



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

NUNO MIGUEL FREITAS OLIVEIRA

***EFEITOS PLEIOTRÓPICOS DAS ESTATINAS:
BENEFÍCIOS NA DOENÇA CARDIOVASCULAR***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROF DOUTORA MARIA JOÃO VIDIGAL FERREIRA

DRA JOANA SOFIA SILVA MOURA FERREIRA

MARÇO/2013

À minha família,

Índice

Glossário de abreviaturas	III
Índice de Figuras e Tabelas	VI
Resumo.....	VII
Abstract	VIII
Introdução.....	1
Material e métodos	5
Mecanismos envolvidos nos efeitos pleiotrópicos das estatinas	7
Propriedades Farmacocinéticas das Estatinas	8
Isoprenóides e efeitos pleiotrópicos	9
Rho/ROCK.....	11
Rac.....	13
PPAR- γ e MMPs	14
Efeitos pleiotrópicos das Estatinas	15
Estatinas e o endotélio.....	16
Estatinas e o músculo liso	19
Estatinas e o miocárdio	20
Estatinas e as plaquetas - efeitos anti trombóticos	23
Estatinas e efeitos anti-inflamatórios	26
Efeitos benéficos das estatinas na DCV – efeitos pleiotrópicos	30
Doença arterial coronária	31
Insuficiência cardíaca.....	42

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

Arritmias - Fibrilhação auricular	46
Acidente vascular cerebral	49
Conclusão	52
Agradecimentos.....	57
Bibliografia.....	59

Glossário de abreviaturas

AI – Angina instável

AT-1 – Recetor da angiotensina tipo 1

AT-II – Angiotensina II

AVC – Acidente vascular cerebra

c-LDL – *Low density cholesterol* / Colesterol de baixa densidade

CRP – *C-reactive protein* / Proteína C reativa

DAC – Doença arterial coronária

DCV – Doença cardiovascular

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

EAMSST – EAM com supra-desnívelamento do segmento ST

EAMsSST - EAM sem supra-desnívelamento do segmento ST

ECG – Eletrocardiograma

EM – Enfarte do miocárdio

eNOS – *Endothelial NOS* / Sintetase endotelial de NO

ET-1 – Endotelina 1

FA – Fibrilhação Auricular

FEVE – Fração de ejeção ventricular esquerda

FPP – *Farnesylpyrophosphate* / Farnesil-pirofosfato

GDP – Guanosina difosfato

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

GGPP – *Geranylgeranyl-pyrophosphate* / Geranylgeranyl-pirofosfato

GTP – Guanosina trifosfato

HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A

Hs-CRP – CRP de alta sensibilidade

HTA – Hipertensão arterial

IC – Insuficiência cardíaca

ICAM-1 – *Intracellular Adhesion Molecule-1*

LFA-1 – *β 2 integrin function associated antigen-1* / Integrina β 2

M-CSF – *Macrophage Colony Stimulating Factor*

MHC-II – *major histocompatibility complex class II* / Complexo major de histocompatibilidade classe II

MMPs - *Matrix metalloproteinase* / Metaloproteínases da matriz

mRNA – *messenger RNA*

NO – *Nitric oxide* / Óxido nítrico

NOS – *Nitric oxide synthase* / Sintetase de NO

OR – *Odds Ratio*

PAI-1 – *Plasminogen activator inhibitor* / Inibidor do ativador do plasminogénio

PAR-1 – *Protease activated receptor*

PI3/Akt – *Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt*

PPAR- γ – *Peroxisome proliferator-activated receptor*

RNA – *Ribonucleic acid* / Ácido ribo nucleico

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

ROCK – *Rho-associated protein kinase* / Rho cinase

ROS – *Reactive oxygen species* / Espécies reativas de oxigênio

SCA – Síndrome coronária aguda

SMC – *Smooth muscular cell* / Célula muscular lisa

TF – *Tissue factor* / Factor tecidual

VCAM-1 – *Vascular cell adhesion molecule 1* / Molécula de adesão celular vascular

VEGF – *Vascular endothelial growth factor*

VMF – Vasodilatação mediada pelo fluxo

VSMC – *Vascular smooth muscular cell* / Células vasculares musculares lisas

CI – *Confidence interval* / Intervalo de confiança

Índice de Figuras e Tabelas

Figura 1: Biossíntese do colesterol.....	8
Tabela 1: Efeitos pleiotrópicos das estatinas possivelmente associados a benefícios nas SCA.....	32
Tabela 2: Estudos incluídos na meta-análise de Brugts, J. J. et al.....	33
Tabela 3: Resultados dos estudos incluídos na meta-análise de Brugts, J. J. et al.....	34
Tabela 4: Estudos randomizados: avaliação de efeitos do tratamento com estatinas no pós-SCA.....	36
Tabela 5: Trabalhos incluídos na meta-análise de Lipinski et al.: características e resultados.....	43

Resumo

A doença cardiovascular é, atualmente, a principal causa de morbi-mortalidade no mundo ocidental. Na base da maior parte das doenças cardiovasculares está o processo aterosclerótico, sendo o nível de colesterol o principal determinante deste processo. As estatinas são inibidores potentes da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A e são usados mundialmente para baixar os níveis de colesterol, fazendo parte da prevenção primária e secundária da doença cardiovascular. Contudo, as estatinas têm um espectro de ações que não se fica pela redução dos níveis de colesterol. Vários estudos clínicos recentes referem a existência de efeitos independentes da redução de colesterol – denominados efeitos pleiotrópicos. Esses efeitos levam à melhoria da função endotelial, melhoria da função do músculo cardíaco e vascular, diminuição da inflamação vascular e estabilização da placa aterosclerótica. O mecanismo pelo qual as estatinas exercem estes efeitos prende-se, principalmente, com a inibição da síntese de isoprenóides e consequente inibição de moléculas de sinalização intracelular (Rho e Ras).

Vários ensaios clínicos demonstraram existir uma relação entre os efeitos pleiotrópicos e benefícios ao nível da doença cardiovascular, nomeadamente, na doença arterial coronária, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral. No entanto, no que diz respeito à insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral, são necessários mais estudos para determinar o papel exato das estatinas no seu tratamento e/ou prevenção.

O objetivo desta revisão é descrever os principais efeitos pleiotrópicos das estatinas e mecanismos responsáveis por eles, bem como destacar algumas das descobertas recentes que apoiam a sua existência e relação com benefícios no sistema cardiovascular.

Palavras-chave: estatinas, efeitos pleiotrópicos, doença cardiovascular, colesterol.

Abstract

Cardiovascular disease is currently the leading cause of morbidity and mortality of the Western World. On the basis of the most cardiovascular diseases is the atherosclerotic process, being cholesterol the principal determinant in this process. Statins are potent inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase and are widely used to lower cholesterol levels, as part of primary and secondary prevention of the cardiovascular disease. However, statins have a large spectrum of actions that goes further than lowering cholesterol levels. Several recent clinical trials show evidence that support the existence of independent effects of cholesterol lowering – called pleiotropic effects. Those effects lead to an improvement in endothelial function, improvement in cardiac and vascular muscle function, reduction in vascular inflammation and stabilization of atherosclerotic plaque. The mechanism by which statins exert their pleiotropic effects is linked mainly to the inhibition of isoprenoid synthesis and consequent inhibition of intracellular signaling molecules (Rho and Ras).

Several clinical trials demonstrated a relationship between those pleiotropic effects and benefits related with cardiovascular disease, including coronary artery disease, atrial fibrillation, heart failure and stroke. However, regarding heart failure and stroke, more studies are needed to determine the exact role of statins in their treatment and/or prevention.

The aim of this review is to describe the main pleiotropic effects of statins and the mechanisms responsible for them, as well as highlight some of the most recent findings that support their existence and relation with benefits in the cardiovascular system.

Key-words: statins, pleiotropic effects, cardiovascular disease, cholesterol.

Introdução

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

A patologia cardiovascular, que engloba várias doenças como a hipertensão arterial (HTA), doença arterial coronária (DAC), insuficiência cardíaca (IC) e doenças cerebrovasculares, é a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo ocidental.¹ O colesterol de baixa-densidade (c-LDL, do inglês *low density cholesterol*) em níveis elevados no plasma é reconhecido como fator de risco major para as doenças cardiovasculares (DCV).¹ A aterosclerose, intimamente ligada às DCV, tem na sua origem partículas aterogénicas como a apolipoproteína B. Esta apolipoproteína tem na sua constituição lipoproteínas, na sua maioria correspondentes ao c-LDL.

Na tentativa de reduzir o risco para o desenvolvimento de uma DVC tem-se optado por diversas estratégias que se focam bastante na redução dos níveis plasmáticos de c-LDL. Essas medidas vão desde alterações do estilo de vida (dieta equilibrada e evicção de comportamentos sedentários) até ao tratamento médico com fármacos capazes de reduzir os níveis de c-LDL. O tratamento não médico, na maioria das vezes, é ineficaz para obtenção de níveis de c-LDL aceitáveis para aqueles pacientes que têm alto risco para DCV, como pacientes com hipercolesterolemia familiar, pacientes com dislipidemias associadas a diabetes, ou aqueles com DAC estabelecida.² O facto da terapêutica não farmacológica não ser eficaz nesses pacientes pode ser explicado, em parte, por apenas um terço do colesterol do organismo corresponder àquele que é devido à dieta; os restantes dois terços são da responsabilidade do fígado.³ Posto isto, o tratamento farmacológico passa muitas vezes por ser a única opção para redução do risco. A nível farmacológico podemos contar com algumas opções: os inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), os sequestradores de ácidos biliares, os inibidores seletivos da absorção de colesterol, os fibratos e o ácido nicotínico²; no entanto, a classe farmacológica que mostrou ser mais benéfica na redução do colesterol foi a dos inibidores da redutase da HMG-CoA, mais comumente denominados de estatinas.⁴ Essa preferência dada às estatinas prende-se com o facto de serem os agentes mais potentes na

redução do c-LDL, terem um bom perfil de segurança, geralmente serem bem tolerados e apresentarem bons resultados na redução dos índices de mortalidade geral, DCV, enfarte agudo do miocárdio (EAM) fatal e não fatal, revascularização coronária e acidente vascular cerebral (AVC) fatal e não fatal.⁴ São diversos os estudos clínicos que demonstraram efeitos benéficos das estatinas⁴ e, segundo *guidelines* da *European Society of Cardiology* (ESC) para prevenção da DCV, de 2012, as estatinas devem ser usadas em estratégias de prevenção primária e secundária.⁵ Segundo essas mesmas recomendações, as estatinas devem ser usadas como fármacos de primeira escolha para pacientes com hipercolesterolemia ou hiperlipidemia mista.⁵

As estatinas são limitadoras potentes da biossíntese de colesterol a nível hepático, sendo o seu mecanismo de ação através da inibição reversível da redutase da HMG-CoA. A enzima que é inibida catalisa a conversão da HMG-CoA em ácido mevalónico ou mevalonato.⁶ Ao inibir esta coenzima elas restringem o passo limitante da biossíntese de colesterol, o que vai ter várias consequências: redução do colesterol produzido pelo fígado, sobre-regulação dos recetores de LDL na membrana celular e aumento da clearance do colesterol LDL circulante.^{7,8}

Através da inibição da síntese do ácido mevalónico, as estatinas também limitam a síntese de intermediários isoprenóides, como o farnesil-pirofosfato (FPP - *farnesylpyrophosphate*) e geranylgeranyl-pirofosfato (GGPP - *geranylgeranyl-pyrophosphate*), que sucedem a formação do mevalonato na cascata de formação do colesterol. Estes intermediários têm funções importantes na modificação de proteínas intracelulares, de que são exemplo as lamininas nucleares e as proteínas Ras, Roc, Rac e Rap. Juntamente com a diminuição do colesterol plasmático, é possível que a inibição da modificação dessas proteínas esteja implicada noutros efeitos biológicos associados às estatinas.⁸ Tendo isto em consideração, e analisando-se vários estudos clínicos, encontram-se evidências que sugerem que alguns dos efeitos das estatinas podem não ser exclusivamente mediados pela redução do colesterol, mas também por efeitos colesterol-independentes ou efeitos pleiotrópicos.^{9,10} Estes efeitos são responsáveis por

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

resultados benéficos não só a nível da DCV mas também noutras patologias como neoplasias, sépsis, osteoporose, doenças auto-imunes e doença inflamatória intestinal.¹¹⁻¹⁴

No que diz respeito à DCV, os efeitos pleiotrópicos das estatinas que parecem estar envolvidos são a melhoria da função endotelial, diminuição da proliferação e migração de células musculares lisas vasculares, diminuição da inflamação vascular, atenuação da remodelação miocárdica e vascular, inibição da agregação plaquetar e estabilização da placa aterosclerótica.^{8,15}

Esta revisão bibliográfica tem como objetivos focar os principais efeitos pleiotrópicos das estatinas, suas consequências e benefícios a nível cardiovascular. Também serão abordados alguns dos mecanismos pelos quais as estatinas exercem os seus efeitos não dependentes do colesterol.

Material e métodos

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

A metodologia usada envolveu uma pesquisa exaustiva da literatura em abril de 2012, nas bases de dados eletrônicas *Google scholar* e PUBMed. A pesquisa foi feita com as seguintes palavras-chave: estatinas, efeitos pleiotrópicos, mecanismos de ação, doença cardiovascular, efeitos vasculares e inibidores da redutase da HMG-CoA. Dos 269 artigos encontrados, após leitura atenta do título, ano de publicação e de acordo com a língua em que foram redigidos, foram selecionados 156 (foi dada preferência aos artigos escritos em português e inglês e àqueles com data de publicação posterior ao ano de 2000). Dos artigos selecionados foi efetuada uma leitura dos resumos, tendo sido incluídos aqueles com pertinência e qualidade científica relevantes no contexto atual e de acordo com os objetivos propostos.

Dos artigos selecionados foram considerados para esta revisão aqueles que realmente demonstraram ter conteúdo válido. A análise foi feita de um modo crítico com base na pertinência e qualidade científica de todos os artigos, foram admitidos apenas os considerados mais relevantes e que melhor contribuíssem para o conhecimento atual.

Mecanismos envolvidos nos efeitos pleiotrópicos das estatinas

Propriedades Farmacocinéticas das Estatinas

Apenas um terço do colesterol do organismo corresponde ao que é ingerido na dieta, sendo que os outros dois terços são produzidos a nível hepático. A produção hepática resulta de uma cascata de reações que engloba a conversão de HMG-CoA em ácido mevalónico, reação efetuada pela enzima redutase da HMG-CoA. É nessa reação que atuam as estatinas impedindo a produção endógena de colesterol.⁸ (figura 1)

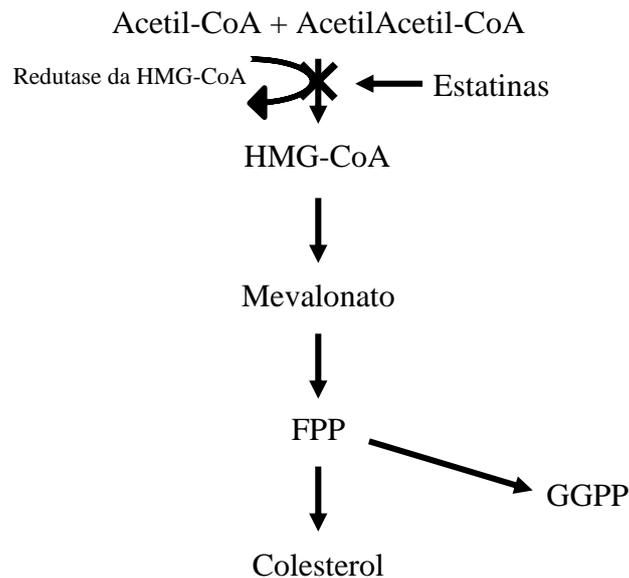


Figura 1: Biossíntese do colesterol. Diagrama da via de biossíntese de colesterol onde é mostrado o local de ação das estatinas. (FPP: Farnesil-pirofosfato; GGPP: Geranylgeranyl-pirofosfato; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A.)

A estrutura das estatinas consiste em três partes: um análogo da HMG-CoA, cadeias colaterais e um anel hidrofóbico que auxilia na ligação à enzima redutase da HMG-CoA. As cadeias colaterais são responsáveis pela sua solubilidade e, conseqüentemente, características farmacocinéticas.⁶

O modo de atuação das estatinas prende-se com a sua ligação à enzima redutase da HMG-CoA, de forma competitiva e reversível. A ligação formada é forte (grande número de interações de Van der Waals) e dá-se entre a parte ativa da enzima e o análogo da HMG-CoA que, juntamente com a parte hidrofóbica, vão impedir o acesso da HMG-CoA à zona catalítica da enzima.⁶

Dentro do grupo farmacológico das estatinas, embora o seu mecanismo de ação seja o mesmo, existem vários tipos, e cada um deles difere do outro na estrutura química, perfis farmacocinéticos e eficácia em modificar o perfil lipídico.¹⁶ A estrutura química determina a sua solubilidade na água, o que vai influenciar a sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção. A sua solubilidade na água vai determinar uma permeabilidade tecidual diferente e é, por isso, possível fazer uma divisão em dois grandes grupos: as hidrofílicas como a pravastatina e a rosuvastatina (pouco metabolizadas pelos enzimas do citocromo P₄₅₀) e as lipofílicas como a sinvastatina, atorvastatina, lovastatina e fluvastatina (significativamente metabolizadas pelas enzimas do citocromo P₄₅₀). As estatinas no seu geral são hepato-seletivas mas as hidrofílicas, por penetrarem no hepatócito por transporte ativo, apresentam maior seletividade para a célula hepática; já a nível periférico as estatinas lipofílicas apresentam maior facilidade de penetração nas células.¹⁶ No entanto, tanto as estatinas lipofílicas como as hidrofílicas parecem ter a mesma capacidade de exibir efeitos pleiotrópicos. Este facto sugere que os efeitos pleiotrópicos, embora colesterol independentes, poderão ser devidos tanto a uma inibição da produção de isoprenóides extra-hepática quanto hepática.⁸

Embora se pensasse que todos os efeitos pleiotrópicos das estatinas fossem devidos à limitação da síntese do ácido mevalónico, mais tarde surgiu uma nova hipótese. De facto, as estatinas são capazes de se ligar, alostericamente, a uma integrina $\beta 2$ (*$\beta 2$ integrin function associated antigen-1 – LFA-1*) independente da produção de mevalonato.¹⁷ A LFA-1 pertence à família das integrinas e tem importantes funções na movimentação de leucócitos e ativação de células T.

Isoprenóides e efeitos pleiotrópicos

Na sua maioria, os efeitos pleiotrópicos das estatinas são consequência de uma diminuição dos níveis de isoprenóides, por inibição da redutase da HMG-CoA.³ Segundo essa hipótese, tanto a

capacidade de reduzirem os níveis de colesterol plasmático quanto os seus efeitos pleiotrópicos são dependentes da inibição da redutase da HMG-CoA, pelo que é difícil distinguir clinicamente a sua eficácia nos dois campos de atuação.

Com a inibição da síntese do ácido mevalónico, as estatinas previnem a formação do FPP e GGPP (figura 1) que são importantes intermediários na modificação de uma grande variedade de proteínas depois da sua formação a nível intracelular.^{3,8} Como exemplos dessas proteínas encontram-se as lamininas nucleares, membros da família de pequenas proteínas Ras ligada à guanosina trifosfato (GTP – *guanosine triphosphate*) e proteínas semelhantes à Ras: Rho, Rab, Rac e Rap, também pertencente à família das GTPases.¹⁸

A modificação das proteínas por adição de um grupo isoprenil (FPP ou GGPP) denomina-se de isoprenilação. A isoprenilação é caracterizada por permitir: a formação de ligações covalentes, transportes intracelulares e atribuição de localizações subcelulares de proteínas associadas às membranas celulares. Neste processo de isoprenilação os membros das famílias Ras e Rho GTPases são os substratos principais.³ A adição de um grupo lipofílico isoprenil (normalmente o GGPP) faz com que essas proteínas variem entre a forma inativa GDP (*guanosine diphosphate*) e a forma ativa GTP, o que permite que estas desempenhem as suas funções intracelulares. A transição entre GDP e GTP serve como sinalização molecular que determina alterações no crescimento celular, morfogénese, migração celular e transporte molecular.¹⁸ Dentro da família das GTPases, existem várias subfamílias, sendo que aquelas que têm mais interesse neste âmbito são a Ras e Rho por terem a capacidade de transformar sinais de sinalização extracelular em vias de sinalização intracelular. A subfamília Rho é composta por três membros: RhoA, Rac e Cdc42; cada um deles tem funções específicas no controlo da forma da célula, motilidade, secreção e proliferação celulares.¹⁸

Rho/ROCK

A proteína Rho, não tendo capacidade de mediar diretamente as suas funções, precisa de uma proteína efetora com capacidade para o fazer. Essa proteína é a Rho cinase (*Rho-associated protein kinase* - ROCK). Estas proteínas têm funções importantes a nível da actina do citoesqueleto e por isso afetam o transporte intracelular, transcrição de genes, assim como a estabilidade e expressão do Ácido Ribonucleico (RNA - *Ribonucleic acid*). Com a inibição da síntese do mevalonato, mediada pelas estatinas, consegue-se inibir a atividade da Rho e, conseqüentemente, a ativação do seu efetor com os seus efeitos a nível celular.⁸

Alguns estudos demonstraram a possibilidade de existir uma relação entre níveis elevados de atividade da ROCK e alterações a nível cardiovascular. Os efeitos da via Rho/ROCK parecem alterar, pelo menos de forma parcial, a contração das células musculares a nível vascular.¹⁸

Outros processos que parecem estar associados à via Rho/ROCK são a angiogénese, a hipertensão, a hipertrofia cardíaca e a hipertensão pulmonar.¹⁵

Vários estudos focam a relação entre a ação das estatinas e a inibição da via Rho/ROCK, mas apenas dois comprovam essa relação. Um deles, realizado nos Estados Unidos da América, propôs testar as seguintes hipóteses: 1) as estatinas, em doses normais, inibem a via Rho/ROCK em pessoas com aterosclerose; 2) a inibição ocorre rapidamente; 3) o efeito é particularmente pronunciado com esquemas de tratamento com altas doses de estatinas; 4) qualquer inibição da ROCK relaciona-se com efeitos anti-inflamatórios. Este estudo contou com 45 pacientes com aterosclerose. Os pacientes foram randomizados em três grupos: placebo, atorvastatina 10 mg/dia e atorvastatina 80 mg/dia. O estudo decorreu ao longo de um mês e nos dias 0, 7, 14 e 28 foi determinada a atividade da ROCK nos leucócitos, atividade da proteína C reativa (CRP - *C-reactive protein*) e perfil lipídico obtendo-se os seguintes resultados: 1) a atividade base da ROCK nos três grupos não diferiu significativamente; 2) a atividade da ROCK não se alterou durante o tempo de estudo naqueles que foram submetidos a tratamento com placebo; 3) no

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

tratamento com atorvastatina de 10 mg os valores da atividade da ROCK tiveram apenas uma ligeira tendência para diminuir; 4) com o tratamento de 80mg diários de atorvastatina, a atividade ROCK diminui significativamente; 5) com o esquema de 80mg houve uma rápida redução da atividade ROCK em relação ao placebo (ao 7º dia de tratamento) que se revelou estatisticamente significativa ao 14º dia de tratamento. Outro dos objetivos era avaliar a atividade inflamatória pelo que também foram medidos os níveis da CRP, concluindo que em nenhum dos grupos houve alterações estatisticamente significativas, apesar de aqueles que se submeteram ao tratamento com 80mg de atorvastatina, a longo prazo, terem evidenciado uma tendência para a sua diminuição.¹⁹

Um outro estudo, de maior duração (1 ano), propôs-se a avaliar a atividade da via Rho/ROCK, nível de CRP e vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF). Os pacientes foram randomizados em dois grupos: 18 pacientes com 10 mg/dia de rosuvastatina e 22 pacientes com 40mg/dia. Segundo os resultados do estudo verificou-se que os níveis de atividade da ROCK sofreram uma diminuição nos dois grupos, embora tenha sido mais evidente no grupo com 40mg/dia. Os níveis de CRP não sofreram alterações com tratamento de 10mg mas com o de 40mg/dia foi registada uma redução em relação ao valor inicial. A VMF aumentou no grupo de tratamento com 40mg/dia de rosuvastatina. Depois de analisados os resultados individualmente, este grupo de trabalho avaliou a correlação entre eles e tirou as seguintes conclusões: 1) os efeitos na atividade da ROCK mantiveram-se evidentes mesmo após o controlo das alterações do c-LDL; 2) não se evidenciou correlação entre a atividade da ROCK e as alterações dos níveis de c-LDL; 3) existiu correlação entre a atividade ROCK e a VMF, sugerindo correlação da ROCK com melhoria da função endotelial; 4) houve correlação entre a inibição da ROCK e a redução da CRP, mas somente com 40mg/dia de rosuvastatina.²⁰

Com base noutros estudos foi possível concluir que a inibição direta da Rho cinase tem efeitos anti-aterogénicos por vários mecanismos: 1) aumento da síntese de óxido nítrico (NO)

endotelial; 2) diminuição da contração e proliferação das células musculares lisas vasculares; 3) diminuição da inflamação, produção de citocinas e proliferação; 4) redução da trombogenicidade da parede vascular.¹⁹ Estes efeitos anti-aterogénicos fazem parte dos já referidos efeitos pleiotrópicos das estatinas, que vão ser desenvolvidos mais adiante nesta revisão.

Rac

Além de ser evidente, pelos estudos referidos no tópico anterior, que a inibição da via Rho/ROCK está na base de vários efeitos pleiotrópicos, um estudo realizado por *Rashid M et al.* verificou que esses efeitos das estatinas, quando administradas em doses clínicas, acontecem também pela inibição da isoprenilação da proteína Rac1.²¹ A proteína Rac, tal como a Rho, pertence a uma pequena subfamília das GTPases e também tem funções importantes a nível celular, tal como a remodelação da actina do citoesqueleto e a geração de espécies reativas de oxigénio (ROS – *reactive oxygen species*).^{8,15} Existem ainda outras proteínas Rac mas que são expressas noutros locais além do sistema cardiovascular: a Rac2 é expressa apenas no sistema hematopoiético e a Rac3 é expressa no coração, pâncreas, placenta e cérebro.²² A proteína Rac1 tem influência a nível de várias proteínas de remodelação do citoesqueleto nomeadamente a proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich, proteínas de ativação da calmodulina ligada às GTPases e cinase p21 ativada.^{15,22} Além dessas funções, foi demonstrado recentemente que a proteína Rac1 aumenta a produção de superóxido pela sua associação com a NADPH oxidase.^{21,22} Tal como os elementos da subfamília Rho, as proteínas Rac, para serem ativadas e transportadas para a membrana celular, precisam de ser convertidas da forma inativa associada ao GDP para a forma ativa associada ao GTP, processo dependente da isoprenilação com FPP e GGPP.²²

De entre muitas ações associadas à proteína Rac1, a nível cardiovascular parecem ser relevantes a mediação da hipertrofia cardíaca²³ e a patogénese da fibrilação auricular (FA).²⁴

PPAR- γ e MMPs

Além dos mecanismos de ação já referidos, alguns estudos referem que as estatinas também promovem os seus efeitos pleiotrópicos através da ativação de recetores PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*)²⁵ e pela prevenção da libertação de metaloproteínases da matriz (*matrix metalloproteinase* - MMPs)²⁶. O PPAR- γ é um fator de transcrição da família de recetores hormonais nucleares estando algumas das suas ações envolvidas na proliferação e migração de células musculares lisas nos vasos, em respostas inflamatórias e na formação da placa aterosclerótica, sendo que a sua ativação vai inibir estes processos.²⁵

A já referida inibição da proteína RhoA mediada pelas estatinas leva a uma diminuição nos níveis de endotelina-1 (ET-1) e angiotensina II (AT-II) que por sua vez diminuem a libertação de MMPs. Além disso as estatinas também levam à redução dos recetores de tipo 1 da endotelina e angiotensina. Com a inibição da libertação das MMPs também se vão conseguir alguns efeitos benéficos que serão contrários aos que normalmente lhes são inerentes: angiogénese, proliferação da íntima, remodelação da parede vascular e degradação do colagénio em volta das células musculares lisas (SMC – *smooth muscular cells*).^{26,27}

Efeitos pleiotrópicos das Estatinas

Estatinas e o endotélio

O endotélio é um órgão fundamental para a regulação da composição e contratilidade da parede vascular. Esse processo de regulação é feito pela produção de várias substâncias que atuam de forma autócrina e parácrina, em resposta a diversos fatores. A principal substância produzida pelo endotélio é o óxido nítrico (NO – *nitric oxide*). O NO participa em processos como a vasodilatação, a inibição da aderência plaquetar e leucocitária e diminuição da proliferação de células musculares lisas. Dadas essas funções é válido afirmar que o NO é um importante protetor do sistema vascular, sendo um fator essencial na diminuição do risco para DCV.^{15,22}

Os níveis elevados de colesterol, entre outras consequências, levam à disfunção endotelial que é uma das manifestações mais recentes da aterosclerose. Os processos pelos quais se desenvolve essa disfunção endotelial englobam efeitos diretos do colesterol como sendo a redução da expressão da sintetase endotelial do NO (eNOS – *endothelial nitric oxide synthase*), diminuição da liberação de NO mediada por recetores e diminuição da biodisponibilidade do NO por aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS – *reactive oxygen species*), provocada diretamente pelo c-LDL.^{15,28} A diminuição da expressão da eNOS está relacionada com o c-LDL oxidado que tem a capacidade de reduzir o RNA mensageiro (mRNA – *messenger RNA*) disponível e, conseqüentemente, reduzir os níveis de produção da proteína correspondente. No entanto, é preciso ir mais longe e ter em atenção que a atividade da via Rho/ROCK é responsável por uma diminuição dos níveis do NO endotelial. Esta via é ativada sob condições inflamatórias e, uma vez que é uma reguladora negativa da atividade da eNOS e da estabilidade do seu mRNA, tem efeitos deletérios na biodisponibilidade do NO endotelial.²⁹ A relação do LDL oxidado e o processo inflamatório está na capacidade do LDL recrutar leucócitos para a parede arterial e também de ativar o NF-κB [fator de transcrição pro-inflamatório major, crucial na indução da molécula de adesão celular vascular (VCAM-1 – *vascular cell adhesion molecule 1*)].¹⁵

Dada a importância do endotélio na fisiopatologia das doenças cardiovasculares, é importante encontrar estratégias que permitam evitar as consequências de níveis elevados de colesterol na biodisponibilidade do NO endotelial.⁸ É, assim, válido apontar como objetivo principal para o tratamento da disfunção endotelial a redução dos valores plasmáticos do c-LDL com recurso às estatinas, terapêutica farmacológica de eleição para a redução dos níveis de c-LDL.⁵ De acordo com o que já foi exposto, a redução do c-LDL vai ter efeitos positivos a nível endotelial, de forma dependente³⁰ e não dependente da inibição da síntese de colesterol^{31,32}.

A melhoria da função endotelial dependente da diminuição do colesterol está relacionada com alterações da biologia da placa aterosclerótica, que por sua vez levam à redução da inflamação vascular e redução da ativação de leucócitos.¹⁵ A relação entre a redução do colesterol e a melhoria da motilidade vascular está provada por estudos clínicos que levaram a cabo aféreses para remoção do LDL.³⁰ Num estudo clínico, desenvolvido em 2004 por *Igarashi et al.*, foram efetuadas aféreses de LDL em 15 pacientes em que se obtiveram reduções do c-LDL na ordem dos 87%. Evidenciaram-se melhorias na vasodilatação coronária dependente da ação do endotélio e induzida pela acetilcolina.³⁰ Com estes resultados a relação entre os níveis de c-LDL e a disfunção endotelial ficou mais evidente, assim como foi demonstrado um efeito a curto prazo na melhoria da função endotelial.³⁰

Relativamente à melhoria da função endotelial não dependente da redução do colesterol sabe-se que existem vários mecanismos pelos quais as estatinas conseguem aumentar a função da eNOS.^{8,15,28} Um dos mecanismos está relacionado com a via de sinalização Rho/ROCK. As estatinas interferem nesta via de sinalização por inibição da geranylgeranilação da proteína Rho e, conseqüentemente, por indução de alterações no citoesqueleto celular e no mRNA da eNOS. Com a inibição da via Rho/ROCK, as estatinas intervêm na fase pós-transcricional da formação da eNOS, através de um aumento no tempo de semi-vida do seu mRNA. Essa alteração leva ao

aumento biodisponibilidade de NO de origem endotelial.³³ O aumento da função da eNOS também está relacionado com a capacidade das estatinas em reduzirem a caveolina-1 em excesso. A caveolina-1 é uma proteína que integra a membrana celular e liga a eNOS em cavéolas, processo que inibe diretamente a produção do NO.⁸ De acordo com estudos *in vitro* em que foi usado um tratamento com atorvastatina verificou-se uma redução da expressão de caveolina e consequente aumento da atividade eNOS, independente dos níveis de colesterol. Verificou-se ainda que com a adição de mevalonato esse efeito era revertido.³⁴ O modo como os níveis de caveolina são reduzidos, por ação das estatinas, parece estar ligado ao aumento de afinidade da calmodulina para a eNOS. Como a calmodulina e a caveolina competem alostericamente pela mesma ligação à eNOS, o aumento da afinidade da calmodulina pela eNOS faz com que a ligação da caveolina com a eNOS se perca e assim o efeito inibitório sobre a eNOS é anulado.^{8,9,29} Por último, há ainda a referir um terceiro processo que envolve a ativação da proteína cinase PI3/Akt (*phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt*) que por sua vez leva à rápida fosforilação da eNOS. A ativação da PI3/Akt acontece por inativação da via Rho/ROCK, que é um regulador negativo da cinase PI3. A cinase PI3, quando ativa, promove a movimentação da Akt para a membrana celular onde é fosforilada e ativa a eNOS.^{15,35}

Além dos três mecanismos apresentados para explicar o aumento da atividade da eNOS há ainda a referir a relação das estatinas com alterações no stress oxidativo.^{8,36} Segundo um estudo de *Wassmann et al.*, o mecanismo que suporta essa relação é em parte baseado numa diminuição da expressão do recetor da angiotensina tipo 1 (AT-1) assim como numa diminuição da expressão da subunidade p22phox da NADPH oxidase, porque a ativação do recetor AT-1 tem um papel importante na indução do sistema *redox* a nível vascular.³⁷

Por último, segundo alguns estudos é possível associar as estatinas a efeitos no âmbito da mobilização de células progenitoras endoteliais, essenciais para a reparação de lesões na parede vascular. A ativação da via PI3/Akt pelas estatinas induz angiogénese por promoção da mobilização, proliferação, migração e sobrevivência das células progenitoras endoteliais.³⁸⁻⁴⁰

Estatinas e o músculo liso

As doenças vasculares proliferativas, de que são exemplo a reestenose em pós-angioplastia, a aterosclerose pós transplante e a oclusão de enxerto venoso, devem a sua patogénese, em parte, à proliferação de células musculares lisas da parede vascular. Alguns estudos mostram que as estatinas diminuem a proliferação de células vasculares musculares lisas (VSMC – *vascular smooth muscular cells*) através de mecanismos mediados por citocinas. Ao contrário da aterosclerose primária, a aterosclerose associada a transplante está mais relacionada com fatores imunológicos do que com os níveis de colesterol LDL, facto que apoia que o efeito referido é mediado por efeitos das estatinas não dependentes da diminuição do colesterol. Além dos efeitos não dependentes do colesterol, a própria redução do colesterol pode estar relacionada com atenuação de efeitos pró-inflamatórios.^{3,8,9}

Como já foi referido e explicado, as estatinas têm efeito inibitório na síntese de colesterol e isoprenóides, mas apenas o último se relaciona com uma diminuição na proliferação celular. De acordo com dados de alguns estudos realizados em fibroblastos, o tratamento com estatinas é capaz de bloquear o ciclo celular entre as fases G1 e S, efeito que é revertido com a adição de ácido mevalónico ou GGPP. Por outro lado, a inibição da síntese de isoprenóides diminui a síntese de DNA (*Deoxyribonucleic acid*) nas VSMC, induzida por fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF – *Platelet-derived growth factor*), também apoiada pela reversão do processo com adição de isoprenóides. A inibição direta da RhoA, por *C. Botulinum* C3 transferase, inibe a proliferação de SMC depois destas terem sido estimuladas com PDGF. Com

base nos dados apresentados, pode-se concluir que a proteína Rho leva à proliferação das SMC por via do PDGF e que sua inibição é o principal mecanismo pelo qual as estatinas exercem o seu efeito sobre as VSMC.^{3,8,9}

Estatinas e o miocárdio

Hoje em dia, a hipertrofia cardíaca e a insuficiência cardíaca continuam a ser as principais complicações nos pacientes que sofrem de doença cardíaca.²² Entre outros mecanismos relacionados com a hipertrofia do miocárdio, as GTPases apresentam-se como fator importante neste processo. A subfamília Ras foi o primeiro membro das GTPases a ser relacionado com a remodelação cardíaca, mas logo se seguiu a família Rho com os seus elementos RhoA, Rac e cdc42.⁹

Além das GTPases importa também referir o *stress* oxidativo como importante co-fator para o desenvolvimento da hipertrofia e remodelação celular. Em situações de aumento da pressão arterial sistémica com dilatação da parede do ventrículo esquerdo, níveis elevados de AT-II ou estimulação alfa-adrenérgica, o coração responde com um aumento da produção de ROS. A AT-II estimula diretamente a NADPH oxidase na sua atividade levando ao aumento do *stress* oxidativo celular. O aumento das ROS está implicado na fisiopatologia da hipertrofia ventricular por ativação de proteínas cinases sensíveis ao estado *redox* da célula, de que são exemplo a superfamília MAPK (*mitogen-activated protein kinase*). Em situações de hipertrofia documentada e aumento do *stress* oxidativo, o coração evolui de um estado compensado pela hipertrofia ventricular para uma possível insuficiência cardíaca. Alterações no estado *redox* da célula provocam alterações nas proteínas contráteis, o que contribui para a disfuncionalidade do músculo cardíaco.⁴¹

A fonte destas espécies reativas de oxigênio não está totalmente definida e no sentido de a esclarecer foram realizados vários estudos animais.²² Existem 5 tipos de NADPH oxidase e a sua localização nos diferentes tipos de células é variável.⁴² Segundo um estudo desenvolvido em “*guinea pigs*”, em que foi analisada a expressão e atividade da *phagocyte-type NADPH oxidase*, no ventrículo esquerdo de corações com hipertrofia secundária a HTA, concluiu-se que a NADPH expressa no músculo cardíaco é a fonte primária das ROS produzidas no ventrículo esquerdo.⁴¹ Um outro estudo refere que a NADPH tipo 2, predominante nas células circulantes (macrófagos) e células endoteliais, é a principal envolvida na hipertrofia induzida por AT-II.⁴³ Outros dois estudos mais recentes focaram-se na atividade da NADPH oxidase tipo 4 (NOX 4), presente a nível da mitocôndria dos cardiomiócitos. Embora tenham concluído que a sobre-expressão de NOX 4 causa disfunção mitocondrial, apoptose e eventual disfunção ventricular, não foram conclusivos quanto à sua relação direta com a hipertrofia.^{44,45}

Em contraste com os dados apresentados, existe um estudo, em animais, que refere a atividade da NADPH oxidase como benéfica para o coração no sentido de melhorar a sua atividade por ativação do VEGF (*Vascular endothelial growth factor*). Essa ativação levaria a um aumento da densidade capilar e melhoria da função cardíaca por aumentar o suprimento sanguíneo do músculo cardíaco.⁴⁶ De acordo com a literatura atual ainda é difícil concluir qual é a origem exata das espécies reativas de oxigênio mas sabe-se que estas estão diretamente implicadas na hipertrofia cardíaca.

A NADPH oxidase encontrada na célula cardíaca é formada por cinco subunidades, três presentes no citosol (p40^{phox}, p47^{phox} e p67^{phox}) e duas na membrana celular (p22 e gp91). Para que a NADPH oxidase fique na sua forma ativa, é necessária a união de todas as subunidades para a formação de um complexo de cinco subunidades. As três subunidades que se encontram no citosol só se movem para membrana celular quando são ativadas por estímulos que levam à

sua fosforilação. No entanto, para que o complexo seja fosforilado e se mova para a membrana celular, é necessário que duas proteínas - Rac1 e Rap - se juntem ao complexo, mas somente depois de se ligarem à GTP. Com a informação apresentada, é fácil perceber que a proteína Rac1 está intimamente ligada à ativação da NADPH oxidase e, conseqüentemente, relacionada com a remodelação cardíaca associada à atividade da NADPH oxidase. Em relação ao aumento do *stress* oxidativo mediado pelos mecanismos referidos, existem estudos recentes, tanto em animais como em humanos, que referem que no coração com algum grau de insuficiência há um aumento na expressão das proteínas Rac1 e p47^{phox} e da atividade da Rac1 GTPase.³

Uma vez que se sabe que a forma ativa da proteína Rac1 está dependente de isoprenilação prévia, as estatinas são uma forma de limitar atividade da NADPH oxidase e produção de ROS.^{3,8,9} De facto, sendo a Rac1 necessária à atividade da NADPH oxidase e sendo a hipertrofia cardíaca mediada, em parte, pelo *stress* oxidativo, as estatinas são uma opção terapêutica válida para uma tentativa de limitar o processo de remodelação cardíaca.³⁶

Além da ação protetora das estatinas no que diz respeito à hipertrofia cardíaca também está descrita proteção em situações de isquemia do miocárdio. Este efeito benéfico assenta no princípio já referido, que relaciona as estatinas com um aumento da biodisponibilidade de NO endotelial. Esse aumento de NO endotelial ao nível das artérias coronárias promove uma melhoria na eficiência do suprimento sanguíneo a nível do miocárdio, o que vai evitar que as conseqüências de um evento isquémico sejam mais graves.⁸ Na verdade, este efeito das estatinas, ainda que ao nível do miocárdio, não é mais que uma conseqüência dos efeitos benéficos das estatinas a nível endotelial.

Para suportar os dados referidos, é pertinente referir um estudo de *Maack et al.* em que os resultados mostraram que pacientes com IC, por cardiomiopatia dilatada ou por cardiomiopatia isquémica, apresentam aumento de atividade da NADPH oxidase com produção excessiva de

ROS e atividade Rac1 aumentada. Nesses mesmos pacientes, o tratamento com estatinas é capaz de diminuir os níveis de atividade da proteína Rac1, pelo que se espera uma diminuição no *stress* oxidativo e, conseqüente, atenuação da progressão da IC.⁴⁷

Estatinas e as plaquetas - efeitos anti trombóticos

A reatividade plaquetar é influenciada positivamente pela hipercolesterolemia e essa atividade, quando em excesso, é responsável pela formação aumentada de trombos no local de ruptura de placas ateroscleróticas.^{3,8,27} A reatividade plaquetar em excesso pode ser explicada por alterações intra-plaquetares, desde um aumento no rácio colesterol/fosfolípidos, aumento da produção de tromboxano A₂, aumento dos recetores plaquetares α_2 -adrenérgicos até aumento do cálcio citosólico.³ Sendo a hipercolesterolemia um potenciador desses efeitos, é sensato admitir-se a redução do colesterol como mecanismo principal pelo qual as estatinas podem diminuir o risco de formação de trombos. No entanto, tal como demonstrado no *JUPITER trial*, as estatinas podem reduzir a atividade plaquetar por outras vias para além da redução dos níveis de colesterol.⁴⁸ Este estudo, de modo a demonstrar que uma possível redução na formação de trombos pelas estatinas não está associada à redução de colesterol, baseou-se no seguimento de pacientes aparentemente saudáveis, com níveis de colesterol dentro do normal, durante um período médio de 1,9 anos. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: um tratado com estatinas e outro com placebo. Este estudo concluiu que o tratamento com estatinas reduziu substancialmente a ocorrência de tromboembolismo venoso sintomático em pessoas aparentemente saudáveis. Com base nestes resultados os autores do estudo concluíram que existem outros efeitos das estatinas que conduzem a uma redução trombótica, não dependentes da redução dos níveis plasmáticos de colesterol. O facto da hipercolesterolemia não ser um fator de risco para o tromboembolismo venoso apoia ainda mais que os resultados obtidos são dependentes dos efeitos pleiotrópicos das estatinas.⁴⁸

Embora se saiba que a atuação das estatinas a nível plaquetar é mediada por mecanismos não dependentes dos níveis de colesterol, não se sabe ao certo como isso acontece. Existem vários mecanismos referidos na literatura. Um desses mecanismos passa pelo aumento da atividade da eNOS plaquetar com conseqüente redução da agregação plaquetar. Um estudo realizado em animais demonstrou que em ratos tratados com atorvastatina se verifica um aumento da atividade da eNOS plaquetar e diminuição da ativação das plaquetas. Neste estudo foram encontrados níveis aumentados de mRNA da eNOS tipo III e diminuição da atividade da Rho GTPase.⁴⁹ Resultados idênticos foram verificados num outro estudo realizado em humanos. O estudo foi desenvolvido em pacientes com hipercolesterolemia, submetidos a tratamento com fluvastatina. Os resultados demonstraram que a fluvastatina alterou a agregação plaquetar nesses pacientes através de mecanismos independentes da redução dos níveis de colesterol. Tal como no estudo anterior, naqueles tratados com estatinas, verificou-se um aumento da libertação do NO plaquetar. Além disso também foi descrita uma redução do *stress* oxidativo, que se correlacionou negativamente com a agregação plaquetar. Estes dados não se correlacionaram com os níveis de colesterol, facto que também apoia a existência de efeitos pleiotrópicos envolvidos. A alteração do estado *redox* intracelular resulta numa melhoria da bioatividade do NO e tal como já foi discutido essa melhoria poderá estar na base da diminuição da agregação plaquetar que foi observada. As estatinas, através da redução da formação de isoprenóides, aumentam a atividade da eNOS mas também diminuem a produção do anião superóxido. Este facto é suportado pelos resultados *in vitro* descritos no mesmo estudo: a adição de fluvastatina inibiu a expressão plaquetar de nitrotirosina que foi revertida pela adição de GGPP.⁵⁰

Outro mecanismo potencialmente associado à redução da formação de trombos tem a ver com a redução da expressão do fator tecidual (TF – *tissue factor*) e conseqüente diminuição do potencial trombótico da parede vascular.⁵¹ Segundo resultados de um estudo realizado com

cerivastatina, os inibidores da redutase da HMG-CoA levam à redução da proliferação e ativação de macrófagos, que são fonte de substâncias responsáveis pela instabilidade da placa aterosclerótica e sua trombogenicidade. De entre essas substâncias estão as MMPs e o TF. A ação das estatinas na redução da proliferação e ativação dos macrófagos provavelmente prende-se com a sua capacidade em diminuir o c-LDL, uma vez que níveis reduzidos de c-LDL reduzem a proliferação dos macrófagos para a placa ateromatosa. No entanto, as estatinas revelaram efeitos anti-proliferativos mesmo em pacientes com hipercolesterolemias constantes, o que sugere um mecanismo alternativo. Os resultados do estudo demonstram que a cerivastatina tem um efeito inibidor a nível do M-CSF (*macrophage colony stimulating factor*) apoiando, então, um mecanismo alternativo para a redução da proliferação referida.⁵²

As estatinas além da redução do colesterol e inibição da síntese de isoprenóides, também atuam diretamente nos fragmentos F1+2 da protrombina e como inibidores do TF dependente da produção de trombina. A trombina ativada vai atuar no seu recetor principal (PAR-1 – *protease activated receptor*) e em recetores secundários de menor importância. As estatinas, diminuem a expressão do PAR-1 que leva a um aumento da atividade da sintetase de óxido nítrico (NOS - *nitric oxide synthase*), aumento da expressão da trombomodulina e diminuição do TF e do inibidor do ativador do plasminogénio (PAI-1 – *plasminogen activator inhibitor*). O aumento da trombomodulina e a diminuição do TF vão retardar a formação da trombina.⁵³ Existem ainda outros efeitos das estatinas a este nível mas não são o alvo principal desta revisão.

Por último, referido num estudo mais recente, é focada a ação dos PPARs na diminuição da atividade plaquetar. Segundo resultados desse estudo, as estatinas, em doses terapêuticas, têm a capacidade de ativar PPARs nas plaquetas e através desses recetores inibir a sua função, o que estaria associado a diminuição de eventos trombóticos. Essa função das estatinas é apoiada pelo facto de a par da inibição plaquetar ser registada a ativação dos PPARs; esses efeitos

inibitórios da função plaquetar foram prontamente revertidos por antagonistas seletivos dos PPARs. Além disso, a ativação das plaquetas foi inibida perante alguns agonistas desses recetores.²⁵

O potencial trombogénico na doença aterosclerótica está fortemente associado ao aumento da reatividade plaquetar mas também é preciso ter em conta a estabilidade da placa ateromatosa. Neste âmbito, já foi referida a ação das estatinas ao nível da redução do TF mas é importante também referir a sua ação sobre as MMPs. É importante fazer-lhes referência porque sendo a placa aterosclerótica encapsulada por uma capa fibrótica, constituída maioritariamente por colagénio, as metaloproteinases secretadas pelos macrófagos têm a capacidade de a destruir. A progressiva destruição do colagénio leva a uma situação de instabilidade que vai culminar na sua rutura, com libertação de substâncias trombogénicas.^{3,27} A estabilidade da placa é influenciada pelas estatinas de maneira dependente e independente dos níveis de colesterol. Ao diminuírem o c-LDL, as estatinas vão levar a uma diminuição no tamanho da placa e alterar as propriedades químicas do core lipídico, o que a torna menos suscetível ao trauma. A forma independente, associada à inibição da proliferação e ativação dos macrófagos conta, também, com mecanismos dependentes e não dependentes da redução do colesterol, tal como anteriormente referido.^{52,54}

Estatinas e efeitos anti-inflamatórios

No que diz respeito à aterosclerose é preciso ter em conta alguns aspetos da sua fisiopatologia. Além de associada a estados de hiperlipidemia que contribuem para a formação do *core* lipídico, a aterosclerose resulta de um processo inflamatório bastante complexo que conta com a participação de vários elementos celulares, como monócitos/macrófagos e linfócitos T que migram para a placa ateromatosa.⁵⁵ O c-LDL, que se vai acumulando na parede vascular, liberta mediadores pró-inflamatórios que vão induzir a fase inicial do processo

aterogénico/inflamatório. Esta fase inicial conta com a aderência de monócitos ao endotélio seguida da sua penetração no espaço sub-endotelial. A aderência e penetração dos monócitos passa por várias fases mas podem ser resumidas, de forma simples, no seguinte: 1) interação com seletinas do endotélio vascular; 2) ativação dos recetores de quimiocinas dos monócitos; 3) interação com a molécula de adesão VCAM-1 (*vascular adhesion molecule-1*) e ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule-1*); 4) migração através da junção existente entre células endoteliais.⁵⁶ As células inflamatórias, quando presentes na placa ateromatosa, libertam vários mediadores inflamatórios que têm capacidade de induzir alterações locais na função endotelial, proliferação de células musculares lisas, degradação do colagénio e trombose, situações que vão ajudar na progressão do processo aterosclerótico e no prolongamento do processo inflamatório. Depois dos macrófagos penetrarem na parede vascular vão englobar o LDL que lá se encontra e formam as *foam cells* que depois se tornam apoptóticas e dão origem ao *core* lipídico necrótico central. Nessa fase são recrutadas SMC para a íntima para participarem no processo reparativo que vai originar a cápsula protetora.⁵⁶

No âmbito da inflamação vascular, vários estudos sugerem que as estatinas têm efeitos anti-inflamatórios, principalmente pela sua capacidade em reduzir o número de células inflamatórias nas placas ateroscleróticas.⁵⁵ Embora os mecanismos através dos quais exercem os seus efeitos não sejam completamente claros, existem teorias que relacionam essa capacidade com a inibição de moléculas de adesão como a ICAM-1 e VCAM-1, que se sabe estarem envolvidas na cascata de aderência de células inflamatórias à parede vascular.⁵⁷

O efeito das estatinas no incremento da atividade da eNOS, já referido, tem aqui um papel importante. Na literatura disponível, existem estudos que referem o aumento do NO endotelial como atenuador da P-seletina e responsável por uma diminuição na aderência de leucócitos. Este efeito, independente da diminuição do colesterol, não se verificou quando foi realizada a

mesma experiência em animais deficientes na síntese do NO.^{58,59} O aumento da biodisponibilidade do NO também tem efeitos a nível da expressão da ICAM-1 e VCAM-1.⁶⁰ O envolvimento dos linfócitos T na patogénese da aterosclerose e o controlo da resposta inflamatória é feito pelo complexo major de histocompatibilidade classe II (MHC-II – *major histocompatibility complex*) e pelo CD40/CD40L. As estatinas também atuam a esse nível, através da inibição da expressão de MHC-II nas células endoteliais e monócitos/macrófagos. Essa inibição da expressão do MHC-II vai diminuir a ativação das células T.⁶¹ Por outro lado, também é referido na literatura que as estatinas diminuem a ativação de células vasculares através da diminuição do CD40 mediado por interferão- γ .^{62,63}

A inflamação vascular pode ser monitorizada, de forma inespecífica, pelos níveis da proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP – *high sensitivity C-reactive protein*). A CRP, além de marcador clínico da atividade inflamatória, também atua como mediador de inflamação na aterosclerose, sendo um pro-aterogénico e pró-inflamatório que provoca lesões e vulnerabilidade na placa de ateroma. Estudos clínicos demonstraram que níveis elevados de hs-CRP estão relacionados com risco aumentado para DAC, em pessoas aparentemente saudáveis. Por outro lado, a hs-CRP também está aumentada em pacientes com DAC, isquemia coronária e enfarte do miocárdio.⁵⁶

A forma como a CRP contribui diretamente para a aterosclerose parece estar relacionada com a sua ligação ao c-LDL constituinte das placas de ateroma. Quando esta ligação se forma há uma ativação do complemento que por sua vez terá repercussões na progressão da aterosclerose. Além disso, a CRP estimula a expressão do PAI-1 e moléculas de adesão, que em conjunto promovem um ambiente favorável à inflamação, disfunção endotelial e trombose.⁵⁶ Níveis altos de hs-CRP podem ser atenuados através de tratamento com estatinas.⁶⁴ Os seus efeitos pleiotrópicos têm, também, efeitos a este nível, o que era de esperar tendo em conta a sua ação

na diminuição da inflamação vascular. A diminuição do processo inflamatório leva a menos liberação de IL-1, IL-6 e TNF e conseqüentemente menos produção de CRP.⁵⁶ Para documentar a redução da inflamação vascular pelas estatinas, foram realizados vários estudos em que se avaliaram os níveis de hs-CRP em pacientes submetidos a tratamentos com estatinas. No estudo AF-CAPS/TexCAPS foram avaliados os níveis base de hs-CRP após um ano de tratamento com estatinas. Os autores concluíram que os níveis de CRP foram reduzidos sem que nenhum paciente tivesse um evento coronário agudo.⁶⁴ Num outro estudo – PRINCE (Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation) também é descrito que terapêutica com estatinas pode reduzir significativamente os níveis séricos de hs-CRP. Nos pacientes em seguimento, foi documentada a redução dos níveis de CRP nas avaliações efetuadas aos 12 e 24 meses.⁶⁵ Um estudo mais recente - JUPITER – veio confirmar o que os dois estudos anteriores tinham concluído e demonstrar que esses efeitos são independentes da diminuição do colesterol. Neste estudo, indivíduos aparentemente saudáveis, mas com CRP elevada, em tratamento com rosuvastatina, evidenciaram uma redução significativa de eventos cardiovasculares a par de uma redução dos níveis de CRP, comparando com o grupo tratado com placebo.⁴⁸

Efeitos benéficos das estatinas na DCV – efeitos pleiotrópicos

O risco de DCV está estreitamente relacionado com os níveis plasmáticos de colesterol.¹ Os altos níveis de colesterol, ao longo do tempo vão dar início ao processo aterosclerótico, que por seu turno vai estar relacionado com outras doenças cardiovasculares. A placa aterosclerótica tem, a esse nível, uma grande importância, dado que a maior parte dos eventos coronários agudos, como o enfarte agudo do miocárdio, têm na sua origem a aterosclerose coronária com trombose associada por ruptura de placas. Na origem dessa patologia está o intenso processo inflamatório que se desenvolve a nível local, mas por si só ele não é suficiente para justificar os acidentes isquémicos coronários. Associada à ruptura da placa acontece a formação de um trombo que origina o evento isquémico. Esse trombo é formado por plaquetas que têm a sua reatividade aumentada pelos níveis altos de colesterol.⁹ O risco para DCV está aumentado nos pacientes com hipercolesterolemia e sabe-se que o tratamento com estatinas o diminui por uma redução direta dos níveis de colesterol⁶⁶ mas também através de diversos efeitos pleiotrópicos que já foram referidos ao longo desta revisão⁵¹.

Doença arterial coronária

O uso das estatinas a este nível tem como principal objetivo a redução do colesterol LDL plasmático por este ser um importante fator de risco independente para a doença arterial coronária (DAC).⁶⁷ A redução do risco para DAC através do tratamento de hipercolesterolemia com recurso às estatinas foi demonstrada por um estudo randomizado – Heart Protection Study – que seguiu 5963 pacientes com diabetes e 14 573 pacientes com doença arterial oclusiva mas sem diagnóstico de diabetes. Os resultados desse estudo mostraram que os pacientes tratados com sinvastatina tiveram uma incidência da mortalidade significativamente inferior do que aqueles que foram tratados com placebo ($p < 0,00001$).⁶⁷ Este estudo mostrou a relação existente entre os níveis elevados de colesterol LDL e o risco para doença coronária mas ao mesmo tempo também mostrou que os indivíduos com níveis de c-LDL < 116 mg/dl ou colesterol total < 193 mg/dl também beneficiaram de uma redução de eventos vasculares.⁶⁷ O JUPITER *trial*

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

(n=17802), mostrou resultados similares: pacientes com hs-CRP elevada mas com níveis de colesterol inferiores a 130mg/dl, em tratamento com rosuvastatina, mostraram uma menor incidência de eventos cardiovasculares do que aqueles tratados com placebo ($p<0,00001$).⁴⁸

Os estudos referidos deixaram claro que existem outros determinantes na diminuição do risco para a ocorrência de uma síndrome coronária aguda (SCA) além da redução dos níveis de c-LDL. Atualmente, conhecem-se os efeitos pleiotrópicos das estatinas que já foram explanados ao longo desta revisão. Alguns desses efeitos, que poderão estar associados a benefícios nas SCA, estão enumerados na tabela 1.⁵¹

Tabela 1 - Efeitos pleiotrópicos das estatinas possivelmente associados a benefícios nas SCA

Diminuição da **inflamação vascular**

Diminuição de **trombose** em local de lesão vascular e ruptura de placa (por diminuição da reatividade plaquetar)

Diminuição do **stress oxidativo**

Diminuição da **CRP, mediadores pró inflamatórios e PAI-1**

Diminuição dos níveis de **TF**

Aumento da produção de **NO** (melhoria da **função endotelial**)

CRP: Proteína C Reativa; PAI-1: Inibidor do Ativador do Plasminogénio; TF: Fator Tecidual; NO: Óxido Nítrico.

Tabela elaborada com base em “Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol 96, 24F–33F (2005).”⁵¹

Uma meta-análise recente reuniu informação de vários estudos em pacientes sem DCV diagnosticada mas com fatores de risco para a mesma. Os resultados desta meta-análise mostraram que o tratamento com estatinas reduziu o risco para eventos cardiovasculares nos doentes sem DCV mas com riscos para tal.⁶⁸ O estudo fez uma revisão dos resultados de 10

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

estudos (tabela 2) que contaram com o seguimento de mais de 70 000 pacientes com os seguintes fatores de risco: diabetes mellitus, obesidade, HTA, tabagismo e hipercolesterolemia.

Tabela 2 - Estudos incluídos na meta-análise de Brugs, J. J. et al.

	Antecedentes	Nº de participantes (estatinas/controle)	Seguimento médio (anos)	Fármaco/dose (mg/dia)
WOSCOPS 1995	Hipercolesterolemia (sem EAM prévio)	6595 (3302/3293)	4,9	Pravastatina 40
AFCAPS/TexCAPS 1998	Sem Hipercolesterolemia	6605 (3304/3301)	5,2	Lovastatina 20-40
PROSPER* 2002	Fatores de risco para DCV	3239 (1585/1654)	3,2	Pravastatina 40
ALLHAT-LLT 2002	HTA, Hipercolesterolemia moderada, 1/+ fatores de risco para DCV	10 355 (5170/5185)	4,8	Pravastatina 40
ASCOT-LLA 2003	HTA, 3 ou + fatores de risco para DCV	10 305 (5168/5137)	5,5	Atorvastatina 10
HPS* 2003	Diabetes	2912 (1455/1457)	4,8	Sinvastatina 40
CARDS 2004	Diabetes e Hipercolesterolemia	2838 (1428/1410)	3,9	Atorvastatina 10
ASPEN* 2006	Diabetes, sem Hipercolesterolemia	1905 (959/946)	4,0	Atorvastatina 10
MEGA 2006	Hipercolesterolemia, sem história da DCV ou AVC	7832 (3866/3966)	5,3	Pravastatina 10-20
JUPITER 2008	Sem DCV, c-LDL <130 mg/dl e hs-CRP > 2,0mg/l	17 802 (8901/8901)	1,9	Rosuvastatina 20

AVC: Acidente Vascular Cerebral; c-LDL: Colesterol de Baixa Densidade; DCV: Doença Cardiovascular; EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio; HTA: Hipertensão Arterial; hs-CRP: Proteína C Reativa de alta sensibilidade.

Tabela adaptada de *The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. Bmj* 338, b2376–b2376 (2009).⁶⁸

Segundo as conclusões tiradas da análise dos vários estudos incluídos, o tratamento com estatinas nesses pacientes está associado com uma redução da mortalidade associada a qualquer causa (*Odds Ratio* (OR) 0.88; intervalo de confiança 95% (95% CI – *confidence interval*) 0,81-

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

0,96). Além disso, os resultados mostraram uma incidência significativamente menor de eventos coronários (OR 0,70; 95%CI 0,61-0,81) e do número de eventos de enfarte do miocárdio (EM) não fatal (OR 0,56; 95%IC 0,41-0,76). Embora nestes estudos tenham participado apenas indivíduos sem DCV estabelecida, o risco cardiovascular destes indivíduos era elevado. Em termos percentuais, a mortalidade ocorreu em 1,4% ao ano e os eventos cardíacos ou cerebrovasculares fatais e não fatais em 1,1% e 0,6%, respetivamente. Esta meta-análise mostrou que o tratamento a longo prazo com estatinas pode reduzir os índices de morbidade e mortalidade numa grande maioria de pacientes sem DCV estabelecida mas com fatores de risco cardiovasculares.⁶⁸ Essas evidências sugerem que os pacientes de alto risco poderão beneficiar dessa terapêutica. Os resultados dos vários estudos são apresentados na tabela 3.

Tabela 3 - Resultados dos estudos incluídos na meta-análise de Brugts, J. J. et al.

	Valores iniciais de colesterol LDL/ alteração após tratamento (%)	Efeitos de tratamento com estatinas: Odds ratios (intervalo de confiança 95%)			
		Mortalidade	SCA	Mortalidade por doença coronária	EAM não fatal
WOSCOPS 1995	193,4 (-26,0)	0,78 (0,60-1,01)	0,68 (0,56-0,83)	0,73 (0,48-1,11)	0,69 (0,55-0,85)
AFCAPS/TeXCAPS 1998	150,8 (-26,5)	1,04 (0,76-1,43)	0,61 (0,45-0,83)	0,73 (0,34-1,60)	NR
PROSPER* 2002	147,0 (NA)	0,98 (0,79-1,21)	0,90 (0,70-1,15)	NR	NR
ALLHAT-LLT 2002	147,0 (-16,7)	0,99 (0,88-1,11)	0,90 (0,78-1,04)	0,99 (0,79-1,24)	NR
ASCOT-LLA 2003	131,5 (-27,6)	0,85 (0,73-0,97)	0,64 (0,52-0,78)	NR	NR
HPS* 2003	NA	NA	0,57 (0,41-0,79)	NR	NR
CARDS 2004	116,0 (-33,9)	0,72 (0,51-1,02)	0,65 (0,44-0,97)	0,74 (0,40-1,36)	0,59 (0,36-0,98)
ASPEN* 2006	116,0 (-30,5)	1,06 (0,69-1,64)	NR	NR	NR
MEGA 2006	154,7 (-18)	0,71 (0,50-1,00)	0,55 (0,33-0,91)	0,55 (0,22-1,38)	0,55 (0,30-1,00)
JUPITER 2008	108,3 (NA)	0,80 (0,66-0,96)	NR	NR	0,35 (0,22-0,58)
Todos os estudos	NA	0,88(0,81-0,96)	0,70 (0,61-0,81)	0,88 (0,73-1,05)	0,56 (0,41-0,76)

EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio; SCA: Síndrome Coronária Aguda. NA: não aplicável.

Tabela adaptada de The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. Bmj 338, b2376–b2376 (2009).⁶⁸

Os estudos considerados na meta-análise referida serviram para tirar conclusões sobre os benefícios das estatinas em termos de prevenção primária naqueles pacientes sem DCV documentada mas com fatores de risco. Embora a abordagem desses pacientes com uma prevenção primária seja a melhor, também é preciso ter em conta aqueles pacientes que já padecem de patologia cardiovascular de modo a prevenir uma SCA ou o seu reaparecimento.¹

Como já foi discutido, as estatinas têm um papel importante na redução dos níveis de colesterol mas, tendo em conta que a doença aterosclerótica é de evolução lenta, os efeitos dessa redução só seriam evidenciados a longo prazo. No entanto, estudos que analisaram registos de vários pacientes que sofreram uma SCA sugerem a existência de benefícios de um tratamento com estatinas depois de uma SCA, seja por continuidade do uso prévio de estatinas ou pelo seu início durante a hospitalização do doente.⁶⁹⁻⁷¹ O *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) estudou registos de 20 000 pacientes, comparando os pacientes que não iniciaram estatinas durante o internamento após uma SCA com aqueles que suspenderam tratamento prévio no internamento e com os que o continuaram. Os pacientes que continuaram o tratamento apresentaram uma redução significativa do risco combinado de enfarte agudo do miocárdio (EAM), AVC e morte (OR 0,66; 95%CI 0,56-0,77). Aqueles que iniciaram o tratamento durante o internamento hospitalar também beneficiaram de redução desse risco combinado (OR 0,87; 95%CI 0,78-0,97). Contrariamente a esses resultados, aqueles que interromperam o tratamento com estatinas tiveram resultados idênticos aos que nunca fizeram uso de estatinas (OR 1,02; 95%CI 0,74-1,41).⁶⁹ Outros dois estudos com base nos registos do *National Registry of Myocardial Infarction*, analisaram 300 000 pacientes que sofreram de EAM sem supra-desnívelamento do segmento ST (EAMsSST) e obtiveram resultados semelhantes ao trabalho anterior. Os pacientes que nunca foram tratados com estatinas (n=54 635) serviram de controlo. Aqueles que continuaram o uso de estatinas e os que iniciaram o tratamento no internamento beneficiaram de uma diminuição no risco combinado de morte (OR 0,46; 95%CI 0,42-0,50 e

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

OR 0,42; 95%CI 0,38-0,45, respetivamente). Por outro lado aqueles que interromperam o uso de estatinas após o EAM apresentaram um aumento do risco cardiovascular (OR 1,25; 95%CI 1,15-1,36).^{70,71}

Apesar dos resultados apresentados apontarem para efeitos benéficos do tratamento com estatinas na fase aguda duma SCA, também foi posta a hipótese desse benefício estar associado somente a um aumento da *compliance* no tratamento.^{78,79} Para esclarecimento dessa questão, foram realizados vários estudos randomizados que mostraram a existência de efeitos a curto prazo naqueles indivíduos que foram tratados com estatinas após uma SCA. Por ordem cronológica, vão ser explorados alguns dos trabalhos mais recentes sobre a questão apresentada. Os detalhes mais pormenorizados de cada estudo são apresentados na tabela 4.

Tabela 4 - Estudos randomizados: avaliação de efeitos do tratamento com estatinas no pós-SCA

Estudo	Nº pacientes	Fármaco/dose (mg/dia)	Resultados
MIRACL	3086	Atorvastatina 80	Redução risco relativo combinado de morte, EAM fatal e não fatal, PC ou AI recorrente com hospitalização
FLORIDA	540	Fluvastatina 80	Sem alterações no desfecho primário combinado de EAM, morte, SCA recorrente ou isquemia no holter de 24h
PACT	3408	Pravastatina 20-40	Sem redução no desfecho primário de morte, EAM e readmissão por angina
PROVE IT-TIMI 22	4162	Atorvastatina 80 Pravastatina 40	Redução no desfecho primário combinado de AI, RM, EAM, AVC e morte
A to Z	4497	Sinvastatina 20-80	Depois de 4 meses-redução do desfecho primário no grupo tratamento intensivo (AI recorrente, EAM não fatal, morte CV e AVC, nos primeiros 4 meses)
IDEAL	8888	Atorvastatina 80 Sinvastatina 20	Sem diferenças no objetivo primário (morte, hospitalização por EAM não fatal ou RM)

PC: paragem cardíaca; AI: angina instável; EAM: enfarte agudo do miocárdio; SCA: síndrome coronário agudo; RM: revascularização miocárdica; AVC: acidentes vascular cerebral, CV: cardiovascular

Tabela elaborada segundo dados dos estudos apresentados.⁷²⁻⁷⁷

O trabalho MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*) foi desenvolvido para avaliar hipótese de que o tratamento precoce após uma SCA (iniciado entre 24 a 96h depois da admissão hospitalar) com atorvastatina, na dose de 80mg/dia, traria algum benefício em relação ao grupo de controlo tratado com placebo (objetivo principal do estudo foi a redução no risco de morte e eventos isquémicos não fatais). Neste estudo foram seguidos 3086 pacientes com EAMsSST e, ao fim de 16 semanas, os resultados demonstraram que no grupo tratado com atorvastatina o risco de sofrer de um evento do objetivo primário foi reduzido em 2,6% em relação ao grupo placebo, enquanto que o risco relativo combinado de morte, EAM não fatal, paragem cardíaca ou EAM recorrente com necessidade de hospitalização, foi reduzido em 16% (OR 0,84; 95%CI 0,70-1,00; p=0,048). Estes resultados vieram demonstrar que o tratamento precoce e intensivo com estatinas reduz a incidência de efeitos adversos após uma SCA. Além dessa conclusão os autores também concluíram que o benefício conseguido com o tratamento não está associado nem à redução percentual dos níveis de c-LDL nem com os níveis base de c-LDL.⁷²

Apesar dos resultados benéficos demonstrados no estudo MIRACL, um estudo posterior, o FLORIDA (*Fluvastatin on Risk Diminishment after Acute Myocardial Infarction*), teve resultados conflituosos. Neste estudo foram seguidos 540 pacientes que sofreram uma SCA e foram submetidos a tratamento com fluvastatina 40mg bid ou placebo, com início de 1 até 14 dias após o evento e com duração até um máximo de 12 meses. Os resultados deste estudo revelaram que o tratamento com fluvastatina não está associado com a redução de eventos clínicos no pós-SCA. Apesar das diferenças nos níveis de c-LDL (redução de 21% no grupo fluvastatina; aumento de 9% no grupo placebo) não houve diferenças nos resultados combinados de EAM, SCA recorrente, morte ou isquemia no eletrocardiograma (ECG) de 24h (33% no grupo tratado com fluvastatina e 36% no grupo placebo; p = 0,34).⁷³

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

A disparidade entre os resultados dos dois estudos apresentados pode ter a ver as doses de estatinas instituídas. No FLORIDA foi conseguida uma redução de 21% no c-LDL em contraste com os 40% conseguidos no MIRACL. Outros fatores que poderão estar relacionados com as diferenças nos resultados são a população de estudo que foi menor no FLORIDA, assim como um início mais tardio do tratamento nesse mesmo estudo.^{72,73}

O ensaio clínico PACT (*Pravastatin in Acute Coronary Treatment*) optou por um esquema de tratamento ainda mais intensivo, com começo do tratamento nas primeiras 24h após o início dos sintomas em pacientes com angina instável, EAMsSST ou EAM com supra-desnivelamento do segmento ST (EAMSST). O estudo randomizou 3408 pacientes nos seguintes grupos: 20 a 40 mg pravastatina ou placebo. O acompanhamento foi feito durante 30 dias com objetivo primário de avaliação dos seguintes parâmetros: morte por qualquer causa, recorrência de EAM ou nova admissão hospitalar por angina instável (AI). No seu conjunto, estes parâmetros ocorreram em 12% do total dos pacientes, 11,6% dos quais submetidos a tratamento com pravastatina e 12,4% pertencentes ao grupo de controlo. No que diz respeito às doses de pravastatina, 12,3% foram tratados com 20mg diários e 11,1% com 40mg, uma vez ao dia. Em termos de risco absoluto e risco relativo para esses eventos as reduções foram, respetivamente, de 0,8% (95%CI 1,4-3%) e 6,4% (95%CI 13,2-27,6%), em relação ao grupo placebo. Embora se tenham verificado diminuições no risco absoluto e relativo no grupo pravastatina, o estudo não foi capaz de tirar conclusões sobre diferenças entre as doses de estatina administradas. Uma das explicações encontradas para essa incapacidade tem a ver com o facto de o estudo ter sido desenhado para o seguimento de 10 000 pacientes e ter sido interrompido antes dessa meta, o que comprometeu o poder estatístico dos resultados. Apesar das limitações descritas no estudo, foi possível encontrar uma ligeira diferença entre as doses administradas, não significativa em termos estatísticos, mas que parece apontar para uma tendência para menor risco se for usada a dose de 40 mg, em comparação com a de 20mg ou placebo.⁷⁴

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

Os três estudos randomizados que foram referidos (MIRACL, FLORIDA e PACT), quando analisados em conjunto mostram que existe um efeito benéfico no tratamento com estatinas em pacientes que sofreram de uma SCA e que esse benefício tem tendência a ser maior quando o tratamento se inicia durante a hospitalização que sucedeu o evento coronário. Esse benefício é tanto maior quanto mais precoce for a instituição do tratamento e quanto mais potente for a estatina.⁷²⁻⁷⁴

Sendo que os trabalhos referidos sugeriram uma relação entre potência do tratamento e benefício,⁷²⁻⁷⁴ outros estudos se seguiram com o objetivo de determinar se uma dose mais alta de estatinas se relaciona com um efeito benéfico superior em pacientes em pós-SCA.⁷⁵⁻⁷⁷

O estudo PROVE IT-TIMI 22 (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*) foi desenhado para esclarecer as questões levantadas pelos estudos anteriores. Neste estudo foram seguidos 4162 pacientes, depois de uma SCA, durante 24 meses. Os pacientes foram randomizados em dois grupos terapêuticos, um grupo com regime de pravastatina 40mg/dia com objetivo de atingir a meta de c-LDL de 100mg/dl e outro grupo com regime de atorvastatina 80mg/dia, com objetivo a atingir de c-LDL de 70mg/dL. Em relação aos níveis de c-LDL houve maior redução no tratamento intensivo (80mg/dia) com atorvastatina em comparação com o tratamento *standard* (40mg/dia) com pravastatina (62 e 95mg/dL, respectivamente), sendo que os níveis basais de ambos os grupos eram idênticos. No que diz respeito à incidência combinada de AI, revascularização após 30 dias, EAM, AVC e morte, aos dois anos de seguimento, foi claramente reduzida (diminuição relativa de 16%; p=0,005; 95%CI 5-26%) no grupo de tratamento intensivo em relação ao de tratamento *standard*. O benefício do tratamento (diminuição combinada da taxa de mortalidade, EAM e SCA recorrente), que ao 15º dia já era aparente, ganhou significância estatística aos 30 dias (*hazard ratio* - HR 0,72; p=0,048) e foi consistente ao longo do tempo. Excluídos os eventos antes dos 6 meses de acompanhamento, os resultados entre os 6 meses e

os 2 anos foram idênticos aos já referidos. Em conjunto, estes resultados demonstram que as estatinas têm efeito benéfico imediatamente depois da SCA e que é mantido ao longo do tempo, pelo que o tratamento não deve ser descontinuado. Em relação aos efeitos adversos, as incidências foram idênticas nos dois grupos de tratamento pelo que os autores consideraram o tratamento intensivo como seguro.⁷⁶

De forma similar, o estudo *A to Z trial* comparou o tratamento precoce e intensivo com o tratamento de início mais tardio e doses normais, ambos com sinvastatina. Foram randomizados 4497 pacientes em dois grupos: um grupo foi submetido a tratamento de 40mg/dia de sinvastatina no primeiro mês após a SCA e depois com 80mg/dia; o outro grupo com placebo nos primeiros 4 meses seguido de sinvastatina 20mg/dia no resto do tempo. Ambos os grupos foram seguidos entre 6 a 24 meses. O objetivo primário do estudo foi avaliar os índices de morte por DCV, EAM não fatal, readmissão por SCA e AVC. Em relação aos níveis de c-LDL, o grupo que começou com placebo tinha valores médios de 122 mg/dL e 77 mg/dL ao fim de 1 e 8 meses, respetivamente. O grupo que começou imediatamente com estatinas registou 68 mg/dL e 63 mg/dL, respetivamente. No que diz respeito ao objetivo primário do estudo foi registada uma ligeira superioridade no tratamento intensivo, mas que não foi significativa (HR 0,89; p=0,14). Estes resultados devem-se ao facto de que nos primeiros 4 meses não foi observada qualquer diferença; apenas no período compreendido entre os 4 e os 24 meses houve redução no *outcome* primário no grupo de tratamento intensivo (OR 0,75; 95%CI 0,60-0,95; p=0,02). Apesar disso, registaram-se mais efeitos adversos no grupo de terapia intensiva, de que é exemplo a miopatia que ocorreu no grupo tratado com estatinas em 0,4% e no grupo com placebo em apenas 0,001% (p=0,2).⁷⁵

Por último, o trabalho mais recente no âmbito da comparação do tratamento intensivo vs moderado após uma SCA foi o *The IDEAL Study*. Este estudo randomizou 8888 pacientes em dois grupos: um grupo em tratamento com 80mg/dia de atorvastatina e outro com a dose de

20mg/dia de sinvastatina. O objetivo primário do estudo prendeu-se com a monitorização da prevalência de eventos coronários major: morte, hospitalização por EAM não fatal ou necessidade de ressuscitação cardíaca. Em relação ao *outcome* primário composto, o grupo em tratamento intensivo registou eventos em 9,3% dos sujeitos contra 10,4% no grupo em tratamento com sinvastatina (HR 0.89; 95%CI 0.78-1.01; p=0,07), o que revelou que o tratamento intensivo não resultou numa redução significativa dos eventos coronários major. No entanto, houve redução na incidência de EM não fatais.⁷⁷

Como já foi discutido, pacientes que sofreram uma SCA apresentam níveis elevados de hs-CRP. A hs-CRP está associada com a inflamação vascular, pelo que a monitorização dos seus níveis plasmáticos pode ser benéfica para avaliar os efeitos pleiotrópicos das estatinas neste âmbito.⁵⁶ Nos estudos que obtiveram resultados benéficos a curto prazo, ou seja, naqueles que usaram regimes de tratamento intensivos, também foram monitorizados os níveis de hs-CRP.^{72,75,76} No estudo MIRACL verificou-se que a CRP se encontrava elevada na altura da randomização e que sofreu diminuição significativa ao fim de 16 semanas de tratamento intensivo com atorvastatina 80mg/dia. Estes resultados mostraram ser independentes da variação dos níveis de c-LDL.⁷² Os estudos PROVE IT-TIMI 22 e A to Z também monitorizaram os níveis de hs-CRP. No PROVE IT-TIMI 22 o tratamento intensivo com atorvastatina reduziu significativamente os níveis de CRP no prazo de um mês, em comparação com o grupo tratado com pravastatina (p <0.001). Ao analisar também os níveis de c-LDL, no mesmo momento, verificou-se que não há correlação entre a diminuição da CRP e a do c-LDL, pelo que os autores concluíram que ambos estão associados com o risco cardiovascular mas de forma independente.⁷⁶ Pelo contrário, no A to Z trial não foram encontradas diferenças nos valores de CRP entre os dois grupos de tratamento, apesar da redução significativa do colesterol no grupo tratado com sinvastatina comparando com o grupo placebo (p=0,7).⁷⁵

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

Esses benefícios apontam mais uma vez para a existência de efeitos pleiotrópicos responsáveis por esses resultados a curto-prazo (semanas a meses), quando ainda não é possível beneficiar dos efeitos da redução do colesterol na progressão da doença aterosclerótica de base.

Pelos estudos e resultados apresentados é evidente que existem benefícios no tratamento com estatinas naqueles pacientes que sofreram uma SCA, embora esses efeitos possam não ser verificados a curto prazo.

Segundo as *guidelines* da ESC, de 2011, o tratamento com estatinas está indicado para todos os pacientes com SCA que se apresentam sem persistência da elevação do segmento ST, independente dos níveis de colesterol. O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível (entre o primeiro e o quarto dia após o evento coronário agudo) e tem como objetivo principal a redução dos níveis de c-LDL para valores inferiores a 100mg/dl.⁸⁰

Insuficiência cardíaca

As estatinas têm sido usadas em prevenção primária e secundária da morbidade associada à DVC e têm demonstrado benefícios a esse nível.⁸¹ Existem vários estudos observacionais de grande dimensão que demonstraram que o tratamento com estatinas diminui a progressão para IC naqueles pacientes que sofreram um enfarte do miocárdio^{75,82}, assim como melhoria do prognóstico naqueles que já sofrem de IC⁸³⁻⁸⁵. Estes resultados parecem ser devidos aos efeitos pleiotrópicos das estatinas nos seguintes campos: diminuição da inflamação encontrada na IC, melhoria da função endotelial, redução dos efeitos trombóticos e melhoria da função ventricular esquerda.⁸⁶

Apesar das estatinas terem demonstrado que podem melhorar o prognóstico em pacientes com IC em estudos retrospectivos, vários estudos randomizados mostraram resultados tanto a favor quanto contra. Uma meta-análise recente, elaborada por *Lipinski et al.*, reuniu e analisou esses estudos, com o objetivo de comparar de forma sistematizada os resultados das estatinas *versus*

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

placebo na IC, assim como o efeito individualizado das diferentes estatinas. Foram incluídos vários ensaios clínicos randomizados cujas características e resultados são apresentados na tabela 5.⁸¹

Tabela 5 - Trabalhos incluídos na meta-análise de Lipinski et al.: características e resultados

Estudo	Número de pacientes (estatinas/placebo)	Fármaco/dose (mg/dia)	Objetivos do estudo	Resultados
CORONA	5011 (2514/2497)	Rosuvastatina 10	Avaliar mortalidade e admissão por razões CV	Sem benefício no índice de mortalidade; diminuição nas admissões por IC
GISSI-HF	4574 (2285/2289)	Rosuvastatina 10	Avaliar mortalidade e admissão por razões CV	Sem benefícios em qualquer objetivo
Hamaad et al	23 (13/10)	Atorvastatina 40	Avaliar variações de FC	Sem impacto na variabilidade da FC
Krum et al	95 (40/45)	Rosuvastatina 10-40	Avaliar FEVE	Sem aumento da FEVE
Node et al	51 (24/27)	Sinvastatina 5-10	Avaliar FEVE, classe NYHA, marcadores inflamatórios, níveis de BNP	Aumento da FEVE, diminuição da classe NYHA, diminuição dos marcadores e BNP
Sola et al	108 (54/54)	Atorvastatina 20	Avaliar FEVE e marcadores de inflamação	Aumento da FEVE, diminuição dos marcadores inflamatórios
Vrtovec et al	110 (55/55)	Atorvastatina 10	Avaliar índices de morte súbita	Diminuição na mortalidade
Wojnicz et al	74 (36/38)	Atorvastatina 40	Avaliar FEVE e classe NYHA	Aumento da FEVE, diminuição da classe NYHA
Xie et al	119 (78/41)	Atorvastatina 10-20	Avaliar FEVE	Aumento na FEVE
Yamada et al	38 (19/19)	Atorvastatina 10	Avaliar FEVE e níveis de BNP	Aumento da FEVE, diminuição do BNP

BNP: *Brain Natriuretic Peptide*; CV: Cardiovascular; IC: Insuficiência Cardíaca; FC: Frequência Cardíaca; FEVE: Fração de Ejeção Ventricular Esquerda; NYHA: New York Heart Association.

Tabela adaptada de “*Meta-analysis of randomized controlled trials of statins versus placebo in patients with heart failure. Am J Cardiol 104, 1708–16 (2009)*”.⁸¹

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

Os estudos, em conjunto, englobaram o total de 10 192 pacientes com IC, randomizados em grupos de tratamento com estatinas (rosuvastatina 10 a 40 mg, sinvastatina 5 a 10mg, atorvastatina 10 a 40 mg) e placebo, com um seguimento médio de 38 meses. Na análise dos estudos em conjunto não foi encontrada diminuição significativa no risco para morte por qualquer causa (OR 0,89; 95%CI 0,72-1,10; p=0,27), mortalidade por patologia cardiovascular (OR 0.89; 95%CI 0.71-1.13; p=0.35) ou morte cardíaca súbita (OR 0.94; 95% CI 0.68-1.29; p=0.70). Por outro lado, os autores da meta-análise descrevem uma diminuição significativa na hospitalização por agravamento da IC naqueles que foram tratados com estatinas, em comparação com o grupo placebo (OR 0.67; 95%CI 0.50-0.90; p=0.008). Em relação à fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) foi encontrado um aumento de 4,2% nos grupos tratados com estatinas, quando comparados com os grupos placebo (95%CI 1.3-7.1; p=0.004). Nesta meta-análise também foram tiradas conclusões por grupos, tendo em conta o tipo de estatinas usado: nos estudos que usaram a atorvastatina como tratamento verificou-se redução da mortalidade geral (OR 0.39; 95% CI 0.21-0.73; p=0.004) e redução na hospitalização por agravamento da IC (OR 0.30; 95%CI 0.18-0.49; p=0.00001); tanto nos estudos que usaram atorvastatina como nos que usaram sinvastatina, ambas lipofílicas, houve um aumento de 5,6% na FEVE (95%CI 3.3-7.8, p=0.00001); nos estudos que usaram a rosuvastatina não foram encontrados os feitos benéficos descritos (diminuição da mortalidade e hospitalizações por agravamento da IC, e aumentos da FEVE).

Os efeitos descritos por grupos, após uma análise de regressão, mostraram-se relacionados com o tipo de estatinas (mortalidade geral: p=0,049; hospitalização por agravamento da IC: p=0,001; FEVE: p=0,029). No que diz respeito a efeitos adversos não foi encontrado aumento significativo. Os autores da meta-análise, tendo em conta todos os estudos, concluíram que o tratamento com estatinas não diminui a mortalidade geral mas diminui significativamente a hospitalização por agravamento da IC, assim como aumenta a FEVE. Apesar dos resultados, os

efeitos descritos não devem ser considerados efeitos da classe das estatinas uma vez que no caso da rosuvastatina não se verificaram os mesmos benefícios.⁸¹

Dos estudos referidos na meta-análise, em particular os estudos com rosuvastatina^{87,88}, não foram de encontro àquilo que se esperava tendo em conta os resultados promissores dos estudos observacionais realizados previamente.

Por causa da controvérsia dos resultados referidos, *Stelurrutia et al.* realizaram um estudo prospetivo com o objetivo de relacionar o tratamento com estatinas com o prognóstico de pacientes com IC de origem isquémica (55,4% dos pacientes) e não isquémica. O estudo incluiu 960 pacientes (*real life cohort*) com IC e FEVE preservada e não preservada (FEVE média de 31%; FEVE preservada em 24,6% dos pacientes, $\geq 40\%$) que foram referenciados ao departamento de IC de um hospital universitário entre 1 de agosto de 2001 e 31 de dezembro de 2008. Pacientes com etiologia isquémica foram tratados com estatinas com maior frequência (sinvastatina e a atorvastatina em 97% dos pacientes). O seguimento máximo dos pacientes foi de 9,1 anos (média de 3,7 anos).⁸⁹ Os resultados obtidos no estudo, em contraste com os estudos referidos acima, demonstram que as estatinas estão significativamente associadas com menor risco de mortalidade na coorte de pacientes com IC, de etiologia isquémica e não isquémica. Não foram encontradas diferenças ($p=0,34$) nas causas de morte entre os grupos de tratamento (estatinas *vs* placebo) mas o tratamento com estatinas mostrou-se associado com um aumento significativo na sobrevida nos pacientes com IC (OR 0,45; 95% CI 0,37-0,45; $p < 0,001$). Depois de feitos os ajustes para fatores de prognóstico demográficos e de IC, o tratamento com estatinas demonstrou-se associado com um risco menor para morte por qualquer causa, em ambos os grupos etiológicos. Na análise dos efeitos das estatinas de acordo com a classe funcional de NYHA (*New York Heart Association*), também foram descritos efeitos benéficos em todas as classes.⁸⁹

Os resultados dos vários estudos revelam alguma disparidade nos resultados, embora no geral pareça haver uma tendência para o benefício do tratamento dos pacientes com IC. Os resultados do último estudo apresentado, em contraste com o CORONA⁸⁸ e o GISSI HF⁸⁷, demonstram que os pacientes em tratamento com estatinas têm sobrevida superior aos restantes.⁸⁹

Quanto ao tratamento com estatinas nos pacientes com IC, segundo “*Guidelines de 2012 da ESC para o diagnóstico e tratamento de IC aguda e crónica*”, o uso de estatinas na IC não é recomendado porque o benefício não está claramente comprovado. Apesar de um claro benefício das estatinas nos pacientes com doença aterosclerótica, não é certo o benefício nos casos de IC. A evidência atual não suporta a iniciação de estatinas na maior parte dos pacientes com IC crónica.⁹⁰

Arritmias - Fibrilhação auricular

As estatinas, pelos seus efeitos pleiotrópicos ao nível anti-inflamatório, parecem estar relacionadas com a diminuição da ocorrência de fibrilhação auricular (FA). Este efeito é suportado por um estudo realizado com atorvastatina. Nesse estudo a incidência de FA paroxística teve clara redução com diminuição concomitante dos níveis de CRP, proteína que se acredita ser um fator de risco para a FA.⁹¹

O efeito preventivo das estatinas parece ser devido à melhoria do metabolismo dos lípidos e prevenção do processo aterosclerótico, ações antioxidantes e anti-inflamatórias, redução da disfunção endotelial e ativação neuro-hormonal, alterações na fluidez da membrana e de canais transportadores de iões. Além disso as estatinas estão relacionadas com a regulação de várias MMPs que têm um papel importante na remodelação associada à FA.⁹²

Os estudos existentes sobre os efeitos benéficos das estatinas na prevenção de arritmias não são completamente concordantes nos seus resultados. Existem duas meta-análises recentes em que

os autores se propuseram a avaliar os possíveis efeitos antiarrítmicos das estatinas pela análise de vários ensaios clínicos realizados.

Uma delas analisou seis estudos com 3557 pacientes. Três desses estudos investigaram o uso de estatinas em pacientes com história de FA paroxística (n=1) ou FA persistente com necessidade de cardioversão (n=2). Os outros três investigaram o uso de estatinas na prevenção primária de FA em pacientes que iriam ser submetidos a cirurgia cardíaca ou após SCA. Segundo conclusões da meta-análise, o uso das estatinas está significativamente associado à diminuição do risco de incidência ou recorrência de FA quando comparado com o grupo controle (OR 0,39; 95%CI 0,18-0,85; p=0,02). Esse benefício pareceu ser mais evidente na prevenção secundária de FA (OR 0,33; 95%CI 0,10-1,03; p=0,06) do que para a prevenção do aparecimento de FA *de novo* ou pós-operatória (OR 0,60; 95%CI 0,27-1,37; p=0,23). Os efeitos benéficos encontrados ficaram mais evidentes quando os autores consideraram apenas os resultados relativos à atorvastatina (OR 0,30; 95%CI 0,12-0,78; p=0,01 – valores relativos a incidência e recorrência de FA).⁹³

A outra meta-análise, mais recente, foi delineada com o objetivo de avaliar se as estatinas são capazes de diminuir o risco para FA. Neste estudo foram analisados ensaios clínicos randomizados que compararam tratamento com estatinas *vs* placebo ou compararam altas doses *vs* doses normais. Os resultados destes estudos diferem consoante os tempos de duração dos ensaios. Os ensaios de curta duração (4414 pacientes randomizados) apresentaram resultados que sugerem que o tratamento com estatinas reduz o risco de aparecimento de FA em 39% (OR 0,61; 95%CI 0,51-0,74; p <0,001). Por outro lado, nos 22 estudos de maior duração e com maior número de pacientes (mínimo de 6 meses de *follow up*; 105 791 pacientes randomizados) os resultados analisados na meta-análise indicam que o tratamento com estatinas não está associado com redução significativa de FA (OR 0,95; 95%CI 0,88-1,03; p=0,24). Além disso, foram considerados ensaios de longa duração que compararam tratamento intensivo com

tratamento em doses clínicas (28 964 pacientes randomizados) e também não foram encontradas evidências de que as estatinas reduzam o risco de FA.⁹⁴

Na análise destes dois estudos verifica-se que, quando se consideram estudos de maior duração e maior escala, não se encontram efeitos benéficos no tratamento com estatinas para redução do risco de FA.

Por outro lado, um estudo de *Adabag et al.* (coorte final de 13 783 pacientes, depois de excluídos pacientes com FA conhecida, em tratamento com varfarina, com doença hepática ou sem consultas de *follow up*) demonstrou uma baixa incidência de FA em pacientes com DAC e IC. Os resultados descritos são em relação ao tratamento com estatinas em comparação com placebo (HR 0,57; 95% CI 0,33-1,00; p=0,04).⁹⁵

Segundo as *guidelines* da ESC para a conduta em pacientes com FA (2010) existem recomendações para prevenção primária e secundária. No que diz respeito à prevenção primária, o uso de estatinas deve ser considerado nos seguintes casos: 1) prevenção do aparecimento de FA *de novo* depois de *bypass* coronário com enxerto arterial, isolada ou em intervenções valvulares (classe de recomendação IIa; nível de evidência B); 2) prevenção de aparecimento de FA *de novo* em pacientes DCV, particularmente IC (classe de recomendação IIb; nível de evidência B). Não está indicado o uso de estatinas para prevenção de FA em pacientes sem DCV (classe de recomendação III; nível de evidência C). No que diz respeito à prevenção secundária, as estatinas são menos benéficas para a prevenção de recorrência de uma FA persistente ou depois de ablação auricular esquerda do que para FA paroxística ou *de novo*. Em casos em que foi usada cardioversão não há evidências que suportem o benefício das estatinas. Em conclusão, as evidências que suportam o uso de estatinas para prevenção primária e secundária de FA, exceto para FA pós-operatória, são insuficientes para produzirem qualquer

recomendação mais forte. Ainda não existem recomendações para a intensidade e duração do tratamento nem para o tipo de estatinas.⁹²

Acidente vascular cerebral

Atualmente, a relação entre os níveis de colesterol e o AVC ainda continua controversa mas segundo um estudo de 2008 as estatinas poderão ter um lugar de destaque na prevenção de AVC em paciente de alto risco.⁹⁶ É provável que as estatinas sejam benéficas neste campo por meio dos seus efeitos pleiotrópicos a nível vascular, uma vez que em estudos com outros fármacos capazes de diminuir os níveis de colesterol não houve redução significativa da incidência de AVC.^{97,98} Estudos em animais sugerem que o efeito das estatinas na eNOS poderá ser um dos principais mecanismos pelo qual as estatinas atuam como agentes neuro-protetores (aumento do suprimento sanguíneo a nível cerebral e menores tamanhos das regiões de enfarte após oclusão vascular a nível cerebral).⁸

Existem vários estudos que avaliaram os benefícios do tratamento com estatinas no âmbito do AVC, quer em pacientes com tratamento prévio ao episódio⁹⁹⁻¹⁰² quer naqueles em tratamento com estatinas depois do episódio de AVC, por continuação de tratamento prévio ou início na fase aguda^{101,102}. Em primeiro lugar vão ser referidos os estudos recentes que avaliaram pacientes que já faziam uso de estatinas antes do episódio e só depois os que também foram tratados com estatinas depois do episódio de AVC.

Embora o uso de estatinas pré-AVC esteja relacionado favoravelmente com melhor prognóstico em vários estudos, esta relação permanece controversa e mesmo em estudos recentes os resultados não são completamente concordantes.^{99,100} Um deles é uma meta-análise que engloba resultados de vários estudos publicados assim como dados não publicados dos autores da meta-análise. Foram analisados um total de 12 estudos compreendendo 2013 pacientes em uso prévio de estatinas e 9682 que não usaram estatinas antes do evento isquémico; além disso foram

incluídos 126 pacientes tratados com estatinas e 767 que não fizeram o tratamento pré-AVC, seguidos na instituição dos autores - Massachusetts General Hospital, Boston. A análise da totalidade dos dados identificou uma associação entre o uso de estatinas antes do episódio de AVC e um melhor prognóstico funcional (OR 1,62; 95%CI 1,39-1,88). Este benefício no uso prévio ao AVC foi verificado, principalmente, em acidentes isquémicos de pequenos vasos. Apesar destes resultados, é importante ter em atenção os viés dos estudos analisados nesta meta-análise.¹⁰⁰ Não completamente concordante com as conclusões da meta-análise referida, um estudo publicado depois dela, conclui que o pré-tratamento com estatinas não afeta a severidade clínica inicial após o AVC mas foi documentada uma associação ligeira do uso prévio de estatinas com melhor prognóstico funcional.⁹⁹ Neste estudo foram analisados todos os pacientes com 1º episódio de AVC (n=953), de Dijon - França, entre 2006 e 2011, alguns deles tinham antecedentes de tratamento com estatinas prévio ao evento (n=127). A análise dos dados, antes de serem feitos quaisquer ajustes, revelou uma associação das estatinas com uma redução no risco de prognóstico funcional desfavorável, no momento da alta hospitalar (OR 0,69; 95%CI 0,49–0,96; p=0.026). Essa associação não se verificou significativa na análise multivariável (OR 0,76; 95%CI 0,53–1,09; p=0.134).⁹⁹

Os outros dois estudos recentes sobre este tema, além de focarem os possíveis benefícios do uso prévio de estatinas num AVC, também analisaram os efeitos do tratamento com estatinas no pós-AVC. Ambos os estudos relataram resultados idênticos.^{101,102} Um deles, englobou uma coorte de 448 pacientes que sofreram um AVC, em que 30,1% dos pacientes faziam uso prévio de estatinas e 42,5% começaram tratamento com estatinas em menos de 72h depois do episódio. Após vários ajustes (idade, morbidade prévia, HTA e uso de aspirina), os autores concluíram que o tratamento iniciado no pós-AVC estava associado, de forma independente, com uma melhoria da sobrevivência a curto e a longo prazo, em comparação com doentes não tratados com estatinas (aos 7 dias de seguimento: OR 0,12; 95%CI 0,03–0,54; aos 90 dias: OR 0,19; 95%CI

0,07–0,48; ao 1 ano: OR 0,26; 95%CI 0,12–0,55; $p \leq 0.006$). Foram encontrados resultados idênticos para pacientes com tratamento prévio com estatinas, mais uma vez em comparação com pacientes não tratados com estatinas (aos 7 dias: OR 0,04, 95%CI 0,00–0,33; $p=0.003$; aos 90 dias: OR 0,23; CI 0,09–0,58; $p=0.002$; ao 1 ano: OR 0,48; 95%CI 0,23–1,01; $p=0,05$).¹⁰¹ Por último, um estudo publicado em 2012 por *Hjalmarsson et al.*, também investigou a associação entre o tratamento prévio ao AVC e severidade do evento, assim como o efeito do início do tratamento após o AVC no prognóstico a 12 meses. O estudo foi feito em 799 pacientes que sofreram AVC isquêmico. Os resultados do estudo revelaram que as estatinas não diminuíram a severidade do AVC nem melhoraram a sobrevida aos 30 dias. No entanto, a sobrevida aos 12 meses (HR 0,33; 95%CI, 0,20–0,54; $p < 0.001$) assim como o prognóstico funcional aos 12 meses (OR 2,09; 95%CI 1,25–3,52, $p=0.005$) foram significativamente melhores no grupo tratado com estatinas.¹⁰²

Pela informação apresentada é possível verificar que, apesar de algumas diferenças nos resultados desses estudos, as estatinas poderão ser benéficas no prognóstico funcional a longo prazo, quando são administradas antes do evento de isquemia cerebral, mas também com início após o evento.^{99–102} No que diz respeito à severidade dos eventos isquêmicos, os estudos indicam que o uso de estatinas não parece influenciar essa variável.^{99,102} No entanto, a validade dos benefícios sugeridos pelos estudos precisa de ser confirmada por ensaios clínicos randomizados.^{99–102}

Conclusão

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

As estatinas são dos fármacos mais prescritos a nível mundial e atuam todas da mesma forma: são inibidores da redutase da HMG-CoA. O efeito principal desta classe de fármacos prende-se com a sua capacidade de limitar a biossíntese do colesterol a nível hepático e assim diminuir os níveis plasmáticos de colesterol de forma bastante eficaz.

A eficácia destes fármacos juntamente com o seu bom perfil de segurança deu uma grande popularidade às estatinas. O interesse por estes fármacos cresceu e muitos estudos foram feitos para avaliar toda a sua potencialidade. Desde há muito que se verificou que as estatinas têm mais efeitos além da capacidade de diminuir diretamente a síntese de colesterol, os efeitos pleiotrópicos. A maior parte desses efeitos está ligada à inibição da síntese de isoprenóides.

A inibição da síntese de isoprenóides (FPP e GGPP), por limitação da formação de ácido mevalónico, tem várias consequências em vários processos no organismo. Os isoprenóides participam na isoprenilação de proteínas intracelulares. Sem a isoprenilação essas proteínas não passam à sua forma ativa e por isso são incapazes de exercer as suas funções. São várias as proteínas que são isopreniladas, mas as mais importantes a nível da DCV pertencem à família das GTPases (Rho e Ras). Os vários estudos realizados em volta destas proteínas permitiram concluir que a via Rho/ROCK é uma das que fica inibida pela limitação na isoprenilação. A sua inatividade tem várias efeitos mas os mais relevantes para a DCV são: aumento da síntese de NO por aumento da atividade da eNOS, diminuição da proliferação de VSMC, diminuição do processo inflamatório vascular e redução da trombogenicidade da parede vascular. Outra proteína que deixa de ser isoprenilada é a Rac que se pensa estar implicada na hipertrofia do miocárdio e FA. Além dos efeitos ligados aos isoprenóides, as estatinas também ativam o PPAR- γ , o que leva à diminuição da proliferação de VSMC e redução da resposta inflamatória a nível vascular e formação da placa aterosclerótica. A inibição da via Rho/ROCK vai diminuir a libertação de MMPs que tem como consequência a diminuição da angiogénese, proliferação da íntima, remodelação vascular e degradação do colagénio.

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

As estatinas através da inibição dessas vias vão ter efeitos a vários níveis: endotélio, músculo liso vascular, miocárdio, plaquetas e resposta inflamatória. A nível endotelial verifica-se um aumento da expressão da eNOS com aumento na produção de NO e melhoria da função endotelial. Esse aumento da atividade da eNOS está ligada a três processos principais: diminuição da caveolina livre, ativação da via PI3/Akt e aumento da semivida do seu mRNA. Além disso as estatinas interferem com o *stress* oxidativo por uma inibição da atividade da NADPH oxidase. O músculo liso vascular beneficia de uma redução na proliferação de VSMC que assim inibe a remodelação da parede vascular. No miocárdio as estatinas diminuem o *stress* oxidativo que é um importante co-fator na remodelação do músculo cardíaco. No que diz respeito às plaquetas, as estatinas vão influenciar negativamente a atividade plaquetar e, assim, diminuir a formação de trombos nas zonas em que se dão as ruturas da placa aterosclerótica. A formação de trombos também está ligada a uma diminuição da libertação de TF e MMPs que são mediadores importantes no potencial trombótico da parede vascular e rutura da placa, respetivamente. A nível do processo inflamatório as estatinas vão diminuir a expressão de várias moléculas de adesão que normalmente estão envolvidas no recrutamento de células que participam nos processos inflamatórios da parede vascular, de que é exemplo a aterosclerose com a formação de placas ateromatosas.

Através dos efeitos pleiotrópicos explicitados, as estatinas têm capacidade de serem fármacos com potencial importante na prevenção e tratamento da DCV. A nível da doença aterosclerótica, as estatinas atuam de forma dependente e não dependente do colesterol. Ao diminuírem os níveis plasmáticos de colesterol vão atrasar o desenvolvimento de placas de ateroma assim como alterar as propriedades bioquímicas do core lipídico da placa. A via não dependente da diminuição do colesterol tem importantes ações no que diz respeito à diminuição do processo inflamatório a nível da parede vascular e com isso diminuir a progressão das placas ateromatosas bem como diminuir o potencial de rutura e de formação de trombos. Através

destes efeitos a formação de trombos vai estar diminuída e com isso há uma redução do risco para uma SCA. Segundo vários estudos clínicos disponíveis na literatura, é possível relacionar as estatinas com efeitos benéficos quer na prevenção de DAC quer no tratamento de pacientes em pós-SCA. Assim, está recomendado o uso das estatinas para pacientes que tenham níveis elevados de colesterol total e para aqueles que já sofreram de uma SCA e que se apresentam sem persistência da elevação do segmento ST. O tratamento no pós-SCA deve ser iniciado o mais precocemente possível e tem como objetivo atingir valores de c-LDL inferiores a 100mg/dl.

No que diz respeito à IC, existem várias evidências na literatura que ligam as estatinas a um melhor prognóstico nos doentes com IC. No entanto, pelo facto desses benefícios necessitarem de serem comprovados, o uso de estatinas em pacientes com IC aguda ou crónica não está recomendado.

Em contraste, em relação à FA, as estatinas estão recomendadas para a prevenção primária e secundária, embora não haja evidências suficientes para recomendações seguras. No âmbito da prevenção primária devem-se medicar com estatinas os pacientes que sejam submetidos a *bypass* coronário com enxerto arterial e em pacientes com DCV. A nível de prevenção secundária devem ser usadas as estatinas para prevenir a recorrência de uma FA persistente ou depois de ablação auricular esquerda. Não devem ser usadas as estatinas em casos em que foi usada a cardioversão e em prevenção de FA pós-operatória. Os efeitos das estatinas a este nível parecem estar ligados a uma limitação da remodelação auricular, diminuição do stress oxidativo e inflamação locais, melhoria da disfunção endotelial e alterações a nível da membrana celular.

Por último, também há evidência de que as estatinas estão relacionadas com benefícios no que diz respeito à DCV a nível cerebrovascular. O mecanismo de atuação que mais parece estar implicada nos benefícios a este nível é a melhoria que as estatinas provocam na atividade da

eNOS. O aumento dos níveis de NO endotelial parece estar ligado a um aumento do suprimento sanguíneo nas áreas isquêmicas durante um AVC, pelo que se verificam áreas isquêmicas menos extensas em comparação com pacientes não medicados com estatinas. Assim, segundo a literatura atual, as estatinas poderão estar indicadas quer para o tratamento preventivo de acidentes cerebrovasculares em pacientes em risco quer no pós-AVC. A severidade do evento não parece ser diminuída mas existem evidências de que o prognóstico funcional a longo prazo é significativamente melhor. No entanto, são precisos mais estudos clínicos randomizados para estabelecer o papel das estatinas a este nível.

Agradecimentos

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas: Benefícios na Doença Cardiovascular

Faço aqui menção a algumas pessoas que contribuíram para que a elaboração deste trabalho fosse feita com sucesso. Assim agradeço:

À Professora Doutora Maria João pela orientação desta revisão e pela disponibilidade e simpatia constantes demonstradas durante o período de elaboração.

À Dra. Joana Moura, na qualidade de coorientadora, pelo tempo dedicado à revisão deste trabalho e pelas sugestões e orientações dadas.

Ao meu Tio, Aldiro Magano, pela disponibilidade para a leitura deste trabalho e pelas correções sugeridas.

Bibliografia

1. Roger, V. L. *et al.* Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* **123**, e18–e209 (2011).
2. Ito, M. K. Dyslipidemia: management using optimal lipid-lowering therapy. *Ann Pharmacother* **46**, 1368–81 (2012).
3. Liao, J. K. & Laufs, U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **45**, 89–118 (2005).
4. Mills, E. J. *et al.* Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* **104**, 109–24 (2011).
5. Perk, J. *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by re. *Eur Heart J* **33**, 1635–701 (2012).
6. Istvan, E. S. & Deisenhofer, J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* **292**, 1160–4 (2001).
7. Jasińska, M., Owczarek, J. & Orszulak-Michalak, D. Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol Rep* **59**, 483–99 (2007).
8. Zhou, Q. & Liao, J. K. Pleiotropic Effects of Statins. *Circ J* **74**, 818–826 (2010).
9. Zhou, Q. & Liao, J. K. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des* **15**, 467–78 (2009).
10. Wang, C.-Y., Liu, P.-Y. & Liao, J. K. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med* **14**, 37–44 (2008).
11. Falagas, M. E., Makris, G. C., Matthaiou, D. K. & Rafailidis, P. I. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* **61**, 774–85 (2008).
12. Kuoppala, J., Lamminpää, A. & Pukkala, E. Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* **44**, 2122–32 (2008).
13. Almuti, K., Rimawi, R., Spevack, D. & Ostfeld, R. J. Effects of statins beyond lipid lowering: potential for clinical benefits. *Int J Cardiol* **109**, 7–15 (2006).
14. Jadhav, S. B. & Jain, G. K. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* **58**, 3–18 (2006).
15. Wang, C.-Y., Liu, P.-Y. & Liao, J. K. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med* **14**, 37–44 (2009).

16. Schachter, M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* **19**, 117–25 (2005).
17. Weitz-Schmidt, G. *et al.* Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* **7**, 687–92 (2001).
18. Burridge, K., Wennerberg, K., Hill, C. & Carolina, N. Rho and Rac Take Center Stage Review. *Cell* **116**, 167–179 (2004).
19. Nohria, A. *et al.* Statins Inhibit Rho Kinase Activity in Patients with Atherosclerosis. *Atherosclerosis* **205**, 517–521 (2010).
20. Liu, B., Zhang, J., Cao, H., Wang, Q. & Wang, H. Effect of Rosuvastatin on ROCK Activity , Endothelial Function , and Inflammation in Asian Patients with Atherosclerosis. *Intern Med* 1177–1182 (2012).doi:10.2169/internalmedicine.51.6771
21. Rashid, M. *et al.* Importance of Rac1 signaling pathway inhibition in the pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circ J* **73**, 361–70 (2009).
22. Kwok, J. M. F., Ma, C. C.-H. & Ma, S. Recent development in the effects of statin on cardiovascular disease through Rac1 and NADPH oxidase. *Vascul Pharmacol* (2012).doi:10.1016/j.vph.2012.10.003
23. Brown, J. H., Del Re, D. P. & Sussman, M. a The Rac and Rho hall of fame: a decade of hypertrophic signaling hits. *Circ Res* **98**, 730–42 (2006).
24. Adam, O. *et al.* Role of Rac1 GTPase activation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **50**, 359–67 (2007).
25. Ali, F. Y. *et al.* Antiplatelet actions of statins and fibrates are mediated by PPARs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **29**, 706–11 (2009).
26. Izidoro-Toledo, T. C., Guimaraes, D. a, Belo, V. a, Gerlach, R. F. & Tanus-Santos, J. E. Effects of statins on matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in human endothelial cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **383**, 547–54 (2011).
27. Calabrò, P. & Yeh, E. T. H. The pleiotropic effects of statins. *Curr Opin Cardiol* **20**, 541–6 (2005).
28. Rikitake, Y. & Liao, J. K. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res* **97**, 1232–5 (2005).
29. A., B. & R., S. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis* **203**, 325–330 (2009).
30. Igarashi, K., Tsuji, M., Nishimura, M. & Horimoto, M. Improvement of endothelium-dependent coronary vasodilation after a single LDL apheresis in patients with hypercholesterolemia. *J Clin Apher* **19**, 11–6 (2004).

31. Liu, P.-Y., Liu, Y.-W., Lin, L.-J., Chen, J.-H. & Liao, J. K. Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation. *Circulation* **119**, 131–8 (2009).
32. Landmesser, U. *et al.* Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* **111**, 2356–63 (2005).
33. Laufs, U., La Fata, V., Plutzky, J. & Liao, J. K. Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by HMG CoA Reductase Inhibitors. *Circulation* **97**, 1129–1135 (1998).
34. Feron, O., Dessy, C., Desager, J.-P. & Balligand, J.-L. Hydroxy-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibition Promotes Endothelial Nitric Oxide Synthase Activation Through a Decrease in Caveolin Abundance. *Circulation* **103**, 113–118 (2001).
35. Wolfrum, S. *et al.* Inhibition of Rho-kinase leads to rapid activation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt and cardiovascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **24**, 1842–7 (2004).
36. Nakagami, H. & Liao, J. K. Statins and myocardial hypertrophy. *Coron Artery Dis* **15**, 247–250 (2009).
37. Wassmann, S. *et al.* HMG-CoA Reductase Inhibitors Improve Endothelial Dysfunction in Normocholesterolemic Hypertension via Reduced Production of Reactive Oxygen Species. *Hypertension* **37**, 1450–1457 (2001).
38. Dimmeler, S. *et al.* HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* **108**, 365–366 (2001).
39. Llevadot, J. *et al.* HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow – derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* **108**, 365–366 (2001).
40. Liu, Y., Wei, J., Hu, S. & Hu, L. Beneficial effects of statins on endothelial progenitor cells. *Am J Med Sci* **344**, 220–6 (2012).
41. Li, J.-M. Activation of NADPH Oxidase During Progression of Cardiac Hypertrophy to Failure. *Hypertension* **40**, 477–484 (2002).
42. Hordijk, P. L. Regulation of NADPH oxidases: the role of Rac proteins. *Circ Res* **98**, 453–62 (2006).
43. Habibi, J. *et al.* Rosuvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, decreases cardiac oxidative stress and remodeling in Ren2 transgenic rats. *Endocrinology* **148**, 2181–8 (2007).
44. Kuroda, J. *et al.* NADPH oxidase 4 (Nox4) is a major source of oxidative stress in the failing heart. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**, 15565–70 (2010).

45. Ago, T., Kuroda, J., Pain, J., Fu, C. & Li, H. Upregulation of Nox4 by hypertrophic stimuli promotes apoptosis and mitochondrial dysfunction in cardiac myocytes. *Circ Res* **106**, 1253–1264 (2010).
46. Zhang, M. *et al.* NADPH oxidase-4 mediates protection against chronic load-induced stress in mouse hearts by enhancing angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**, 18121–6 (2010).
47. Maack, C. *et al.* Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation* **108**, 1567–74 (2003).
48. Glynn, R. J. *et al.* A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* **360**, 1851–61 (2009).
49. Laufs, U. *et al.* Atorvastatin Upregulates Type III Nitric Oxide Synthase in Thrombocytes, Decreases Platelet Activation, and Protects From Cerebral Ischemia in Normocholesterolemic Mice Editorial Comment. *Stroke* **31**, 2442–2449 (2000).
50. Haramaki, N. *et al.* Fluvastatin alters platelet aggregability in patients with hypercholesterolemia: possible improvement of intraplatelet redox imbalance via HMG-CoA reductase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **27**, 1471–7 (2007).
51. Liao, J. K. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* **96**, 24F–33F (2005).
52. Aikawa, M. *et al.* An HMG-CoA Reductase Inhibitor, Cerivastatin, Suppresses Growth of Macrophages Expressing Matrix Metalloproteinases and Tissue Factor In Vivo and In Vitro. *Circulation* **103**, 276–283 (2001).
53. Ii, J. W. F. *et al.* Statins and Thrombin. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* **5**, 115–120 (2005).
54. Fukumoto, Y. *et al.* Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* **103**, 993–9 (2001).
55. Vaughan, C. J., Gotto, a M. & Basson, C. T. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* **35**, 1–10 (2000).
56. Yeh, E. T. H. CRP as a mediator of disease. *Circulation* **109**, II11–4 (2004).
57. Int, J. & No, I. Pergamon Plh S0192-0561 INHIBITOR , ON T H E EXPRESSION OF A D H E S I O N M O L E C U L E S ON. **18**, 669–675 (1997).
58. Scalia, R. Statins and the response to myocardial injury. *Am J Cardiovasc Drugs* **5**, 163–70 (2005).

59. Stalker, T. J., Lefer, A. M. & Scalia, R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol* 406–412 (2001).
60. Gratsianskiĭ, N. a. Statins as anti-inflammatory agents. *Kardiologĭia* **41**, 14–26 (2001).
61. Kwak, B. R., Mulhaupt, F., Myit, S. & Mach, F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* **6**, 1399–1402 (2000).
62. Mulhaupt, F. *et al.* Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) reduce CD40 expression in human vascular cells. *Cardiovasc Res* **59**, 755–66 (2003).
63. Wagner, a. H. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase-Independent Inhibition of CD40 Expression by Atorvastatin in Human Endothelial Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **22**, 1784–1789 (2002).
64. Gattone, M. [Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events]. *Ital Heart J Suppl* **2**, 1133–4 (2001).
65. Albert, M. A. & Danielson, E. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* **286**, 64–70 (2001).
66. Brunzell, J. D. *et al.* Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes care* **31**, 811–22 (2008).
67. Protection, H. & Collaborative, S. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **360**, (2002).
68. Brugts, J. J. *et al.* The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* **338**, b2376–b2376 (2009).
69. Spencer, F. A., Allegrone, J., Goldberg, R. J., Gore, J. M. & Fox, K. A. A. Association of Statin Therapy with Outcomes of Acute Coronary Syndromes: The GRACE Study. *Ann Intern Med* **140**, 857–866 (2004).
70. Fonarow, G. *et al.* Effect of statin use within 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* **96**, 611–6 (2005).
71. Spencer, F. A., Fonarow, G. C., Frederick, P. D. & Wright, R. S. Early Withdrawal of Statin Therapy in Patients With Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* **164**, 2162–2168 (2004).
72. Olsson, A. G. *et al.* Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes: The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* **285**, 1711–1718 (2001).

73. Liem, a Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* **23**, 1931–1937 (2002).
74. Thompson, P. L. *et al.* Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J* **148**, e2 (2004).
75. Blazing, M. A. *et al.* Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes: Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA* **292**, 1307–1316 (2004).
76. Rouleau, J. Improved outcome after acute coronary syndromes with an intensive versus standard lipid-lowering regimen: results from the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am J Med* **118 Suppl**, 28–35 (2005).
77. Faergeman, O., Kastelein, J. J. P., Olsson, A. G., Lindahl, C. & Tsai, J. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A RANdomized Controlled Trial. *JAMA* **294**, 2437–2446 (2005).
78. Muhlestein, J. B. *et al.* Usefulness of in-hospital prescription of statin agents after angiographic diagnosis of coronary artery disease in improving continued compliance and reduced mortality. *The American journal of cardiology* **87**, 257–61 (2001).
79. Fonarow, G. C., Gawlinski, A., Moughrabi, S. & Tillisch, J. H. Improved Treatment of Coronary Heart Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). **9149**, 819–822
80. Hamm, C. W. *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevatio. *Eur Heart J* **32**, 2999–3054 (2011).
81. Lipinski, M. J. *et al.* Meta-analysis of randomized controlled trials of statins versus placebo in patients with heart failure. *Am J Cardiol* **104**, 1708–16 (2009).
82. Scirica, B. M. *et al.* Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* **47**, 2326–31 (2006).
83. Ray, J. G., Gong, Y., Sykora, K. & Tu, J. V Statin use and survival outcomes in elderly patients with heart failure. *Arch Intern Med* **165**, 62–7 (2005).
84. Go, A. S., Lee, W. Y., Yang, J., Lo, J. C. & Gurwitz, J. H. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. *JAMA* **296**, 2105–11 (2006).
85. Foody, J. M. *et al.* Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* **113**, 1086–92 (2006).

86. Lipinski, M. J., Abbate, A., Fuster, V. & Vetrovec, G. W. Drug insight: statins for nonischemic heart failure--evidence and potential mechanisms. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* **4**, 196–205 (2007).
87. Tavazzi, L. *et al.* Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **372**, 1231–9 (2008).
88. Clearfield, M. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *Curr Atheroscler Rep* **11**, 5–6, 8 (2009).
89. Gastelurrutia, P. *et al.* Statins in heart failure: the paradox between large randomized clinical trials and real life. *Mayo Clin Proc* **87**, 555–60 (2012).
90. McMurray, J. J. V *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J* **33**, 1787–847 (2012).
91. Dernellis, J. & Panaretou, M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* **150**, 1064 (2005).
92. Camm, a J. *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **31**, 2369–429 (2010).
93. Fauchier, L. *et al.* Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* **51**, 828–35 (2008).
94. Rahimi, K. *et al.* Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *Bmj* **342**, d1250–d1250 (2011).
95. Adabag, a S., Nelson, D. B. & Bloomfield, H. E. Effects of statin therapy on preventing atrial fibrillation in coronary disease and heart failure. *Am Heart J* **154**, 1140–5 (2007).
96. Nassief, A. & Marsh, J. D. Statin therapy for stroke prevention. *Stroke* **39**, 1042–8 (2008).
97. Disease, C. H. *et al.* Reduction in Stroke With Gemfibrozil in Men With Coronary Heart Disease and Low HDL Cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* **103**, 2828–2833 (2001).
98. Tanne, D., Koren-Morag, N., Graff, E. & Goldbourt, U. Blood Lipids and First-Ever Ischemic Stroke/Transient Ischemic Attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: High Triglycerides Constitute an Independent Risk Factor. *Circulation* **104**, 2892–2897 (2001).

99. Aboa-Eboulé, C. *et al.* Effect of previous statin therapy on severity and outcome in ischemic stroke patients: a population-based study. *J Neurol* (2012).doi:10.1007/s00415-012-6580-9
100. Biffi, A. *et al.* Statin treatment and functional outcome after ischemic stroke: case-control and meta-analysis. *Stroke* **42**, 1314–9 (2011).
101. Ní Chróinín, D. *et al.* Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: the North Dublin Population Stroke Study. *Stroke* **42**, 1021–9 (2011).
102. Hjalmarsson, C., Bokemark, L., Manhem, K., Mehlig, K. & Andersson, B. The effect of statins on acute and long-term outcome after ischemic stroke in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* **10**, 313–22 (2012).