



Estatinas: uma revisão sobre aspectos vasculares

Statins: a review about vascular aspects

Maria Conceição Barbosa LINARELLI¹

Henrique POTT JR²

RESUMO

As estatinas tornaram-se os fármacos redutores de lipídios mais amplamente prescritos na maioria dos países. Os efeitos que não dependem dessa redução são chamados de pleiotrópicos, entre os quais pode-se citar: melhora na função endotelial, recrutamento de novas células precursoras endoteliais, efeitos antioxidantes e efeitos antiinflamatórios. Em uma revisão sistemática da literatura nacional e internacional pelo indexador Medline/PubMed, utilizando os unitermos: estatinas, disfunção endotelial, óxido nítrico, endotelina, neovascularização e antiinflamatório, observou-se que nos últimos anos foram atribuídas outras propriedades às estatinas. As estatinas atuam sobre as células do endotélio vascular interferindo na biodisponibilidade de óxido nítrico e endotelina-1 e recrutamento de novas células precursoras endoteliais; possui ainda efeitos antioxidante e antiinflamatório. Tais efeitos são mediados pela redução dos níveis dos intermediários da via do ácido mevalônico, os chamados isoprenóides, responsáveis por uma série de vias de sinalização intracelular. Esses conhecimentos podem fornecer benefícios adicionais sob a forma de redução de risco, representando novas perspectivas de tratamento, auxiliando no entendimento dos benefícios encontrados e ajudando a prevenir riscos com o uso prolongado destes fármacos, o que pode causar um impacto positivo na redução dos altos índices de morbimortalidade em pacientes portadores de doenças cardiovasculares. Assim, apesar

¹ Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Jd. Ipaussurama, 13060-904, Campinas, SP, Brasil.

² Acadêmico, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina. Campinas, SP, Brasil.

das limitações relacionadas a ações multifatoriais, novos estudos considerando esses efeitos e uma maior compreensão dos mecanismos lipídicos e pleiotrópicos das estatinas podem mudar alguns paradigmas referentes ao desenvolvimento de novas terapias cardiovasculares.

Termos de indexação: Antioxidantes. Endotélio vascular. Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA redutase. Óxido nítrico.

ABSTRACT

In most countries, statins have become the most commonly prescribed lipid-lowering drugs. Effects that do not depend on this reduction are called pleiotropic effects and some of them are: improved endothelial function, recruitment of new endothelial precursor cells and antioxidant and anti-inflammatory effects. In a systematic review of national and international literature using the Medline/Pubmed database and using the keywords statins, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelin, revascularization and anti-inflammatory, we found that new statin properties were discovered in the last years. Statins act on vascular endothelium cells by interfering in the availability of nitric oxide and endothelin-1 and by recruiting new endothelial precursor cells. It also has antioxidant and anti-inflammatory effects. Such effects are brought about by reducing the levels of isoprenoids, intermediates of the mevalonic acid pathway, which are responsible for a number of intracellular signal pathways. This knowledge can provide additional benefits such as risk reduction and new treatment perspectives, aiding in understanding the benefits and preventing the risks associated with prolonged use of these drugs, which, in its turn, may reduce the morbidity and mortality rates of individuals with cardiovascular diseases. Thus, despite the limitations associated with multifactorial actions, new studies considering these effects and a better understanding of lipid and pleiotropic statin mechanisms may change some paradigms associated with the development of new cardiovascular therapies.

Indexing terms: Antioxidants. Endothelium, vascular. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors. Nitric oxide.

INTRODUÇÃO

Em 1971, o microbiologista Akira Endo, em busca de um novo antibiótico, observou acidentalmente que certos fungos também eram capazes de produzir um potente inibidor da produção de colesterol. Segundo ele, esta substância atua como uma defesa contra predadores herbívoros - ao ingerirem tais fungos, os animais podem morrer, já que a redução sérica de colesterol nestes animais causada pela substância inibidora é muito acentuada, levando a uma disfunção metabólica. Endo isolou e analisou esse composto, a partir do qual foi sintetizada em laboratório uma molécula que daria origem à matriz das estatinas. A primeira a ser lançada foi a lovastatina, em 1987¹.

O mecanismo destas substâncias envolve a enzima 3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima-A Redutase (HMG-CoA redutase), responsável por aumentar a velocidade de síntese do colesterol nas células hepáticas. Esta enzima catalisa a conversão da HMG-CoA em ácido mevalônico. A subsequente redução na síntese hepática de colesterol provocada pela inibição da enzima HMG-CoA redutase resulta em aumento da síntese dos receptores de superfície específicos de LDL (*Low-Density Lipoprotein*), que podem se ligar à LDL circulante e, portanto, aumentar a depuração das LDL. Por conseguinte, o principal efeito bioquímico das estatinas consiste em reduzir as concentrações plasmáticas de LDL-colesterol. No entanto, não apenas a produção intracelular de

colesterol é inibida, mas também a biossíntese de diversos intermediários da via do ácido mevalônico. Os chamados isoprenóides são essenciais para modular o processo pós-traducional de proteínas envolvidas nas mais diversas vias de sinalização intracelular (ex. Proteínas Rho e Rac)²⁻⁵. Além disso,

as estatinas reduzem os triglicídios plasmáticos e aumentam o *High-Density Lipoprotein* (HDL-colesterol)¹⁻⁵ (Figura 1).

Devido a estas propriedades, as estatinas tornaram-se os fármacos redutores de lipídios mais amplamente prescritos na maioria dos países^{1,2}.

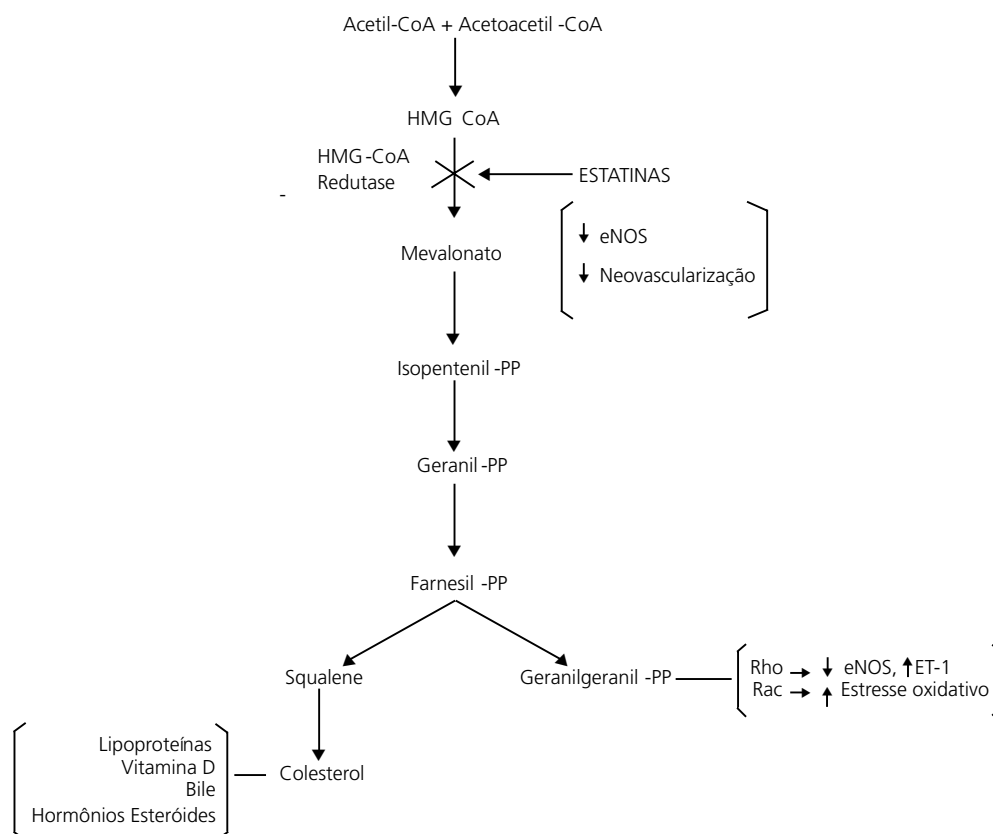


Figura 1. A via do mevalonato divide-se em outras duas, a do colesterol (1) e a dos isoprenóides (2).

Nota: Como as estatinas inibem a enzima HMG-CoA redutase, responsável por converter o HMG-CoA em mevalonato, ocorre não somente a redução da produção intracelular de colesterol, como também a produção de isoprenóides. Referência: Adaptado de Liao JK (2005).

A inibição da HMG-CoA redutase é reversível e competitiva com o substrato HMG-CoA. Existem consideráveis diferenças entre as estatinas disponíveis no mercado atual no que diz respeito à eficácia da redução lipídica e às propriedades farmacocinéticas, como na via hepática de metabolização e meia-vida plasmática^{2,6,7}. Elas possuem diferentes seletividades de atuação, principalmente como decorrência de características farmacocinéticas relacionadas às suas

propriedades físico-químicas. Uma dessas características é a lipossolubilidade. Neste aspecto, verifica-se que a pravastatina e a rosuvastatina são fármacos que podem ser considerados relativamente hidrossolúveis, quando comparados com as demais estatinas (simvastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina e pitavastatina)^{2,6,7}.

A lipossolubilidade é uma característica importante quando se considera que a incorporação

do fármaco nas células requer que o mesmo ultrapasse a membrana plasmática. Assim, as estatinas lipofílicas atravessam a membrana plasmática das células com maior facilidade via difusão passiva, enquanto as estatinas hidrofílicas não. A incorporação hepática depende, portanto, da lipossolubilidade de cada estatina. Não obstante, as estatinas hidrofílicas inibem a HMG-CoA redutase nos hepatócitos, uma vez que estas células possuem um sistema ativo para o transporte desta classe de estatinas^{2,6,7}.

Dado que as estatinas disponíveis no mercado atual possuem em sua maior parte depuração hepática, os processos de incorporação hepática e excreção biliar, bem como o metabolismo destas substâncias, são etapas que desempenham importante papel no mecanismo de depuração total das estatinas do organismo. A saber, a pravastatina, a fluvastatina e a rosuvastatina são fármacos que podem ser considerados relativamente hidrossolúveis quando comparados com as demais estatinas, principalmente simvastatina e lovastatina. Estas, administradas na forma de pró-fármacos, são rapidamente convertidas nas formas ativas de β -hidroxi-ácidos. Tal processo de ativação hepática define, desde logo, uma intensa hepatoseletividade destes fármacos, o que se reflete na baixa biodisponibilidade sistêmica desses compostos. Por outro lado, a pravastatina e a rosuvastatina foram desenvolvidas como sais sódicos e ativos, dispensando prévia ativação hepática. Já a atorvastatina e cerivastatina são também hepatoseletivas e administradas como fármacos ativos^{2,6,7}.

Dentre as estatinas, simvastatina, lovastatina e atorvastatina são metabolizadas pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), enquanto a fluvastatina é metabolizada pelo CYP2C9. Cerivastatina é substrato para duas vias metabólicas mediadas pelos citocromos CYP2C8 e 3A4. Pravastatina, rosuvastatina e pitavastatina são pouco metabolizadas. Com base nestas informações, pode-se prever que alterações farmacocinéticas dessas substâncias dependem da administração de outros fármacos em conjunto ou da condição de

determinados pacientes com reduzida atividade de metabolismo e/ou transporte de fármacos^{2,6,7}.

Sob aspecto sérico, as estatinas encontram-se em grande parte (> 95%) ligadas às proteínas plasmáticas, exceto a pravastatina (60%)^{6,7}. Elas possuem uma meia-vida de eliminação que pode variar de uma a três horas, embora a meia-vida plasmática da atorvastatina possa atingir até 14 horas. A via predominante de eliminação para a maioria dos inibidores HMG-CoA redutase é biliar, basicamente fecal, no entanto há uma pequena porção que é eliminada pela urina^{2,6,7}.

Adaptado de Chong et al.⁷, a Tabela 1 sumariza um quadro comparativo entre as estatinas, suas doses e respectivas variações de LDL-Colesterol.

Tabela 1. Quadro comparativo entre as estatinas, suas doses e respectivas variações de LDL-Colesterol.

Estatina	Dose (mg/dia)	Δ LDL-Colesterol (%)
Atorvastatina	10	-38, -30,5
	20	-46, -39,2
	40	-51, -46,7
	80	-54, -57,8
Pravastatina	10	-19
	20	-24
	40	-34
Simvastatina	10	-28
	20	-35
	40	-41
	80	-46
Fluvastatina	20	-17
	40	-23
	80	-36
Lovastatina	20	-29
	40	-32
	80	-48
Cerivastatina	0.2	-
	0.3	-31
	0.4	-36
	0.8	-45

Adaptado de Chong et al.⁷.

De uma maneira geral, as estatinas são fármacos bem tolerados pelo organismo, no entanto é possível observar alguns efeitos indesejáveis discretos, como distúrbios gastrointestinais, aumento das concentrações plasmáticas das enzimas hepáticas, insônia e eczantema. A incidência desses efeitos adversos ou mesmo da miopatia e de

rabdomiólise é baixa e dependente da dose e da administração concomitante de outros fármacos que apresentam os mesmos riscos. Não obstante, a questão que permanece após todos os estudos sobre as estatinas é a de que os benefícios relacionados à redução lipídica e a considerável queda de morbidade e mortalidade em casos específicos sugerem que seus benefícios podem estar associados a vantagens adicionais superiores aos riscos²⁻³.

Nos últimos anos, diversos autores têm apresentado outras possíveis propriedades das estatinas. Dentre essas, a possível ação antiinflamatória em nível de diminuição da ativação endotelial parece ser a mais importante e, possivelmente, a grande responsável por efeitos observados em diversas doenças³⁻⁵.

Este trabalho constitui uma revisão de artigos nacionais e internacionais publicados nos últimos dez anos e indexados em base de dados (Medline/PubMed), utilizando as palavras chave: estatinas, disfunção endotelial, óxido nítrico, endotelina, neovascularização e antiinflamatório, com o objetivo de agrupar informações sobre os aspectos vasculares das estatinas.

Efeito: a função endotelial

A função do endotélio vascular vai além de uma simples barreira entre a corrente sanguínea e a camada íntima: ela atinge a magnitude de um importante órgão autócrino e parácrino responsável por regular a homeostase vascular⁸. Estudos recentes demonstram que as estatinas atuam melhorando a função endotelial pelo aumento das substâncias vasodilatadoras e redução das vasoconstritoras^{9,10}. Assim, considerando a importância do equilíbrio entre essas substâncias, respectivamente óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI₂) e endotelina-1 (ET-1) para a preservação da função do endotélio vascular, tais propriedades atribuídas às estatinas são de considerável importância em diversas doenças relacionadas ao comprometimento da integridade da função endotelial¹¹⁻¹⁴.

Sobre a biodisponibilidade de óxido nítrico e endotelina-1

Apontada como uma das principais causas para a disfunção endotelial, o comprometimento da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) é reconhecidamente multifatorial.

O NO é uma das menores e mais simples moléculas biossintetizadas. É um radical livre, gasoso, inorgânico, incolor, que possui sete elétrons de nitrogênio e oito de oxigênio, tendo um elétron desemparelhado^{15,16}. O óxido nítrico produzido pelas células endoteliais tem um papel essencial no processo de vasodilatação. Em condições fisiológicas, o relaxamento vascular ocorre pela ativação de receptores da membrana das células endoteliais ou quando há um aumento do atrito exercido pelas células circulantes sobre a camada endotelial (*shear-stress*), levando à ativação da eNOS (*Endothelial Nitric Oxide Synthase*) presente nessas células e à conseqüente produção de NO.

Após sua liberação pelas células endoteliais, o NO difunde-se para a célula muscular e para o lúmen vascular. No interior da célula muscular, o NO interage com o ferro do grupo heme da enzima guanilato ciclase, acarretando uma alteração da conformação desta enzima, tornando-a ativa (GCa). A GCa catalisa a saída de dois grupamentos fosfato da molécula de guanosina trifosfato (GTP), resultando na formação de guanosina monofosfato cíclica (GMPC). O aumento da concentração de GMPC na célula muscular resulta no relaxamento desta célula. Tal mecanismo envolve a diminuição da entrada de cálcio iônico para a célula, a inibição da liberação de cálcio iônico do retículo endoplasmático e o aumento do seqüestro de cálcio iônico para o retículo endoplasmático^{15,16}. No entanto, as ações do óxido nítrico não se restringem à vasodilatação; pelo contrário, o NO está envolvido em diversos processos, como inibir a agregação plaquetária¹⁷, a proliferação da musculatura lisa vascular¹⁸ e a interação leucocitária vascular¹⁹, eventos mediados pela redução do cálcio iônico intracelular.

Os múltiplos fatores relacionados ao comprometimento da disponibilidade de NO

envolvem as alterações da enzima eNOS no que diz respeito ao seu substrato, expressão, estrutura e sinalização intracelular. Alterações no cofator da enzima eNOS e a degradação do NO promovida por espécies reativas tóxicas do oxigênio e colesterol também são determinantes na redução da biodisponibilidade de NO. A habilidade das estatinas em aumentar a produção e ativação da enzima eNOS parece ser uma das principais vias de preservação da função do endotélio vascular. O mecanismo para tais ações envolve a estabilização do RNAm específico, resultando em um aumento da síntese da proteína eNOS e sua subsequente ativação pela via Akt (proteína quinase) de fosforilação^{3-5,8,10-16}.

Recentes estudos demonstram outros mecanismos pelos quais as estatinas atuam sobre a síntese de NO. Segundo estes estudos, as estatinas atuam tanto inibindo a ação de uma proteína de membrana chamada caveolina, que atua como inibidor específico da enzima eNOS^{3-5,8,10-16}, como reduzindo a concentração intracelular de isoprenóides, responsáveis por ativar a proteína Rho, que também atua como inibidor da enzima eNOS³⁻⁵. Pelo bloqueio da interação da enzima eNOS com seu co-fator cálcio iônico/calmodulina, a caveolina regula a produção de NO no endotélio^{15,16}. Em paralelo, os isoprenóides atuam ativando a proteína Rho, que inibe a atividade da enzima eNOS e suprime a subsequente produção de NO no endotélio^{3-5,20,21} (Figura 2).

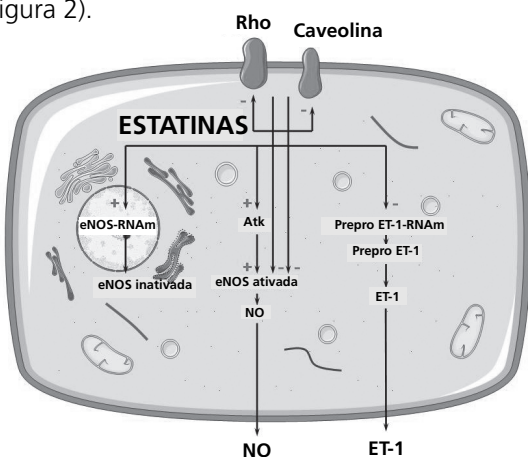


Figura 2. Efeitos das estatinas sobre a síntese de óxido nítrico (NO) e endotelina-1 (ET-1).

Nota: As estatinas aumentam a biodisponibilidade de NO por meio da estabilização do eNOS-RNAm, o que resulta na produção da proteína eNOS, e pela estimulação da via fosforilativa Akt de ativação da enzima eNOS. Atuam ainda sobre a transcrição do Prepro ET-1-RNAm, resultando na redução da síntese de ET-1.

A preservação da função endotelial promovida pelas estatinas envolve tanto o aumento de substâncias vasodilatadoras quanto a redução de substâncias vasoconstritoras. O efeito das estatinas sobre a vasoconstrição envolve o peptídeo endotelina-1 (ET-1) sintetizado pelas células endoteliais^{3-5,22,23}.

A ET-1 é produzida a partir de um precursor aminoácido, Grande ET-1 (Big ET-1), derivado de uma série de quebras proteolíticas intracelulares a partir de um propeptídeo, o Prepro ET-1, pela ação específica das chamadas enzimas conversoras de endotelina²². Após sua liberação das células endoteliais, a ET-1 atua sobre a musculatura lisa vascular por meio de receptores de proteína G de membrana, promovendo uma série de eventos intracelulares que culminam em vasoconstrição^{22,23}. Estudos demonstram que o efeito das estatinas sobre a produção de ET-1 envolve a redução da transcrição do gene Prepro ET-1, da tradução do subsequente Prepro ET-1-RNAm²², inibição indireta do Prepro ET-1-RNAm via óxido nítrico³ e redução indireta da transcrição do gene Prepro ET-1 via proteínas Rho e geranilgeranilação (reação que converte ácidos graxos em proteínas)³.

Desta forma, aumentando a biodisponibilidade de NO e reduzindo ET-1, as estatinas atuam preservando a função do endotélio vascular.

Efeito sobre a neovascularização

A neovascularização - desenvolvimento de novos vasos sanguíneos em um tecido - envolve processos tanto fisiológicos como patológicos. Se, por um lado, a neovascularização é a resposta primária à hipóxia tecidual local e é envolvida no restabelecimento do fluxo sanguíneo adequado em situações de isquemia, como pode ser observado em diversas doenças crônicas, por outro lado a neovascularização também é considerada um dos pilares de algumas doenças, destacando-se entre elas o câncer³. O processo de neovascularização é altamente complexo e depende da interação de diversas moléculas pró e anti-angiogênicas para a formação do vaso²⁴.

Um novo mecanismo de ação das estatinas foi sugerido pela demonstração de que a terapia com atorvastatina leva ao aumento precoce no número e atividade funcional de células progenitoras endoteliais em pacientes com doença coronariana²⁵. Células progenitoras endoteliais são células derivadas da medula óssea vermelha que se instalam em locais de neovascularização e se diferenciam em células endoteliais no local. Recentemente comprovou-se que as estatinas promovem a proliferação, migração e sobrevivência das células endoteliais e células progenitoras endoteliais derivadas da medula óssea vermelha pelo estímulo da via Akt de fosforilação²⁶. No entanto, a despeito do avanço das pesquisas, algumas questões como a identificação dos mediadores responsáveis por este processo ou o envolvimento do NO no mesmo permanecem sem respostas.

Em resumo, as estatinas possuem o potencial tanto para inibir, como para promover a neovascularização, dependendo da dose utilizada^{3-5,9,11,27,28}.

Antioxidante

O estresse oxidativo é de grande importância para o estabelecimento da disfunção endotelial. Espécies reativas tóxicas do oxigênio e outros radicais estão envolvidos na degradação do NO, contribuindo para a redução de sua disponibilidade na célula endotelial e perpetuando o estado funcional comprometido do endotélio vascular³⁻⁵.

Espécie reativa é todo átomo ou molécula que possui um ou mais elétrons não pareados na sua órbita mais externa. Sua reatividade deve-se à forte tendência do elétron não pareado em reagir com outro para formar um par eletrônico, estabelecendo-se, assim, uma ligação química. O oxigênio molecular é quimicamente estável, mas o radical superóxido e seus derivados, o radical hidroxila (OH[•]) e o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) são conhecidamente muito reativos e tóxicos. Estas moléculas são denominadas espécies reativas tóxicas do oxigênio. A eliminação das espécies reativas do

oxigênio é realizada por antioxidantes, compostos capazes de bloquear ou minimizar a agressão oxidativa. Estes representam mecanismos de proteção das células contra os efeitos danosos destas espécies produzidas além das necessidades vitais dos tecidos.

Recentemente, alguns autores demonstraram que a simvastatina reduz os níveis séricos de 8-epi-PGF_{2α} e malondialdeído, ambos marcadores de estresse oxidativo *in vivo*²⁹. A ação da simvastatina sobre macrófagos ativados inibindo a oxidação de LDL *in vitro* também foi comprovada³⁰. O efeito antioxidante das estatinas vem sendo amplamente estudado³¹⁻³³, no entanto pouco se sabe sobre seu principal mecanismo. Dado o envolvimento dos componentes isoprenóides na sinalização intracelular durante a ativação dos macrófagos, pode-se especular que o efeito antioxidante das estatinas concentra-se em inibir a síntese dos intermediários isoprenóides pela via do mevalonato. Por outro lado, a interação do NO com radicais livres, como O₂^{•-}, é amplamente conhecida. Assim, pode-se especular, como um segundo mecanismo antioxidante, que haja aumento da biodisponibilidade de NO promovido pelas estatinas. Como a inflamação está intimamente ligada à produção e/ou atividade de espécies reativas do oxigênio, o efeito antiinflamatório das estatinas pode estar relacionado à sua habilidade em bloquear a produção e atividade destas espécies reativas³³; assim, pode-se imaginar ainda um terceiro mecanismo antioxidante mediado pela ação antiinflamatória das estatinas.

A despeito da grande quantidade de estudos, ainda não foi possível estabelecer ao certo qual o principal mecanismo antioxidante promovido pelas estatinas. Ao que parece, talvez não exista um mecanismo único e sim a união de diversos, culminando na neutralização das espécies reativas do oxigênio.

Antiinflamatório

Descobertos ao acaso, os efeitos antiinflamatórios das estatinas vêm sendo o principal

foco de estudo nos últimos anos^{3-5,34}. Um recente estudo demonstrou que o uso de pravastatina melhora a função cardíaca após infarto miocárdico pelo mecanismo antiinflamatório³⁴. No mesmo estudo, comprovou-se que a pravastatina reduz tanto o nível sérico de interleucina-1 β e fator tumoral de necrose α (TNF- α), como a infiltração tecidual de células CD45+³⁴. Deng et al., em um estudo com pacientes acometidos por infarto agudo do miocárdio, mostraram que a atorvastatina reduz a expressão do RNAm de ciclo oxigenase 2 (COX-2) em monócitos da circulação periférica, provando, assim, via redução na síntese de prostaglandinas, um possível mecanismo antiinflamatório atribuído às estatinas³⁵. Um estudo francês conduzido por Paumelle et al.³⁶ demonstrou em modelos de inflamação aguda *in vivo* que o peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α atua como mediador dos efeitos antiinflamatórios da simvastatina³⁶. Nesse estudo, comprovou-se que o efeito antiinflamatório agudo da simvastatina estava abolido em macrófagos e neutrófilos deficientes do gene PPRA- α , sugerindo assim seu envolvimento no mecanismo antiinflamatório. Outros trabalhos provam que as estatinas reduzem a produção de proteína C reativa induzida por interleucina 6, inibindo a geranilgeranilação nos hepatócitos^{37,38}.

Dentre os diversos mecanismos antiinflamatórios atribuídos às estatinas, a possível ação antiinflamatória em nível de diminuição da ativação endotelial parece ser a mais importante. A interação entre os leucócitos séricos e o endotélio vascular representa uma etapa crucial para o processo aterogênico³⁹. O aumento da adesão de leucócitos ao endotélio vascular resulta em primeira mão do aumento da expressão de moléculas de adesão como P-selectina, E-selectina e ICAM-1 na superfície das células endoteliais⁴⁰. A saber, a família das proteínas Rho GTPases são a chave da sinalização intracelular, responsáveis por regular uma série de respostas celulares como a adesão e a migração celular⁴⁰. As proteínas Rho GTPases afetam a expressão de algumas moléculas de adesão nas células endoteliais, como ICAM-1 e E-selectin, induzidas por

mediadores pró-inflamatórios, hipóxia e *stress* traumático. Assim, reduzindo a concentração intracelular dos isoprenóides responsáveis pela ativação das proteínas Rho, as estatinas atuam reduzindo a adesão, migração e subsequente ativação leucocitária. Dado a importância da instalação do processo inflamatório para o desenvolvimento da grande parte dos efeitos observados em diversas doenças, a diminuição da ativação endotelial parece ser uma das propriedades antiinflamatórias das estatinas de considerável importância.

Em resumo, atualmente existem amplas evidências experimentais de que as estatinas possuem diversos efeitos inibitórios sobre o processo inflamatório, reforçando a idéia de que as propriedades antiinflamatórias das estatinas, em paralelo aos efeitos antilipidêmicas, talvez sejam uma das mais importantes ações destes fármacos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde sua descoberta em 1971 até os dias atuais, as estatinas tornaram-se os fármacos mais amplamente prescritos na maioria dos países por suas propriedades redutoras de lipídios. Não obstante, nos últimos anos diversos autores têm atribuído outras possíveis propriedades a estas substâncias. Os efeitos que não dependem da redução lipídica são chamados de pleiotrópicos, entre os quais podemos citar: melhora na função endotelial, neovascularização, efeitos antioxidantes e efeitos antiinflamatórios.

Os efeitos pleiotrópicos sobre as funções vasculares vêm sendo amplamente estudados e demonstram que as estatinas atuam diretamente sobre as células do endotélio vascular, melhorando sua função por meio do aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico e redução da produção de endotelina-1. Outras ações sobre o endotélio vascular envolvem o recrutamento de novas células precursoras endoteliais para tecidos isquêmicos, caracterizando marcadores de neovascularização; atuam também como antioxidantes, reduzindo a

concentração intracelular de espécies reativas do oxigênio, e possuem ainda efeito antiinflamatório. Tais efeitos são mediados pela redução dos níveis dos isoprenóides, intermediários da via do ácido mevalônico, que são os responsáveis por uma série de vias de sinalização intracelular.

Estes conhecimentos podem fornecer benefícios adicionais sob a forma de redução de risco, representando novas perspectivas de tratamento, auxiliando no entendimento dos benefícios encontrados e ajudando a prevenir riscos com o uso prolongado destes fármacos, o que pode causar impacto positivo na redução dos altos índices de morbimortalidade em pacientes portadores de doenças cardiovasculares. Assim, apesar das limitações relacionadas a ações multifatoriais, novos estudos que considerem esses efeitos e uma maior compreensão dos mecanismos pleiotrópicos das estatinas podem mudar alguns paradigmas referentes ao desenvolvimento de novas terapias cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

- Li YG, Zhang F, Wang ZT, Hu ZB. Identification and chemical profiling of monacolins in red yeast rice using high-performance liquid chromatography with photodiode array detector and mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 2004; 35(5):1101-12.
- Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: Drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther.* 2006; 112(1):71-105
- Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering: are they clinically relevant? *Eur Heart J.* 2003; 24(3):225-48.
- Kinlay S. Potential vascular benefits of statins. *Am J Med.* 2005; 118(Suppl 12A):62-7.
- Almuti K, Rimawi R, Spevack D, Ostfeld RJ. Effects of statins beyond lipid lowering: potential for clinical benefits. *Int J Cardiol.* 2006; 109(1):7-15.
- Shitara Y, Horie T, Sugiyama Y. Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribution. *Eur J Pharm Sci.* 2006; 27(5):425-46.
- Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med.* 2001; 111(5):390-400.
- Spieker LE, Luscher TF. Protection of endothelial function. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; 170(12):619-44.
- Katsumoto M, Shingu T, Kuwashima R, Nakata A, Nomura S, Chayama K. Biphasic effect of HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin, on vascular endothelial cells and angiogenesis. *Circ J.* 2005; 69(12):1547-55.
- Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res.* 2005; 97(12):1232-5.
- Llavadot J, Asahara T. Effects of statins on angiogenesis and vasculogenesis. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55(8):838-44.
- Sarkar K, Sinha AK, Mehta JL. The role of statins in endothelial dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2006; 21(4):316-21.
- Pernice F, Floccari F, Caccamo C, Belghity N, Mantuano S, Pacile ME, et al. Chromosomal damage and atherosclerosis. A protective effect from simvastatin. *Eur J Pharmacol.* 2006; 532(3):223-9.
- Endres M. Statins: potential new indications in inflammatory conditions. *Atheroscler Suppl.* 2006; 7(1):31-5.
- Dudzinski DM, Igarashi J, Greif D, Michel T. The regulation and pharmacology of endothelial nitric oxide synthase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2006; 46:235-76.
- Li XA, Everson W, Smart EJ. Nitric oxide, caveolae, and vascular pathology. *Cardiovasc Toxicol.* 2006; 6(1):1-13.
- Radomski MW, Rees D, Dutra A, Moncada S. S-nitroso-glutathione inhibits platelet activation *in vitro* and *in vivo*. *Br J Pharmacol.* 1992; 107(3):745-9.
- Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1989; 83(5):1774-7.
- Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15(10):1652-9.
- Rolfe BE, Worth NF, World CJ, Campbell JH, Campbell GR. Rho and vascular disease. *Atherosclerosis.* 2005;183(1):1-16. Epub 2005 Jun 27.
- Cernuda-Morollon E, Ridley AJ. Rho GTPases and leukocyte adhesion receptor expression and function in endothelial cells. *Circ Res.* 2006; 98(6):757-67.

22. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, Sanchez-Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest.* 1998; 101(12):2711-9.
23. Webb D. Physiological role of the endothelin system in human cardiovascular and renal haemodynamics. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1997; 6(1):69-73
24. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature.* 2000; 407(6801):242-8.
25. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, Aicher A, Martin H, Zeiher AM, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 103(24):2885-90.
26. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest.* 2001; 108(3):391-7.
27. Levadot J, Asahara T. Effects of statins on angiogenesis and vasculogenesis. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55(8):838-44.
28. Weis M, Heeschen C, Glassford AJ, Cooke JP. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation.* 2002; 105(6):739-45
29. Wilson SH, Simari RD, Best PJ, Peterson TE, Lerman LO, Aviram M, et al. Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(1):122-8.
30. Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. *Biochim Biophys Acta.* 1993; 1165(3):335-8.
31. Resch U, Tatzber F, Budinsky A, Sinzinger H. Reduction of oxidative stress and modulation of autoantibodies against modified low-density lipoprotein after rosuvastatin therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 61(3):262-74.
32. Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF. Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. *J Biol Chem.* 2006; 281(14):9337-45.
33. Stoll LL, McCormick ML, Denning GM, Weintraub NL. Antioxidant effects of statins. *Timely Top Med Cardiovasc Dis.* 2005; 9:E1
34. Li TS, Takahashi M, Suzuki R, Kobayashi T, Ito H, Mikamo A, et al. Pravastatin improves remodeling and cardiac function after myocardial infarction by an antiinflammatory mechanism rather than by the induction of angiogenesis. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81(6):2217-25.
35. Deng P, Zhao SP, Dai HY, Guan XS, Huang HG. Atorvastatin reduces the expression of COX-2 mRNA in peripheral blood monocytes from patients with acute myocardial infarction and modulates the early inflammatory response. *Clin Chem.* 2006; 52(2):300-3.
36. Paumelle R, Blanquart C, Briand O, Barbier O, Duhem C, Woerly G, et al. Acute antiinflammatory properties of statins involve peroxisome proliferator-activated receptor-alpha via inhibition of the protein kinase C signaling pathway. *Circ Res.* 2006; 98(3):361-9.
37. Arnaud C, Burger F, Steffens S, Veillard NR, Nguyen TH, Trono D, et al. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(6):1231-6.
38. Chan KY, Boucher ES, Gandhi PJ, Silva MA. HMG-CoA reductase inhibitors for lowering elevated levels of C-reactive protein. *Am J Health Syst Pharm.* 2004; 61(16):1676-81.
39. Cullen P, Rauterberg J, Lorkowski S. The pathogenesis of atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; (170):3-70.
40. Cernuda-Morollon E, Ridley AJ. Rho GTPases and leukocyte adhesion receptor expression and function in endothelial cells. *Circ Res.* 2006; 98(6):757-67.

Recebido em: 28/2/2007

Versão final reapresentada em: 7/4/2008

Aprovado em: 17/4/2008