

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas

– Qual a evidência?

Pleiotropic effects of statins

– *What is the evidence?*

Ana Sofia Ribeiro¹, Jorge Soares²

¹ Interna Complementar de Medicina Geral e Familiar da Unidade de Saúde Familiar Viver Mais – ACES Maia

² Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

Correspondência: Ana Sofia Ribeiro › Unidade de Saúde Familiar Viver Mais › Rua Professor Lafayette Rodrigues Vieira de Castro 4475 – 646 Santa Maria do Avioso - MAIA › ana.sofia.ribeiro@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 07/06/2010, revisto em 13/06/2010 e aceite para publicação em 20/06/2010.

RESUMO

Introdução: Os efeitos das estatinas sobre a redução dos níveis de colesterol LDL são amplamente conhecidos e cientificamente comprovados. Recentemente, vários ensaios clínicos têm levantado a questão das estatinas possuírem efeitos ditos pleiotrópicos, isto é, independentes de qualquer alteração/diminuição dos níveis de colesterol.

Objectivo: Rever a evidência clínica dos benefícios da terapêutica com estatinas, distintos dos seus efeitos sobre o perfil lipídico.

Metodologia: Pesquisa de artigos na *Pubmed* e sítios de Medicina Baseada na Evidência, publicados entre 2001 e 2009, nas línguas portuguesa, inglesa, francesa e espanhola. Para avaliação do nível de evidência, foi aplicada a Escala SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*) da *American Academy of Family Physicians*.

Resultados: As estatinas apresentam efeitos pleiotrópicos a nível vascular, cardíaco e extra-cardiovascular secundários, na sua maioria, à inibição da síntese de isoprenóides. Existe evidência científica da melhoria da função endotelial e da diminuição da inflamação vascular (SORT A) com redução dos níveis séricos dos marcadores de inflamação aguda. Estudos sugerem efeitos positivos na hipertensão arterial, resposta trombogénica e estabilidade da placa aterosclerótica (SORT B).

Recentemente têm sido atribuídas propriedades imunomoduladoras, anti-demenciais, anti-osteoporóticas e anti-neoplásicas que carecem de evidência clínica (SORT C).

Conclusão: A redução do colesterol LDL continua a ser o mecanismo primário na base da redução do risco cardiovascular atribuído às estatinas. São necessários mais estudos com enfoque nos efeitos pleiotrópicos das estatinas como *end points* primários.

PALAVRAS-CHAVE

Estatina; Efeito pleiotrópico.

ABSTRACT

Introduction: *The effects of statins on reducing levels of LDL cholesterol are widely known and scientifically proven. Recently, several clinical trials have raised the issue of statins have pleiotropic effects, ie independent of any change/decrease in cholesterol levels.*

Aim: Review the clinical evidence of the benefits of statin therapy, as distinct from its effects on the lipid profile.

Methodology: Research articles in Pubmed and sites of Evidence Based Medicine, published between 2001 and 2009, in Portuguese, English, French and Spanish. To assess the level of evidence was applied to scale SORT (Strength of Recommendation Taxonomy) of the American Academy of Family Physicians.

Results: Statins have pleiotropic effects at the vascular, cardiac and extra-cardiovascular side, mostly due to the inhibition of isoprenoid synthesis. There is scientific evidence of improved endothelial function and decreasing vascular inflammation (SORT A) with decreases in serum markers of acute inflammation. Studies suggest positive effects on hypertension, thrombogenic response and stability of atherosclerotic plaque (SORT B).

Recently there have been ascribed immunomodulatory properties, anti-dementia, anti-osteoporotic and anti-neoplastic that lack of clinical evidence (SORT C).

Conclusion: The reduction of LDL cholesterol remains the primary mechanism at the base of cardiovascular risk reduction attributed to statins. Further studies are needed focusing on the pleiotropic effects of statins as primary end points.

KEY-WORDS

Statins; Pleiotropic effects.

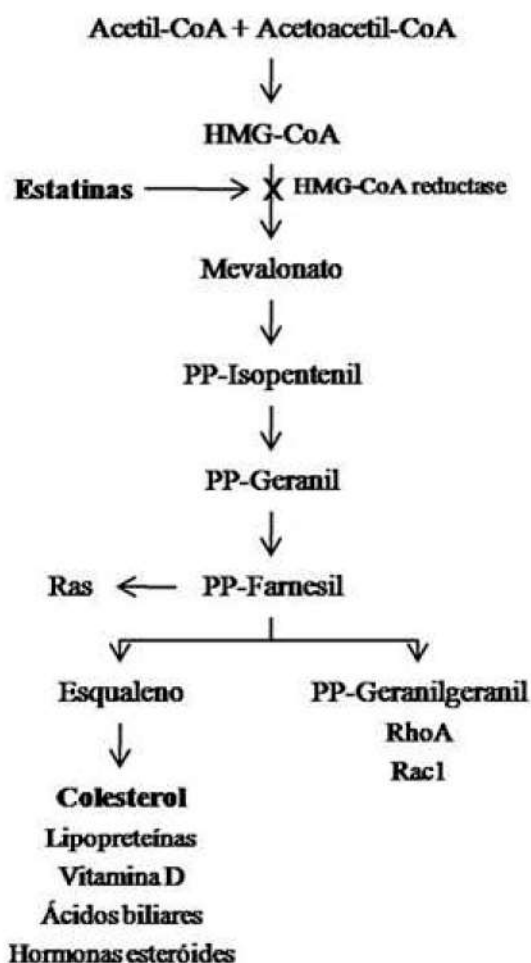
INTRODUÇÃO

Em 1971, o microbiologista japonês Akira Endo, em busca de um novo antibiótico, observou acidentalmente que certos fungos eram capazes de produzir um potente inibidor da produção do colesterol. Segundo ele, esta substância actuava como uma defesa contra predadores herbívoros que, ao ingerirem os referidos fungos, podiam morrer dada a disfunção metabólica causada pela redução acentuada do colesterol sérico. Desta forma, Endo isolou um composto a partir do qual foi sintetizada em laboratório a molécula que daria origem à matriz das estatinas¹. A primeira a ser lançada no mercado foi a lovastatina em 1987. Desde então várias estatinas foram criadas, sendo a sua acção sobre os níveis de colesterol LDL (*Low Density Lipoproteins*) inquestionável. Recentemente, vários ensaios clínicos têm levantado a questão das estatinas possuírem efeitos ditos pleiotrópicos, isto é, independentes de qualquer alteração/diminuição dos níveis de colesterol.

Tendo como base o mecanismo de acção

das estatinas – a via do ácido mevalónico (Figura 1) – estas actuam inibindo a enzima 3-hidroxi-3-metilglutamil-coenzima A (HMG-CoA) redutase que determina a velocidade de síntese do colesterol no fígado e noutros tecidos, com consequente redução dos níveis de colesterol LDL no hepatócito¹. Ao inibir a HMG-CoA redutase são igualmente reduzidos os níveis dos restantes intermediários da via do ácido mevalónico, os chamados isoprenóides, responsáveis por uma série de vias intracelulares. Em particular, a inibição de pequenas proteínas ligantes de GTP, Rho, Ras e Rac, cuja localização na membrana celular e função depende da isoprenilação, desempenha um papel importante na mediação dos efeitos celulares directos das estatinas sobre o endotélio vascular. Como exemplos, a inibição da proteína RhoA pelas estatinas aumenta a expressão da enzima eNOS (*Endothelial Nitric Oxide Synthase*), e a inibição da proteína Rac diminui a produção de espécies reactivas de oxigénio induzida pela angiotensina II nas células do músculo liso vascular e dos miócitos cardíacos.² Este facto forneceu a base

FIGURA 1: Via do ácido mevalónico e mecanismo de acção das estatinas (PP: Pirofosfato).



biológica para a “hipótese da pleiotropia das estatinas”.

A discriminação entre os efeitos pleiotrópicos e aqueles decorrentes da diminuição do colesterol LDL torna-se evidente durante a fase inicial de tratamento com estatinas, na qual os níveis de ácido mevalónico diminuem 70% nas primeiras 1 a 2 horas ao passo que a redução de colesterol LDL apenas é detectável após 24h e torna-se significativa 6 a 7 dias depois. Deste modo, a privação dos derivados isoprenóides em circulação numa fase precoce do tratamento pode ser a responsável pelos efeitos pleiotrópicos atribuídos às estatinas³.

No estudo ENHANCE⁴, um ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego, com duração de 24 meses, 720 pacientes com hipercolesterolemia foram divididos em dois grupos

medicados um com 80mg/dia de sinvastatina e placebo, e o outro com 80mg/dia de sinvastatina e 10mg/dia de ezetimibe. Foi observada uma diminuição significativa da concentração sérica de colesterol LDL superior no grupo tratado com a associação de fármacos, sem que isso se tivesse repercutido ao nível da avaliação de variação da espessura basal da íntima média carotídea em que não houve diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos. Este facto contribui para reforçar que um controlo optimizado dos níveis de colesterol LDL não é, por si só, significativo da melhoria de risco cardiovascular global, e que para isso poderão contribuir os efeitos pleiotrópicos das estatinas. Em complemento, a redução dos níveis dos isoprenóides está associada a inúmeros efeitos benéficos, dos quais se destaca a restauração da função endotelial, a estabilização da placa de ateroma e a supressão da resposta inflamatória em diversas patologias⁵. Na prática clínica, os efeitos pleiotrópicos das estatinas serão, deste modo, responsáveis por uma diminuição do risco cardiovascular, com implicações ao nível das suas indicações terapêuticas.

OBJECTIVOS

O objectivo principal da presente revisão baseada na evidência consiste em rever a evidência clínica dos benefícios da terapêutica com estatinas distintos dos seus efeitos sobre o perfil lipídico, analisando o papel das estatinas em patologias não associadas tradicionalmente com níveis elevados de colesterol, bem como a magnitude do benefício clínico observado não relacionável com o grau de redução dos níveis de colesterol.

METODOLOGIA

Realização de pesquisa bibliográfica nas bases de dados *The Cochrane Library*, *TRIP*, *Embase*, *Bandolier*, *DARE*, *Medscape* e *Medline*

de artigos de revisão e normas de orientação clínica. Foram considerados critérios de inclusão a publicação entre Janeiro de 2001 e Dezembro de 2009, artigos relativos a humanos, escritos nas línguas inglesa, francesa, espanhola e portuguesa, com as palavras-chave (palavras MeSH) “*statins AND pleiotropic effects*”. Para avaliação do nível de evidência, foi aplicada a Escala SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*) da *American Academy of Family Physicians*.

Foram encontrados um total de 178 artigos, dos quais foram seleccionados 36: 24 artigos de revisão; 10 ensaios clínicos e 2 meta-análises. Foram considerados critérios de exclusão os artigos repetidos, discordância com os objectivos da revisão e os estudos patrocinados pela indústria farmacêutica.

RESULTADOS

As estatinas apresentam efeitos pleiotrópicos a nível vascular, cardíaco e extra- cardiovascular.

EFEITOS VASCULARES

Ao nível do endotélio, as estatinas aumentam a produção e activação da enzima eNOS, quer por inibição da acção da caveolina, uma proteína de membrana, quer reduzindo a concentração intracelular de isoprenóides, responsáveis por activar a proteína Rho que actua como inibidor da enzima eNOS¹. Desta acção resulta um aumento da libertação e biodisponibilidade do óxido nítrico (*nitric oxide*, NO), que por seu turno facilita a vasodilatação, inibe a proliferação e produção de colagénio pelas células do músculo liso vascular, diminui a agregação plaquetária por diminuição da expressão de moléculas de adesão, inibe a apoptose de células endoteliais, diminui o stress oxidativo e aumenta a produção de proteínas da matriz extracelular.

As estatinas modulam a libertação de substâncias vasoconstritoras, com diminui-

ção dos níveis de endotelina-1 em circulação, um potente vasoconstritor, responsável por uma diminuição da resistência vascular e melhoria do fluxo sanguíneo dos leitos vasculares coronários e sistémicos¹.

Existe registo de redução da microalbuminúria⁵ (Tabela I) com a utilização de estatinas devido à melhoria das respostas vasculares hemodinâmicas induzidas pelo NO, diminuição da acumulação de macrófagos que constituem uma fonte *major* de citocinas proliferativas pro-escleróticas e diminuição da expressão do gene MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) que tem um papel importante na nefrotoxicidade por lípidos.

Os referidos efeitos ao nível da função endotelial podem estar na base da melhoria da doença macro e microvascular secundárias à diabetes mellitus em pacientes com esta patologia⁶.

Do ponto de vista inflamatório (Tabela II), o uso de estatinas está associado a uma diminuição do número de células inflamatórias nas placas ateroscleróticas devido à redução da concentração intracelular dos isoprenóides responsáveis pela activação das proteínas Rho, com redução da adesão, migração e activação leucocitária. Analiticamente, ocorre redução dos marcadores de inflamação aguda: proteína C reactiva (PCR), interleucina (IL)-6 e factor de necrose tumoral alfa (TNF α), bem como modulação da produção de outras citocinas.

Os efeitos antioxidantes atribuídos às estatinas têm na base a neutralização de espécies reactivas de oxigénio, minimizando as lesões por radicais livres, secundária ao aumento da biodisponibilidade do NO e à diminuição da peroxidação dos lípidos por inibição da síntese dos intermediários isoprenóides¹.

A terapêutica com estatinas está associada a um aumento da estabilidade da placa aterosclerótica (Tabela II) que se relaciona com a diminuição da concentração de metaloproteases, colesterol LDL oxidado e do conteúdo central de lípidos e macrófagos da matriz da placa, substituído por colagénio¹.

TABELA I: Artigos de revisão centrados nos efeitos pleiotrópicos das estatinas.

Efeito	Artigo	Metodologia	Resultado/Conclusão	Nível de evidência
Micro-albuminúria	Estatinas e Micro-albuminúria ⁹ Dias P et al, 2003	Artigo de revisão 13 ensaios clínicos 1991 – 2002 (9 em DM1 ou 2)	5 ensaios: diminuição estatisticamente significativa da microalbuminúria - Parece haver tendência para ↓ na microalbuminúria com a terapêutica hipolipemiante	3 (Grande heterogeneidade nos resultados dos ensaios; Estudos pequenos)
Estenose aórtica	O Papel das Estatinas na Estenose Valvular Aórtica Calcificada. Mito ou Realidade? ¹⁴ Moura et al, 2007	Revisão de 6 estudos retrospectivos não aleatorizados (2001 – 2004)	É perceptível a utilidade e a eficácia da terapêutica com estatinas em doentes com estenose aórtica ligeira a moderada (<1.5 cm ²) e com valores de LDL > 100 mg/dl.	3
Anti-hipertensor	Are statins effective for simultaneously treating dyslipidemias and hypertension? ⁷ Kwang K K et al, 2008	Artigo de Revisão	- Estatinas estão associadas a ↓ modesta da TA em pacientes HTA, independentemente dos níveis de colesterol - Uso combinado de estatina com IECAs ou antagonistas da AT como prevenção de arteriosclerose e DC em pacientes HTA controlados	2 3
Fibrilhação auricular	Pleiotropic effects of statins in atrial fibrillation patients: the evidence ¹⁵ Hadi AR et al, 2009	Revisão 4 meta-análises 5 estudos randomizados 27 estudos prospectivos	Relativa efectividade do uso de estatinas na prevenção de FA após cardioversão eléctrica, inserção de <i>pacemaker</i> ou CDI e na ICC; Uso perioperatório associado com <i>outcome</i> pos-operatório favorável.	3 (Estudos com metodologias e objetivos díspares)
Imuno-modulador	Statins – are they potentially useful in rheumatology? ¹⁶ Bielinska A et al, 2007	Artigo de revisão	↓ Progressão da aterosclerose - Efeito positivo na AR e LES (?)	3 (Não há estudos exclusivos)
	Spotlight on statins ¹⁷ Weber M S, 2007	Artigo de revisão 7 ensaios clínicos (2002 – 2006)	LES – ↓ proteinúria e deposição glomerular de imunoglobulina AR – ↓ parâmetros inflamatórios EM – ↓ n° e volume de lesões de novo na ressonância magnética	3
Diabetogénico	Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis ¹² Rajpathak S et al, 2009	Meta-análise 57 593 pacientes 3 anos e 9 meses	Estudo WOSCOPS – ↑ 6% Risco relativo	2
	Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials ¹¹ Sattar N et al, 2010	Meta-análise 91 140 pacientes 4 anos (1994 – 2009)	↑ 9% Risco relativo - Em ensaios com indivíduos >65 anos - Independentes do IMC e do LDL → Tratamento de 255 pacientes em 4 anos – 1 caso de DM2	2
Vaso-espasmo cerebral	Role of statins in cerebral vasospasm ¹⁸ Sugawara T et al, 2008	Artigo de revisão	Uso de estatinas após uma hemorragia subaracnoideia é seguro e melhora o vasospasmo cerebral.	3 (Estudos limitados)
Uso no pré-operatório	Perioperative statins: More than lipid-lowering? ¹⁹ Feldman L S, 2008	Artigo de Revisão 10 estudos (2003 – 2007)	Uso aceitável em pacientes que se irão submeter a cirurgia cardíaca ou vascular (ACC/AHA 2007) Efeitos benéficos CV cessam após paragem da toma, com possível efeito <i>rebound</i>	2

Legenda: ↓ - diminuição; ↑ - aumento; TA – tensão arterial; FA – fibrilhação auricular; HTA – hipertensão arterial; IECA -inibidores da enzima de conversão da angiotensina; AT - angiotensina; DC - doença coronária; CDI - cardiodesfibrilador implantável; ICC - insuficiência cardíaca congestiva; IMC - índice de massa corporal; DM2 - diabetes mellitus tipo 2; DM1 – diabetes mellitus tipo 1; LES – lúpus eritematoso sistémico; AR – artrite reumatóide; EM – esclerose múltipla.

A inibição da resposta trombogénica (Tabela II) deve-se ao aumento da biodisponibilidade do NO endotelial com inibição da agregação plaquetária e aumento da expressão de trombomodulina, inibição da expressão do factor tecidual e do inibidor do activa-

dor do plasminogénio com consequente aumento do activador do plasminogénio tecidual, diminuição da agregação plaquetária e da activação plaquetária tempo e dose-

TABELA II: Ensaios clínicos nos quais foram observados efeitos pleiotrópicos das estatinas.

Efeito	Ensalo Clínico	Metodologia	Resultado	Nível de evidência
Anti-inflamatório	Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering ²⁰ (MIRACL) Schwartz et al, 2001	n=2 402 – Prevenção Secundária – 24 semanas Atorvastatina 80 mg/dia vs. placebo	↓↓ PCR (p<0,001) - ↓ 86% em EAM - ↓ 71% Angina instável - ↓ 60% LDL - ↓ 37% triglicérideos	1
	Pravastatin Inflammation CRP Evaluation ²¹ (PRINCE) Albert et al, 2001	n ₁ =1702 – Prevenção Primária – 24 semanas n ₂ =1182 – Prevenção Secundária – 12 semanas Pravastatina 40mg/dia vs placebo	n ₁ : ↓16,9% PCR (p<0,001) n ₂ : ↓14,7% PCR (p<0,001) Ø associação entre os níveis basais de PCR e de LDL	1
	Atorvastatin vs. Simvastatin on Atherosclerosis Progression ²² (ASAP) Van Wissen et al, 2002	n=325 com hipercolesterolemia familiar – 2 anos Atorvastatina 80 mg/dia vs. Simvastatina 40mg/dia	↓↓ PCR (p<0,02) - ↓ 34% Atorvastatina - ↓ 9% Simvastatina ↓↓ Espessura da intima-média carotídea - ↓ 40,1% Atorvastatina - ↓ 19,7% Simvastatina	1
	Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention Study ²³ (DALI) Van de Ree et al, 2003	n=133 diabéticos tipo 2 sem DCV – 30 semanas Atorvastatina 10 mg vs. 80 mg/dia	10mg – ↓ 15% PCR (p=0,012) 80mg – ↓ 47% PCR (p<0,001)	2
Anti-coagulante	Atorvastatin and thrombogenicity of the carotid atherosclerotic plaque ²⁴ (ATROCAP) Cortellaro et al, 2002	n=59 com estenose carotídea bilateral elegíveis para endarterectomia em 2 passos – 5 meses Atorvastatina 20 mg/dia vs. placebo	↓↓ Atorvastatina (p<0,02) na placa de ateroma de: - Macrófagos - Antígeno e actividade do factor tecidual → ↓ Fenótipo inflam./trombogénico das placas ateroma	2
Placa arteriosclerótica	Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering ²⁵ (REVERSAL) Nissen, 2004	n ₁ =654 com doença coronária sintomática e estenose ≥ 20% na angiografia coronária – 18 meses Pravastatina 40mg/dia vs Atorvastatina 80mg/dia	↓↓ LDL (p<0,001) -25,2% Pravastatina -46,3% Atorvastatina Volume do ateroma (p=0,02) - ↑ 2,7% Pravastatina - ↓ 0,4% Atorvastatina ↓↓ PCR (p<0,001) -5,2% Pravastatina -36,4% Atorvastatina	2
Neovascularização miocárdica	Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease ²⁶ Vasa M et al, 2001	n=15 com doença coronária – 4 semanas Atorvastatina 40 mg/dia	↑ Células endoteliais progenitoras derivadas da medula óssea vermelha (p<0,05) - 1,5x após 1 semana - 3x após 4 semanas	3
Anti-osteoporótico	Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial ¹³ Bone HG et al, 2007	n= 626 Mulheres pós-menopausa com dislipidemia – 1 ano Atorvastatina 10, 20, 40, ou 80 mg/dia vs placebo	Não houve diferença significativa na densidade mineral óssea entre os grupos com atorvastatina ou placebo, independentemente dos efeitos anti-dislipidémicos	2
Síndrome do Ovário Policístico	The Effect os Atorvastatin in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Study ²⁷ Sathyapalan T et al, 2008	n=40 com SOP e hiperandrogenemia – 12 semanas Atorvastatina 20mg/dia vs placebo	↓ Colesterol total (p<0,01) ↓ LDL (p<0,01) ↓ Triglicérideos (p<0,01) ↓ PCR (p=0,04) ↓ Testosterona (p<0,01) ↓ Resistência à insulina	2

Legenda: n - amostra; ↓ - diminuição; ↑ - aumento; PCR - proteína C reactiva; EAM - enfarte agudo do miocárdio; Ø - ausência; DCV - doença cardiovascular; SOP - síndrome do ovário poliquístico.

dependentes. No que respeita ao último ponto, foi observado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, medicados com estatina, uma diminuição dos fragmentos de protrombina F1+2 independentemente dos valores de colesterol¹.

Em relação à tensão arterial (Tabela II), a redução dos níveis de colesterol pode levar a uma redução dos valores tensionais entre 2 a 5mmHg. A hipercolesterolemia em combinação com hipertensão arterial apresentam um efeito sinérgico negativo sobre o endotélio, quer por aumento do stress oxidativo quer por activação dos receptores da angiotensina II, potenciando o seu efeito vasoconstritor. Actualmente sabe-se que as estatinas, paralelamente à modulação da libertação de vasoconstritores, diminuem a densidade dos receptores de angiotensina II no endotélio, o que poderá justificar o efeito anti-hipertensor observado⁷.

EFEITOS CARDÍACOS

A nível cardíaco, as estatinas apresentam efeitos positivos em casos de insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia do miocárdio e sobre a neovascularização miocárdica.

Na insuficiência cardíaca congestiva, as estatinas diminuem o estado protrombótico associado, por diminuição da inflamação e activação plaquetária bem como pela melhoria da função endotelial; estimulam a regeneração cardíaca por aumento do número de células endoteliais progenitoras derivadas da medula óssea vermelha em circulação, parecendo ter um papel na prevenção de arritmias cardíacas⁸.

Na presença de hipertrofia do miocárdio, as estatinas apresentam efeitos vasculares positivos mediados pela isoforma gama do receptor activado pelo proliferador de peroxissomas (PPAR γ), que regula a resposta molecular ao estímulo hipertrófico do coração¹.

As estatinas, como referido, promovem a proliferação, migração e sobrevivência de células endoteliais progenitoras derivadas da medula óssea vermelha, com estimula-

ção da via Akt da fosforilação, resultando num efeito positivo sobre a neovascularização miocárdica¹ (Tabela II).

EFEITOS EXTRA-CARDIOVASCULARES

Recentemente foram atribuídas propriedades imunomoduladoras às estatinas (Tabela I). De facto, num estudo⁹ realizado com sinvastatina foi observada uma inibição da expressão do complexo principal de histocompatibilidade de classe II, o que terá, de futuro, implicações positivas na abordagem de patologias auto-imunes como a esclerose múltipla ou a artrite reumatóide. Foi igualmente observado, noutros estudos, uma diminuição da expressão do TNF α e da IL-1 β pelos macrófagos, com redução dos casos de rejeição tardia pós-transplante, bem como a inibição da proliferação de células mononucleares no sangue periférico⁶.

Do ponto de vista neurológico, as estatinas foram associadas a uma diminuição do risco de desenvolvimento de doença de Alzheimer. Na verdade, níveis aumentados de colesterol levam a um aumento do *turnover* dos esteróides no cérebro com incremento na taxa de produção de amiloide β e dos níveis de apolipoproteína com formação das placas neuríticas características desta patologia. Assim, as estatinas estão associadas a uma prevalência de doença de Alzheimer 60% inferior em comparação com pacientes que usam outras terapêuticas para doenças cardiovasculares, devido aos seus efeitos na modulação da função endotelial e anti-inflamatório, para além do controlo lipídico¹⁰.

Uma temática recente consiste no uso de estatinas e o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 a longo prazo (Tabela I). Um estudo recentemente publicado¹¹ demonstrou um risco ligeiramente maior, mas significativo, de aparecimento de diabetes mellitus tipo 2 em doentes medicados com estatinas, podendo ser consequência da maior longevidade conseguida nestes doentes. Contudo, até ao momento é

legítimo aceitar que o benefício das estatinas sobre as doenças cardiovasculares supera o impacto negativo do eventual aumento do risco de diabetes *mellitus* tipo 2^{11,12}.

Em relação ao metabolismo ósseo (Tabela II), foram atribuídas propriedades anti-osteoporóticas às estatinas, com diminuição do risco de fractura por intensificação da formação de osso e inibição da reabsorção óssea tecidual. Num estudo¹³ realizado em pacientes com osteoporose tratados com estatina, foi observada uma diminuição de 20% do risco de fractura, estando as estatinas associadas a aumento da densidade mineral óssea da coluna e da anca. Todavia, não há evidência suficiente para o uso de estatinas em monoterapia na prevenção ou tratamento da osteoporose.

Como linhas futuras, surgiram dois estudos que relacionam o uso de estatinas na sépsis e na prevenção do cancro da mama. Em relação ao uso de estatinas em doentes com sépsis²⁸, o pressuposto relaciona-se com a patofisiologia comum e antagonizante dos efeitos pleiotrópicos das estatinas e dos mecanismos da sépsis, como lesão vascular ou activação da resposta leucocitária e trombótica. Contudo, muitas questões se colocam relativamente ao uso de estatinas nestes casos, face às comorbilidades existentes e aos seus efeitos laterais.

Na prevenção do cancro da mama²⁹ foi observada *in vitro* uma actividade anticancerígena das estatinas lipofílicas, na qual as células neoplásicas com activação da via Ras ou ErbB2 mostraram maior sensibilidade em relação às células com expressão aumentada de receptores estrogénicos. Com esta base, perspectivam-se novos estudos sobre os efeitos anti-proliferativos e pró-apoptóticos das estatinas nos vários tipos de neoplasias humanas.

DISCUSSÃO / CONCLUSÃO

Na actualidade, a redução do colesterol LDL continua a ser o mecanismo primário

na base dos benefícios clínicos da terapêutica com estatinas, devendo manter-se como objectivo nas estratégias de redução do risco cardiovascular.

As estatinas apresentam efeitos para além da optimização do perfil lipídico, denominados efeitos pleiotrópicos, secundários, na sua maioria, à inibição da síntese dos isoprenóides:

- Melhoria da função endotelial e diminuição da inflamação vascular – SORT A;
- Efeitos positivos na hipertensão arterial, resposta trombogénica e estabilidade da placa aterosclerótica – SORT B;
- Propriedades imunomoduladoras, anti-demençiais, anti-osteoporóticas e anti-neoplásicas – SORT C.

Contudo, são necessários mais estudos com vista à determinação da amplitude dos efeitos pleiotrópicos na prática clínica. Os estudos existentes são difíceis de interpretar, em grande medida pela dificuldade em separar os efeitos pleiotrópicos genuínos daqueles dependentes da diminuição dos níveis de colesterol, uma vez que o *end point* primário era, na maioria, a optimização do perfil lipídico.

Em conclusão, devido aos benefícios clínicos já conhecidos, associados aos efeitos pleiotrópicos que se perspectivam e à reduzida incidência de efeitos colaterais, é legítimo considerar se se estará perante a nova “aspirina”³⁰ do século XXI.

NOTA DOS AUTORES

Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Linarelli MC et al, Statins: a review about vascular aspects, *Rev. Ciênc. Méd.* 2008;17(1):43-52.
2. Liao JK, Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins, *J Clin Invest* 2002;110:285-88.
3. Corsini A et al, Are pleiotropic effects of statins real?, *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(5):611-613.
4. Kastelein J et al, Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia, *N Engl J Med* 2008;358:1431-43.
5. Dias P et al, Estatinas e microalbuminúria *Medicina Interna* 10(2):101-109, 2003.
6. McFarlane et al, Pleiotropic Effects of Statins: Lipid Reduction and Beyond, *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1451-1458.
7. Kwang K K et al, Are statins effective for simultaneously treating dyslipidemias and hypertension?, *Atherosclerosis* 2008;196:1-8.
8. Mathur N et al, Spectrum of Pleiotropic Effects of Statins in Heart Failure, *Heart Fail Clin* 2008;4:153-161.
9. Wang CY, Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results, *Trends Mol Med.* 2008;14(1):37-44.
10. Futterman L G et al, Statin Pleiotropy: Fact Or Fiction? *Am J Crit Care.* 2004;13:244-249
11. Sattar N et al, Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials, *Lancet* Early publication online, 17 de Fevereiro de 2010.
12. Rajpathak S et al, Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis *Diabetes Care* October 2009;32(10):1924-1929.
13. Bone HG et al, Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4671-7.
14. Moura L M et al, O Papel das Estatinas na Estenose Valvular Aórtica Calcificada. Mito ou Realidade?, *Rev Port Cardiol* 2007;26(1):51-62
15. Hadi AR et al, Pleiotropic effects of statins in atrial fibrillation patients: the evidence, *Vascular Health and Risk Management* 2009;5:533-551.
16. Bielinska A et al, Statins – are they potentially useful in rheumatology?, *Pol Arch Med Wewn.* 2007;117(9):420-425.
17. Weber M S et al, Spotlight on statins, *Int MS J.* 2007;14(3):93-7.
18. Sugawara T et al, Role of statins in cerebral vasospasm, *Acta Neurochir Suppl* (2008)104:287-290.
19. Feldman L S, Perioperative statins: More than lipid-lowering?, *Clev cl j med,* 2008(75)9.
20. Schwartz et al, Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) *Jama* 2001; 285:1711-1718.
21. Albert et al, Pravastatin Inflammation CRP Evaluation (PRINCE) *Am Heart J.* 2001;141:893-898.
22. Van Wissen et al, Atorvastatin vs. Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) *Clin Drug Invest* 2000;20:67-79.
23. Van de Ree et al, The Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention Study Group. The Effect of Aggressive Versus Standard Lipid Lowering by Atorvastatin on Diabetic Dyslipidemia: The DALI Study: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes and diabetic dyslipidemia. *Diab Care* 2001;24:1335-41.
24. Cortellaro et al, Atorvastatin and thrombogenicity of the carotid atherosclerotic plaque (ATRO-CAP), *Thromb Haemost.* 2002;88(1):41-7.
25. Nissen, Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL), *Am J Card* 2005;96(5):61-68.
26. Vasa M et al, Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease, *Circulation.* 2001;103(24):2885-90.
27. Sathyapalan T et al, The Effect of Atorvastatin in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Study, *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:103-108.
28. Gao F et al, Statins and sepsis, *Br J Anaesth* 2008 100(3):288-298.
29. Campbell M J et al, Breast Cancer Growth Prevention by Statins, *Cancer Res* 2006;66(17): 8707-13.
30. Veillard NR, Mach F, Statins: the new aspirin? *Cell Mol Life Sci.* 2002;59:1771-86.