

Reações adversas às estatinas: mecanismo de ação e evidências clínicas

Adverse effect to statins: action mechanism and clinical evidence

Leonardo Nascimento Santos¹, Fabiano Vinagre da Silva²

¹Farmacêutico e Mestrando em Imunologia. Universidade Federal da Bahia; ²Professor Adjunto do Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil

Resumo

As doenças cardiovasculares são as maiores causadoras de óbitos no mundo, e o aumento do LDL (lipoproteína de baixa densidade) é apontado como um dos fatores de risco mais importantes para essas doenças. Hoje em dia, as estatinas são os fármacos mais potentes e eficazes na diminuição do LDL, mas apesar de seus efeitos potencialmente benéficos, elas devem ser administradas com precaução, já que também apresentam efeitos colaterais. O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão de literatura que buscasse elucidar os mecanismos dos efeitos adversos causados pelas estatinas e as evidências clínicas destes efeitos. Os mecanismos bioquímicos e celulares da toxicidade muscular, hepática e neuronal estão abordados. Em suma, os efeitos terapêuticos das estatinas, assim como os efeitos adversos, ocorrem devido à inibição da síntese de moléculas dependentes da enzima HMG-CoA-redutase, tais como o mevalonato e isoprenóides. O real panorama de ocorrência das reações adversas e uma breve comparação entre as estatinas utilizadas terapêuticamente também são apresentados.

Palavras-chave: Estatinas – Colesterol – Lipoproteínas LDL – Cardiopatias.

Abstract

Cardiovascular diseases are the world's main cause of death, and increased LDL-cholesterol level is identified as one of the most important risk factors for these diseases. Nowadays, statins are the most powerful and effective drugs in lowering LDL-cholesterol levels, but despite having potentially good effects, these drugs should be used with precaution, because of their side effects. This paper main objective was to do a literature review to elucidate the mechanisms and clinical evidences of adverse effects caused by statins. Biochemical and cellular mechanisms of muscular, hepatic and neural toxicity are approached. In summary, statins therapeutical effects, as well as adverse effects, occur due to synthesis inhibition of molecules dependent of enzyme HMG-CoA reductase, such as mevalonato and isoprenoids. An overview of adverse reactions and a brief comparison between different statins are also presented.

Keywords: Statins – Cholesterol – Lipoproteins LDL – Cardiovascular.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde – OMS (2008), houve 17,5 milhões de mortes em 2005 devido a doenças cardiovasculares, representando 30% do total de mortes global, sendo 7,6 milhões de mortes decorrentes de ataques cardíacos e 5,7 milhões de mortes devido a acidente vascular cerebral – AVC. Se a tendência de crescimento observada continuar, a expectativa é que em 2015 ocorram 20 milhões de mortes por doença vascular. O Brasil acompanha estas proporções, com as doenças cardiovasculares sendo a principal causa de morte, representando cerca de 31% dos óbitos, ou seja, quase 284 mil mortes em 2005 (DATASUS, 2008).

Os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares são: dislipidemia, hipertensão, uso de tabaco, obesidade, sedentarismo e diabetes. Os pacientes que apresentam estes fatores de risco, a

dependem da sua intensidade, podem estar expostos a um risco de eventos cardiovasculares tanto quanto outros pacientes com algum dano cardiovascular pré-existente (UP TO DATE, 2008b). Estudos de coorte observacionais prospectivos têm mostrado importante relação entre a concentração de colesterol no soro e risco de obstrução coronária, sendo o risco absoluto maior em pacientes com doenças coronárias pré-existentes (PEKKANEN *et al.*, 1990). Outros estudos apontam o elevado LDL-colesterol (colesterol ligado a lipoproteínas de baixa densidade) como principal causa dessas doenças, e corroborando com estes achados, recentes ensaios clínicos demonstram que terapias para reduzir o LDL diminuem a mortalidade total, mortalidade coronária, eventos coronários mais graves, revascularização e AVC em pessoas com doenças cardiovasculares pré-existentes (NCEP, 2001). A diminuição dos níveis de colesterol total é capaz de diminuir os riscos de AVC entre 24 a 29% em pacientes com doenças cardiovasculares, embora a razão colesterol total/HDL (lipoproteínas de alta densidade que conduzem o colesterol excedente dos tecidos para o fígado) tenha maior valor prognóstico em pacientes com idade superior a 65 anos (UP TO DATE, 2008a).

Recebido em 18 de fevereiro de 2010; revisado em 29 de abril de 2010. Correspondência / Correspondence: Dr. Fabiano Vinagre. Instituto de Ciências da Saúde - Departamento de Biofunção - UFBA. Av. Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. 40.110.100 Salvador Bahia - Brasil. E-mail: vinagre@gmail.com.

Estatinas

Existem diferentes classes de medicamentos utilizadas para diminuir os níveis de colesterol. Resinas de troca, como a colestiramina (única disponível no Brasil), são fármacos que reduzem a absorção intestinal de sais biliares e, conseqüentemente, de colesterol. A ezetimiba é um inibidor de absorção do colesterol que atua na borda em escova das células intestinais inibindo a ação da proteína transportadora do colesterol. Já as estatinas - o grupo de fármacos mais potentes e eficazes para reduzir o LDL-colesterol são inibidores competitivos da 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A redutase (HMGR), uma enzima chave na síntese do colesterol (via do mevalonato). A inibição desta enzima reduz o conteúdo intracelular de colesterol e, como conseqüência, há aumento do número de receptores de LDL nos hepatócitos e internalização do colesterol circulante. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Desde que foram aprovadas para uso no tratamento da hipercolesterolemia pelo FDA (Food And Drug Administration, agência de regulação sanitária dos Estados Unidos) em 1987, diversos estudos clínicos, como os trabalhos de Ganz e colaboradores (2000) e Thavendiranathan e colaboradores (2006), vêm demonstrando que as estatinas são capazes de reduzir eventos cardiovasculares, quer na prevenção primária, quer na prevenção secundária da doença arterial coronariana. Em 2004, houve cerca de cem milhões de prescrições apenas nos Estados Unidos, sendo que este número tende a aumentar, uma vez que estão sendo atribuídos a elas efeitos diversificados, inclusive no tratamento e prevenção do câncer (SHEPHERD; COBRE; FORD, 1995; ALSHEIKH-ALI *et al.*, 2007; DIRKS; JONES, 2006). E foi justamente esta ampla utilização que possibilitou a verificação de reações adversas que, apesar de raras, são muito importantes devido à sua gravidade. Como por exemplo, a rabdomiólise - síndrome causada por danos na musculatura esquelética que resulta em extravasamento para o plasma do conteúdo de células musculares (mioglobina, potássio, fosfato, etc.) - que pode ser fatal e para a qual o único tratamento existente é a descontinuação do uso (DIRKS; JONES, 2006).

Via do mevalonato

O mevalonato é o precursor de todos os isoprenóides e esteróides dos organismos vivos. Além do colesterol, esta via produz intermediários isoprenóides (Figura 1), como o farnesil-pirofosfato (F-PP) e o geranylgeranyl-pirofosfato (GG-PP) que estão envolvidos na sinalização celular, principalmente, nos processos de proliferação. O F-PP é também precursor de moléculas como o dolicol - envolvido na transmissão de sinal da membrana neuronal - e ubiquinona - um transportador de elétrons da mitocôndria (MADSEN, 2008; WIERZBICKI; POSTON; FERRO, 2003). Foi verificado por Raiteri e colaboradores (1997) o impedimento da proliferação celular pela falta

dos isoprenóides F-PP e GG-PP, ocasionada pelo bloqueio da síntese do mevalonato através da inibição da HMGR.

A atividade da HMGR pode variar muito e sua regulação pode ser feita pelos hormônios glucagon (que inibe a atividade da HMGR) ou insulina, que tem efeito contrário e dominante em relação ao glucagon, ou ainda pelo excesso do próprio colesterol, que reduz a atividade da enzima em longo prazo por diminuir sua síntese. O próprio mevalonato inibe a síntese da HMGR em duas vezes e aumenta sua degradação (STRAKA; PANINI, 1995) (Figura 1).

Para esta revisão, foi realizada uma pesquisa nos bancos de dados Pubmed e Cochrane Library (2002 a 2008) com as seguintes palavras-chave para busca: statins, adverse effects, 3-hidroxi-3-metil-glutaril reductase inhibitors, safety, mechanism toxicity, cholesterol, mevalonate pathway, regulation, isoprenoids.

O objetivo desta revisão foi levantar dados da literatura sobre os mecanismos de toxicidade dos efeitos adversos associadas às estatinas, para que se possa direcionar melhor o entendimento dos mesmos e, assim, desenvolver medidas preventivas. Busca-se também levantar o real panorama de ocorrência das reações adversas e fazer uma breve comparação entre as estatinas utilizadas terapêuticamente.

Mecanismos de toxicidade

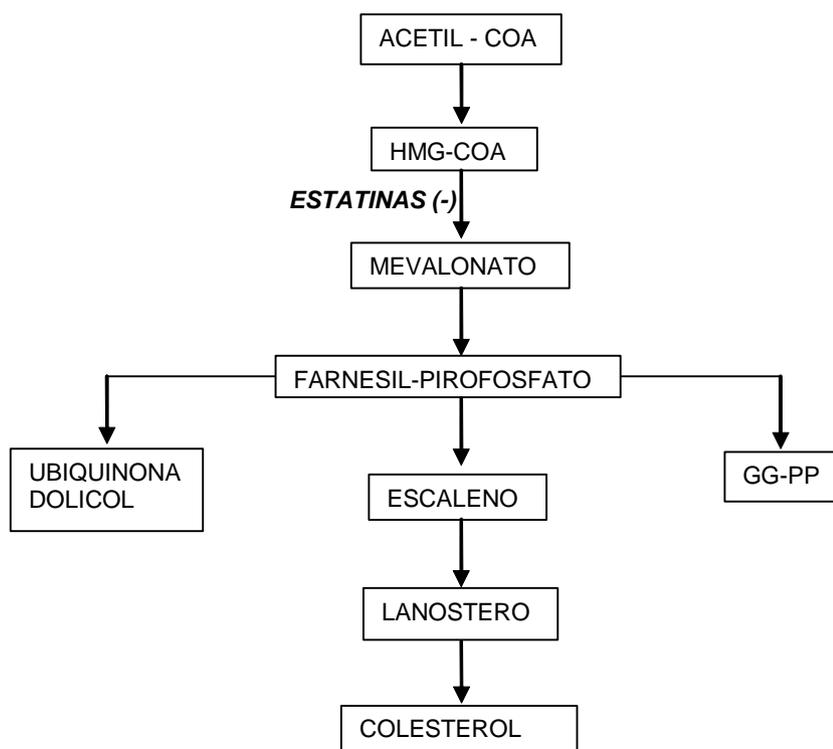
Sintomas músculo-esqueléticos e anormalidades das transaminases hepáticas são os eventos adversos mais comumente relatados, existindo significativamente mais queixa de sintomas músculo-esquelético e gastrointestinais pelos pacientes tratados (ROBERTS; GUALLAR; RODRIGUEZ, 2007).

Uma hipótese condizente para os efeitos adversos às estatinas é, justamente, o seu mecanismo de ação, ou seja, a inibição da síntese de moléculas dependentes de HMG-CoA redutase. Ao inibir a síntese de colesterol, as estatinas inibem também a síntese de isoprenóides intermediários, como GG-PP e F-PP, que são importantes lipídios de ancoragem necessários para a localização sub-celular e para a função de algumas GTPases, ou seja, para a comunicação celular (LAUFS *et al.*, 2002).

Toxicidade muscular

Os principais efeitos adversos causados pela toxicidade muscular das estatinas são rabdomiólise (síndrome causada por danos na musculatura esquelética) e miopatia (caracterizada por sintomas musculares difusos como dor, sensibilidade e fraqueza) (MALCOLM; RDNICKA, 2006). Estudos sobre a toxicidade muscular induzida por estatinas propõem diversas hipóteses para explicá-la, onde parece haver uma variedade de mecanismos que afetam a função mitocondrial e a homeostasia do cálcio, contribuindo para ocorrência desses efeitos.

Figura 1. Estatina na via de síntese do colesterol. As estatinas atuam na etapa limitante da via de síntese de colesterol inibindo a síntese de mevalonato.



Liantonio e colaboradores (2007) observaram que estatinas induzem uma alteração na homeostasia do cálcio em fibras musculares esqueléticas. Sirvent e colaboradores (2005) detectaram também uma descarga mitocondrial de cálcio e despolarização da respectiva membrana após a aplicação de sinvastatina em fibras musculares esqueléticas humanas, sendo que essa descarga de cálcio se deve a alterações no trocador sódio/cálcio e no poro de permeabilidade transiente. Segundo Velho e colaboradores (2006), esta alteração da permeabilidade da membrana mitocondrial está associada à oxidação de grupos tiol de proteínas de membrana e leva à morte celular.

Além disso, a alteração na homeostasia do cálcio pode ser causadora de dano muscular independentemente da função mitocondrial, haja vista a função chave do cálcio nos processos de contração muscular, onde ele é o responsável pela ativação do citoesqueleto, além de funcionar como um sinal elétrico para sua própria liberação (SIRVENT *et al.*, 2005).

A aplicação aguda de estatinas em miócitos humanos diminuiu a concentração intracelular de ATP, mais uma vez sugerindo um efeito direto de estatinas sobre a função mitocondrial (NISHIMOTO *et al.*, 2003; VELHO *et al.*, 2006), provavelmente por uma depressão progressiva da cadeia transportadora de elétrons. Estatinas ocasionam também a liberação de citocromo C da mitocôndria (KAUFMANN *et al.*, 2006), liberação esta que pode desencadear a formação do apoptossomo e, conseqüentemente, levar a célula à apoptose.

Conforme já mencionado, um dos produtos sintetizados a partir do F-PP gerado na via do mevalonato é a ubiquinona. Essa molécula age na mitocôndria como um carreador de elétrons na fosforilação oxidativa, cujo papel é produzir ATP. Logo, seria possível que a falta de ubiquinona pudesse causar dano muscular por diminuir o aporte energético. No entanto, embora o tratamento com estatinas reduza os níveis circulantes de ubiquinona, uma diminuição nos níveis intramusculares não é clara e os dados sobre essa diminuição em pacientes sintomáticos com miopatia associada às estatinas são escassos (MARCOFF; THOMPSON, 2007).

A associação da diminuição dos níveis de ubiquinona com a toxicidade muscular causada por estatinas não está claro. Por outro lado, os vários estudos deixam explícita a diminuição de produtos da via do mevalonato (F-PP, GG-PP, mevalonato) como responsáveis pelas miopatias associadas ao tratamento com estes fármacos.

Estatinas em concentrações terapêuticas induzem aumento de apoptose e inibição da síntese de proteínas. Estes efeitos foram evitados pelo mevalonato, cujos produtos da sua via, incluindo o próprio mevalonato, farnesil-pirofosfato e geranylgeranyl-pirofosfato podem regular o processo apoptótico em diferentes pontos da cascata (JOHNSON *et al.*, 2004).

A família Rho é formada por pequenas proteínas G que desempenham função dinâmica na regulação da actina do citoesqueleto e na adesão celular (DENHARDT,

1996), participando das vias de transdução de sinais que controlam o crescimento e a sobrevivência das células (GARCIA-ROMAN *et al.*, 2001). Rho A regula positivamente a expressão de Bcl-2 e estatinas lipofílicas regulam negativamente a expressão de Bcl-2 pela inibição da isoprenilação de Rho A. A família Bcl-2 inclui proteínas como a Bcl-XL e a Bcl-2, que impedem a liberação do citocromo C, e assim são fatores anti-apoptóticos. Outras proteínas que favorecem a liberação deste citocromo, como a Bax, a Bak, a Bid e a Bad, são fatores pró-apoptóticos (DIRKS; JONES, 2006). O tratamento com mevalonato, farnesil-pirofosfato e geranilgeranil-pirofosfato está associado com a preservação da expressão da proteína Bcl-2 (BLANCO-COLIO *et al.*, 2002) e assim previnem a apoptose das células musculares esqueléticas induzida por estatinas, uma vez que impede o desequilíbrio entre fatores pró e anti-apoptóticos.

Todavia, na literatura, existem ainda outros estudos que propõem mecanismos diferentes para o dano muscular causado por estatinas, os quais não relacionam influência do cálcio nem disfunção mitocondrial, o que mostra a necessidade de aprofundamento em torno deste tema e também a variedade de mecanismos que podem estar envolvidos na toxicidade muscular causada pela inibição da HMGR pelas estatinas.

A regulação coordenada de genes relacionados à atrofia (atrogenes), incluindo atrogina-1, promove aumento da degradação de proteínas musculares pela via proteossomo-ubiquitina. O estudo sobre o papel funcional da indução de atrogina-1, acompanhando a administração de estatinas, sugere que importantes características da resposta atrofica também estão presentes nessa forma de injúria muscular (JUN-ICHI HANAI *et al.*, 2007).

Ainda em um estudo realizado por Needham e colaboradores (2007), propõe-se que a miopatia causada por estatinas ocorre devido à superexpressão de MHC-I, que pode ser causada pela quebra da homeostasia do retículo endoplasmático, devido à inibição da HMG-CoA redutase que se localiza em sua membrana. Deste modo, os miócitos passam a funcionar como células apresentadoras de antígenos, apresentando peptídeos endógenos no MHC-I, e causando ativação de células T CD8+ e conseqüente resposta citotóxica contra as próprias células musculares, ou seja, resposta auto-imune (DALAKAS, 2006).

Fragmentos de DNA associados a histonas funcionam como sinal para iniciar a apoptose e as estatinas induzem a liberação desses fragmentos de DNA, a qual é completamente revertida por mevalonato e GG-PP, sugerindo o envolvimento de prenilação de proteína, isto é, ligação dos isoprenóides às proteínas como forma de sinalização.

Estas evidências de que a reposição de alguns produtos da via do colesterol evita os efeitos tóxicos das estatinas às células musculares indicam que a

toxicidade muscular das estatinas ocorre devido à própria inibição da HMG-CoA redutase, a qual suprime outros mecanismos celulares indiretamente, e não por um mecanismo não relacionado com a via do mevalonato. Isto parece provável pelo fato de estatinas muito diferentes estruturalmente causarem efeitos similares no músculo esquelético (DEMYANETS *et al.*, 2006).

Toxicidade hepática

O efeito adverso mais freqüente observado sobre o fígado é a elevação das transaminases hepáticas (KASHANI *et al.*, 2006), enzimas que se apresentam em concentrações elevadas no soro quando há dano aos hepatócitos. É concebível que o dano a hepatócitos humanos induzido por estatinas lipofílicas seja devido a apoptose (KUBOTA *et al.*, 2004).

A sinvastatina estimula a atividade de caspase-3, caspase-9 e caspase-8 (KUBOTA *et al.*, 2004) que são proteínas envolvidas no processo apoptótico. Além disso, a apoptose de hepatócitos, bem como diminuição da expressão de RNAm para Bcl-2 e ativação de caspase pode ser revertida por mevalonato. Da mesma forma, a perda de viabilidade celular foi atenuada por geranilgeranil-pirofosfato, sugerindo que a apoptose dependente de caspase induzida por estatinas resulta predominantemente da inibição de HMG-CoA redutase e subseqüente diminuição de geranilgeranil-pirofosfato (KUBOTA *et al.*, 2004).

Estatinas reduzem o conteúdo e expressão de RNAm para Bcl-2 sem afetar a expressão de RNAm para Bax em cultura de hepatócitos (KUBOTA *et al.*, 2004). Assim a razão de Bax/Bcl-2 fica muito elevada causando apoptose, como foi demonstrado por Blanco-Colio e colaboradores (2002) em estudo com células musculares.

A parte inicial da via do mevalonato é uma seqüência de reações que forma farnesil-pirofosfato a partir de acetil-CoA (Figura 1). Farnesil-pirofosfato é o último substrato comum para a biossíntese de diversos produtos finais, inclusive ubiquinona (LITARRU; LANGSJOEN, 2007).

A diminuição nos níveis de ubiquinona em células hepáticas tratadas com sinvastatina seria o principal fator responsável por ativar o processo de apoptose, haja visto que há aumento da morte celular, do dano oxidativo ao DNA e redução na síntese de ATP com o aumento da concentração de sinvastatina. Mais ainda, a suplementação com ubiquinona gera um efeito protetor contra estes efeitos (TAVINTHARAN *et al.*, 2007). A suplementação com ubiquinona foi efetiva mesmo com a presença reduzida de geranil, farnesil e isopentenil-pirofosfato. O mevalonato também conferiu efeito citoprotetor às células hepáticas (TAVINTHARAN *et al.*, 2007).

Enquanto na toxicidade muscular não está clara a relação com os níveis baixos de ubiquinona, na toxicidade hepática, a diminuição nos níveis dessa coenzima parece

ter papel chave. Este benefício da suplementação com ubiquinona se reveste de grande importância, já que há possibilidade de impedir a hepatotoxicidade causada por estatinas. O mevalonato, o qual também demonstra efeito citoprotetor em vários estudos, pode também reverter o efeito farmacológico das estatinas, uma vez que ele é o produto da HMG-CoA redutase.

Toxicidade neuronal

O efeito mais comum da toxicidade neuronal causada por estatinas é a neuropatia periférica, cujos sintomas são muito variáveis e incluem parestesias das extremidades, perda sensorial, sensibilidade muscular e atrofia (CHONG, 2004; ENGLAND, 2004). A neuropatia induzida por medicamentos é, geralmente, caracterizada por degeneração do nervo axonal (WEIMER, 2003). A inibição de HMG-CoA redutase induz apoptose em neuroblastos, por sua capacidade de diminuir a prenitação de proteínas específicas, tais como Ras - pequenas GTPases que controlam crescimento e proliferação celular (TAKAI, *et al.*, 2001 *apud* DUDAKOVIC *et al.*, 2008) – e Rho A. A apoptose foi acompanhada por diminuição nos níveis de proteínas Bcl-2 e Bcl-xL (GARCIA-ROMAN *et al.*, 2001).

Foi reconhecida uma subfamília de moléculas pro-apoptóticas que tem homologia apenas com o domínio BH3 das moléculas da família Bcl-2. Essas proteínas (BAD, BID, Bim e HRK) funcionam como sinais de morte para a mitocôndria, culminando em liberação de apoptógenos mitocondriais dependentes de Bax. A regulação dessas proteínas é complexa e pode variar de modo específico para determinado estímulo ou tipo celular (PUTCHA *et al.*, 2003).

Ativação de cinases c-Jun N-terminal (JNKs) culmina em transativação das proteínas BH3 (Bim EL e HRK), as quais são críticas para liberação de citocromo C, ativação de caspase e apoptose (PUTCHA *et al.*, 2003). A atividade de JNK também induz isquemia e morte neuronal por favorecer a translocação de Bax, que é a proteína diretamente responsável pelo processo apoptótico (OKUNO *et al.*, 2004). Lovastatina pode induzir apoptose de neuroblastos por sua capacidade de ativar a via apoptótica formada por JNK, c-Jun e Bim-EL. O efeito da lovastatina foi evitado por exposição simultânea das células ao mevalonato exógeno, demonstrando que a ativação da via de sinalização JNK/c-Jun/Bim-EL induzida por lovastatina foi especificamente devida ao bloqueio da atividade da HMG-CoA redutase (CEREZO-GUISADO *et al.*, 2007).

O uso de iJNK-I, um inibidor específico da atividade de JNK, comprova que a apoptose em neuroblastos induzida por lovastatina ocorre por ativação desta via, pois evitou o aumento da atividade de JNK, fosforilação de c-Jun, expressão de Bim-EL e ativação da caspase-3, ou seja, inibiu os eventos desencadeados pela lovastatina, quando administrado junto a ela e, conseqüentemente, evitou o desenvolvimento das

características bioquímicas e morfológicas da apoptose (CEREZO-GUISADO *et al.*, 2007).

Evidências clínicas

O aumento da dose de estatinas aumenta o risco de eventos adversos causados por essa classe de medicamentos (SILVA *et al.*, 2007), sugerindo que as reações adversas causadas por estatinas são do tipo dose-dependentes. Além disso, a terapia com estatinas aumenta o risco de ocorrência de algum evento adverso em 39%, quando comparado ao grupo placebo, mas eventos adversos mais sérios, como a rabdomiólise, ainda são raros (SILVA *et al.*, 2006).

Conforme verificado por Kashani e colaboradores (2006), a rabdomiólise não teve ocorrência significativa quando comparada ao grupo placebo. Porém, este resultado pode ser reflexo das pequenas amostras tomadas nos estudos, uma vez que foram avaliados ensaios clínicos que tiveram como critério de inclusão uma população pouco superior a 100 pacientes, ou seja, inviável para estudar eventos pouco freqüentes como a rabdomiólise.

Por outro lado, estudos de coorte amplos demonstraram a incidência de rabdomiólise em 3,4 casos para 100 mil pacientes-ano e ocorrência de fatalidade em 0,3 casos para este mesmo grupo, que recebeu outras estatinas que não a cerivastatina (MALCOLM; RUDNICKA, 2006). A exclusão da cerivastatina ocorreu por que a mesma foi retirada voluntariamente do mercado em 2001, justamente devido à alta freqüência de rabdomiólise (BRASIL, 2001).

A miopatia definida por sintomas musculares difusos (dor, sensibilidade e fraqueza) com elevação de creatinocinase suficiente para consultar um médico, mas insuficiente para justificar admissão hospitalar (EVANS; REES, 2002) foi observada em 11 casos para 100 mil pacientes-ano (MALCOLM; RUDNICKA, 2006).

Enquanto doenças hepáticas foram observadas em apenas 0,5 casos para 100 mil pacientes-ano, a freqüência de elevação das transaminases hepáticas foi de 300 casos para o mesmo grupo (MALCOLM; RUDNICKA, 2006), com isso pode-se mostrar que os níveis das transaminases não são decisivos para determinar toxicidade hepática (COHEN; ANANIA; CHALASANI, 2006), porém seu papel como indicador desse tipo de toxicidade é muito importante para o monitoramento da farmacoterapia, visto que seus níveis se elevam no soro quando há dano aos hepatócitos.

No entanto, a elevação das transaminases relacionada ao uso de estatinas é controversa. Kashani e colaboradores (2007) verificaram que o aumento das transaminases séricas foi a reação adversa de ocorrência mais significativa. Porém, Charles e colaboradores (2005), em um estudo com 23000 pacientes recebendo estatinas, observaram elevações das transaminases hepáticas superior a 10 vezes o nível máximo normal em 62 pacientes, o que corresponde a

0,3% dos casos, sendo que apenas 17 destes foram associadas ao uso de estatinas e, mesmo assim, haviam associadas co-morbidades, alta dose ou interações medicamentosas. Contudo, o nível determinado como elevado – mais de 10 vezes superior ao limite máximo de referência (LMV) – é muito alto e acima dos valores estipulados na maioria dos estudos, já que um aumento de 3 vezes o LMR é considerado significativo.

Apesar de alguns relatos de casos apresentarem dano renal causado por estatinas, estudos mais amplos apresentam a não ocorrência de qualquer disfunção renal. Malcolm e Rudnicka (2006), em uma revisão, relataram não haver estudos demonstrando doença renal ou proteinúria significativamente maior em indivíduos recebendo estatinas.

Existem fortes evidências de que estatinas não causam dano glomerular, proteinúria, interferência no transporte de proteínas, hematuria, dano tubular e nem insuficiência renal aguda (KASISKE; WANNER; O'NEILL, 2006).

Alguns estudos de caso e epidemiológicos demonstram associação entre o uso de estatinas e neuropatia periférica, porém amplos ensaios controlados aleatórios negam essa hipótese, o mesmo ocorrendo para associação das estatinas com dano na memória e cognição (BRASS; ALBERTS; SPARKS, 2006).

Comparações entre estatinas

Existem no mercado brasileiro sete estatinas: Lovastatina e Pravastatina, que são naturais; Simvastatina, semi-sintética; Atorvastatina, Rosuvastatina e Fluvastatina, sintéticas (CAMPO; CARVALHO, 2007), e a recém lançada Pitavastatina, também sintética e sobre a qual existe pouca investigação (KOBAYASHI et al., 2008).

A lovastatina e a sinvastatina são pró-fármacos na forma de lactona (Figura 2) que devem ser convertidos enzimaticamente em sua forma hidróxi-ácida para se tornarem ativas (CAMPO; CARVALHO, 2007) e são as mais lipofílicas. Pravastatina e rosuvastatinas são as mais hidrofílicas (WIERZBICKI; POSTON; FERRO, 2003).

Atorvastatina e rosuvastatina têm meia-vida de 14 horas e 22 horas, respectivamente. As demais estatinas têm meia-vida curta (WIERZBICKI; POSTON; FERRO, 2003). A pravastatina parece ser a menos tóxicas para o fígado, embora danos hepáticos sérios causados por todas as estatinas sejam raros (BHARDWAJ; CHALASANI, 2007).

Todas as estatinas causam diminuição da viabilidade celular. No entanto, as hidrofílicas, pravastatina e rosuvastatina, têm menor toxicidade e, da mesma forma, as estatinas lipofílicas apresentam maior potencial para ativar as caspases 3 e 7 de maneira dose-dependente e não associada à diminuição do colesterol (KOBAYASHI, et al., 2008).

CONCLUSÃO

Os estudos mostram que os efeitos adversos das estatinas são causados em consequência de seu efeito

farmacológico pelo impedimento da síntese de intermediários na via do mevalonato. A toxicidade muscular é a mais bem investigada e sobre a qual existem mais mecanismos propostos, sendo que a maioria dos estudos aponta a quebra da homeostasia do cálcio como evento chave para desenvolvimento dos efeitos adversos, os quais parecem ocorrer por diminuição da prenilação de proteínas.

Para a toxicidade hepática há um maior consenso sobre a falta de ubiquinona e a ativação de caspases, culminando em apoptose como o evento chave. A toxicidade neuronal parece ocorrer pela diminuição da prenilação de proteínas responsáveis pelo crescimento, proliferação e transporte celular, e desse modo, desencadeando na ativação de cascatas apoptóticas. Outros efeitos adversos como diminuição do libido, doenças renais, câncer e danos na memória e cognição não tiveram investigação suficiente para serem abordados. Contudo são necessários mais estudos para entender os mecanismos de toxicidade e chegar ao desenvolvimento de medidas preventivas.

Apesar do grande número de reações adversas registradas, as únicas com bons níveis de evidência foram: muscular, hepática e gastrointestinal. Embora sejam raras, merecem atenção especial devido à gravidade das mesmas, já que podem resultar em óbito ou incapacitação.

As diferentes estatinas encontradas no mercado parecem ocasionar as mesmas reações adversas através dos mesmos mecanismos, mas com diferenças na intensidade que parecem estar relacionada às suas propriedades físico-químicas e ser independentes da capacidade de cada uma de reduzir os níveis de colesterol.

Enfim, as estatinas são uma classe de medicamentos de crescente importância, relativamente seguras, cujos efeitos adversos limitantes devem ser mais profundamente investigados para o alcance de medidas que evitem a ocorrência dos mesmos, favorecendo assim o benefício proporcionado por estes fármacos.

REFERÊNCIAS

- ALSHEIKH-ALI, A. A. et al. Effect of the Magnitude of Lipid Lowering on Risk of Elevated Liver Enzymes, Rhabdomyolysis, and Câncer: Insights From Large Randomized Statin Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 50, n. 5, p. 408-418, 2007.
- BHARDWAJ, S. S. CHALASANI, N. Lipid-Lowering Agents That Cause Drug-Induced Hepatotoxicity. *Clin. Liver Dis.*, v. 11, n. 3, p. 597-613, 2007.
- BLANCO – COLIO, L. M. et al. 3-hidroxy – 3-methyl – glutaryl coenzyme A reductase inhibitors, atorvastatina e simvastatina, induce apoptosis of VSMC by downregulation of Bcl2 expression and Rho A prenylation. *Atherosclerosis*, n. 161, n. 1, p. 17 – 26, 2002.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Federais de Farmacovigilância. Alerta SNVS/Anvisa/Ufarm nº 8, de 9 de agosto de 2001. Suspensão temporária da comercialização do Lipobay® (Cerivastatina). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2001/federal_8.htm# Acesso em: 04/10/2009.

- BRASS, L. M. ALBERTS, M. J. SPARKS, L. An Assessment of Statin Safety by Neurologists. *Am J. Cardiol.*, v. 97, n. 8 [suppl 1], p. S86–S88, 2006.
- CAMPOS, V. L. CARVALHO, I. Estatinas Hipolipêmicas e Novas Tendências Terapêuticas. *Quím. Nova*, v. 30, n. 2, p. 425-430, 2007.
- CEREZO-GUISADO, M. I. et al. c-Jun N-terminal protein kinase signalling pathway mediates lovastatin-induced rat brain neuroblast apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta.*, v. 1771, n. 2, p. 164–176, 2007.
- CHONG P. H. et al. Estatin-associated peripheral neuropathy: review of the literature. *Pharmacotherapy*, v. 24 n. 9, p.1194-203, 2004.
- COHEN, D.E. ANANIA, F. A. CHALASANI, N. An Assessment of Statin Safety by Hepatologists. *Am J. Cardiol.*, v. 97, n. 8, Suppl. 1, p. S77-S81, 2006.
- DALAKAS, M. C. Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat. Clin. Practice Rheumatol.*, v. 2, n. 4, p. 219–227, 2006.
- DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Ministério da Saúde. Governo do Brasil. 2008. Disponível em <<http://www.datasus.gov.br/>>. Acesso em 23/10/2008.
- DEMYANETS, S. et al. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors induce apoptosis in human cardiac myocytes in vitro. *Biochemical Pharmacology*, v. 71, n. 9, p. 1324–1330, 2006.
- DENHARDT DT. Signal-transducing protein phosphorylation cascades mediated by Ras/Rho proteins in the mammalian cell: the potential for multiplex signalling. *Biochem J.*, v. 318, n. 3, p. 729–747, 1996.
- DIRKS, A. M., JONES, K. M. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, v. 291, n. 6, p. C1208-C1212, 2006.
- ENGLAND J. D., ASBURY A. K. Peripheral neuropathy. *Lancet*, v. 363, n. 9427, p. 2151-2161, 2004.
- EVANS M; REES A. Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors on Skeletal Muscle: Are all Statins the Same. *Drug Safety*, v. 25, n. 9, p. 649–663, 2002.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, v. 285, n.19, p. 2486-2497, 2001.
- GANZ, D. A. et al., Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction. *Annals of Internal Medicine.*, v. 132, n. 10, p. 780-787, 2000.
- GARCIA-ROMAN et al. Lovastatin Induces Apoptosis of Rat Brain Neuroblasts: Involvement of Nonsterol Isoprenoid Biosynthesis Inhibition Molecular and Cellular Neuroscience., n. 17, n. 2, p. 329-341, 2001.
- JOHNSO, T. E. et al. Statins induce apoptosis in rat and human myotube cultures by inhibiting protein geranylgeranylation but not ubiquinone. *Toxicology and Applied Pharmacology.*, v. 200, n. 4, p. 237 – 250, 2004.
- JUN-ICHI HANAI, et al. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity. *J. Clin. Invest.*, Vol.117, n. 12, p. 3940–3951, 2007.
- KASHANI, A. et al. Risks Associated With Statin Therapy: A Systematic Overview of Randomized Clinical Trials. *Circulation*, v. 114, n. 25, p. 2788-2797, 2006.
- CHARLES, E. C. et al., Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *Am. J. Med.*, v.118, n.6, p. 618-624, 2005.
- KASISKE, B. L., WANNER, C. O'NEILL, W.C. An Assessment of Statin Safety by Nephrologists. *Am. J. Cardiol.*, v. 97, n.1 [suppl. 1], p. S82-S85, 2006.
- KAUFMANN, P. et al. Toxicity of statins on rat skeletal muscle mitochondria. 2006. *Cell. Mol. Life Sci.*, n. 63, n. 19-20, p. 2415-2425, 2006.
- KOBAYASHI, et al. Association between risk of myopathy and cholesterol-lowering effect: A comparison of all statins. *Life Sciences*, v. 82, n. 17-18, p. 969-975, 2008.
- KUBOTA, T. et al. Apoptotic injury in cultured human hepatocytes induced by HMG-CoA reductase inhibitors. *Biochemical Pharmacology*, n. 67, n. 12, p. 2175–2186, 2004.
- LAUFS, U. et al. Impact of HMG CoA reductase inhibition on small GTPases in the heart. *Cardiovasc. Res.*, v. 53, n. 4, p. 911–920, 2002.
- LIANTONIO, A. et al. Fluvastatin and Atorvastatin Affect Calcium Homeostasis of Rat Skeletal Muscle Fibers in vivo and in vitro by Impairing the Sarcoplasmic Reticulum/Mitochondria Ca²⁺-Release System. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 321, n. 2, p. 626-634, 2007.
- LITARRU, G. P., LANGSJOEN, P. Coenzyme Q10 and statins: Biochemical and clinical implications. *Mitochondrion*, v. 7, Suppl. 1, S168–S174, 2007.
- MADSEN, L. Activation of Liver X Receptors Prevents Statin-induced Death of 3T3-L1. *Journal of Biological Chemistry*, v. 283, n. 33, p. 22723–22736, 2008.
- MALCOLM, L; RUDNICKA, A. R. Statin Safety: A Systematic Review. *Am. J. Cardiol.*, v. 97, n. 8A, p. 52C–60C, 2006.
- MARCOFF L, THOMPSON P. D. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 49, n. 23, p. 2231-2237, 2007.
- NEEDHAM M. et al. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscular Disorders*, v. 17, n. 2, p. 194–200, 2007.
- NISHIMOTO T. et al. Comparing myotoxic effects of squalene synthase inhibitor, T-91485, and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors in human myocytes. *Biochem Pharmacol.*, v. 66, n. 11, p. 2133–2139, 2003.
- OKUNO, S. et al. The c-Jun N-Terminal Protein Kinase Signaling Pathway Mediates Bax Activation and Subsequent Neuronal Apoptosis through Interaction with Bim after Transient Focal Cerebral Ischemia. *The Journal of Neuroscience*, v. 24, n. 36, p.7879-7887, 2004.
- PEKKANEN, J. et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N. Engl. J. Méd.*, v. 322, 24, p. 1700-1707, 1990.
- PUTCHA, G. V. et al. JNK-Mediated BIM Phosphorylation Potentiates BAX-Dependent Apoptosis. *Neuron.*, v.38, n. 1, p. 899–914, 2003.
- RAITERI, M. et al. Pharmacological Control of the Mevalonate Pathway: Effect on Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 281, n. 3, p. 1144-1153, 1997.
- ROBERTS, C. G. P., GUALLAR, E., RODRIGUEZ, A. Efficacy and Safety of Statin Monotherapy in Older Adults: A Meta-Analysis. *Journal of Gerontology: Medical Science*, v. 62, n. 8, p. 879-887, 2007.
- SHEPHERD, J. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, v. 333, n. 20, p.1301-1308, 1995.
- SILVA, M. et al. Statin-Related Adverse Events: A Meta-Analysis. *Clinical Therapeutics*, v. 28, n. 1, p. 26-35, 2006.
- SILVA, M. et al. Meta-Analysis of Drug-Induced Adverse Events Associated with Intensive-Dose Statin Therapy. *Clinical Therapeutics*, v. 29, n. 2, p. 253-260, 2007.

- SIRVENT, P. et al. Simvastatin triggers mitochondria – induced Ca²⁺ signaling alteration in skeletal muscle. *BBRC*, v. 329, n. 3, p. 1067 – 1075, 2005.
- SPOSITO, A. C. et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 88, Suppl. 1, p. 1-19, 2007.
- STRAKA, M. S., PANINI, S. R. Post-transcriptional Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzima A Reductase by Mevalonate. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 317, n. 1, p. 235-243, 1995.
- TAKAI Y., SASAKI, T., MATOZAKI, T. Small GTP-binding proteins. *Physiol. Rev.* v. 81, n.1, p. 153–208, 2001.
- TAVINTHARAN, S. et al. Reduced mitochondrial coenzyme Q10 levels in HepG2 cells treated with high-dose simvastatin: A possible role in statin-induced hepatotoxicity? *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 223, n. 2, p. 173–179, 2007.
- THAVENDIRANATHAN, P. et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases with Statin Therapy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch. Intern. Med.*, v. 166, n.21, p. 2307-2313, 2006.
- UP TO DATE. Epidemiology and prognosis of coronary heart disease. cardiovascular [S.l]: Lexi-Comp, 2008a. Disponível em: <<http://www.uptodateonline.com/>>. Acesso em: 17/10/2008.
- UP TO DATE. Secondary prevention of cardiovascular disease: Risk factor reduction. cardiovascular [S.l]: Lexi-Comp, 2008b Disponível em: <<http://www.uptodateonline.com/>>. Acesso em: 17/10/2008.
- VELHO, J. A. et al. Statins induce calcium-dependent mitochondrial permeability transition. *Toxicology*, v. 219, n. 1-3, p. 124-132, 2006.
- WEIMER L. H. Medication-induced peripheral neuropathy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, v. 3, n.1 p. 86-92, 2003.
- WIERZBICKI A. S., POSTON R., FERRO A. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 99, n.1, p. 95–112, 2003.