

ESTATINAS: EFEITOS PLEIOTRÓPICOS

STATINS: PLEIOTROPIC EFFECTS

Willian Moreira Machado*; **Antonio Carlos Mattar Munhoz***; **Daniel Fernandes****

* Universidade Estadual de Ponta Grossa - UEPG, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Email: willian_mmachado@hotmail.com

** Universidade Estadual de Ponta Grossa - UEPG, Depto. Ciências Farmacêuticas

Recebido para publicação em: 28/09/2011

Aceito para publicação em: 20/11/2011

RESUMO

Desde a descoberta da primeira estatina, em 1971, os estudos dessa classe de fármacos evoluem sem parar, com resultados interessantes, que extrapolam sua ação farmacológica principal. As estatinas demonstram ter uma gama de ações farmacológicas intrigantes, os chamados efeitos pleiotrópicos, que incluem efeitos anti-inflamatórios, antidiabéticos, melhora da doença de Alzheimer, melhora da disfunção endotelial, antioxidante, entre outros. O objetivo desta revisão narrativa é demonstrar a quantidade de estudos realizados com esta classe de fármacos e confirmar a relevância dos efeitos pleiotrópicos.

Palavras-chave: Estatinas. Efeitos pleiotrópicos.

ABSTRACT

Since the discovery of the first statin in 1971, studies of this class of drugs have been constantly evolving with interesting results that go beyond their primary pharmacological action. Statins are shown to have an intriguing range of pharmacological actions, the so-called pleiotropic effects, including anti-inflammatory, antidiabetic, improvement in Alzheimer disease, improvement in endothelial dysfunction, antioxidant, among others. The purpose of this literature review is to demonstrate the amount of studies about this class of drugs and confirm the relevance of pleiotropic effects.

Keywords: Statins. Pleiotropic effects.

Introdução

Em 1971, Akiro Endo iniciou o primeiro projeto com o objetivo de inibir a atividade da hidroximetil glutaril coenzima A redutase (HMGCoA redutase), enzima responsável pela síntese do colesterol. Em experimentos, a mevastatina tornou-se um potente inibidor, mas devido aos efeitos colaterais que exercia acabou não sendo comercializada (YAMMOTO; SUDO; ENDO; 2004).

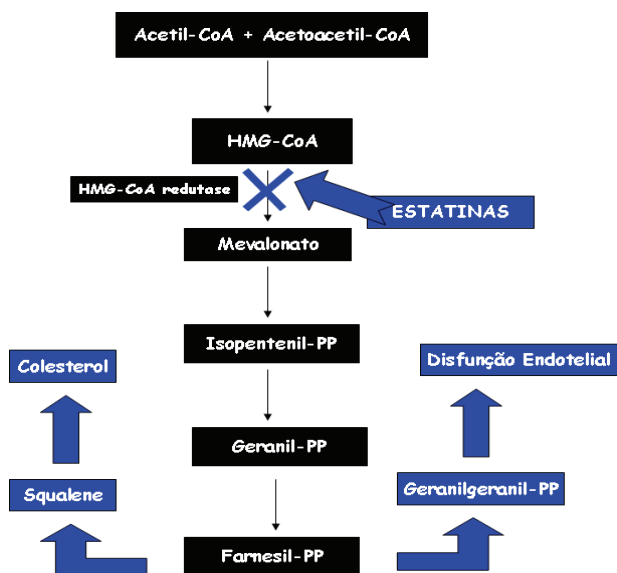
Em 1990, depois dos avanços no estudo, entraram no mercado três fármacos derivados da mevas-

tatina: lovastatina, sinvastatina e a pravastatina, atuando nesta via. Atualmente a classe das estatinas é amplamente utilizada na diminuição do colesterol (ENDO, 2010).

As estatinas são agentes hipolipemiantes, inibidores seletivos e competitivos, responsáveis pela conversão da HMG-CoA redutase a mevalonato, um precursor do colesterol. As estatinas diminuem os níveis plasmáticos de colesterol e lipoproteínas através da inibição da HMG-CoA redutase e da síntese de colesterol no fígado, aumentando o número

de receptores de *low density lipoprotein* (LDL) na superfície dos hepatócitos, com consequente aumento da absorção e do catabolismo do LDL. Nas últimas décadas, as estatinas têm se destacado como uma das estratégias mais efetivas para a redução dos riscos de doenças cardiovasculares, em níveis primários e secundários (ENDO, 2004), (Figura 1).

Figura 1 - Mecanismo de ação das estatinas.



Fonte: O Autor.

A maioria dos trabalhos tem enfatizado a eficácia das estatinas na redução dos lipídeos, mas, recentemente, tem havido um interesse crescente nos benefícios clínicos das estatinas não diretamente

relacionados à ação hipolipemiante. São os chamados efeitos pleiotrópicos, que se caracterizam por atividades secundárias das estatinas, como pelas propriedades anti-inflamatórias, ações imunomoduladoras, antitrombogênicas e de melhora da disfunção endotelial. Efeito pleiotrópico pode ser definido como um fenômeno genético em que um único gene possui controle sobre as manifestações de várias características. Sua ação ocorre de forma contrária às interações gênicas, visto que essa proporciona interações de dois ou mais genes reguladores frente a um caráter (LINARELLI; POTT Jr., 2008).

A redução na síntese de colesterol induz uma resposta fisiológica que resulta em aumento da atividade dos receptores de LDL na superfície celular e assim uma redução dos níveis de colesterol circulante (NIROGI; MUDIGONDA; KANDIKERE, 2011).

Quimicamente, as estatinas possuem um anel hexaidronaftalênico ligado a um éster metilbutirato e um hidroxiácido que forma um anel lactônico. São originadas de quatro formas: metabolismo fúngico, compostos sintéticos, compostos semis-sintéticos e pró-drogas, como a lovastatina e a sinvastatina, que sofrem hidrólise enzimática no fígado, gerando um ativo. Atualmente, seis estatinas são empregadas clinicamente: lovastatina, pravastatina, sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina e rosuvastatina (Tabela 1). As diferenças estruturais existentes entre as estatinas determinam sua lipofilicidade, meia-vida e potência (RODRÍGUEZ-YÁÑEZ et al., 2008).

Tabela 1 - Farmacocinética das estatinas.

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Sinvastatina
Química	Composto quirál (anel pirrólico)	Anel com betahidróxiácido	Anel lactônico tricíclico inativo	Anel com betahidróxiácido	Composto estruturalmente sintético	Derivado da lovastatina, semi-sintético
Ligação Protéica	CYP 450 3A4	CYP 450 2C9	CYP 450 3A4	CYP 450 3A4	CYP 450 3A4	CYP 450 3A4
Lipofilicidade	Lipofílico	Não-lipofílico	Lipofílico	Não-lipofílico	Não-lipofílico	Lipofílico
Meia-vida	15 horas	3 horas	2 horas	2 horas	20 horas	3 horas
Absorção	Rápida	Rápida	Média	Lenta	Média	Rápida
Influência de Alimentos	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não
Dose	10 a 80mg	20 a 40mg	10 a 20mg	10 a 20mg	10 a 40mg	10 a 40mg

Fonte: O Autor.

Esses dados têm levado à revisão da farmacologia clínica das estatinas, uma vez que medicamentos citados com ações pleiotrópicas reforçam a importância do conhecimento dos mecanismos dessas atividades. Por serem conhecimentos ainda não esclarecidos, o objetivo deste artigo narrativo é revisar a gama de ações pleiotrópicas já elucidadas das estatinas.

Efeitos anti-inflamatórios e antinociceptivos

Atualmente existem fortes evidências de que o tratamento com estatinas pode atenuar os efeitos da inflamação no risco de eventos cardiovasculares. Nesse contexto vários estudos têm demonstrado que as estatinas exercem ação anti-inflamatória independente de sua ação hipolipemiante. Na célula endotelial ocorre um aumento da expressão da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). A restauração promovida ocorre pelo aumento da produção de óxido nítrico (NO). Apesar do avanço dos estudos, tal ação ainda não está totalmente elucidada, sendo preciso maior investigação a respeito (McGOWN; BROOKES, 2007).

Comumente os processos inflamatórios encontram-se envolvidos na cascata de reações da aterosclerose, uma das principais causas de eventos coronários (ENDO, 2004). Altos níveis de proteína C-reativa (PCR) são associados a esses eventos. Num estudo com a pravastatina, foi detectado que a PCR pode atuar como um possível marcador para indivíduos com doença cardíaca e níveis normais de colesterol. Em outro estudo com a atorvastatina e a sinvastatina, verificou-se que o tratamento com atorvastatina foi mais eficaz na redução dos níveis de PCR do que a sinvastatina, possivelmente ocasionado pela diferença na farmacocinética (ALBERT et al., 2001; VAN WISSEN et al., 2002).

Alguns estudos relatam que citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) possam ter seu desempenho alterado na atividade inflamatória que ocorre no miocárdio. Acredita-se que as estatinas possuem um potencial efeito pleiotrópico de redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias. Turner et al. (2007) avaliaram o efeito do tratamento das estatinas em citocinas pró-inflamatórias estimuladas pelo

TNF- α . Os dados encontrados sugerem que esses efeitos não ocorrem devido à inibição do TNF- α , e sim por alguma outra via de ação anti-inflamatória. Mesmo possuindo o mesmo mecanismo de ação, as estatinas diferem entre si pelas suas estruturas químicas e, farmacocinética. Em recentes resumos e meta-análises já se determinou que as propriedades anti-inflamatórias ocorrem independentemente de sua atividade hipocolesterolêmica (KONES, 2010).

Nessa mesma linha, foi estudado o efeito tópico da sinvastatina em um modelo de inflamação de pele de camundongo. A aplicação tópica resultou em uma inibição da resposta inflamatória, podendo ser explicada pela resposta negativa da expressão de moléculas de adesão ou pela inibição da secreção de citocinas pró-inflamatórias que ocorre durante um evento inflamatório (OTUKI; PIETROVSKI; CABRINI, 2006).

Associados a esses efeitos, foi vista a ação antinociceptiva das estatinas. Alguns trabalhos sugerem que a ação antinociceptiva possa estar relacionada com a atividade direta anti-inflamatória através da inibição de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (SANTODOMINGO-GARZON et al., 2006). Recentes estudos relataram o efeito antinociceptivo e anti-inflamatório da sinvastatina em modelos de dor. Foi encontrada uma correlação positiva entre os efeitos e a atividade da sinvastatina, possivelmente relacionada à inibição da liberação de citocinas e prostanoídes com possível estimulação da modulação de óxido nítrico (MIRANDA et al., 2011).

Efeitos antidiabéticos

A eficácia na redução de eventos coronarianos já foi elucidada em pacientes com diabetes. Alguns modelos de estudo em ratos diabéticos demonstraram que a terapia com estatina é capaz de prevenir a autoamputação em pacientes com angiopatia diabética. A prevenção terapêutica de um membro pode estar relacionada pela via eNOS/NO. As estatinas podem se tornar úteis então para a prevenção do pé diabético em pacientes com angiopatia (FUJII et al., 2008).

Múltiplos ensaios demonstraram que as estatinas reduzem a mortalidade de pacientes com diabetes (SHINOZAKI et al., 2007). Fortes evidências sugerem mecanismos múltiplos, com reduções da expressão enzimática no estresse oxidativo. Em

estudos, a sinvastatina e a atorvastatina reduziram a disfunção endotelial pós-prandial, estresse oxidativo e marcadores inflamatórios nos pacientes. Usualmente as estatinas têm sido indicadas como efeito hipolipemiante em pacientes hiperglicêmicos (CERIELLO et al., 2005). Mori et al. (2007) avaliaram o efeito da estatina em pacientes hipertensos diabéticos, confirmando que para estes indivíduos houve uma melhora do metabolismo lipídico e produção de adiponectina através da ação sob receptores.

A adiponectina é uma adipocina que circula no plasma em altas concentrações desempenhando um papel potencializador da ação da insulina. Existem dois tipos de receptores para a adiponectina. Os AdipoR1, com alta afinidade para a gAd e baixa para a fAd, e os AdipoR2, com afinidade intermédia para ambas as formas de adiponectina. A fAd tem um maior efeito na sinalização metabólica hepática, enquanto que ambas as formas, gAd e fAd, surtem efeito no músculo esquelético. Ambos os tipos de receptores de membrana contêm sete domínios transmembranares, sendo, porém, estrutural e funcionalmente diferentes dos receptores acoplados a proteínas G (YAMAUCHI et al., 2003; TOMAS et al., 2002).

Pessoas com *diabetes mellitus* possuem uma maior probabilidade de desenvolver problemas cardiovasculares. A terapêutica com estatinas parece ter se tornado eficaz no tratamento de pacientes tanto do tipo 1 como 2. Esses tratamentos não são a farmacoterapêutica definitiva, pois os riscos cardiovasculares ainda podem persistir. Indivíduos hiperglicêmicos possuem um nível de *high density lipoprotein* (HDL) mais baixo que em indivíduos normais. Alguns ensaios com niacina associada à estatina têm revelado benefícios cardiovasculares nesses pacientes (BETTERIDGE, 2011). Em um estudo prospectivo em pacientes com e sem diabetes foi relatada a administração das estatinas e ao final os pacientes diabéticos tiveram uma maior incidência de infarto agudo do miocárdio, demonstrando que a doença influencia no aumento dos eventos coronarianos (ARONOW et al., 2003).

A correlação entre dislipidemia e diabetes é um dos fatores mais importantes nos tratamentos cardiovasculares. Um controle glicêmico pós-prandial desempenha um papel na melhoria desses casos (GRUNDY, 2002). As estatinas, são hoje recomen-

dadas para estes pacientes com o intuito de reduzir os níveis de LDL para portadores de doenças cardiovasculares. Normalmente as terapias exigem uma mudança comportamental no estilo de vida também (O'KEEFE; BELL, 2007).

Efeitos no tratamento da sepse

O processo fisiopatológico da sepse é uma evolução da infecção. O estado infeccioso gera uma inflamação, que é o componente central da sepse. Componentes bacterianos reagem com receptores para acionar os monócitos, neutrófilos e o endotélio para a geração deste estado (LEAVER et al., 2007). Acredita-se que o desenvolvimento do processo infeccioso ocorre da ativação de células pró-inflamatórias como TNF α , interleucinas ocorrendo de forma paralela à diminuição da produção de NO. Tem-se tentado esclarecer as alterações vasculares que ocorrem com a sepse pela necessidade de novos tratamentos. Um deles, as estatinas, por seus possíveis efeitos sobre a inflamação (MARSHALL, 2003).

As estatinas vão atuar envolvendo principalmente a inibição de isoprenóides e prenilação de proteínas, como a GTPase. Outras teorias têm demonstrado a capacidade das estatinas de ligar-se diretamente aos leucócitos e interferirem no seu ligante conhecido como ICAM-1 (COHEN, 2002). O efeito sobre a resposta nos leucócitos é promover um aumento no recrutamento, adesão e transmigração desses leucócitos e P-selectinas no endotélio (PRUEFER, D; MAKOWSKI, J; SCHNELL., 2002). Alguns ensaios demonstraram que hepatócitos tratados com estatinas tiveram uma redução no níveis de interleucinas. A ação ficou mais evidenciada com o tratamento com atorvastatina (ARNAUD; BURGER; STEFFENS, 2005).

Em modelos de sepse, as estatinas podem auxiliar na preservação da função cardíaca e reversão de alterações inflamatórias agudas. Foi realizado um estudo onde se induziu a infecção em camundongos que sofreram um processo inflamatório e notou-se que a sinvastatina foi capaz de reduzir a mortalidade (DOBESH et al., 2009).

Inibidores da HMG-CoA redutase exibem efeitos imunomoduladores independentemente da redução de lipídios. O tratamento com sinvastatina, após a indução por alterações hemodinâmicas,

revelou-se benéfico na preservação cardíaca promovida pela estatina e pela estimulação da liberação da óxido nítrico sintase endotelial (MERX et al., 2005). Além disso, esse tratamento reverteu alterações inflamatórias em camundongos, aumentando a adesão de monócitos ao endotélio neste modelo (MERX et al., 2004).

A prevalência de infecções bacterianas é altamente dependente da resposta inflamatória. Num trabalho, a ação da estatina em pacientes demonstrou um benefício terapêutico na resposta inflamatória (LIAPPIS et al., 2001). Evidências sugerem que as inflamações em paciente são acompanhadas por um processo anti-inflamatório agindo de forma negativa (*feedback*). Alguns autores relatam que as inibições podem se tornar prejudiciais para o sistema imunológico, podendo ocasionar um aumento da sepse (MONNERET; VENET, 2007).

Efeitos na Doença de Alzheimer

Fatores de risco como hipertensão e hipercolesterolemia aumentam o risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA). Alguns estudos apontam para um possível efeito preventivo das estatinas contra essa patologia (CRISBY; CARLSON; WINBLAD, 2002).

A doença de Alzheimer caracteriza-se por alterações neuropatológicas, como atrofia cortical difusa, presença de grande número de placas neuríticas e novos neurofibrilares, e degenerações grânulo-vacuolares. O principal componente das placas neuríticas e novos neurofibrilares é o peptídeo β -amiloide e a microtubulina tau, respectivamente, que se relacionam com a perda progressiva de neurônios e com a demência (SMITH, 1999; MACCIONI; MUÑOZ; BARBEITO, 2001; KRAUS et al., 2007).

O nível de colesterol sérico parece desempenhar um importante papel na relação entre peptídeo β -amiloide e DA, visto que a formação desse peptídeo é elevada quando o nível de colesterol é alto (WANG et al., 2011).

Embora a relação entre as estatinas e a DA ainda não esteja clara (SILVA, A. F.; GIRARDI, J. M.; RAPOSO, N. R. B., 2010), estudos epidemiológicos indicaram que o tratamento da dislipidemia com estatinas tende a diminuir a prevalência e incidência de Alzheimer e demência (WOLOZIN et al., 2000; JICK

et al., 2000; ZAMRINI; MCGWIN; ROSEMAN, 2004).

Realizou-se um estudo prospectivo coorte, em Rotterdam, com 6992 participantes durante um período médio de 9,2 anos, e se concluiu que o uso de estatinas está associado à diminuição do risco de desenvolvimento de DA, comparando-se com pessoas que nunca utilizaram esses fármacos, sendo que, não observaram nenhuma diferença entre estatinas hidrofílicas e lipofílicas (HAAG et al., 2009).

SANO, et al. (2011), em um estudo duplo-cego randomizado, observaram por 18 meses 406 pessoas, e concluíram que a sinvastatina não trouxe nenhum benefício na progressão dos sintomas de pessoas com DA de leve a moderada, apesar da significativa diminuição do colesterol.

Esse e outros estudos duplo-cegos randomizados, como o de Feldman et al. (2010), deixam em questão a relevância dos resultados pré-clínicos e epidemiológicos encontrados e mantêm em pauta a necessidade de mais estudos, principalmente no que diz respeito ao tempo de uso e mecanismo de ação das estatinas na DA.

Efeitos na Função Endotelial

O dano ao endotélio contribui para o início do processo aterosclerótico, sendo a disfunção endotelial um das suas primeiras manifestações (DAVIGNON, 2004). Uma importante característica é o comprometimento da síntese, liberação e atividade do óxido nítrico (NO) derivado do endotélio. NO é responsável por inibir vários componentes do processo aterosclerótico, como agregação plaquetária, proliferação de tecido muscular liso, e adesão leucocitária ao endotélio, além de propiciar o relaxamento vascular (LIAO et al., 2005).

As estatinas são frequentemente utilizadas no tratamento de doenças coronarianas, não só pelo fato de diminuírem o colesterol sérico, mas também pelos seus efeitos pleiotrópicos capazes de melhorar a função endotelial, promovendo a produção de óxido nítrico (LAUFS; LIAO, 2003).

O estresse oxidativo é de grande importância para o desenvolvimento da disfunção endotelial, e, por isso, o efeito antioxidante das estatinas vem sendo amplamente estudado (RESCH et al., 2006; MASON et al., 2006; STOLL et al., 2005).

Os radicais superóxido podem reagir com o NO, formando o peróxido de nitrito (ONOO-), o que diminui a biodisponibilidade do NO e também transforma o LDL em sua forma oxidada, que é pró-aterogênica (DARLEY-USMAR et al., 1992).

Há vários mecanismos pelos quais as estatinas podem melhorar a liberação do NO. Entre eles: I) a diminuição da hipercolesterolemia inibe a produção de radicais livres de oxigênio, que consomem óxido nítrico e reduzem sua produção; II) as estatinas podem melhorar a síntese do óxido nítrico pelo estímulo da enzima óxido nítrico-sintetase (CHEN et al, 2000); III) inibição da síntese do mevalonato e formação da proteína *Rho* que pode diminuir a formação da óxido nítrico-sintetase (LAUFS et al., 2000; WAGNER et al., 2000); IV) decréscimo na produção de ânion superóxido pela NADPH oxidase (WASSMAN et al., 2002).

Em pacientes com hipercolesterolemia familiar, o tratamento com sinvastatina 40mg diminuiu significativamente a proporção de LDL eletronegativo em 29% em 3 meses ($p < 0,0002$) e, durante 6 meses, o LDL eletronegativo acumulou uma redução de 60% (SÁNCHEZ-QUESADA., 1992).

Efeitos na terapia do HIV

Têm sido acompanhados alguns estudos nos quais as estatinas são testadas para atuar na inibição do vírus da imunodeficiência humana – (HIV) (MAZIERE; LANDUREAU; GIRAL; 1994). Uma terapia com atorvastatina em pacientes infectados e com baixo LDL foi realizado por oito semanas. Numa análise pós tratamento relataram-se reduções em alguns marcadores da ativação imune; níveis de liberação de linfócitos são associados à progressão da doença. Mesmo sendo um dado relevante, ainda não está totalmente claro se a diminuição dos linfócitos está relacionada com a administração da atorvastatina (NEGREDO; CLOTET; PUIG, 2006).

Efeitos no vírus da dengue

O ciclo de replicação do vírus da dengue necessita da presença de um colesterol, proteínas e moléculas de adesão. Alguns estudos têm relatado que as estatinas possuem efeitos inibitórios sobre a replicação do RNA e DNA (GOWER, ; GRAHAM, 2001).

Devido ao fato de a molécula de colesterol ser um importante componente da replicação do vírus, acredita-se que o efeito hipolipemiante das estatinas tem estabelecido a provável terapia médica na infecção (ROTHWELL et al., 2009). Em um recente estudo avaliou-se o efeito da lovastatina no vírus da dengue. Vários mecanismos são afetados pela lovastatina, tendo uma inibição da infecção em cultura de células. Nesse trabalho, as estatinas são consideradas um útil agente para um avanço nos estudos de infecções por vírus (GUTIERREZ et al., 2011).

Efeitos no tratamento da asma

Entrando como terapia alternativa, as estatinas podem ser benéficas no tratamento de doenças inflamatórias crônicas. Estudos *in vivo* e *in vitro* identificaram que as estatinas reduzem os componentes da inflamação das vias aéreas na asma (GREENWOOD; STEINMAN; ZAMVL, 2006). Alguns trabalhos confirmam que a sinvastatina é capaz de inibir a destruição do parênquima pulmonar, peribrônquico e perivascular de células inflamatórias levando à diminuição dos níveis de metaloproteinases (relacionadas com a inflamação das vias aéreas) (LEE et al., 2005).

As estatinas têm suas ações anti-inflamatórias que podem ser úteis na asma. Ainda são poucos os trabalhos nessa área, não demonstrando um grande efeito pleiotrópico neste caso. Mas indícios mostram que a sinvastatina na ausência de corticóides, pode acenar com uma redução nos eosinófilos (COWAN et al., 2010). Estudos com camundongos tratados com lovastatina revelaram a capacidade deste fármaco em regular a geranylgeranyltransferase (GGTase) específica para antígenos demonstrando um potencial terapêutico na asma alérgica (CHIBA; SATO; MISAWA, 2010).

Efeitos antiarrítmicos

As estatinas têm sido reportadas em estudos com a capacidade de diminuir a incidência de taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, tendo essa atribuição pelos seus efeitos pleiotrópicos. Recentes estudos mostraram que as estatinas reduziram efeitos antiarrítmicos em pacientes com doença arterial coronariana (BERI et al, 2010).

As estatinas podem auxiliar na redução na mortalidade em pacientes com doença arterial coronariana. Em um estudo foi relatado que a pravastatina atenua a reperfusão induzida por arritmias ventriculares letais. A atividade pleiotrópica provavelmente ocorre pela inibição da sobrecarga de cálcio intracelular (THUC et al., 2011; NIROGI et al., 2011).

Efeitos antineoplásicos

Estatinas têm sido associadas a efeitos imunológicos incluindo a inibição da interação com leucócitos, diminuição de citocinas e PCR. Inibidores competitivos da HMG-CoA redutase, ao reduzirem os substratos por inibição do sistema *Ras*, apresentam uma participação fundamental na diferenciação celular, proliferação celular, apoptose celular e regulação da transcrição. Em alguns ensaios, relata-se que as estatinas têm a capacidade de potencializar os efeitos antitumorais de algumas citocinas e de quimioterápicos (WIERZBICKI et al., 2003).

Entre todas, a lovastatina é a estatina de referência no que tange a maiores resultados antitumorais. Foi demonstrada a sua capacidade em exercer atividade antiproliferativa contra uma variedade de tumores (carcinoma e melanoma). A sinvastatina já demonstrou sua atividade pleiotrópica antineoplásica diminuindo a proliferação celular concentração-dependente em células humanas (CAMPO; CARVALHO, 2007; SOMA; PAGLIARINI; BUTTI, 1992).

Em recente trabalho, foi avaliado que a sinvastatina é capaz de diminuir a atividade antitumoral em 68% em um modelo de melanoma em camundongos. Essas evidências colocam que a sinvastatina pode ser eficaz como uma droga antiproliferativa (FAVERO et al., 2010).

Conclusão

É evidente a influência das estatinas sobre efeitos que não são de sua clínica atual. Assim, muitos desses fármacos podem ser utilizados como novas formas terapêuticas, tornando-se num futuro próximo fontes potenciais para a redução da morbidade e mortalidade de doenças. A quantidade de estudos realizados com a classe das estatinas, desde sua

descoberta, confirma a relevância dos efeitos pleiotrópicos e mantém aberta a discussão de seu uso para outras complicações clínicas.

REFERÊNCIAS

- ALBERT, M. A.; et al. Effect of statins therapy on C-reactive protein levels: The pravastatin inflammation/CPR evaluation a randomized trial and cohort study. **JAMA**, v. 286, p. 64-70, 2001.
- ARNAUD, C.; BURGER, F; STEFFENS, S. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct anti-inflammatory effects of statins. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v. 25, p. 1231-1236, 2005.
- ARONOW, W. S.; AHN, C. Elderly Diabetics With Peripheral Arterial Disease and No Coronary Artery Disease Have a Higher Incidence of New Coronary Events Than Elderly Nondiabetics With Peripheral Arterial Disease and Prior Myocardial Infarction Treated With Statins and With No Lipid-Lowering Drug. **Journal of Gerontology**, v. 58A, n. 6, p. 573-575, 2003.
- BERI, A; et al. Statins and the reduction of sudden cardiac death: antiarrhythmic or anti-ischemic effect? **American Journal Cardiovascular Disease**, v. 10, n. 3, p. 155-164, 2010.
- BETTERIDGE, D. J.; Lipid control in patients with diabetes mellitus. **Nature Reviews Cardiology**, v. 8, p. 278-290, 2011.
- CAMPO, V.L; CARVALHO, I; Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, v.30, n.2, p.425-430, 2007.
- CERIELLO, A; et al. Effect of atorvastatin and irbesatan, alone and in combination on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. **Circulation**, v. 111, n. 19, p. 2518-2524, 2005.
- CHEN, H. et al. Direct effects of statins on cells primarily involved in atherosclerosis. **Hypertension Research**, v. 23, p. 187-192, 2000.
- CHIBA, Y; SATO, S; MISAWA, M; Upregulation of geranylgeranyltransferase I in bronchial smooth muscle of mouse experimental asthma: it's inhibition by lovastatin. **Journal Smooth Muscle Research**, v. 46, n. 1, p. 57-64, 2010.
- COHEN, J; The immunopathogenesis of sepsis. **Nature**, v. 420, p. 885-891, 2002.
- COWAN, D.C; et al. Simvastatin in the treatment of asthma: lack of steroid-sparing effect. **Thorax**, v. 65, n. 10, p. 891-896, 2010.

- CRISBY, M.; CARLSON, M. A.; WINBLAD, B. Statins in the prevention and treatment of Alzheimer disease. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, Philadelphia, v. 16, n. 3, p. 131-136, 2002.
- DARLEY-USMAR, V. M. et al. The simultaneous generation of superoxide and nitric oxide can initiate lipid peroxidation in human low density lipoprotein. **Free Radicals Research Communications**, v. 17, p. 920, 1992.
- DAVIGNON, J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. **Circulation**, Dallas, v. 109, p. 39-43, 2004.
- DOBESH, P.P; et al. Reduction in mortality associated with statin therapy in patients with severe sepsis. **Pharmacotherapy**, v. 29, p. 621-630, 2009.
- ENDO, A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. **Atherosclerosis supplements**, v. 5, n.3, p. 67-80, 2004.
- _____. A historical perspective on the discovery of statins. **Proc Japanese Physiology Biology Science**, v. 86, n.5, p. 484-493, 2010.
- FAVERO, G. M.; et al. Simvastatin impairs murine melanoma growth. **Lipids in Health and Disease**, v.9, p. 142-150, 2010.
- FELDMAN, H. H. et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease. **Neurology**, v. 74, p. 956-964, 2010.
- FUJII, T. et al. Statins restore ischemic limb blood flow in diabetic microangiopathy via eNOS/NO upregulation but not via PDGF-BB expression. **American Journal Physiology Heart Circulation**, v. 294, p. H2785-H2791, 2008.
- GOWER, T. L; GRAHAM, B. S; Antiviral activity of lovastatin against respiratory syncytial virus *in vivo* and *in vitro*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, p. 1231-1237, 2001.
- GREENWOOD, J; STEINMAN, L; ZAMVL, S. S; Statin therapy and autoimmune disease: from protein prevalence to immunomodulation. **Nature Review Immunology**, v. 6, n. 5, p. 358-370, 2006.
- GRUNDY, S. M; Approach to lipoprotein management in 2001 National cholesterol guidelines. **American Journal Cardiology**, v. 90, p. 11i-21i, 2002.
- GUTIERREZ, M. M; CASTELLANOS, J. E; GOMEZ, J. C. G; Statins Reduce Dengue Virus Production via Decreased Virion Assembly. **Intervirolgy**, v. 54, p. 202-216, 2011.
- HAAG, M. D. M; et al. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam study. **Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry**, v. 80, p. 13-17, 2009.
- JICK, H.; et al. Statins and the risk of dementia. **Lancet**, v. 356, p. 1627-1631, 2000.
- KONES, R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 4, p. 383-413, 2010.
- KRAUS, B. et al. Influence of *Hypericum perforatum* extract and its single compounds on amyloid- β mediated toxicity in microglial cells. **Life Sciences**, v. 81, p. 884-894, 2007.
- LAUFS, U. Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, p. 719-731, 2003.
- _____.; LIAO, J. K. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 10, p. 143-148, 2000a.
- LEAVER, S.K; et al. Sepsis since the discovery of toll-like receptors: disease concepts and therapeutic opportunities. **Critical Care Medicine**, v. 35, p. 1404-1410, 2007.
- LEE, J. H; et al. Simvastatin Inhibits Cigarette Smoking-Induced Emphysema and Pulmonary Hypertension in Rat Lungs. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 172, n. 8, p. 987-993, 2005.
- LIAO, J. K.; LAUFS, U. Pleiotropic effects of statins. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 45, p. 89-118, 2005.
- LIAPPIS, A. P; et al. The Effect of Statins on Mortality in Patients with Bacteremia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 33, p. 1352-1357, 2001.
- LINARELLI, M. C. B; POTT Jr., H. Estatina: uma revisão sobre aspectos vasculares. **Revista de Ciências Médicas**, v. 17, n.1, p. 43-52, 2008.
- MACCIONI, R. B.; MUÑOZ, J. P.; BARBEITO, L. The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. **Archives of Medical Research**, v. 32, p. 367-381, 2001.
- MARSHALL, J. C; Such stuff as dreams are made on: mediator-directed therapy in sepsis. **Nature Reviews Discovery**, v. 2, p. 391-405, 2003.
- MASON, R. P. et al. Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 14, p. 9337-9345, 2006.
- MAZIERE, J. C; LANDUREAU, J. C; GIRAL, P; Lovastatin inhibits HIV-1 expression in H9 human T lymphocytes cultured in cholesterol-poor medium. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 48, p. 63-67, 1994.
- McGOWN, C. C; BROOKES, Z. L. S. Beneficial effects of statins on the microcirculation during sepsis: the role of

- nitric oxide. **British Journal of Anaesthesia**, v. 98, n. 2, p. 163-175, 2007.
- MERX, M. W. et al. HMG-CoA Reductase Inhibitor Simvastatin Profoundly Improves Survival in a Murine Model of Sepsis. **Circulation**, v. 109, p. 2560-2565, 2004.
- _____. Statins treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. **Circulation**, v. 112, p. 117-124, 2005.
- MIRANDA, H. F.; et al. Antinociception and Anti-Inflammation Induced by Simvastatin in Algesiometric Assays in Mice. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 746, p. 1-5, 2011.
- MONNERET, G; VENET, F; Statins and sepsis: do we really need to further decrease monocyte HLA-DR expression to treat septic patients. **Lancet Infectious Disease**, v. 7, p. 697-699, 2007.
- MORI, Y; ITOH, Y; TAJIMA, N; Telmisartan improves lipid metabolism and adiponectin production but does not affect glycemic control in hypertensive patients with type 2 diabetes. **Advanced in therapy**, v. 24, n.1, 2007.
- NEGREDO, E; CLOTET, B; PUIG, J; The effect of atorvastatin treatment on HIV-1 infected patients interrupting antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 20, p. 619-621, 2006.
- NIROGI, R.; MUDIGONDA, K.; KANDIKERE, V. Chromatography-mass spectrometry methods for the quantitation of statins in biological samples. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 44 p. 379-387, 2011.
- O'KEEFE, J. H; BELL, D. S; Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor. **American Journal Cardiology**, v. 100, p. 899-904, 2007.
- OTUKI, M. F., PIETROVSKI, E. V., CABRINI, D. A; Topical simvastatin: Preclinical evidence for a treatment of skin inflammatory conditions. **Journal of Dermatological Science**, v.44, p. 45-47, 2006.
- PRUEFER, D; MAKOWSKI, J; SCHNELL, M; Simvastatin inhibits inflammatory properties of *Staphylococcus aureus* alpha-toxin. **Circulation**, v. 106, p. 2104-2110, 2002.
- RESCH, U. et al. Reduction of oxidative stress and modulation of autoantibodies against modified low-density lipoprotein after rosuvastatin therapy. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 63, n. 3, p. 262-274, 2006.
- RODRÍGUEZ-YÁÑEZ, M.; et al. Statins and stroke. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, v. 2, p. 157-166, 2008.
- ROTHWELL, C. LEBRETON, A; et al. Cholesterol biosynthesis modulation regulates dengue viral replication. **Virology**, v. 389, p. 8-19, 2009.
- SÁNCHEZ-QUESADA, J. L. et al. Effect of simvastatin treatment on the electronegative low-density lipoprotein present in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. **American Journal of Cardiology**, v. 84, p. 655-659, 1999.
- SANO, M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. **Neurology**, v. 77, p. 556-563, 2011.
- SANTODOMINGO-GARZON, T., et al. Atorvastatin inhibits inflammatory hypernociception. **Brazilian Journal Pharmacology**, v. 149, p. 14-22, 2006.
- SHINOZAKI, K; et al. Pitavastatin restores vascular dysfunction in insulin-resistant state by inhibiting NAD(P)H oxidase activity and uncoupled endothelial nitric oxide synthase-dependent superoxide production. **Journal Cardiovascular Pharmacology**, v. 49, n. 3, p. 122-130, 2007.
- SILVA, A. F.; GIRARDI, J. M.; RAPOSO, N. R. B. Uso das estatinas na doença de Alzheimer: uma revisão. **HU Revista**, Juiz de Fora, v.36, n. 3, p. 239-244, jul./set. 2010.
- SMITH, M. A. C. Doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.21, supl. 2, p. 03-07, 1999.
- SOMA, M. R; PAGLIARINI, P; BUTTI, G; Simvastatin, an Inhibitor of Cholesterol Biosynthesis, Shows a Synergistic Effect with N,N'-Bis(2-chloroethyl)-N-nitrosourea and β -interferon on Human Glioma Cells. **Cancer Research**, v.52, p.4348-4355, 1992.
- STOLL, L. L., et al. Antioxidant effects of statins. **Timely Top Med Cardiovasc Dis**, v. 9, 2005.
- THUC, L. C; et al. Cardioprotective Effects of Pravastatin Against Lethal Ventricular Arrhythmias Induced by Reperfusion in the Rat Heart. **Journal of the Japanese Circulation Society**, v. 75, 2011.
- TOMAS, E. et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. **Process National Academy Science**, v. 99, p.16309-16313, 2002.
- TURNER, N. A; et al. Mechanism of TNF α -induced IL-1 α , IL-1 β and IL-6 expression in human cardiac fibroblasts: Effects of statins and thiazolidinediones. **Cardiovascular Research**, v. 76, p. 81-90, 2007.
- VAN WISSEN, S; et al. Differential hs-CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy. **Atherosclerosis**, v. 165, p. 361-366, 2002.
- WAGNER, A. H. et al. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. **Arterioscler Thrombosis Vascular Biology**,

v. 20, p. 61-69, 2000.

WANG, Q. et al. Statins: multiple neuroprotective mechanisms in neurodegenerative diseases. **Experimental Neurology**, v. 230, p. 27-34, 2011.

WASSMAN, S. et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. **Arterioscler Thrombosis Vascular Biology**, v. 22, p. 300-305, 2002.

WIERZBICKI, A. S; POSTON, R; FERRO, A; The lipid and non-lipid effects of statins. **Pharmacology Therapy**, v.99, n.1, p.95-112, 2003.

WOLOZIN, B.; et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. **Archives of Neurology**, v. 57, p. 1439-1443, 2000.

YAMMOTO, A.; SUDO, H.; ENDO, A. Therapeutic effects of ml-236b in primary hipercholesterolemia. **Atherosclerosis supplements**, v. 5, n.3, p. 43-50, 2004.

ZAMRINI, E.; MCGWIN, G.; ROSEMAN, J. M. Association between statin use and Alzheimer disease. **Neuroepidemiology**, v. 23, p. 94-98, 2004.

YAMAUCHI, T. et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. **Nature**, v. 423, p.762-769, 2003.