

A EFICÁCIA DO USO DE ESTATINAS PARA TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO SISTEMÁTICA

Thiago Assis Ferreira Santiago(1); Felipe Matheus Neves Silva (2) ; Larissa Nóbrega Rodrigues (3); Matheus Macedo Almeida(4); Alexandre Magno da Nóbrega Marinho (5)

(1) Acadêmico de Medicina da *Universidade Federal de Campina Grande (UFCG-CG)*.
thiagoassisce@gmail.com

(2) Acadêmico de Medicina da *Universidade Federal de Campina Grande (UFCG-CG)*.
felipe.matheus.neves@hotmail.com

(3) Acadêmica de Medicina da *Universidade Federal de Campina Grande (UFCG-CG)*.
larinobrega@gmail.com

(4) Acadêmico de Medicina da *Universidade Federal de Campina Grande (UFCG-CG)*.
matheus.macedo23@hotmail.com

(5) Professor Adjunto III do curso de Medicina da *Universidade Federal de Campina Grande (UFCG-CG)*.
nobrega74@yahoo.com

Introdução

O aumento da expectativa de vida é um fator crescente que vem ocorrendo no Brasil¹ e na sociedade mundial, principalmente nos países com melhores índices socioeconômicos. Esse envelhecimento populacional torna mais evidente as doenças que acometem principalmente os idosos, como a Doença de Alzheimer (DA). A DA é um tipo de demência caracterizada pela perda de substância cortical no cérebro do paciente, afetando a memória afetiva, a liberdade de realizar atividades cotidianas e a capacidade de comunicação. Tal condição prejudica a qualidade de vida do paciente, ao mesmo tempo em que modifica a convivência com pessoas próximas.

Infelizmente, ainda pouco se sabe sobre o que pode ser feito para prevenir ou retardar a progressão dos sintomas dessa doença. Contudo, há diversos estudos que analisam a relação do uso de uma classe medicamentosa, as estatinas, com a DA. As estatinas são utilizadas para o tratamento da hipercolesterolemia, podendo colaborar para a diminuição do acúmulo da proteína beta-amiloide (βA), que é uma das causas da DA. Essa proteína βA advém da proteína precursora de amiloide (APP, *amyloid-precursor protein*), a qual é processada de forma alternativa, formando as proteínas βA , que são neurotóxicas. Estudos mostram que esse processo é modulado por alterações dos níveis de colesterol, além de outros que comprovaram

(83) 3322.3222

contato@cieh.com.br

www.cieh.com.br

que a diminuição dos níveis de colesterol, em experimentos realizados com animais, reduz a produção da proteína β A.²

Esse resumo possui como objetivo apresentar informações a respeito da relação entre os níveis de colesterol e a DA, questionar o quão importante pode ser, de fato, o uso de estatinas nos pacientes com DA, além de mostrar os resultados encontrados em estudos atuais.

A Doença de Alzheimer

Dos 10% dos idosos que apresentam importante diminuição da memória, 50% deles a causa é a Doença de Alzheimer.³ Há estudos que indicam que a frequência de demências, incluindo a DA, dobra a cada 5 anos a partir dos 60 anos de idade.⁴

Os sintomas de DA vão surgindo aos poucos e progressivamente, prejudicando o paciente em realizar suas atividades cotidianas e dificultando o convívio social. É comum que o paciente não perceba que está com déficit de memória, ou seja, apresenta-se em estado de anosognosia, impossibilitando-o de procurar, por si só, ajuda médica, sendo, então, os familiares ou pessoas mais próximas as responsáveis por irem à procura de esclarecimento médico.³

A idade avançada e a presença de DA no histórico familiar são os principais fatores de risco para DA, além de outros fatores que são menos importantes, como ser do sexo feminino, possuir histórico de traumatismos cranianos e possuir menor nível educacional. A DA pode aparecer em qualquer fase da vida adulta, sendo mais comum em idosos, já que a cada década de vida, a frequência de DA aumenta. Outros potenciais fatores de risco, ainda em estudo, são a dieta pobre em frutas, vegetais e vinho tinto, a hipertensão, o tabagismo, o sedentarismo e os baixos níveis de ácido fólico, já que são situações relacionadas aos níveis elevados de colesterol LDL e baixos níveis de colesterol HDL no sangue, e a doenças vasculares. Além disso, sabe-se que os danos vasculares provocados pela β A, a angiopatia mieloide, estão associados ao diabetes e a elevados níveis de homocisteína e colesterol.^{3,4}

O paciente com DA, geralmente, inicia o quadro apresentando déficit de memória, o qual é muitas vezes atribuído ao esquecimento comum à idade, mas que pode progredir com prejuízos na visão espacial e na linguagem. O que relaciona a perda de memória com a DA é um decréscimo de 1,5 desvio-padrão do normal em testes de memória padronizados. Estudos indicam que 50% dos indivíduos que apresentam essa queda podem evoluir para DA em até cinco anos.³ Durante as fases mais avançadas da doença, a pessoa com DA se torna extremamente dependente de cuidadores, já que há comprometimento acentuado da realização de atividades básicas do cotidiano, como a higiene pessoal. Há prejuízos também para as pessoas que convivem com o paciente, devido às dificuldades sociais impostas, com consequente diminuição da qualidade de vida dos familiares.

Os tratamentos para DA buscam melhorar a qualidade de vida do paciente, já que é dita, atualmente, como uma doença sem cura, através da redução da progressão dos sintomas e dos danos neurológicos inerentes à doença. Perante tal situação, diversos estudos surgem a fim de encontrar tratamentos que produzam melhores resultados. Uma discussão importante na atualidade é a relação entre os níveis de colesterol total no sangue, o uso de estatinas e a cognição em idosos. Mesmo que o organismo idoso já possua naturalmente níveis mais baixos

de colesterol, as estatinas, que agem como redutoras de níveis de colesterol, podem ser úteis na diminuição da velocidade de progressão da doença.

Metodologia

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica sistemática, sendo pesquisados artigos e publicações na Biblioteca Virtual de Saúde, nas bases SciELO, Lilacs, Google Acadêmico, com enfoque em publicações recentes em revistas e jornais internacionais. Para a realização dessa pesquisa foram utilizadas palavras-chave em inglês (statins, elderly, Alzheimer's disease) e em português (idoso, estatinas, doença de Alzheimer). Foram selecionados 18 artigos, sendo 12 em inglês e 6 em português. Estipulou-se que as referências utilizadas tivessem sido publicadas a partir do ano 2005 até o ano 2015. Informações adicionais foram pesquisadas nos seguintes livros-texto, em suas edições mais recentes: Medicina Interna de Harrison³ e Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia⁴. Os critérios de exclusão foram: a data de publicação dos trabalhos ser anterior a 2005 e possuir conflito de interesse por ser patrocinado por laboratórios. Já os critérios de inclusão foram: apresentar pelo menos uma das palavras-chave selecionadas para essa pesquisa e não ser uma revisão bibliográfica. A quantidade de variáveis utilizadas nos artigos não foi um critério de avaliação da qualidade dos mesmos, mas sim o uso de estatinas como a principal forma de intervenção realizada nos sujeitos dos estudos.

Resultados e Discussão

Estudos que relacionam o uso de estatinas como forma de tratamento para pacientes com DA é recente. Sabe-se que os altos níveis de colesterol no sangue são considerados um fator de risco para a DA, e que as estatinas agem inibindo a síntese de colesterol.⁵ Acredita-se que a diminuição dos níveis de colesterol no cérebro leva à redução de lesões neuropatológicas do cérebro, caracterizada pela associação de emaranhados neurofibrilares neuronais e perda neuronal específica, o que leva a uma diminuição da resposta inflamatória. É notável a importância da inibição da patogênese da DA, através das estatinas, para reduzir os riscos de demência e de DA, prevenindo acidentes vasculares aterotrombóticos nos usuários de agentes hipolipemiantes, em especial naqueles com idade inferior a 80 anos.^{6,7}

Foi observado em alguns estudos que o número de pacientes com demência foi maior dentre os pacientes que não utilizaram estatinas, quando comparado com o grupo de pacientes em tratamento com estatinas. Contudo, a associação direta do uso de estatinas com a incidência de demência não foi possível.⁵

Outros estudos evidenciaram que o uso de estatina foi associado com um risco reduzido de demência, mas sendo necessários vários anos de uso de estatina para produzir esse resultado, ou o seu uso pode ser eficaz quando os tratamentos são realizados vários anos antes do aparecimento de sintomas de demência.⁷ Entretanto, a hipótese da utilização de estatinas para atrasar a progressão da DA não possui provas significativas.

Ademais, novos estudos indicam que o tratamento com estatinas possibilita maior atividade da telomerase e níveis maiores de comprimento de telômeros de leucócitos, quando comparado com aqueles indivíduos que não fizeram uso de estatina.

Observou-se uma maior atividade da telomerase e maior comprimento dos telômeros, principalmente em pacientes que participaram de uma prolongada terapia com estatinas, indicando que a telomerase humana pode estabilizar e proteger os telômeros, facilitando a proliferação celular. Diante disso, apesar de ainda existirem dúvidas, os estudos que envolvem as estatinas e os telômeros indicam que as estatinas possuem efeitos que podem beneficiar o não encurtamento e a atividade da telomerase.⁸

Conclusões

O surgimento de novos tratamentos que possam reduzir os prejuízos causados pela DA em pacientes, principalmente idosos, é ainda muito incipiente. Dessa forma, percebe-se a necessidade de novos estudos para que alternativas que auxiliem ainda mais na regressão de sintomas sejam descobertas, trazendo benefícios à qualidade de vida dos pacientes.

Acerca do uso das estatinas, conclui-se que estudos mostram uma diminuição do risco de demência em pacientes tratados com tais medicações, podendo ser fundamental a sua utilização na prevenção e no tratamento de DA para melhorar a qualidade de vida das pessoas mais idosas. Contudo, há necessidade de estudos mais aprofundados, para que seja melhor esclarecida a ação das estatinas quando relacionada à DA, para se obter mais segurança sobre o uso desse medicamento, para que sua administração traga mais benefícios que eventuais riscos.

Referências Bibliográficas

- 1 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira. Rio de Janeiro: IBGE; 2012.
- 2 Eckert GP, Wood G, Müller WE. Statins: drugs for Alzheimer's disease?. J Neural Transm. 2005; 112: 1057-1071.
- 3 Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SJ, Jameson JL, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison, 2vol. 18. ed. São Paulo: 2013.
- 4 Neto JPB, Takayanagui OM. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
- 5 Song Y, Nie H, Xu Y, Zhang L, Wu Y. Association of statin use with risk of dementia: A meta-analysis of prospective cohort studies. Geriatr Gerontol Int. 2013; 13(4): 817-824.

⁶ Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013; 22: 345-358.

⁷ Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, Tschanz J, Norton M, Steinberg M. et al. Do Statins Reduce Risk of Incident Dementia and Alzheimer Disease?. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62(2): 217-224.

⁸ Boccardi V, Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, Esposito A, Marano L. et al. A new pleiotropic effect of statins in elderly: modulation of telomerase activity. *FASEB J.* 2013; 27(9): 3879-3885.