
Estatinas e seus efeitos antiinflamatórios

Thiago Mattar Cunha *

A descoberta das estatinas data do começo dos anos 70, quando, na busca por compostos com capacidade de diminuir os níveis de colesterol, Endo e Kuroda identificaram um produto derivado do fungo *Penicillium citrinium*, o qual foi denominado mevastatin. Estudos adicionais revelaram que este composto era capaz de inibir potentemente a enzima limitante da via metabólica de biossíntese de colesterol, a HMG-CoA redutase. Hoje se sabe que, além de inibir a síntese, as estatinas também aumentam o *clearance* de colesterol por induzirem aumento na expressão hepática do receptor para lipoproteínas de baixo peso.

Atualmente, as estatinas, que compreendem uma classe de drogas bem conhecidas, são utilizadas para prevenção de doenças coronarianas primárias e secundárias, devido à sua capacidade de diminuir os níveis séricos de colesterol. Cerca de 25 milhões de pessoas fazem uso desta classe de medicamento, sendo que as despesas com suas prescrições são as mais altas nos Estados Unidos. Embora as estatinas sejam utilizadas primariamente para redução dos níveis de colesterol, vários testes clínicos têm apontado que, mesmo sem diminuir os níveis deste, elas reduzem os riscos de aterosclerose. Em vista disso, foi sugerido que seu efeito benéfico seria dependente de uma ação sobre fatores não-lipídicos. Este fato, inicialmente, chamou a atenção, de modo que vários esforços foram feitos com o objetivo de entender os mecanismos pelos quais as estatinas promoviam estes efeitos.

Neste sentido, foi demonstrado que essas drogas inibem o processo inflamatório nos vasos, uma importante característica da aterosclerose. Além disso, foi observado que elas diminuem a progressão da aterosclerose, uma vez que inibem a ativação de monócitos nas placas de ateroma, diminuem a síntese de metaloproteinases e de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e a interleucina-1beta (IL-1 β), na parede dos vasos, bem como inibem a expressão da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2) estimulada por citocinas.

Com base nas evidências que as estatinas possuem um potente efeito antiinflamatório nas doenças cardiovasculares, a efetividade desta classe de drogas passou a ser testada também em diferentes modelos experimentais de doenças inflamatórias, como por exemplo, modelos de artrite reumatóide (AR).

A AR é uma doença inflamatória crônica, caracterizada pela inflamação das articulações, com concomitante destruição das cartilagens e dos ossos. Esta doença tem importância muito grande no que se refere à saúde pública mundial, devido à grande incidência e à permanente incapacidade que ela provoca. Além disto, existem poucas terapias farmacológicas eficazes em seu tratamento, sendo a maioria delas paliativas (tratam apenas os sintomas) e com sérios efeitos colaterais. Na tentativa de se encontrar novas terapias para esta doença, tem sido verificado que as estatinas apresentam um efeito benéfico nos principais modelos experimentais de artrite, como os modelos de artrite induzida por Adjuvante Completo de Freund (CFA) em ratos e induzida por colágeno em camundongos.

A partir destes resultados e de muitos outros apresentados na literatura, agora em uma perspectiva clínica, McCarey e cols. (2004) publicaram o primeiro estudo clínico do efeito das estatinas (no caso, a atorvastatina), realizado em 116 pacientes artríticos. Os resultados, embora um pouco modestos, tiveram relevância clínica aparente em relação ao efeito antiinflamatório. Por exemplo, os pacientes tratados com atorvastatina apresentavam uma diminuição nos marcadores inflamatórios bem como diminuição na inflamação articular. Um outro fato extremamente importante e digno de nota é o efeito que a atorvastatina teve sobre os fatores de risco vasculares, os quais se apresentam



aumentados em pacientes acometidos por doenças inflamatórias crônicas. Portanto, atualmente considera-se que as estatinas apresentam um efeito benéfico bifásico no tratamento da AR, atuando tanto sobre os parâmetros inflamatórios quanto modificando os riscos de ocorrência de eventos vasculares. No entanto, estudos mais amplos são necessários para se estabelecer uso de estatinas como uma terapia efetiva para esta doença. Neste sentido, alguns estudos clínicos com outras estatinas para tratamento da AR têm sido desenvolvidos, de modo a verificar a segurança, viabilidade e os benefícios induzidos pelo uso destas moléculas como forma terapêutica efetiva ou mesmo adicional às terapias já existentes.

* Farmacêutico-Bioquímico, Doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP