-clínicas desta patologia, nas quais se determinam os biomarcadores mesmo que os sintomas se encontrem ausentes (Sperling *et al.*, 2011; Dubois *et al.*, 2016). Estes estudos permitem que se possam associar os sintomas demenciais e os biomarcadores com a probabilidade (baixa, intermédia ou alta) de desenvolver DA (Jack *et al.*, 2018). Estes critérios também incluem parâmetros que permitem distinguir apresentações típicas (amnésicas) das atípicas (não amnésicas) (McKhann *et al.*, 2011; Dubois *et al.*, 2014).

A genotipagem é outra técnica de diagnóstico utilizada, sendo que um dos alvos de investigação é o gene Apo E₄, pois este é considerado um biomarcador genético de

risco. Recentemente propôs-se a detecção de micro-RNAs (miRNAs) específicos em amostras de sangue, soro e plasma como potenciais biomarcadores da DA (Jack *et al.*, 2010).

3.1. Fisiopatologia da doença de Alzheimer

Alois Alzheimer, em 1906, aprofundou os seus estudos sobre as características histopatológicas de um paciente com DA, nomeadamente os novos neurofibrilares a nível intraneuronal e as placas senis na zona extraneuronal. Na sua pesquisa, verificou que os novos neurofibrilares eram constituídos maioritariamente por proteína tau hiperfosforilada. Em contrapartida, as placas senis estavam compostas maioritariamente pelo β A (Ganguli *et al.*, 2011). Estas características são ainda hoje vistas como estruturas particulares da DA, as quais permitiram o desenvolvimento de duas das teorias mais relevantes na comunidade científica para a caracterização da DA quanto à sua hipótese etiológica:

- Hipótese tauista: esta hipótese ficou conhecida por defender que o anormal comportamento de fosforilação e fusão de proteína tau origina filamentos helicoidais pareados, formando novos neurofibrilares nas células nervosas cerebrais, causando assim os danos ao nível cerebral verificados na DA, nomeadamente falhas da comunicação bioquímica, e por último morte celular (Hartmann *et al.*, 2004).
- Hipótese da cascata amiloide: tem como base a deposição extracelular do β A, que provoca atrofia neuronal, característica da DA pela formação de placas neuríticas. Esta hipótese sugere que o acontecimento despoletador da doença se relaciona com um desequilíbrio na produção ou eliminação do β A, o que leva ao desencadeamento de uma cascata de eventos que conduzem à neurodegeneração e demência (Karran *et al.*, 2011).

As investigações dos últimos anos demonstram que as causas diretas para o desenvolvimento de DA de início tardio incidem sobre os fatores genéticos, nomeadamente a presença de Apo E₄, assim como fatores ambientais relacionados com o estilo de vida, que pode originar aterosclerose, e a contaminação ambiental, e ainda comorbilidades como acidente vascular cerebral, hipercolesterolemia, hipertensão, diabetes e obesidade (Fonseca *et al.*, 2010). A interação entre as componentes genética e

ambiental pode explicar a acumulação do β A nos pacientes com DA (Fonseca *et al.*, 2010).

A confirmação do diagnóstico de DA só é possível através de uma análise anatomofisiológica cerebral pós-morte (Hort *et al.*, 2010). Contudo, a base de um diagnóstico provável e diferencial acenta numa avaliação clínica que inclui uma entrevista clínica ao paciente ou ao possível cuidador, de acordo com o grau de deterioração do indivíduo, e ainda um exame físico e cognitivo. Ao nível cognitivo é avaliado e quantificado o padrão e gravidade do défice cognitivo, em relação ao que é expectável relativamente à idade (Ryan e Rossor, 2010). O diagnóstico ao nível físico da DA inclui vários tipos de avaliações, podendo estar compreendidas: hemograma, função renal e tiroideia, quantificação da vitamina B₁₂ e folato; avaliações laboratoriais que determinam os níveis do β A e do líquido cefalorraquidiano; estudos imagiológicos para a deteção de agregados amiloides; avaliação de sinais clínicos e testes neuropsicológicos (Dahl *et al.*, 2007; Carmona *et al.*, 2016).

3.2. Colesterol e doença de Alzheimer

O colesterol é uma molécula lipofílica conhecida pela sua forte ligação de causalidade a doenças cardiovasculares. No entanto, trata-se de um componente biológico de suma importância, visto estar presente nas membranas celulares de todo o organismo humano, inclusive nas cerebrais, sendo responsável pela sua funcionalidade (Bitzur, 2016). Porém, o colesterol que circula na corrente sanguínea difere do colesterol cerebral, devido às características da barreira hematoencefálica (BHE) que promove a sua restrição de circulação para a corrente sanguínea e pelo facto de ser produzido de forma independente (Barone *et al.*, 2014; Janson, 2016).

Investigadores como Dante *et al.* (2006) acreditam que o colesterol poderá ser um fator primordial na patogénese da DA, uma vez que é a nível cerebral que se encontra cerca de 25% do colesterol total (Benarroch, 2008). É produzido *in situ* e só permeia a BHE após a sua conversão a 24-S-hidroxicolesterol por intermédio da enzima CYP₄₆ quando se encontra em excesso, uma vez que na sua forma original é impossível de ser eliminado (Reed *et al.*, 2014).

O mecanismo de difusão espontânea permite a libertação do colesterol para a circulação através da BHE. É um oxisterol importante como alvo terapêutico na DA, o aumento da sua concentração inibe a produção de β A pois estimula o funcionamento de secretases diminuindo a deposição de β A. Em contrapartida, o 27-hidroxicolesterol circula de forma inversa, caso a BHE esteja sensibilizada circulação para o interior cerebral (fig. 1), afetando o funcionamento de determinadas enzimas. O 27-hidroxicolesterol pode acumular-se nas membranas devido à sua lipofilia, causando uma aumento da sua concentração e podendo induzir apoptose celular. Ambos oxisterois são importantes biomarcadores pois na DA, o 24-S-hidroxicolesterol encontra-se em concentrações plasmáticas diminuídas e o 27-hidroxicolesterol elevadas (Benarroch, 2008).

O mecanismo que explica esta evidência ainda não está completamente decifrado, contudo investigadores com admitem que estes oxisterois levam à degeneração da BHE o que permite a entrada de mais moléculas de 27-hidroxicolesterol tornando cumulativo o dano causado(Björkhem *et al.*, 2009).

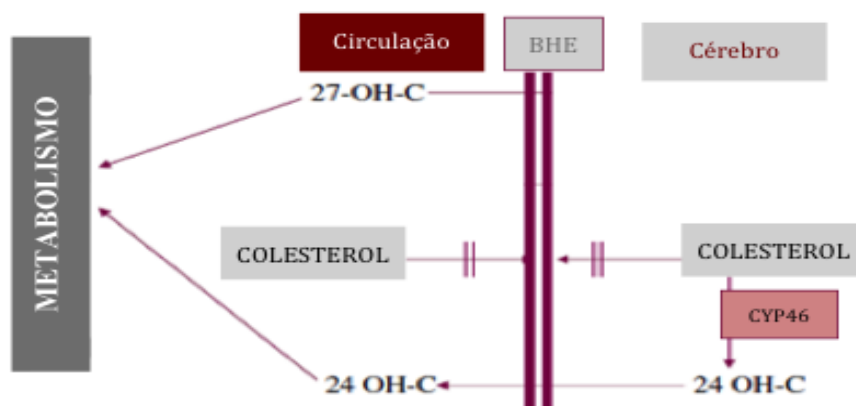


Figura 1: Representação do fluxo de oxisteroides 24-S-hidroxicolesterol (24 OH-C) e 27-hidroxicolesterol (27-OH-C) pela BHE, (adaptado de Bjorkhem *et al.* (2009)).

Este é um componente que se encontra presente na constituição da bainha da mielina e da membrana lipídica dos neurónios e astrócitos. É ainda um forte interveniente na regulação da permeabilidade dos canais iónicos, na transdução de sinais (Benarroch, 2008).

O colesterol exerce um papel fundamental ao nível das membranas, nomeadamente na sua funcionalidade, organização e dinâmica, sendo que a sua homeostasia é regulada através da síntese, armazenamento, transporte e degradação (Mayeux e Stern, 2012).

Nas membranas neuronais, o colesterol atua de forma a regular a fluidez da membrana e medeia a atividade de várias proteínas. O colesterol presente nas membranas celulares condiciona a permeabilidade da BHE e confere-lhe estabilidade (Benarroch, 2008). Apesar dos neurónios serem autossuficientes na produção de colesterol, para que ocorram novas sinapses é requerido maior aporte deste lípido, e este aumento é fornecido pelas células da glia. Em paralelo, verifica-se que as lipoproteínas de alta densidade (HDL) estão também envolvidas na maturação das sinapses e da plasticidade neuronal (Barone *et al.*, 2014).

A comunidade científica tem encontrado cada vez mais evidências de que a quebra da homeostasia do colesterol celular está relacionada com eventos neuropatológicos. O colesterol presente a nível cerebral tem um papel crucial na catálise da formação de aglomerados β A, principal mecanismo responsável pela expressão de sintomas degenerativos da DA. O 27-hidroxicolesterol é um exemplo de metabolito não desejado, visto que causa prejuízo ao nível da BHE através de mecanismos inflamatórios e interferência com a amiloidogénese (Reed *et al.*, 2014). É importante ressaltar que o conteúdo de colesterol da membrana controla a direção do processamento da APP *in vitro* e ela própria é influenciada pelo metabolismo celular do A β . Porém ainda não foi possível desvendar qual o envolvimento do colesterol dentro da cascata patogénica da deposição excessiva de β A no cérebro de pacientes com DA (Kirsch *et al.*, 2003).

Foi descoberto que os β A se agrupam em placas e que lentamente se acumulam e se sobrepõem nos neurónios, o que perturba a transmissão inter-neuronal e explica sintomas como falhas de memória (Hoglund *et al.*, 2005). *In vivo*, uma dieta rica em colesterol, bem como a utilização de medicamentos anticolesterémicos, demonstraram influenciar as etapas centrais da patogénese amiloide cerebral em animais (Kirsch *et al.*, 2003). Por consequência, a quebra da homeostasia do colesterol cerebral está associada

a várias doenças neurodegenerativas nas quais se inclui a DA e, portanto, é um importante alvo terapêutico a ser tido em conta (Karran *et al.*, 2011).

Porém, existem estudos epidemiológicos que relatam resultados contraditórios quanto ao papel do colesterol como fator de risco para DA. As descobertas referidas, assim como diversos estudos em animais e em culturas celulares, sustentam que níveis elevados de colesterol são um dos fatores de risco para a DA. Deste modo, o consumo excessivo de gorduras e a hipercolesterolemia aumentam o risco de desenvolver esta patologia. No entanto, outros estudos não encontraram a mesma correlação ou encontraram uma relação oposta (Fonseca *et al.*, 2010).

A análise de estudos epidemiológicos confirma que a dieta e os estilos de vida interferem com o risco de DA, sendo que indivíduos com carga genética semelhante em diferentes ambientes têm riscos diferentes de manifestar DA. Um exemplo prático deste fenómeno é um estudo realizado com indivíduos africanos e japoneses residentes nos Estados Unidos da América, que apresentam maior incidência de DA relativamente a indivíduos nigerianos e japoneses que vivem em África ou no Japão, respetivamente (Hendrie *et al.*, 2006). A comparação entre populações demonstra que o tipo de dieta e a ingestão de gordura assumem um papel predisponente para o surgimento de DA (Hendrie *et al.*, 2001; Hendrie *et al.*, 2006; Barone *et al.*, 2014).

No que diz respeito à relação entre os níveis de colesterol no plasma e o desenvolvimento de DA, esta ainda não é consensual entre a comunidade científica. Níveis elevados de colesterol total na meia idade associam-se a um incremento probabilístico de 2 a 3 vezes superior de desenvolver demência e DA em idade avançada, sendo que quando associado a níveis elevados de pressão arterial o risco fica ainda mais exponencializado. Outro fator relaciona-se com os níveis de HDL, sendo que valores de referência abaixo do recomendado contribuem para um aumento da probabilidade de desenvolver demência quando associados aos fatores supramencionados. Em contrapartida, quando se verificam níveis de HDL acima dos valores de referência, estes conferem proteção contra demência e DA. Isto ocorre devido às HDL serem lipoproteínas que causam o aumento do volume do hipocampo e a nível cerebral serem responsáveis pela diminuição da toxicidade do β A, pois diminuem a sua agregação. Quando analisados níveis elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), de colesterol total e de triglicéridos, estes estão associados a comprometimento cognitivo (Dante *et al.*, 2006).

Os estudos mais recentes demonstram que há alguma ambiguidade, visto que descrevem resultados opostos em relação à DA e ao colesterol ou ausência de relação estatisticamente significativa entre os níveis de colesterol plasmático e o risco de desenvolver DA. Estas diferenças são justificáveis uma vez que apesar do consumo de gordura ser ao nível de dieta alimentar, um importante fator para o desenvolvimento desta doença, existem outros fatores ambientais que modificam a influência do colesterol, tal como o exercício físico e estilos de vida ou a zona sociogeográfica. Embora haja estudos epidemiológicos que nem sempre são conclusivos, a investigação genética e bioquímica colocam o colesterol como hipótese causal para o desenvolvimento de DA (Liang *et al.*, 2015).

i. Regulação do colesterol

Em pacientes com DA, o metabolismo da glucose cerebral é perturbado, o que resulta em níveis reduzidos de ATP e acetil-CoA. Isso poderia levar a uma diminuição na atividade da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, enzima que catalisa a produção de mevalonato na biossíntese do colesterol, e, conseqüentemente, diminuir a síntese de colesterol. No entanto, os níveis de mRNA da HMG-CoA redutase não estão alterados na DA (Yasojima *et al.*, 2001). Por outro lado, o esgotamento de energia também pode aumentar o catabolismo do colesterol da membrana (Wu *et al.*, 1996).

A menor atividade da lecitina-colesterol aciltransferase em pacientes com DA comparativamente com pessoas não dementes é uma explicação plausível para os níveis mais elevados de colesterol no cérebro de indivíduos com DA. Esta enzima é responsável pelo transporte reverso de colesterol em humanos, eliminando o colesterol das células periféricas (remoção de colesterol excedente mediada por HDL) (Puglielli *et al.*, 2001).

3.3. Tratamento da doença de Alzheimer

Embora a ciência tenha evoluído, nos dias de hoje ainda não existe cura para a DA e a maioria dos fármacos utilizados na terapêutica apenas reduzem o tempo de evolução dos

sintomas da doença, estando a terapêutica somente relacionada com o cuidado paliativo do doente (Mendiola-Precoma *et al.*, 2016).

Vários estudos experimentais foram elaborados em animais, baseados na imunidade ativa e passiva contra o β A. Contudo, quando transpostos para estudos em humanos, os resultados foram pouco significativos e só revelaram eficácia em casos iniciais de DA (Karch e Goate, 2015). Recentemente, a terapêutica genética tem-se revelado interessante e inovadora no tratamento da DA, uma vez que se tem focado em genes que atuam em diferentes metabolismos, como é o caso do metabolismo da APP e do metabolismo dos lípidos, e ainda a nível imunológico e de neuroproteção (Sallustio e Studer, 2016). No entanto, muito há ainda a estudar até que a terapêutica genética se torne eficaz e segura.

Evidências como as referidas no subcapítulo anterior mostram que os inibidores da síntese do colesterol, como as estatinas, poderão ter um papel terapêutico na DA.

IV. As estatinas

Na década de 70, Akira Endo, microbiologista japonês conceituado, em conjunto com Kuroda, descobriram metabolitos inibidores da biossíntese do colesterol, obtidos a partir de culturas de fungos *Penicillium citrinum* (Stossel, 2008). O inibidor em questão trata-se de uma substância protetora de determinados microrganismos contra agressores que exijam como fatores de crescimento a presença de esteróis e/ou isoprenoides. O mecanismo de ação desta substância causa disfunção metabólica ao nível da biossíntese dos esteroides e isoprenoides, e por consequência morte dos microrganismos agressores (Endo, 2010).

Segundo Manu e Rogozea (2016), a descoberta das estatinas iniciou-se, portanto, com a demonstração da eficácia dos metabolitos dos fungos na diminuição da síntese de colesterol *in vitro*, por inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril -Coenzima A (HMO-CoA) redutase, em células hepáticas de ratos em cultura em caldos ativos com metabolitos de fungos.

Em meados de 1971, Endo descobriu o princípio ativo que inibia a HMG-CoA redutase, denominado de citrinina (fig. 2), que para além de inibir a enzima, também reduz os níveis séricos de colesterol em ratos. Contudo, a citrinina apresenta elevada toxicidade renal (Endo, 2010).

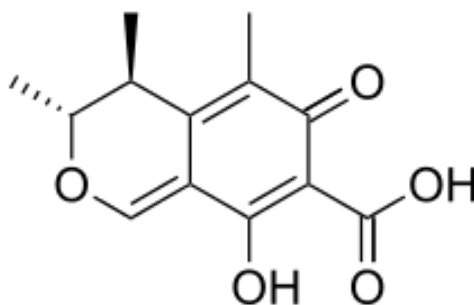


Figura 2: Representação molecular da citrinina (adaptado de Filho *et al.* (2017) (2017)).

Anos depois, e devido à falta de viabilidade da molécula para utilização terapêutica causada pela sua toxicidade, Endo descobriu um novo metabolito ativo, o qual se denominou de ML-236B, mais vulgarmente conhecido como compactina ou mevastina, o qual se caracteriza como sendo um inibidor competitivo da HMG-CoA redutase devido às suas semelhanças estruturais com a HMG-CoA (fig. 3) (Lyons e Harbinson, 2009; Endo, 2010).

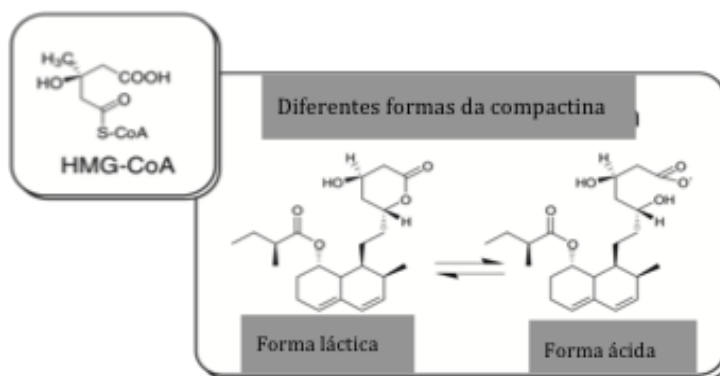


Figura 3: Semelhanças estruturais entre a compactina e a HMG-CoA (adaptado de Endo, 2010).

O primeiro estudo experimental no qual se demonstrou que o metabolito ML-236B apresentava maior eficácia na inibição da síntese do colesterol que a citrinina foi publicado em 1976 (Yamamoto *et al.*, 1979; Endo *et al.*, 1976).

Anos depois, os laboratórios Merk Sharp & Dohme Research Laboratories deram continuidade ao estudo, utilizando como base uma estirpe de *Aspergillus terreus* e obtendo como composto final a lovastatina. Estudos comparativos sobre a capacidade inibitória de ambos os metabolitos demonstrou que a lovastatina tem maior capacidade inibitória sobre a HMG-CoA redutase, relativamente ao ML-236B (Scott e Bilheirmer, 1984). Outro motivo que levou à substituição do ML-236B pela lovastatina no uso terapêutico foram os efeitos secundários do primeiro ocorridos nos estudos com animais, que revelaram alterações morfológicas intestinais e hepatotoxicidade celular (Infarmed, 2016; McGuinness *et al.*, 2016).

Mais tarde, muitas outras estatinas foram descobertas ou artificialmente sintetizadas. As estatinas naturais derivadas da fermentação fúngica são a sinvastatina, lovastatina, mevastatina e pravastatina. As estatinas que só existem por síntese artificial são a rosuvastatina, fluvastatina, atorvastatina e pitavastatina (Istvan, 2002; Istvan, 2003).

As estatinas estão bem caracterizadas e são os fármacos mais prescritos na atualidade para o tratamento de alterações lipídicas, dada a sua eficácia, tolerância e segurança, nomeadamente em tratamentos que ocorrem a longo prazo (Tadiboyina *et al.*, 2005). Esses medicamentos estão indicados a nível terapêutico para indivíduos que apresentem indicadores ou que estejam em potencial risco de morte vascular, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral. Esta classe de fármacos tem também sido usada com sucesso para tratar e prevenir doenças cardiovasculares relacionadas com a DA. Além disso, como o colesterol parece promover a via amiloidogénica no processamento da APP, pensa-se que estes inibidores competitivos da HMG-CoA redutase possam ter efeitos benéficos sobre a DA (Sparks *et al.*, 2005; Steele *et al.*, 2007).

No que diz respeito aos principais efeitos adversos, os mais relatados são os moderados, tais como: distúrbios a nível gastrointestinal, aumento das transaminases hepáticas no plasma, erupções cutâneas e insónias. Em contrapartida, como efeitos adversos severos são mencionadas as miopatias inflamatórias.

4.1. Mecanismo de ação

As estatinas são um grupo farmacológico que tem como objetivos a redução da síntese de colesterol a nível hepático, consequentemente a diminuição da concentração plasmática de LDL. O seu mecanismo de ação tem como base a inibição competitiva, parcial e reversível da enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a mevalonato, molécula precursora do colesterol. Com o decréscimo na produção de mevalonato, os níveis de colesterol intracelular diminuem, provocando nos hepatócitos um aumento da expressão de receptores de LDL, melhorando os níveis plasmáticos de LDL no plasma. Por outro lado, a concentração plasmática de triglicérides diminui, há redução a síntese de VLDL e ainda produzem um ligeiro aumento de HDL, por um mecanismo ainda não muito definido (Estévez, 2017).

A inibição da síntese de colesterol não é o único fenômeno que ocorre aquando da utilização de estatinas. Estas, para além da diminuição do colesterol, reduzem em simultâneo a expressão de isoprenoides como o geranylgeranyl pirofosfato e o farnesil pirofosfato. Estes isoprenoides são moléculas hidrofóbicas que têm a capacidade de estabelecer ligações covalentes com proteínas reguladoras, o que as torna mais lipofílicas, permitindo assim que sejam capazes de interagir com as membranas biológicas, sendo possível a prenilação de proteínas.

Este fenómeno de prenilação afecta algumas GTPases, sendo fundamental em diversas vias celulares, e autores como Cordle *et al.* (2005) defendem que poderá ser inibido aquando da utilização de estatinas. Por consequência, quando ocorre um abaixamento brusco de isoprenoides, mediado pelo uso de estatinas, ocorre destruição neuronal devido às consequências metabólicas subjacentes (Endres, 2005).

Segundo Ostrowski *et al.* (2007), diferentes concentrações de estatinas condicionam diferentes mecanismos dependentes das GTPases, dependendo do grau de inibição da produção de isoprenoides. Um exemplo disso é que estatinas com concentrações nanomolares inibem apenas algumas GTPases, sendo que efeitos como este, independentes do colesterol, são chamados de efeitos pleiotrópicos.

Foram feitos estudos epidemiológicos *in vitro* e em animais que demonstraram que através da utilização de estatinas é possível reduzir o risco de demência e de DA em cerca de 60%. A explicação para este efeito tem a ver com a ocorrência em simultâneo da redução dos níveis de colesterol e da inibição da prenilação de proteínas (efeito pleiotrópico). Isto leva a uma diminuição de cerca de 50% da produção de β A, a uma redução da sua toxicidade através da clivagem de APP por ação das γ e β -secretases e, consequentemente, a uma diminuição da desposição de placas neuronais (Jick *et al.*, 2000; Refolo *et al.*, 2001; Zigman *et al.*, 2007).

As estatinas também previnem os eventos tóxicos promovidos pelo β A, tais como o dano sináptico e morte neuronal (Bate e Williams, 2007; Salins *et al.*, 2007), diminuindo a atividade da caspase-3 pró-apoptótica (Famer e Crisby, 2004; Fonseca *et al.*, 2009). Além disso, estudos *in vitro* revelaram que diferentes estatinas podem afetar a formação de oligómeros β A que correspondem às formas mais tóxicas do peptídeo (Resende *et al.*, 2008). Esta poderia ser outra maneira pela qual as estatinas diminuem a toxicidade do β A *in vivo*.

Todas as estatinas possuem uma região estruturalmente semelhante à HMG-CoA que se liga à HMG-CoA redutase na região catalítica, bloqueando o acesso da HMG-CoA ao local ativo da enzima (Istvan, 2002; Istvan, 2003).

As estatinas (fig.4) podem ser classificadas em dois grupos de acordo com sua hidrofobicidade, podendo ser lipofílicas ou hidrofílicas. As estatinas lipofílicas (ex.: sinvastatina, lovastatina e cerivastatina) são constituídas por uma porção lactonada, o que permite que estas sejam permeáveis à BHE e às membranas biológicas. No caso das estatinas hidrofílicas (ex.: pravastatina, rosuvastatina, fluvastatina e atorvastatina), a sua conformação é diferente, uma vez que possuem uma componente ácida que restringe a sua movimentação à circulação sanguínea, com a exceção de barreiras lipofílicas como a BHE e outras membranas biológicas (Chong *et al.*, 2001).

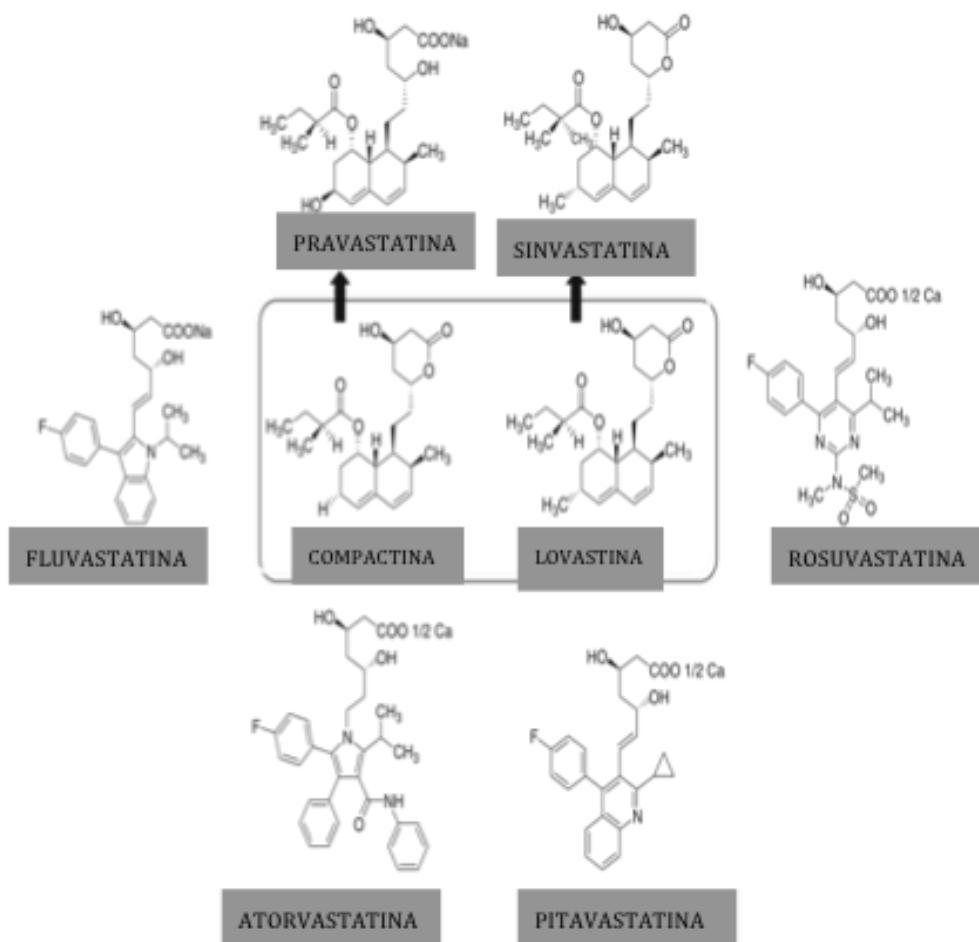


Figura 4: Principais estatinas comercializadas análogos da compactina e da lovastatina (adaptado de Endo (2010)).

Ao nível farmacocinético as estatinas são fármacos de administração oral com bons níveis de absorção, contudo são metabolizados a nível hepático, o que implica um efeito de primeira passagem. No caso especial da sinvastatina é necessário que ocorra a sua bioativação ao nível do fígado, uma vez que se trata de um pró-fármaco, o qual requer pré-ativação para posterior atuação no alvo terapêutico.

4.2. As estatinas na doença de Alzheimer

Estudos recentes demonstram que as estatinas podem eficientemente diminuir a formação de β A da APP e ser neuroprotetoras contra a toxicidade do peptídeo. O elevado número de efeitos pleiotrópicos das estatinas e os diversos mecanismos moleculares que condicionam tornam as estatinas responsáveis pelo potencial efeito benéfico desta classe (Geifman *et al.*, 2017).

Com base em evidências que apoiam a hipercolesterolemia como fator de risco para a DA, os inibidores da síntese do colesterol, como as estatinas, podem ser uma ferramenta valiosa para a intervenção terapêutica. Além disso, inibindo a síntese de colesterol, as estatinas reduzem os níveis de isoprenoides, afetando várias vias (Chatterjee *et al.*, 2015).

Na literatura existe desacordo, contudo há cada vez mais evidências de que níveis aumentados de colesterol elevam o risco de desenvolver DA quer ao nível do metabolismo (Fonseca *et al.*, 2010). Esta relação de causalidade deriva do processamento de APP e subsequente produção de β A serem dependentes do teor de colesterol da membrana e dos níveis de intermediários isoprenoides na via de biossíntese do colesterol. Logo, alterações no colesterol podem ter consequências distintas na formação deste péptido (Liang *et al.*, 2015).

As incertezas supramencionadas devem-se a fatores como o tipo de dose administrada de inibidores da síntese do colesterol (estatinas), e aos diferentes resultados obtidos no seu papel terapêutico na DA (Fortaleza, 2005).

A modulação do colesterol cerebral pode alterar a proteólise intramembranar nas *rafts*/jangadas lipídicas, especialmente a atividade ou o *turnover* da enzima secretase envolvidos no desenvolvimento do β A. De facto, foi relatado que as estatinas potenciam o processamento benéfico da α -secretase da proteína amiloide precursora e diminuem o β A no líquido cefalorraquidiano. Além disso, as estatinas têm sido implicadas em várias vias anti-inflamatórias e anti-apoptóticas (Janson, 2016).

A via amiloidogénica do processamento do APP ocorre predominantemente em *rafts*/jangadas lipídicas da rede *trans* do complexo de Golgi e membranas endossómicas. Em contrapartida a via não amiloidogénica desenvolve-se fora das *rafts*/jangadas lipídicas na membrana plasmática. O transporte vesicular ao longo da via secretória é mediado

por pequenas GTPases que precisam de prenilação ativa. Portanto, baixos níveis de isoprenoides diminuem o transporte de APP para a membrana plasmática, reduzindo o processamento de APP pela α -secretase.

Os níveis de colesterol na membrana e a redução dos níveis de isoprenoides não alteram a produção do β A. No entanto, essas doses são neuroprotetoras e evitam a morte celular neuronal induzida por β A.

Em doses baixas, as estatinas mostraram diminuir significativamente o stress oxidativo, desregulação citosólica do íon cálcio, hiperfosforilação da proteína tau, inflamação e morte celular apoptótica desencadeada pelo β A. Além disso, vários efeitos pleiotrópicos das estatinas, incluindo o aumento da angiogénese e da vasculogénese, podem ser responsáveis pelo efeito protetor dessa classe de medicamentos (Wood *et al.*, 2014).

Doses moderadas de estatinas diminuem os níveis isoprenoides e, conseqüentemente, originam a deposição de APP no retículo endoplasmático e complexo de Golgi. Por outro lado, essas doses diminuem ligeiramente a concentração de colesterol da membrana, aumentando a fluidez das *rafts*/jangadas, o que permite que a APP e a β -secretase entrem em contato com maior frequência (sem redução significativa da atividade das secretases β e γ) e, subseqüentemente, aumenta a produção do β A. Doses elevadas de estatinas reduzem fortemente os níveis de isoprenoides, conduzindo à acumulação de APP no retículo endoplasmático e complexo de Golgi e inibindo assim a atividade das secretases. Estas doses de estatinas também diminuem os níveis de colesterol na membrana, reduzindo a área de superfície das *rafts*/jangadas e promovendo a localização das secretases β e γ inativas no exterior das *rafts*/jangadas, diminuindo assim a produção de β A. Além disso, a endocitose é diminuída e, conseqüentemente, a clivagem da α -secretase sobre a APP na membrana plasmática aumenta. No entanto, a forte redução de isoprenoides e dos níveis de colesterol é tóxica para as células (Höglund e Blennow, 2007; Miida *et al.*, 2007)

Segundo Fonseca *et al.* (2010) a concentração de estatinas no cérebro de pessoas medicadas com estatinas pode ser muito baixa, na ordem de nanomolares. Estudos celulares normalmente usam concentração de estatinas que rondam as centenas de nanomolar e micromolar. Assim, os resultados contraditórios em estudos epidemiológicos com estudos de culturas celulares e animais poderiam ser explicados

pela administração de diferentes doses de estatinas que podem ter efeitos diferentes. (Fonseca *et al.*, 2010).

Desde então, muitos profissionais têm investigado os potenciais efeitos benéficos das estatinas na cognição a longo prazo e na diminuição da incidência de doenças cognitivas relacionadas.

Dados recentes sugerem que as estatinas podem ser protetoras do cérebro devido aos seus efeitos sobre as artérias, atuando de forma favorável nas doenças neurodegenerativas, como a DA e outras demências. Estudos recentes referem que o uso das estatinas a curto prazo não tem efeitos na memória e na cognição, tendo a longo prazo reduzido a demência sendo verificada uma lenta evolução dos sintomas (Morris *et al.*, 2018).

Como referido anteriormente, na DA verificam-se alterações neuropatológicas caracterizadas pela presença de placas neuríticas compostas por β A insolúvel e emaranhados neurofibrilares que levam à neurodegeneração e ao desenvolvimento progressivo da demência (Silva *et al.*, 2010). O cérebro é rico em colesterol e tudo indica que existe uma relação patofisiológica entre os níveis de colesterol sérico e o β A (Campo e Carvalho, 2007) ou seja, o colesterol aumenta a produção do β A e da Apo E, e por sua vez as estatinas têm o efeito inverso porque diminuem a sua produção, e consequentemente o desenvolvimento da DA (Silva *et al.*, 2010).

Estudos recentes demonstram que as estatinas podem eficientemente diminuir a formação de β A e de APP e ser neuroprotetoras contra a toxicidade do péptido (Li *et al.*, 2018).

As estatinas podem exercer efeitos nas alterações da distribuição de colesterol celular no cérebro, os quais podem ser mediados via óxido nítrico (NO) ou Apo E. A maioria das pesquisas revelam que os doentes com Alzheimer tratados com estatinas têm uma prevalência 60% mais baixa que os doentes não tratados com estatinas de retardarem a evolução da doença. No entanto, os resultados ainda carecem de investigações mais profundas e pormenorizadas, a fim de compreender melhor o efeito neuroprotetor das estatinas e alargar a sua aplicação para tratamento de outras doenças cerebrais, como a esclerose múltipla e a depressão (Campo e Carvalho, 2007; Quesada e Fallas, 2018).

A lipossibilidade das estatinas é uma característica importante, na medida em que estatinas lipofílicas (ex., sinvastatina e atorvastatina) são mais eficazes no que se refere à permeabilidade da BHE (Yamamoto *et al.*, 2016). A escolha da estatina é fundamental, uma vez que no caso da escolha ser a sinvastatina está garantida uma maior extensão da ação e penetração da BHE do que relativamente a outras estatinas. Alguns autores propõem que a falta de efeito do tratamento com estatinas sobre a demência em ensaios clínicos anteriores tem como base a falta de eficácia das formulações de estatina, que não atravessaram a BHE, bem como o tratamento implementado de forma tardia e a utilização de escalas clínicas insensíveis à especificidade da avaliação (Yamamoto *et al.*, 2016; Janson, 2016).

Em 2015 surgiu um estudo de revisão que se focou nas estatinas como redutores de progressão de demência e de DA, e ainda como preventivos de défices cognitivos. Nesta revisão estavam incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliavam o tratamento da DA em estágio de leve a moderado, com atorvastatina e sinvastatina, através da utilização de escalas de avaliação neuropsicológica, durante 72 semanas. Porém, os resultados foram pouco significativos, uma vez que não houve melhorias nos resultados obtidos nas escalas de avaliação (Chatterjee *et al.*, 2015).

Outro fator analisado foram os níveis de 24S-hidroxicolesterol, pois estes correlacionam-se com a redução da concentração de β A e, segundo Simons *et al.* (2002), com a administração de estatinas é possível diminuir a sua concentração no líquido cefaloraquidiano, no caso de DA leve, tornando as estatinas potenciais fontes de tratamento. Porém, quando a amostra foi sujeita a escalas de avaliação (MEEM, ADAS-COG), não se obtiveram resultados de melhorias.

O estudo realizado por Sinyavskaya *et al.* (2018), que investigava as diferenças moleculares entre as estatinas (derivadas de fungos *versus* sintéticas), demonstrou maior eficácia nas derivadas de fungos na diminuição de risco de DA. Estes investigadores constataram ainda que o facto das estatinas serem lipofílicas não lhes conferia maior poder protetor contra a DA, quando comparadas com as hidrofílicas.

Analisando a revisão sistémica de Cochrane, verifica-se que não existe efeito benéfico das estatinas sobre a DA (McGuinness *et al.*, 2016). Nesta foram avaliados os estudos HPS (MRC/BHF, 2002) e POSPER (Houx *et al.*, 2002) e em nenhum deles se verificaram melhorias nas escalas de medição cognitiva utilizadas, mostrando a

impossibilidade de retardar e/ou impedir a progressão da DA num estágio avançado da doença. Este facto poderá ser explicado pelo facto de a idade média dos participantes ser muito avançada. (Appleton *et al.*, 2017).

As evidências sugerem que a redução do colesterol na meia-idade, mas não na idade avançada, está associada a um menor risco de demência (Anstey *et al.*, 2017) e, portanto, estes participantes podem ter recebido a tratamento de estatina muito tarde na vida para obter um benefício. O estudo HPS mediu a incidência de demência como resultado, mas não ficou claro, a partir dos resultados do estudo, quais os critérios usados para diagnosticar demência (Evans e Golomb, 2009).

4.3. Efeitos das estatinas na cognição e memória

Paradoxalmente à ideia de que as estatinas têm um papel preventivo no desenvolvimento da DA, têm surgido na comunidade científica dúvidas relativamente aos efeitos adversos destes fármacos e à falta de evidência comprovada e efetividade em estudos de fase III no combate desta patologia (Liang *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2018) .

A prescrição de estatinas para a diminuição dos níveis de colesterol tem vindo a aumentar em adultos com mais de 40 anos devido ao consumo de dietas pouco equilibradas (consumo excessivo de gorduras e comida processada) e maus hábitos de saúde (adição tabágica ou ausência de exercício físico). Visto que a hipercolesterolemia depois de se estabelecer (quando não é possível estabilizar apenas com uma dieta equilibrada e melhores hábitos de saúde) se transforma numa patologia crónica, esta tem como consequência a toma de medicação de forma permanente e prolongada. Este facto tornou-se alvo de atenção por parte da comunidade científica, uma vez que são preocupantes os efeitos que estes medicamentos exercem sobre o organismo humano a longo prazo. Embora sejam considerados, em geral, medicamentos seguros, nos últimos anos têm sido indicados em estudos controlados e randomizados como potenciais causadores de défice cognitivo reversível (Sinyavskaya *et al.*, 2018).

O défice cognitivo reversível associado ao consumo de estatinas já há algum tempo que se expressou em testes de segurança e tolerabilidade. Um exemplo claro é o caso da atorvastatina, que mostrou em estudos de fase I sinais de inquietação, euforia e confusão

mental nos pacientes tratados. Contudo, em ensaios de fase II e III os resultados não evidenciavam déficit cognitivo, não tendo sido este categorizado como efeito colateral (MRC/BHF, 2002; Shepherd *et al.*, 2002).

Estudos de farmacovigilância pós-comercialização demonstram a ocorrência de inúmeras notificações de sintomas de déficit cognitivo transitório e reversível. Constatou-se que o sintoma mais relatado era a perda de memória a curto prazo após o início da terapêutica, estando associado a aumento da dose. Este fenômeno cessa com o abandono da terapêutica e ocorre um retorno dos sintomas com o reinício da terapêutica anticolesterolêmica (Wagstaff *et al.*, 2003).

Foram também descobertas alterações cognitivas e humorais num estudo duplo-cego no qual os pacientes foram sujeitos a testes neuropsicológicos que focalizam variáveis como a atenção, memória e destreza mental após a toma de lovastatina (Muldoon *et al.*, 2000).

Existe ainda um estudo realizado por Evans e Golomb (2009) que utiliza o *Algoritmo de Naranjo* para verificar qual a relação probabilística entre o déficit cognitivo (evento adverso) e a utilização de estatinas (medicamento), no qual se determinou que três quartos da população obteve como pontuação score provável e score definitivo. Isto demonstra que o evento adverso se associa à toma do medicamento, ou seja, que o déficit cognitivo deriva da terapêutica com estatinas. A descontinuidade da terapêutica nos participantes permitiu que doentes com o diagnóstico de DA revertissem esse diagnóstico e tivessem, por consequência, melhor qualidade de vida (Evans e Golomb, 2009).

Perante estudos como estes, a FDA, em 2012, procedeu à alteração do resumo de características do medicamento, apresentando este comprometimento cognitivo como efeito colateral das estatinas, após uma revisão exaustiva das notificações de efeitos adversos. Classifica ainda os sintomas como não graves e reversíveis quando retirada a terapêutica, admitindo que na relação risco/benefício, o benefício das estatinas a nível cardiovascular é superior à manifestação de défices cognitivos (FDA, 2012).

Investigadores como Sahebzamani *et al.* (2014) preocuparam-se com a identificação de fatores de risco que permitissem explicar o déficit cognitivo. Com base em dados obtidos através das notificações, caracterizaram como fatores influenciadores a administração de estatinas mais potentes e lipofílicas, com especial atenção para a

atorvastatina, sinvastina e lovastatina, e as diferenças raciais, de etnia e genótipo (Cham *et al.*, 2016).

Visto que nem toda a comunidade científica estava convencida acerca das evidências que demonstravam a associação do défice cognitivo à terapêutica de estatinas (Ott *et al.*, 2015), surgiram novos estudos, pois consideravam que as notificações desta reação adversa eram semelhantes em diferentes medicamentos, não exclusivamente nas estatinas (Richardson *et al.*, 2013).

Surge ainda a dúvida de como o uso persistente de estatinas tem impacto sobre a cognição. Foi realizado por um estudo de coorte retrospectivo no qual se comparavam indivíduos que tomam estatinas de forma persistente e intermitente e que pretendia avaliar possíveis distúrbios a nível psicológico e cognitivo com base em códigos de doenças psicológicas da Classificação Internacional de Doenças (CID-9). Perante os resultados, os autores hipotetizaram a ideia de que os indivíduos que usavam estatinas de forma intermitente tinham maior predisposição para manifestar disfunção cognitiva em comparação com o outro grupo, no qual se revelou a característica protetora destes fármacos.

Em 2013, o American College of Cardiology, perante a controvérsia em torno do risco/benefício da utilização de estatinas, avaliou a segurança e eficácia das mesmas e constatou que não existem factos que apoiem efeitos adversos que sobrelevem a afeção a nível cognitivo ou o risco de demência associado (Stone *et al.*, 2014).

V. Discussão

A comunidade científica tem vindo a discutir varias hipóteses que expliquem os mecanismos neurobiológicos da DA, assim como formas de diminuir a prevalência ou retardar o surgimento dos sintomas associados à mesma.

Autores como Wolozin *et al.* (2006) e Höglund e Blennow (2007) defendem que há diminuição da prevalência e menor risco de DA em indivíduos aos quais foram administradas estatinas. Esta investigação tinha como hipótese-base o colesterol ser agente responsável da DA, sendo que a análise *in vitro* e *in vivo*, indicou que o uso de estatinas em casos de colesterol elevado reduzem aos níveis de β A insolúvel e consequentemente reduzem o risco de DA. Segundo Lennernas e Fager (1997), a utilização de fármacos redutores de colesterol, nomeadamente estatinas e mais concretamente a sinvastatina, lovastatina e atorvastatina comprovam a hipótese anterior. O seu carácter lipofílico, permite a que sejam permeáveis BHE e por consequência atuar sobre a DA.

Num trabalho de investigação, Jick *et al.* (2000) dividiram uma amostra de indivíduos com idades superior a 50 anos, em dois grupos. O primeiro grupo era composto por indivíduos sem diagnóstico de hipercolesterolemia e que nunca tinham sido sujeitos a terapia anti-colesterolémica. No segundo encontravam-se doentes com hipercolesterolemia diagnosticada e com ausência de tratamento farmacológico. Já o terceiro grupo continha doentes com hipercolesterolemia diagnosticada e com estatinas como tratamento farmacológico. Verificaram no último grupo, no qual havia recomendação para a utilização de estatinas para reduzir os níveis de colesterol sérico, apresentavam uma incidência de DA de 66,5% inferior relativamente aos outros dois grupos.

Embora existam muitos estudos sobre a utilização de estatinas como tratamento preventivo, nem todos são concordantes nos seus resultados e um dos fatores responsáveis está relacionado com o tipo de estatina que se implementa no trabalho de investigação.

Investigadores como Sparks *et al.* (2005) debruçaram-se sobre o estudo do efeito da atorvastatina quando comparado com um placebo em doentes com DA em estadio leve

a moderado. No grupo submetido à atorvastatina foram administradas 80 mg por dia desta estatina durante 1 ano. Comprovaram que houve uma redução da evolução dos sintomas através dos resultados comparativos obtidos nos scores do *Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive* antes e depois do tratamento. Porém os resultados não foram significativos quando observados outros fatores cognitivos e a funcionalidade global dos participantes.

Um estudo comparativo realizado por Hoglund *et al.* (2005) com dois grupos, constituídos por indivíduos com DA medicados com sinvastatina e indivíduos com DA sem este fármaco. Verificaram que no líquor não houve alterações significativas no padrão peptídico para A β .

Devido às controvérsias, Höglund e Blennow (2007) elaboraram um trabalho de revisão que tinha como base dez artigos com estudos clínicos. Neste averiguaram qual o efeito das estatinas, tipo de aporte de β A e metabolismo de colesterol em doentes com DA. Concluíram que, dependendo do estágio da doença, os indivíduos respondiam de maneira diferente ao tratamento com estatinas e ainda que apenas se consegue um abaixamento dos níveis de β A quando existe uma redução drástica do mesmo nas membranas celulares.

Miida *et al.* (2007) demonstraram que a utilização de estatinas permite reduzir o colesterol e em simultâneo inibir a ação de secretases que atuam sobre a APP, que por consequência impossibilita a proliferação de β A insolúvel, desfavorecendo a formação de placas neuríticas.

Nos estudos de investigação realizados por Janson (2016) atribuem um carácter protetor às estatinas devido a estas permitirem a modelação do colesterol cerebral na medida em que alteram a proteólise lipídica intramembranar, potenciam a ação de α -secretases sobre a APP e diminuem a concentração de β A, prevenindo a formação de placas neuríticas.

Na comunidade científica surge outra hipótese que se debruça sobre o efeito pleiotrópico das estatinas provocado pela redução de isoprenoides circulantes. Autores como (Höglund e Blennow, 2007) e Sallustio e Studer (2016) atribuem o efeito protetor das estatinas ao seu efeito pleiotrópico e não à sua principal função anticolesterolémica.

Os efeitos pleiotrópicos das estatinas subdividem-se em três funções: o aumento dos níveis de NO endotelial por ação da sua enzima (eNOS), a diminuição dos mediadores de inflamação e da resposta imunológica, e por último a redução da peroxidação lipídica (Barone *et al.*, 2014).

Sallustio e Studer (2016) elaboraram um estudo que demonstra que o efeito antiaterosclerótico das estatinas proporciona proteção neuronal ao nível do endotélio vascular através da manipulação da eNOS e consequente produção de NO. Mostraram ainda que estes fármacos possuem poder anti-inflamatório e antioxidante, bem como ação ao nível da angiogénese e imunomodulação.

Para um normal funcionamento das atividades cerebrais, como aprendizagem e memória, é necessário que o colesterol se encontre em equilíbrio (Orth e Bellosta, 2012). Este está envolvido nas funções das mitocôndrias, dos neuroreceptores cerebrais, conexões e sinapses e hormonas cerebrais (Evans e Golomb, 2009).

A administração de estatinas visa o decréscimo de colesterol periférico, contudo pode ter impacto sobre o colesterol cerebral, explicando a possível manifestação de danos a nível cognitivo (Orth e Bellosta, 2012) pela exposição a altas concentrações e maior lipofilia (Banks, 2009). Como exemplo prático temos o estudo realizado por Posvar *et al.* (1996), que demonstra que a atorvantatina em elevadas concentrações causa défice cognitivo.

A variabilidade genética tem também que ser tida em conta, pois altera a resposta de metabolização do organismo à exposição das estatinas. Os genes responsáveis pela codificação de proteínas como o citocromo P₄₅₀, enzimas mitocondriais, e transportadores de influxo e efluxo poderão estar envolvidos (Canestaro *et al.*, 2014), condicionando a resposta e por consequência, a vulnerabilidade a défices cognitivos.

A permeabilidade à BHE é condicionada pelo seu grau de lipossolubilidade da estatina (Saheki *et al.*, 1994), contudo quando os níveis de colesterol são condicionados e mantidos a níveis inferiores aos idealizados, podem aumentar a disfunção neuronal e consequente défice cognitivo (Orth e Bellosta, 2012).

Associado à permeabilidade das encontra-se informação sobre difusão das estatinas e afenidade para tecidos. Moléculas lipofílicas (sinvastatina e atorvastatina) tendem a difundir-se de forma passiva e sem afinidade seletiva para os diferentes tecidos. Em

contrapartida, moléculas mais hidrofílicas primam por transporte ativo e seletividade células hepáticas (White, 2002), o que lhes confere menor risco de efeitos adversos, nomeadamente a nível cognitivo.

Como fatores protetores a comunidade científica identifica a prevenção de demência e de deterioração cognitiva através da utilização das estatinas para a prevenção de ocorrência de derrames por deposição de placas de colesterol, episódios de micro enfartes focais ou multifocais ou até mesmo AVC agudos (Law *et al.*, 2003).

Quando analisada a diminuição do risco de DA constata-se que esta é variável, pois apresenta condicionantes como fatores genéticos, idade de início da doença e ausência ou presença de quadro hipercolesterolemia (Leduc *et al.*, 2015). Resultados significativos tem como hipótese a restituição do equilíbrio do colesterol, em casos de hipercolesterolemia e por consequência restabelecimento da cognição e diminuição da evolução da doença. Isto é explicado pelo condicionamento de formação do β A quando é utilizado por exemplo a atorvantatina (molécula lipofílica e permeável à BHE) (Refolo *et al.*, 2001), permitindo a diminuição da neuroinflamação (Zhang *et al.*, 2013).

No caso do impacto positivo das estatinas sobre isoprenoide e prenilações de proteínas cerebrais, estima-se que impeçam a proliferação de melanovato. Esta molécula é precursora de dois isoprenoides (farsenilpirofosfato e geranilgeranil-pirofosfato) que tipicamente se encontram anormalmente elevados no casos de DA (Hooff *et al.*, 2010; Wood *et al.*, 2014).

O diagnóstico incorrecto de DA é outro fator a ter em conta, visto que devido há similaridade entre sintomas a demência vascular e senilidade normal podem ser passíveis de erro de diagnóstico permitindo a inclusão do mesmo nas DA.

Por último é possível fazer um paralelismo entre os efeitos pleiotrópicos das estatinas e o seu efeito protector na DA, excluindo a sua função anti-colesterolémica. Assim sendo a possibilidade de prevenir isquemias, alteração de células endotelias e melhoria do fluxo sanguíneo diminuição da inflamação.

Os efeitos protetores da estatina também podem ser totalmente independentes de seus efeitos redutores de colesterol. Isso é apoiado por evidências da capacidade das estatinas de reduzir a isquemia no cérebro, afetando a função das células endoteliais e o fluxo sanguíneo. Ocorre a diminuição da oxidação do LDL e melhorias na estabilidade das

placas ateroscleróticas, inibição da proliferação do músculo liso vascular e da agregação plaquetária, Promove ainda, a redução da inflamação, inibe GTPases e aumento da expressão de genes protetores (Van Aelst e D'Souza-Schorey, 1997).

VI. Conclusão

O envelhecimento populacional mundial, associado às melhorias e alargamento das condições dos sistemas internacionais de saúde, permite um aumento da esperança média de vida e por consequência, um aumento da sua qualidade. Contudo esta compensação trás consigo uma desvantagem, que diz respeito a uma maior predisposição para o desenvolvimento de neuropatologias que outrora não eram experienciadas e que se associam à senescência natural e fisiológica humana.

Os estudos internacionais demonstram que envolvida na senilidade, a incidência e prevalência de casos de DA são cada vez mais frequentes. É uma neuropatologia para a qual não há cura e que por consequência obriga à necessidade emergente do desenvolvimento de novas terapêuticas que tenham como possíveis alvos a cura, a proteção/prevenção e/ou que empeçam a evolução da mesma.

Na busca incessantes para alcançar atais feitos, a investigação direcionou a sua atenção para a possível relação entre os níveis de coresterol cerebral e melhorias de prognóstico de doentes com DA através da utilização de estatinas como terapêutica alternativa, às comumente utilizadas.

Infelizmente a comunidade científica tem abordado o tema com alguma controvérsia, uma vez que, existem distintos trabalhos que demonstram evidências capazes de sustentar pontos de vista diferentes.

Por um lado, existem estudos que visam o carácter benéfico da utilização de estatinas. Nestes para além de ser possível a inibição da síntese amilóide e diminuição da ocorrência de novos neurofibrilares, faz com que o indivíduo com DA usufruam dos efeitos pleotrópicos, tais como melhorias na função endotelial e diminuição de fenómenos neuroinflamação, o que confere às estatinas uma função protectora.

Por outro, apontam para o efeito pejorativo, na medida em que os estudos encaram o desenvolvimento de comprometimento cognitivos como efeito adverso das estatinas, associados à toma crónica deste tipo de medicação, contribuindo para défices mnésicos e cognitivos. Por consequência opõem-se à ideia de diminuição de risco na DA.

Conclui-se portanto, que ambos as ideias supramencionadas são evidências científicas credíveis. Sendo que nenhuma das hipóteses se sobrepõe ou se anula pois os mecanismos que estão envolvidos são distintos.

É fundamental, em futuras investigações, analisar as limitações dos ensaios clínicos já desenvolvidos, tais como: o número de participantes deverá ser elevado, evitando amostras pequenas que por só podem condicionar os resultados estatísticos; não misturar diferentes estádios da DA; rever critérios de inclusão (diagnósticos bem delimitados de demência de Alzheimer e ter em conta falsos diagnósticos em indivíduos com demência vascular; direccionar o estudo para o objectivo e não utilizar resultados complementares para tirar conclusões) e exclusão (polimedicação, múltiplas patologias e comorbilidades, distúrbios de foro psiquiátrico, disfunção hepática); análise detalhada e escolha criteriosa de instrumentos sensíveis à avaliação das capacidades cognitivas pré definidas, no início e no fim do estudos de forma a ser possível uma comparação de resultados; e por último definir concretamente o tipo de estatina e dentro da classificação qual ou quais são objeto de estudo.

Todos estes parâmetros são fundamentais, para permitirem que os estudos sejam mais claros e esclareçam os pontos de vista defendidos por cada vertente. Até lá e devido à falta de evolução científica é possível que ambas opiniões prevaleçam para a comunidade científica.

VII. Referências bibliográficas

- Anstey, K. J., Ashby-Mitchell, K. e Peters, R. (2017). Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 56, pp. 215-228.
- Appleton, J. P., *et al.* (2017). Hypercholesterolaemia and vascular dementia. *Clin Sci (Lond)*, 131, pp. 1561-1578.
- Banks, W. A. (2009). Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier. *BMC Neurol*, 9, pp. 1-5.
- Barbosa, B. R., *et al.* (2014). Avaliação da capacidade funcional dos idosos e fatores associados à incapacidade. *Ciência & Saúde coletiva*, 19, pp. 3317-3325.
- Barone, E., Di Domenico, F. e Butterfield, D. A. (2014). Statins more than cholesterol lowering agents in Alzheimer disease: their pleiotropic functions as potential therapeutic targets. *Biochem Pharmacol*, 88, pp. 605-616.
- Bate, C. e Williams, A. (2007). Squalenstatin protects neurons and reduces the activation of cytoplasmic phospholipase A2 by Abeta (1-42). *Neuropharmacology*, 53, pp. 222-231.
- Benarroch, E. E. (2008). Brain cholesterol metabolism and neurologic disease. *Neurology*, 71, pp. 1368-1373.
- Bitzur, R. (2016). Remembering statins: Do statins have adverse cognitive effects? *Diabetes Care*, 39 pp. 253-259.
- Björkhem, I., Cedazo, A. e Leoni, V. (2009). Oxysterols and neurodegenerative diseases. *Molecular Aspects of Medicine*, 30, pp. 171-179.
- Borson, S., *et al.* (2013). Improving dementia care: the role of screening and detection of cognitive impairment. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 9, pp. 151-159.
- Campo, V. L. e Carvalho, I. (2007). Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas *Química Nova*, 30, pp. 425-430.

- Canestaro, W. J., Austin, M. A. e Thummel, K. E. (2014). Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: a HuGENet systematic review. *Genet Med*, 16, pp. 810-819.
- Carmona, P., Molina, M. e Toledano, A. (2016). Blood-based biomarkers of Alzheimer's disease: diagnostic algorithms and new technologies. *Curr Alzheimer Res*, 13, pp. 450-464.
- Cham, S., Koslik, H. J. e Golomb, B. A. (2016). Mood, Personality, and Behavior Changes During Treatment with Statins: A Case Series. *Drug Saf Case Rep*, 3, pp. 1-13.
- Chatterjee, S., *et al.* (2015). Statins and cognitive function: an updated review. *Curr Cardiol Rep*, 17, pp. 1-8.
- Chong, H., Seeger, D. e Franklin, C. (2001). Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med*, 111, pp. 390-400.
- Cordle, A., *et al.* (2005). Mechanisms of statin-mediated inhibition of small G-protein function. *J Biol Chem*, 280, pp. 34202-34209.
- Crous, M., *et al.* (2017). Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther*, 9, pp. 1-9.
- Dahl, A., Berg, S. e Nilsson, S. E. (2007). Identification of dementia in epidemiological research: a study on the usefulness of various data sources. *Aging Clin Exp Res*, 19, pp. 381-389.
- Dante, S., Hauss, T. e Dencher, N. A. (2006). Cholesterol inhibits the insertion of the Alzheimer's peptide Aβ(25-35) in lipid bilayers. *Eur Biophys J*, 35, pp. 523-531.
- Dubois, B., *et al.* (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*, 13, pp. 614-629.
- Dubois, B., *et al.* (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 12, pp. 292-323.
- Endo, A. (2010). A historical perspective on the discovery of statins. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 86, pp. 484-493.

- Endo, A., Kuroda, M. e Tanzawa, K. (1976). Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypo-cholesterolemic activity. *Febs Lett*, 72, pp. 323–326.
- Endres, M. (2005). Statins and stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 25, pp. 1093-1110.
- Estévez, A. S. F. (2017). Current trends of the use of statins for dyslipidemias and other extra lipid effects. *Revista Cubana de Angiología*, 18, pp. 178 - 191.
- Evans, M. A. e Golomb, B. A. (2009). Statin-associated adverse cognitive effects: survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy*, 29, pp. 800-811.
- Famer, D. e Crisby, M. (2004). Rosuvastatin reduces caspase-3 activity and up-regulates α -secretase in human neuroblastoma SH-SY5Y cells exposed to A β . *Neurosci Lett*, 371, pp. 209-214.
- FDA. (2012). *Expands Advice on Statin Risks*. [Em linha]. FDA Consumer Health Information: FDA, U.S. Food and Drug Administration. Disponível em: < www.fda.gov/consumer > [Consultado em: 8/10/2019].
- Ferri, C. P., et al. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366, pp. 2112-2117.
- Filho, J., et al. (2017). A comprehensive review on biological properties of citrinin. *Food and Chemical Toxicology*, 110, pp. 130–141.
- Fonseca, A. C., et al. (2009). Neuroprotective effects of statins in an in vitro model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 17, pp. 503-517.
- Fonseca, A. G., et al. (2010). Cholesterol and statins in Alzheimer's disease: Current controversies. *Experimental Neurology*, 223, pp. 282-293.
- Fortaleza, O. V. (2005). Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Revista de Psiquiátrica Clínica*, pp. 138-146.
- Gale, S. A., Acar, D. e Daffner, K. R. (2018). Dementia. *Am J Med*, 131, pp. 1161-1169.
- Ganguli, M., et al. (2011). Classification of neurocognitive disorders in DSM-5: a work in progress. *Am J Geriatr Psychiatry*, 19, pp. 205-210.

- Gauthier, S., *et al.* (2018). Targeting Alzheimer's disease at the right time and the right place: Validation of a personalized approach to diagnosis and treatment. *J Alzheimers Dis*, 64, pp. 23-31.
- Geifman, N., *et al.* (2017). Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. *Alzheimers Research & Therapy*, 9, pp. 1-10.
- Goedert, M. e Spillantini, M. G. (2006). A century of Alzheimer's disease. *Science*, 314, pp. 777-781.
- Gorno-Tempini, M. L., *et al.* (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76, pp. 1006-1014.
- Hartmann, A. P. B. J., *et al.* (2004). Hyperphosphorylated tau protein in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and other dementias: preliminary findings. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 62, pp. 751-755.
- Hendrie, H. C., *et al.* (2006). International studies in dementia with particular emphasis on populations of African origin. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20, pp. S42-46.
- Hendrie, H. C., *et al.* (2001). Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *Jama*, 285, pp. 739-747.
- Höglund, K. e Blennow, K. (2007). Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on beta-amyloid peptide levels - Implications for Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, 21, pp. 449-462.
- Hoglund, K., *et al.* (2005). Statin treatment and a disease-specific pattern of beta-amyloid peptides in Alzheimer's disease. *Exp Brain Res*, 164, pp. 205-214.
- Hooff, G. P., *et al.* (2010). Isoprenoids, small GTPases and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*, 1801, pp. 896-905.
- Hort, J., *et al.* (2010). EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 17, pp. 1236-1248.
- Houx, P. J., *et al.* (2002). Testing cognitive function in elderly populations: the PROSPER study. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, pp. 385-389.

Infarmed. (2016). *Estatinas: dispensa, variações regionais e internacionais* [Em linha]. Disponível em: <
http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Rel_estatinas_102014.pdf/f89db5dd-a959-4cc6-a3f4-217027c4a0fd> [Consultado em: 28/10/2018].

Istvan, E. (2003). Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view. *Atheroscler Suppl*, 4, pp. 3-8.

Istvan, E. S. (2002). Structural mechanism for statin inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Am Heart J*, 144, pp. S27-32.

Jack, C. R., Jr., *et al.* (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 14, pp. 535-562.

Jack, C. R., Jr., *et al.* (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 9, pp. 119-128.

Janson, C. G. (2016). Diverse effects of statins in Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*, 8, pp. 330-344.

Jick, H., *et al.* (2000). Statins and the risk of dementia. *The Lancet*, 356, pp. 1627-1631.

Jost, B. C. e Grossberg, G. T. (1995). The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. *J Am Geriatr Soc*, 43, pp. 1248-1255.

Jost, B. C. e Grossberg, G. T. (1996). The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *J Am Geriatr Soc*, 44, pp. 1078-1081.

Karch, C. M. e Goate, A. M. (2015). Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*, 77, pp. 43-51.

Karran, E., Mercken, M. e De Strooper, B. (2011). The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*, 10, pp. 698-712.

Kasper, J. D., *et al.* (2015). The disproportionate impact of dementia on family and unpaid caregiving to older adults. *Health Aff*, 34, pp. 1642-1649.

Kirsch, C., *et al.* (2003). Brain Cholesterol, Statins and Alzheimer's Disease. *Pharmacopsychiatry*, 36, pp. 113-119.

- Lam, B., *et al.* (2013). Clinical, imaging, and pathological heterogeneity of the Alzheimer's disease syndrome. *Alzheimers Res Ther*, 5, pp. 1.
- Law, M. R., Wald, N. J. e Rudnicka, A. R. (2003). Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 326, pp. 1-14.
- Leduc, V., *et al.* (2015). HMGCR is a genetic modifier for risk, age of onset and MCI conversion to Alzheimer's disease in a three cohorts study. *Mol Psychiatry*, 20, pp. 867-873.
- Lennernas, H. e Fager, G. (1997). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. *Clin Pharmacokinet*, 32, pp. 403-425.
- Li, G., *et al.* (2017). Effect of simvastatin on CSF Alzheimer disease biomarkers in cognitively normal adults. *Neurology*, 89, pp. 1251-1255.
- Li, H. H., Lin, C. L. e Huang, C. N. (2018). Neuroprotective effects of statins against amyloid beta-induced neurotoxicity. *Neural Regeneration Research*, 13, pp. 198-206.
- Liang, T., Li, R. e Cheng, O. (2015). Statins for treating Alzheimer's disease: Truly ineffective? *Eur Neurol*, 73, pp. 360-366.
- Liang, X., He, Q. e Zhao, Q. (2018). Effect of Stains on LDL Reduction and Liver Safety: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Research International*, 2018, pp. 1-10.
- Lilly, S. M., *et al.* (2014). Comparison of the risk of psychological and cognitive disorders between persistent and nonpersistent statin users. *Am J Cardiol*, 114, pp. 1035-1039.
- Loera, R., *et al.* (2019). Alterations in cholesterol metabolism as a risk factor for developing Alzheimer's disease: Potential novel targets for treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 190, pp. 104-114.
- Lyons, K. S. e Harbinson, M. (2009). Statins: in the beginning. *J R Coll Physicians Edinb*, 39, pp. 362-364.

- Manu, P. e Rogozea, L. (2016). Discovery of Statins. *American Journal of Therapeutics*, 23, pp. 980- 981.
- Mausbach, B. T., *et al.* (2007). Effects of placement and bereavement on psychological well-being and cardiovascular risk in Alzheimer's caregivers: a longitudinal analysis. *J Psychosom Res*, 62, pp. 439-445.
- Mayeux, R. e Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2, pp. 10.1101/cshperspect.a006239 a006239.
- McGuinness, B., *et al.* (2016). Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, pp. CD003160.
- McKhann, G. M., *et al.* (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7, pp. 263-269.
- Mendiola-Precoma, J., *et al.* (2016). Therapies for prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Biomed Research International*, 2016, pp. 2589276-2589276.
- Miida, T., Takahashi, A. e Ikeuchi, T. (2007). Prevention of stroke and dementia by statin therapy: experimental and clinical evidence of their pleiotropic effects. *Pharmacology Therapeutics*, 113, pp. 378-393.
- Morris, G. P., Clark, I. A. e Vissel, B. (2018). Questions concerning the role of amyloid-beta in the definition, aetiology and diagnosis of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 136, pp. 663-689.
- MRC/BHF, H. P. S. C. G. (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 360, pp. 7-22.
- Muldoon, M. F., *et al.* (2000). Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med*, 108, pp. 538-546.
- OCDE (2017). *Dementia prevalence*. OECD Publishing, Health at a Glance.
- Orth, M. e Bellosta, S. (2012). Cholesterol: its regulation and role in central nervous system disorders. *Cholesterol*, 2012, pp. 292598.

- Ostrowski, S. M., *et al.* (2007). Statins reduce amyloid-beta production through inhibition of protein isoprenylation. *J Biol Chem*, 282, pp. 26832-26844.
- Ott, B. R., *et al.* (2015). Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*, 30, pp. 348-358.
- Pereira, G. N., *et al.* (2012). Indicadores demográficos e socioeconômicos associados à incapacidade funcional em idosos. *Cadernos de Saúde Pública*, 28, pp. 2035-2042.
- Pink, J., *et al.* (2018). Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 361, pp. 1-6.
- Poly, T. N., *et al.* (2019). Association between Use of Statin and Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology*, pp. 1-13.
- Posvar, E. L., *et al.* (1996). Tolerance and pharmacokinetics of single-dose atorvastatin, a potent inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.*, 36, pp. 728-731.
- Puglielli, L., *et al.* (2001). Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase modulates the generation of the amyloid beta-peptide. *Nat Cell Biol*, 3, pp. 905-912.
- Quesada, C. e Fallas, d. (2018). Más allá del riesgo cardiovascular: Rol de la simvastatina en enfermedades neurodegenerativas. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 2, pp. 1-11.
- Rang, H., Dale, M. e Flower, R. (2012). Aterosclerose e metabolitos das lipoproteínas. In: *Rang & Dale Farmacologia 7ª ed.*, Elsevier Editora, pp. 285-283.
- Reed, B., *et al.* (2014). Associations between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis. *JAMA Neurol*, 71, pp. 195-200.
- Refolo, L. M., *et al.* (2001). A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 8, pp. 890-899.
- Resende, R., *et al.* (2008). Neurotoxic effect of oligomeric and fibrillar species of amyloid-beta peptide 1-42: involvement of endoplasmic reticulum calcium release in oligomer-induced cell death. *Neuroscience*, 155, pp. 725-737.

- Richardson, K., *et al.* (2013). Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med*, 159, pp. 688-697.
- Ryan, N. S. e Rossor, M. N. (2010). Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomark Med*, 4, pp. 99-112.
- Sahebzamani, F., *et al.* (2014). Examination of the FDA Warning for Statins and Cognitive Dysfunction. *Aust J Pharm*, 2, pp. 1-9.
- Saheki, A., *et al.* (1994). In vivo and in vitro blood-brain barrier transport of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors. *Pharm Res*, 11, pp. 305-311.
- Salins, P., *et al.* (2007). Lovastatin protects human neurons against Abeta-induced toxicity and causes activation of beta-catenin-TCF/LEF signaling. *Neurosci Lett*, 412, pp. 211-216.
- Sallustio, F. e Studer, V. (2016). Targeting new pharmacological approaches for Alzheimer's disease: Potential for statins and phosphodiesterase inhibitors. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 15, pp. 647-659.
- Schulz, R., *et al.* (2010). Measuring the Experience and Perception of Suffering. *The Gerontologist*, 50, pp. 774-784.
- Scott, M. G. e Bilheimer, D. W. (1984). Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase: Effects on cholesterol balance. *medical Sciences*, 81, pp. 2538 - 3542.
- Shepherd, J., *et al.* (2002). Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 360, pp. 1623-1630.
- Silva, A., Girardi, J. e Raposo, N. (2010). Uso das estatinas na doença de Alzheimer: uma revisão. *HU Revista*, 36, pp. 239-244.
- Simons, M., *et al.* (2002). Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo- controlled, double-blind trial. *Ann Neurol*, 52, pp. 346-350.
- Sinyavskaya, L., *et al.* (2018). Comparative effect of statins on the risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*, 90, pp. 179-187.

- Sparks, D. L., *et al.* (2005). Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol*, 62, pp. 753-757.
- Sperling, R. A., *et al.* (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7, pp. 280-292.
- Steele, M., Stuchbury, G. e Münch, G. (2007). The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Experimental Gerontology*, 42, pp. 28-36.
- Stone, N. J., *et al.* (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129, pp. S1-45.
- Stossel, T. P. (2008). The discovery of statins. *Brigham & Women's Hospital_Harvard Medical School*, 134, pp. 903 - 905.
- Tadiboyina, V. T., *et al.* (2005). Treatment of dyslipidemia with lovastatin and ezetimibe in an adolescent with cholesterol ester storage disease. *Lipids Health Dis.*, 4, pp. 26-31.
- Van Aelst, L. e D'Souza-Schorey (1997). GTPases and signaling networks *Genes Dev.*, 11, pp. 2295–2322.
- Wagstaff, L. R., *et al.* (2003). Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy*, 23, pp. 871-880.
- White, C. M. (2002). A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *J Clin Pharmacol*, 42, pp. 963-970.
- Wolozin, B., *et al.* (2006). Re-assessing the relationship between cholesterol, statins and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*, 185, pp. 63-70.
- Wood, W. G., Mupsilonller, W. E. e Eckert, G. P. (2014). Statins and neuroprotection: basic pharmacology needed. *Mol Neurobiol*, 50, pp. 214-220.

Wu, Y., *et al.* (1996). Changes in membrane properties during energy depletion-induced cell injury studied with fluorescence microscopy. *Biophys J*, 71, pp. 91-100.

Yamamoto, A., Hiroshi, S. e Endo, A. (1979). Therapeutic effects of ML-236 in primary hypercholesterolemia *Artherosclerosis*, 35, pp. 259-266.

Yamamoto, N., *et al.* (2016). Simvastatin and atorvastatin facilitates amyloid beta-protein degradation in extracellular spaces by increasing neprilysin secretion from astrocytes through activation of MAPK/Erk1/2 pathways. *Glia*, 64, pp. 952-962.

Yasojima, K., McGeer, E. G. e McGeer, P. L. (2001). 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase mRNA in Alzheimer and control brain. *Neuroreport*, 12, pp. 2935-2938.

Zhang, Y. Y., *et al.* (2013). Atorvastatin attenuates the production of IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha in the hippocampus of an amyloid beta1-42-induced rat model of Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*, 8, pp. 103-110.

Zigman, W. B., *et al.* (2007). Cholesterol level, statin use and Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Neurosci Lett*, 416, pp. 279-284.