

ESTATINAS: DESCOBRINDO NOVOS MECANISMOS RESPONSÁVEIS NA ESTABILIZAÇÃO DA PLACA ATEROSCLERÓTICA VULNERÁVEL

ANA PAULA MARTE CHACRA, TÂNIA DA ROCHA LEME MARTINEZ

Unidade Clínica de Dislipidemia — Instituto do Coração (InCor) — HC-FMUSP

Endereço para correspondência: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 — bloco 2 — sala 4 —
Cerqueira César — CEP 05403-001 — São Paulo — SP

Evidências de estudos clínicos têm demonstrado o efeito benéfico das estatinas na prevenção tanto primária como secundária das doenças coronárias. Contudo, o benefício clínico observado parece não resultar apenas do efeito das estatinas na redução dos lipídeos plasmáticos. Estudos experimentais e clínicos indicam que as estatinas apresentam efeitos independentes da redução do colesterol, também denominados de efeitos pleiotrópicos, que envolvem o restabelecimento da função endotelial, a redução do estresse oxidativo e da inflamação vascular, além de reduzir a instabilidade da placa aterosclerótica instável. Muitos desses efeitos resultam da inibição da síntese de componentes intermediários do metabolismo do colesterol denominados de compostos isoprenóides, que participam de várias vias de sinalização intracelular.

Evidências observacionais e de estudo controlado sugerem que o uso precoce das estatinas, após o evento coronário agudo, pode mudar a história natural das síndromes isquêmicas agudas.

Palavras-chave: estatinas, colesterol, endotélio, inflamação, aterosclerose.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:705-16)

RSCESP (72594)-1261

INTRODUÇÃO

Vários estudos têm demonstrado a relação direta entre a redução de eventos e mortalidade cardiovascular com o uso de drogas hipolipemiantes e, dentre estas, já está bem estabelecido o papel dos inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) ou estatinas. Esses benefícios foram observados em grandes estudos de prevenção primária^(1,2) e de prevenção secundária⁽³⁻⁵⁾, sendo atribuídos principalmente à redução dos níveis plasmáticos do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL). Contudo, a análise dos subgrupos desses estudos demonstrou a presença de outros efeitos das estatinas, independentes da redução do colesterol⁽⁶⁾. Os estudos “West of Scotland Coronary

Prevention Study” (WOSCOPS)⁽²⁾ e “Cholesterol and Recurrent Events” (CARE)⁽⁴⁾ demonstram que, apesar dos níveis de colesterol semelhantes, tanto no grupo tratado como no grupo placebo, os indivíduos que receberam estatinas evoluíram com risco significativamente menor de eventos coronários durante o período observado^(2, 4, 7).

Meta-análises de estudos com drogas redutoras do colesterol demonstraram que o risco de infarto agudo do miocárdio foi significativamente menor em pacientes que utilizaram estatinas, comparativamente a outras drogas hipolipemiantes, apesar de a diminuição do colesterol plasmático ter sido semelhante em ambos os grupos, sugerindo que o benefício das estatinas deve ser interpretado além da redução dos

níveis de colesterol⁽⁶⁾. Estudos angiográficos demonstraram a diminuição de eventos e da mortalidade cardiovascular⁽⁹⁻¹¹⁾ após o uso das estatinas, apesar da melhora discreta no diâmetro dos vasos estenosados, conseqüente à redução da lesão aterosclerótica. Isso sugere que as alterações qualitativas da placa de ateroma, mais que a melhora observada no grau de estenose, puderam contribuir para a redução dos eventos clínicos.

Os pacientes com síndromes isquêmicas agudas não estão incluídos nesses estudos, pois a redução de eventos isquêmicos e de mortalidade foi observada com o uso de estatinas após um período de 3 a 6 meses do infarto do miocárdio prévio, e não na fase aguda (CARE, LIPID e 4S)⁽³⁻⁵⁾.

A maioria dos eventos, nas síndromes isquêmicas agudas, está correlacionada com a ruptura da placa vulnerável, caracterizada por uma placa rica em lipídeos envoltos por uma fina capa fibrosa com pouco colágeno, poucas células musculares lisas⁽¹²⁾ e intensa atividade inflamatória. No local da ruptura observa-se descontinuidade da capa fibrosa, com infiltrado de macrófagos, linfócitos T ativados e formação do trombo plaquetário na camada íntima, seguido de fibrina e glóbulos vermelhos, podendo resultar em um trombo oclusivo ou suboclusivo⁽¹³⁾. O processo de estabilização da placa rota, definido como aumento da fibrose local e diminuição do conteúdo lipídico das lesões vulneráveis, não ocorre tão rapidamente quanto a resolução do desfecho clínico, durante a internação. Após a alta hospitalar, os pacientes com síndromes isquêmicas agudas evoluem com aumento da mortalidade (7%), principalmente após 30 dias, que se eleva para 13% no período de 4 meses, e se mantém elevado até 1 ano, quando comparados aos pacientes com angina estável, em que a mortalidade é estimada em 3% no mesmo período de observação⁽¹⁴⁾. Essa evolução provavelmente é decorrente da presença de lesões instáveis responsáveis pela recorrência dos eventos isquêmicos.

As estatinas produzem uma série de efeitos benéficos, independentes da redução do colesterol, que podem ser observados em curto espaço de tempo (de dias ou semanas), os quais incluem melhora da função endotelial, diminuição do risco de formação de trombo plaquetário, além da redução da inflamação no local da lesão⁽¹⁵⁾. Esses efeitos estão intimamente rela-

cionados à fisiopatologia dos eventos recorrentes nas síndromes isquêmicas agudas⁽¹⁴⁾.

Tais considerações deram a base teórica para se testar a hipótese de que a redução do colesterol com o uso de estatinas, em pacientes com síndromes isquêmicas agudas, diminuiria o risco de eventos clínicos subseqüentes, pois as estatinas exerceriam um papel na estabilização das lesões instáveis.

O estudo sueco "The Swedish Register of Cardiac Intensive Care"⁽¹⁶⁾ observou diminuição significativa da mortalidade em 1 ano, no grupo que recebeu alta hospitalar em uso de estatinas, comparado ao grupo que não recebeu. Os ensaios clínicos Pursuit e Gusto IIb^(17,18) também evidenciaram redução significativa das taxas de mortalidade, em pacientes com infarto agudo do miocárdio, após 30 e 180 dias do evento agudo, no grupo em uso de estatinas na alta hospitalar.

Foi observado o efeito da administração precoce da pravastatina associada à colestiramina e ao ácido nicotínico em pacientes com infarto agudo do miocárdio ou após angioplastia secundária à angina instável, relatado no trabalho "The Randomized Lipid-Coronary Artery Disease" (L-CAD)⁽¹⁹⁾. O grupo tratado de forma intensiva apresentou evolução compatível com redução da progressão e regressão das lesões ateroscleróticas, além da queda nos eventos clínicos, num período de 2 anos.

Apesar de as indicações do uso precoce das estatinas, durante a fase hospitalar, mostrarem-se promissoras, apenas um estudo controlado avaliou a eficácia da intervenção precoce com estatina "versus" placebo em pacientes com síndromes isquêmicas agudas. O estudo "Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering" (MIRACL)⁽²⁰⁾ incluiu os pacientes após 24 a 96 horas do evento agudo para receberem atorvastatina ou placebo, sendo avaliados num período de 4 semanas em relação aos eventos isquêmicos e mortalidade. Houve diminuição significativa dos eventos clínicos quando avaliados de forma combinada, principalmente pela redução dos episódios isquêmicos; em relação aos desfechos primários, como mortalidade e infarto agudo do miocárdio não-fatal, quando avaliados isoladamente, não foram encontradas diferenças entre o grupo tratado e o grupo placebo⁽²⁰⁾.

Apesar de os resultados do MIRACL não terem sido tão expressivos na redução dos eventos coronários maiores (mortalidade e infarto do

miocárdio), as estatinas mostraram redução da isquemia miocárdica, sugerindo a presença de outros efeitos independentes da redução do colesterol nas síndromes isquêmicas agudas.

AS ESTATINAS NA PLACA INSTÁVEL

A ruptura da placa de aterosclerose, com subsequente trombose e oclusão parcial ou total dos vasos coronários, é o substrato fisiopatológico mais comum nas síndromes isquêmicas agudas^(21, 22). A lesão aterosclerótica vulnerável é formada por um núcleo lipídico extenso, altamente trombogênico, sendo separado do lúmen arterial por uma fina capa fibrosa⁽²³⁾. Quando ocorre ruptura da capa fibrosa, o conteúdo lipídico é exposto em contato com o sangue, resultando em trombose⁽²⁴⁾.

O colágeno, sintetizado pelas células musculares lisas, é o responsável pela estrutura firme da capa fibrosa. As lesões vulneráveis apresentam uma capa fibrosa menos densa, resultado da intensa atividade inflamatória local, em que a capa é infiltrada por macrófagos capazes de degradá-la⁽²⁵⁾.

Os macrófagos, dentro da placa, produzem enzimas proteolíticas denominadas metaloproteínases, as quais degradam o colágeno, destruindo a matriz do tecido conectivo em áreas focais dentro da placa, tornando esses pontos mais suscetíveis à ruptura⁽²⁵⁾.

A redução dos lipídeos pelas estatinas pode contribuir para a estabilidade da placa, pois observa-se diminuição de seu tamanho, além das modificações nas propriedades físico-químicas do núcleo lipídico da placa⁽²⁶⁾. Contudo, como mencionado previamente, as alterações do tamanho da placa conseqüentes à redução do colesterol, com o uso das estatinas, levam meses para ocorrer e são reduções mínimas quando observadas à angiografia⁽²⁷⁾. O benefício clínico da redução dos lipídeos plasmáticos pode decorrer do menor acúmulo de macrófagos na lesão aterosclerótica e da inibição da síntese das metaloproteínases pelos macrófagos ativado⁽²⁸⁾.

As estatinas inibem a expressão das metaloproteínases e do fator tissular pelos macrófagos, por mecanismos que são dependentes ou não da redução do colesterol^(26, 28). Foi demonstrado o efeito de estabilização da placa aterosclerótica, pelas estatinas, em pacientes com estenose de carótidas e que receberam pravastatina durante 3 meses antes da cirurgia. Após

esse período, o grupo tratado apresentou menor conteúdo lipídico nas lesões ateroscleróticas, redução da LDL oxidada e das metaloproteínases, aumento do fator inibidor tissular das metaloproteínases e aumento do conteúdo do colágeno⁽²⁹⁾. Esses dados demonstram os efeitos estabilizadores da placa de aterosclerose após o uso de estatinas

AS ESTATINAS E A FUNÇÃO ENDOTELIAL

O endotélio exerce papel fundamental na fisiopatologia das síndromes isquêmicas agudas, pois a inadequada vasodilatação, conseqüente à disfunção endotelial, facilita a turbulência e a estase ao redor da lesão estenótica, favorecendo os mecanismos de trombose⁽¹⁴⁾.

A importância das estatinas na função endotelial ficou bem estabelecida com o estudo "Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium" (RECIFE)⁽³⁰⁾, em que o uso precoce de pravastatina, em pacientes com síndromes isquêmicas agudas, melhorou a função endotelial após um período de 6 semanas, comparados a um grupo placebo.

O endotélio tem como função regular o tônus vascular da parede das artérias por meio da síntese de óxido nítrico. A hipercolesterolemia é um dos fatores que resultam em perda dessa função, com conseqüente inibição da síntese, da liberação e da atividade do óxido nítrico, sendo essa uma das manifestações mais precoces da aterosclerose. O óxido nítrico é um componente antiaterogênico importante, pois aumenta o relaxamento vascular⁽³¹⁾, inibe a agregação plaquetária, diminui a proliferação de células musculares lisas, além de proteger o endotélio contra as interações com leucócitos nos estágios iniciais da hipercolesterolemia, funcionando como modulador endógeno da adesão dos leucócitos^(32, 33).

Foi observada melhora da função endotelial em pacientes com doença coronária crônica, submetidos a uma única sessão de LDL-aférese, que resultou na diminuição abrupta dos níveis plasmáticos de LDL-colesterol, sugerindo que o endotélio pode ser restabelecido rapidamente após a diminuição do LDL-colesterol, elevando, dessa forma, a produção de óxido nítrico.⁽³⁴⁾ Isso sugere que as drogas redutoras de colesterol podem restabelecer a função endotelial, em parte, pela diminuição dos níveis de colesterol. Contudo, em alguns estudos com

estatinas, a melhora da função endotelial foi observada antes da redução significativa dos níveis plasmáticos de colesterol, sugerindo outros efeitos dessas drogas na função endotelial.^(35, 36)

Os mecanismos pelos quais a redução do colesterol com as estatinas restabelece a produção de óxido nítrico, pelas células endoteliais, podem estar relacionados à redução do estresse oxidativo⁽³⁴⁾, já que o aumento do LDL-colesterol, na circulação, está associado ao aumento da produção vascular do ânion superóxido, que inativa rapidamente o óxido nítrico⁽³⁷⁾. A partícula de LDL oxidada também pode causar disfunção diretamente nas células endoteliais, como observado em autópsias^(37, 38).

Apesar de a redução do colesterol ser um mecanismo importante na melhora da vasodilatação mediada pelo endotélio, as estatinas apresentam outros mecanismos de ação que interferem com a função endotelial.

As estatinas promovem maior síntese e biodisponibilidade do óxido nítrico, pois aumentam a expressão gênica para produção da enzima óxido nítrico sintase (eNOS), responsável pela síntese do óxido nítrico, por meio do aumento da meia-vida do RNA mensageiro que expressa essa enzima⁽³⁹⁾.

A enzima óxido nítrico sintase apresenta afinidade por estruturas denominadas cavéolos, definidas como pequenas invaginações presen-

tes na membrana citoplasmática das células endoteliais. Dentro desses cavéolos existe óxido nítrico. No cavéolo, a óxido nítrico sintase está ligada a uma proteína denominada caveolina, a qual inibe sua atividade. A calmodulina, presente no citoplasma das células endoteliais, participa da regulação da atividade da óxido nítrico sintase. Na presença de aumento do cálcio citoplasmático, a calmodulina é ativada, liga-se à óxido nítrico sintase e ocupa, dessa forma, o espaço da caveolina, o que resulta em ativação da óxido nítrico sintase com aumento da síntese de óxido nítrico e liberação do mesmo de dentro do cavéolo para o exterior. As estatinas diminuem a concentração de caveolina dentro das células endoteliais, atenuando a ação inibitória dessa proteína na óxido nítrico sintase⁽⁴⁰⁾ (Fig. 1).

A óxido nítrico sintase tem sua atividade regulada pela quinase trionina-serina (Akt). A Akt é ativada por receptores insulínicos e de IGF-I presentes nas células endoteliais e células musculares lisas. Quando ocorre o processo de ativação, a fosforilação pela Akt aumenta a atividade da calmodulina, a qual se liga à óxido nítrico sintase, aumentando a síntese de óxido nítrico⁽⁴¹⁾. As estatinas ativam a Akt, resultando no aumento do óxido nítrico. Esses efeitos de classe das estatinas contribuem para a melhora da vasodilatação endotelial mediada pelo óxido nítrico (Fig. 1).

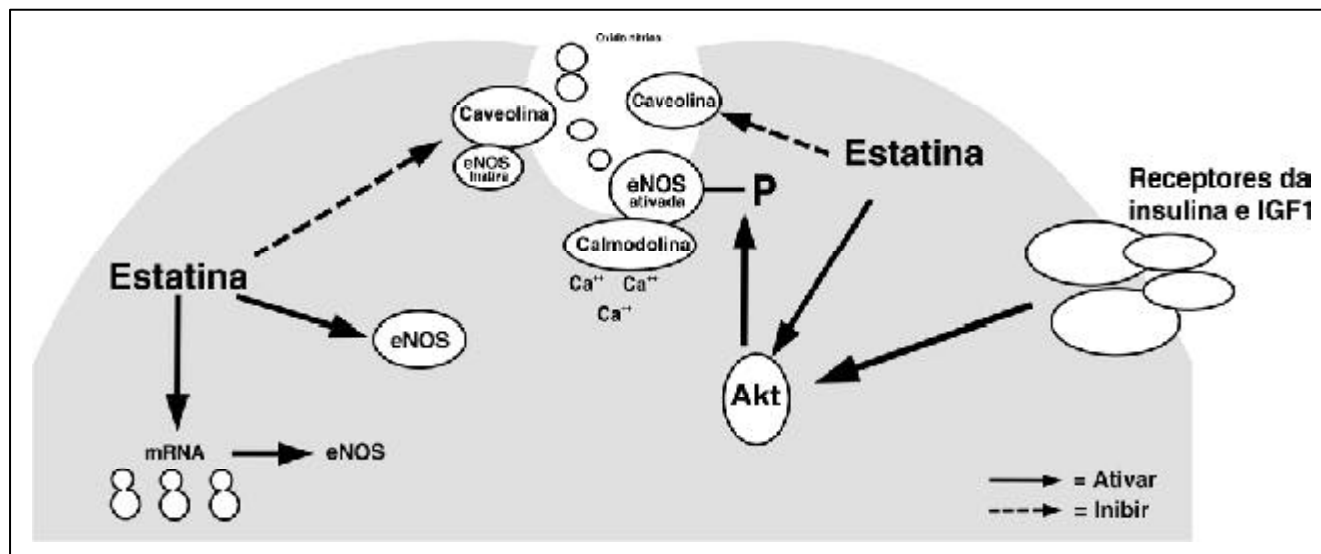


Figura 1. Efeito das estatinas na síntese de óxido nítrico.

As estatinas também modulam as ações dos agentes vasoconstritores. Estudo clínico em homens hipercolesterolêmicos observou que, após a infusão de angiotensina II, os mesmos apresentaram resposta hipertensiva exagerada, que foi revertida após o uso de estatinas⁽⁴²⁾.

As estatinas reduzem a expressão da endotelina (ET-1) nas células endoteliais,⁽⁴³⁾ diminuindo seu potente efeito vasoconstritor, o que resulta em redução da resistência vascular e aumento dos fluxos coronário e sistêmico dos leitos vasculares. Esses efeitos são observados mesmo na presença de LDL oxidada⁽⁴³⁾.

AS ESTATINAS E OS COMPOSTOS ISOPRENÓIDES

O colesterol endógeno é sintetizado por vários tecidos, mas principalmente pelas células hepáticas, a partir de moléculas de acetato, que, pela ação da enzima 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), formam o mevalonato, e, a partir daí, os compostos isoprenóides, até a formação do colesterol (Fig. 2).

Os isoprenóides são derivados intermediários pirofosforilados da via de síntese do colesterol, originando o pirofosfato de farnesil e pirofosfato de geranylgeraniol⁽⁴⁴⁾. Esses lipídeos intermediários ligam-se a determinados grupos de proteínas, para modificação e transporte das mesmas.

As estatinas possuem vários efeitos no endotélio vascular⁽⁴⁵⁾, mediados pela inibição de proteínas de baixo peso molecular, ou proteínas G, que fazem parte da superfamília das proteínas Ras (Ras e Rho), caracterizadas como uma das famílias de proteínas presentes no citoplasma das células, ligadas a um nucleotídeo de guanosina (GDP). Quando ativadas, essas proteínas sinalizam uma série de reações envolvidas nos processos de proliferação celular,

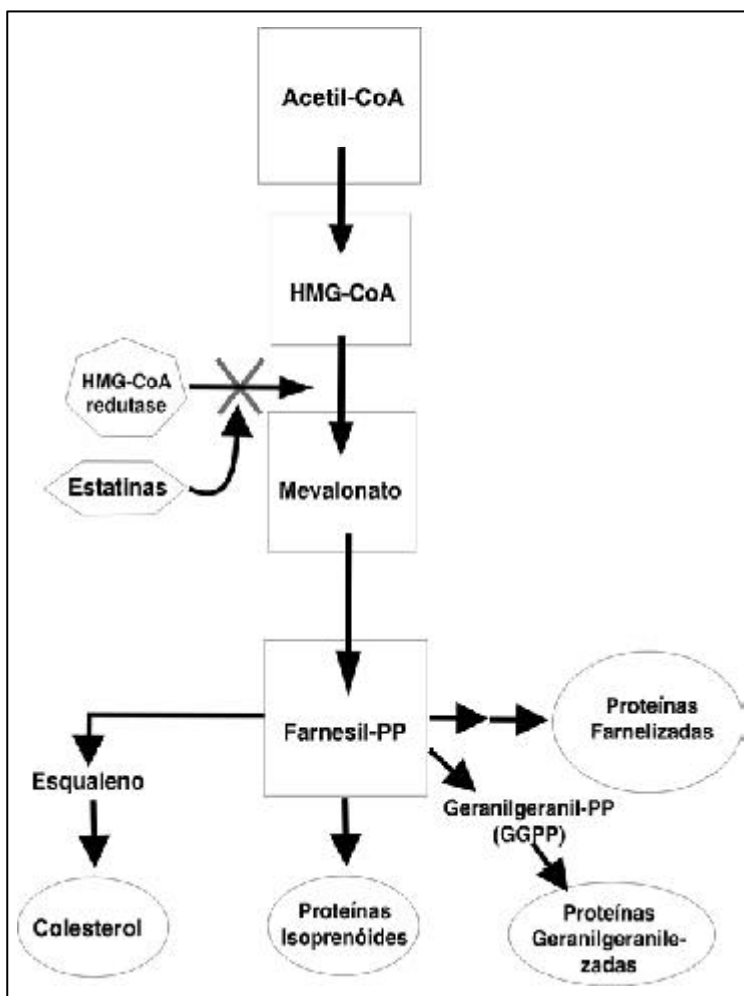


Figura 2. Vias de metabolização do colesterol e compostos intermediários.

diferenciação, apoptose, migração, contração e transcrição gênica⁽⁴⁶⁾. Em sua forma inativa, compreendem um complexo protéico ligado a uma proteína nucleotídeo de guanosina difosfato (Ras/Rho-GDP), no citoplasma das células. A atividade dessas proteínas requer um processo de modificação por meio do mecanismo de isoprenilação, que envolve os componentes intermediários do metabolismo do colesterol (farnesol e geranylgeraniol) e consiste na ligação das proteínas Ras ao pirofosfato de farnesil e as proteínas Rho ao pirofosfato de geranylgeraniol. A ligação com esses grupos de isoprenóis permite que essas proteínas sejam transportadas e permaneçam ancoradas na membrana citoplasmática das células⁽⁴⁴⁾. Na membrana citoplasmática

ca, os complexos de proteínas Ras e Rho ligadas as isoprenóis são transferidos do nucleotídeo de guanosina difosfato para um nucleotídeo de guanosina trifosfato, iniciando o processo de ativação dessas proteínas (Fig. 3). As proteínas Ras ativam determinada quinase, que desencadeará uma cascata de reações em que cada quinase ativará a próxima por um processo de fosforilação⁽⁴⁴⁾. Essa sinalização em cascata envolve e modula uma série de processos celulares, abrangendo a síntese do óxido nítrico e o metabolismo da glicose. A ativação das proteínas Rho promove a instabilização do RNA mensageiro da enzima óxido nítrico sintase, resultando em menor produção de óxido nítrico⁽⁴⁶⁾.

As estatinas, ao inibirem a enzima responsável pela síntese do colesterol (HMG-CoA), inibem também a formação dos componentes isoprenóides, como o farnesol e o geranilgeraniol⁽⁴⁴⁾. Por meio dessa inibição, as estatinas reduzem os níveis e a atividade das proteínas Ras e Rho, promovendo a melhora da função endotelial⁽⁴⁷⁾, pois, quando ativadas, essas proteínas estão envolvidas em vários processos celulares, como diminuição da síntese de óxido nítrico⁽⁴⁶⁾, aumento da sensibilidade das células musculares ao cálcio em pacientes hipertensos⁽⁴⁸⁾ e aumento do espasmo coronário⁽⁴⁹⁾. A inibição da formação desses compostos isoprenóides parece

mediar muitos dos efeitos das estatinas, independentes do colesterol, nas células vasculares.

AS ESTATINAS E A INFLAMAÇÃO

A resposta inflamatória observada na aterosclerose é um processo complexo, caracterizado inicialmente pela presença de macrófagos e linfócitos T⁽⁵⁰⁾, que secretam citocinas inflamatórias capazes de modificar a função endotelial, a proliferação de células musculares lisas, aumentar a degradação do colágeno, favorecendo os mecanismos de trombose⁽⁵¹⁾.

Os marcadores da resposta inflamatória, como proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteínas quimiotáticas derivadas dos monócitos (MCP-1), são considerados marcadores de risco cardiovascular⁽⁵²⁾. A proteína C-reativa, um reagente de fase aguda inespecífico da resposta inflamatória, tem sido correlacionada com eventos cardiovasculares, mais que os outros marcadores inflamatórios, e pode ser facilmente dosada, por meio dos ensaios de alta sensibilidade.

O estudo CARE⁽⁴⁾ documentou o efeito da pravastatina nos níveis séricos de proteína C-reativa em um subgrupo de pacientes que apresentou evolução sem eventos adversos. Após um período de 5 anos, os níveis de proteína C-

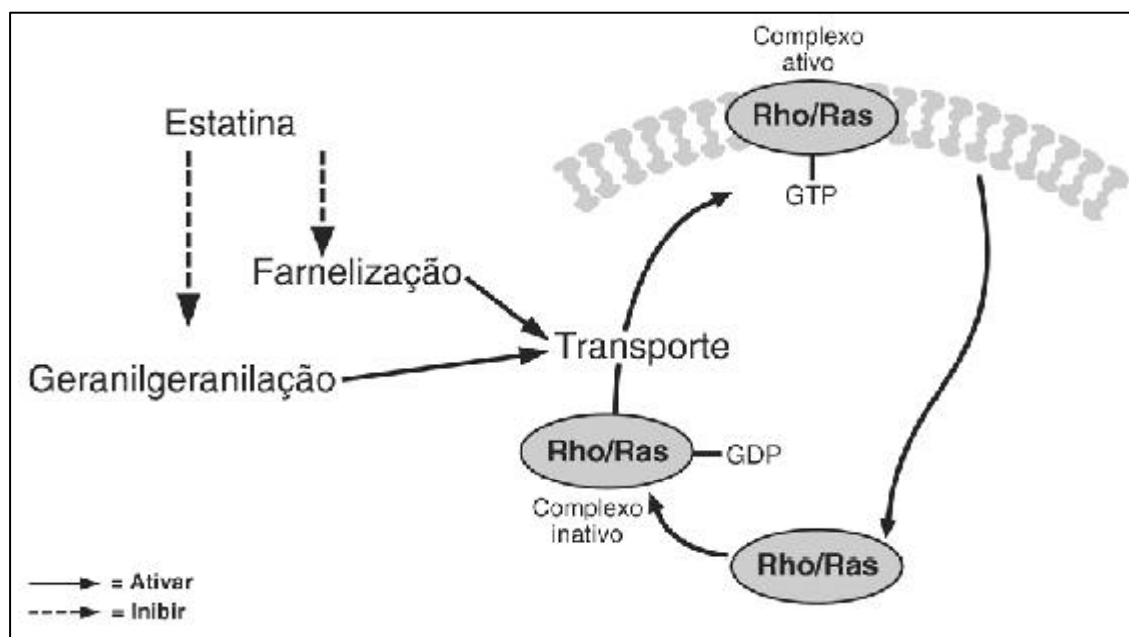


Figura 3. Efeito das estatinas nos compostos isoprenóides.

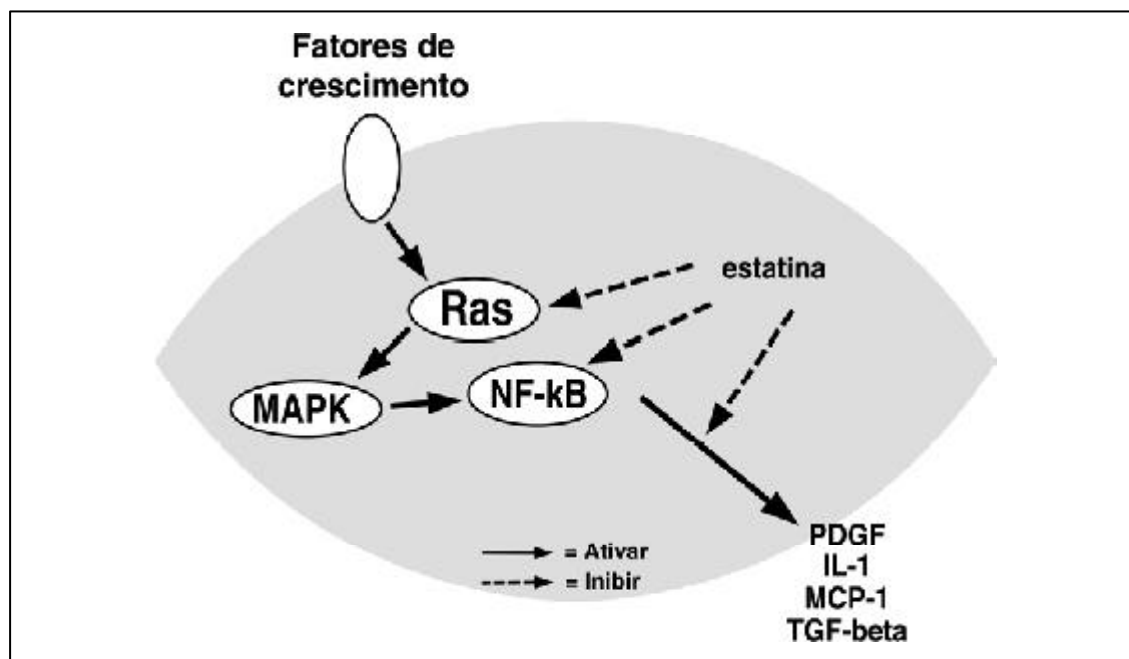


Figura 4. Efeito das estatinas no fator de transcrição nuclear.

reativa foram significativamente menores no grupo tratado em relação ao grupo placebo. Outros estudos têm demonstrado que os níveis plasmáticos de proteína C-reativa são rapidamente reduzidos após o uso das estatinas, como no estudo em que o uso da pravastatina, durante um período de 6 semanas, diminuiu os níveis séricos da proteína C-reativa, independentemente da redução do colesterol plasmático, o que demonstrou o efeito antiinflamatório dessa droga^(52, 53), sendo esse um efeito de classe desses medicamentos⁽⁵³⁾.

Não está estabelecido se a proteína C-reativa é um marcador de risco ou um mediador do processo de aterogênese. A modificação das partículas de LDL-colesterol, pelo processo de oxidação, é necessária para que as mesmas sejam fagocitadas pelos macrófagos e se transformem em células espumosas. Observou-se que a proteína C-reativa facilitou o processo de fagocitose das partículas nativas de LDL-colesterol pelos macrófagos, para a formação das células espumosas, sugerindo que a proteína C-reativa pode participar do processo de aterogênese, sendo mais que um marcador de risco cardiovascular⁽⁵⁴⁾.

O aumento da expressão das moléculas de adesão, nos leucócitos e nas células endoteli-

ais, é a etapa inicial da resposta vascular à injúria tecidual. As citocinas produzidas pelos macrófagos aumentam a adesão celular, promovem a quimiotaxia e estimulam a proliferação vascular⁽⁴⁷⁾. A pravastatina reduziu a expressão das proteínas quimiotácteis para macrófagos-1 (MCP-1), a infiltração dos monócitos e a proliferação celular⁽⁵⁵⁾.

Em modelo animal de indução de aterosclerose, a atorvastatina aboliu a infiltração de macrófagos e diminuiu os níveis de MCP-1, nas camadas neo-íntima e média dos vasos, reduzindo a ativação do fator de transcrição nuclear-kB (NF-kB) (Fig. 4) nos macrófagos e células musculares lisas⁽⁵⁶⁾. Esse fator nuclear de transcrição está envolvido na expressão de genes codificados para a resposta inflamatória. Quando ativados, modulam a expressão de citocinas e de moléculas de adesão⁽⁵⁶⁾. Essas observações demonstram a importância das estatinas em atenuar a resposta inflamatória, reduzindo o risco cardiovascular.

AS ESTATINAS, A FUNÇÃO PLAQUETÁRIA E O FATOR TECIDUAL

A interação entre as plaquetas e o local de ruptura da placa de ateroma é fator determinan-

te na evolução das síndromes isquêmicas agudas. A hipercolesterolemia aumenta a agregação plaquetária e a produção de tromboxano B2 "in vitro". Lacoste e colaboradores⁽⁵⁷⁾ demonstraram que a deposição de trombos plaquetários era duas vezes mais elevada, em pacientes com hipercolesterolemia, quando comparados a pacientes com níveis baixos de colesterol plasmático. Após 2,4 meses de tratamento com pravastatina, os níveis elevados de colesterol e o aumento da formação de trombos plaquetários retornaram aos valores normais.

A atividade da bomba de Na⁺/H⁺, localizada na membrana das plaquetas, é inibida pelo LDL-colesterol, o que previne a acidificação do meio intracelular, associada à ativação plaquetária⁽⁵⁸⁾. Em pacientes com hipercolesterolemia familiar, a redução dos níveis de colesterol, pelo método de LDL-aferese, resultou em aumento da atividade da bomba Na/H, com diminuição do pH intracelular das plaquetas⁽⁵⁹⁾, reduzindo a hiper-reatividade plaquetária.

O fato de a hipercolesterolemia aumentar a taxa de formação de trombos plaquetários tem implicações clínicas em relação ao início e à recorrência dos eventos coronários, sendo uma determinante na evolução clínica das síndromes isquêmicas agudas⁽⁵⁹⁾.

A perda do equilíbrio entre as propriedades pró-trombóticas e fibrinolíticas do endotélio pode representar um dos mecanismos de trombose "in situ". As células endoteliais expressam um fator tecidual pró-coagulante em resposta a mediadores inflamatórios e a endotoxinas bacterianas.⁽⁶⁰⁾ A via fibrinolítica das células endoteliais varia de acordo com a atividade inflamatória.

A redução dos lipídeos plasmáticos, com as estatinas, diminui a expressão do fator tecidual, reduzindo o potencial trombogênico da lesão, o que pode contribuir para a estabilidade da lesão aterosclerótica.⁽⁶¹⁾

AS ESTATINAS E A NEOVASCULARIZAÇÃO DA LESÃO ATEROSCLERÓTICA

Os "vasa vasorum" são microvasos localizados na camada adventícia da parede dos vasos, com a função de nutrir as grandes artérias coronárias.⁽⁶²⁾

Evidências demonstram que a neovascularização, feita por esses microvasos, se correlaciona com a severidade da lesão aterosclerótica⁽⁶³⁾ e ocorre antes do desenvolvimento da lesão aterosclerótica⁽⁶⁴⁾.

A disfunção endotelial dos "vasa vasorum" deve ocorrer num estágio muito precoce, levando à redução do suprimento de oxigênio na paredes das artérias, o que ativa o fator induzido pela hipoxia (HIF), que é um fator de transcrição que regula a expressão de fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)^(64, 65).

As estatinas apresentam vários efeitos protetores do leito vascular, como o de melhorar a função endotelial da micro e da macrocirculação^(66, 67). Foi demonstrado que a sinvastatina atenuou o aumento da densidade dos "vasa vasorum" em animais com hipercolesterolemia experimental, independentemente da redução do colesterol plasmático⁽⁶²⁾, além de ter diminuído a expressão do HIF e do VEGF. Os mecanismos para explicar esses achados incluem o efeito das estatinas na melhora da função endotelial⁽⁶⁸⁾ e a inibição da síntese dos compostos isoprenóides, resultando na diminuição das proteínas Ras e Rho, envolvidas na síntese de fatores angiogênicos, como HIF e VEGF⁽⁶⁹⁾.

A hemorragia dentro da placa de ateroma pode resultar da ruptura desses microvasos. A redução da neovascularização, conseqüente ao uso das estatinas, pode contribuir para a estabilização da placa de ateroma⁽⁶⁰⁾.

CONCLUSÃO

Como documentado, a redução do colesterol com as estatinas influencia favoravelmente os mecanismos fisiopatológicos de pacientes com placas instáveis, colaborando com a estabilização das mesmas. Os processos subjacentes incluem: melhora da função endotelial, redução da deposição de trombos plaquetários e atenuação do processo inflamatório. Estudos observacionais e um estudo controlado sugerem o efeito benéfico das estatinas, quando usadas precocemente, nas síndromes isquêmicas agudas. Outros estudos ainda estão em andamento para definir o papel real do uso precoce dessas drogas após os eventos coronários agudos. Vale ressaltar que seu uso na fase hospitalar, mesmo que ainda não referendado por trabalhos epidemiológicos com nível elevado de evidência, aumenta a adesão ao tratamento, o que sabemos ser benéfico, a longo prazo, para portadores de doença arterial coronária.

STATINS: DISCOVERING NEW EXPLANATORY MECHANISMS IN THE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE STABILIZATION

ANA PAULA MARTE CHACRA, TÂNIA DA ROCHA LEME MARTINEZ

Results from recent clinical trials have largely demonstrated the beneficial effects of the statins both in primary and secondary prevention of coronary heart disease events.

Nevertheless, the clinical benefits cannot be understood by lipid reduction only. Experimental and clinical studies point to the evidences of other non lipid mechanisms such as: pleiotropic effects, restoration of endothelial function, reduction of oxidative stress and of plaque unstabilization. Several of these effects result from inhibition of synthesis of intermediate metabolites of the cholesterol synthesis cascade such as isoprenoids, that play an important role in the intra-cellular signaling. Up to this point, observational studies and a randomized clinical trial suggest that early use of statins in patients following an acute coronary event may improve their clinical outcome.

Key words: statins, cholesterol, endothelium, inflammation, atherosclerosis.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:705-16)

RSCESP (72594)-1261

REFERÊNCIAS

- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
- Packard CJ. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart and a broad range of initial cholesterol levels: The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993;328:313-8.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- Massy ZA, Keane WF, Kasiske BL. Inhibition of the mevalonate pathway: benefits beyond cholesterol reduction? *Lancet* 1996;347:102-3.
- Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995;91:2528-40.
- Effects of simvastatin on coronary athero-

- ma: The Multicenter Anti-Atheroma Study (MASS). *Lancet* 1994;334:633-8.
11. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Atherosclerosis regression, plaque disruption, and cardiovascular events: a rationale for lipid lowering in coronary artery disease. *Ann Rev Med* 1993;44:365-76.
 12. Ambrose JA, Martinez EE. A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation* 2002;105:2000-4.
 13. Ambrose JA, Dangas G. Unstable angina: current concepts of pathogenesis and treatment. *Arch Intern Med* 2000;160:25-37.
 14. Waters DD, Azar RR. Should intensive cholesterol lowering play a role in the management of acute coronary syndromes? *Am J Cardiol* 2000;86(suppl):35J-42J.
 15. Waters D. Cholesterol lowering. Should it continue to be the last thing we do? *Circulation* 1999;99:3215-7.
 16. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-6.
 17. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
 18. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A Comparison of Recombinant Heparin with Heparin for the Treatment of Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:775-82.
 19. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, et al. Beneficial effects of pravastatin (+/-colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol* 2000;86:1293-8.
 20. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
 21. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Liao JK. Molecular biology of atherosclerosis. *Int J Cardiol* 1997;62:S23-S29.
 22. Fuster V. Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events. *Am J Cardiol* 1995;76:24C-33C.
 23. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, Sanchez-Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101:2711-9.
 24. Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation* 1990;82(suppl):II47-II59.
 25. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandez-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995;92:1565-9.
 26. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989;2:941-4.
 27. Brown BG, Hillger L, Zhao XQ, Poulin D, Albers JJ. Types of change in coronary stenosis severity and their relative importance in overall progression and regression of coronary disease. Observations from the FATS Tria (Familial Atherosclerosis Treatment Study). *Ann NY Acad Sci* 1995;748:407-17.
 28. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001;103:276-83.
 29. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001;103:926-33.
 30. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) trial. *Circulation* 1999;99:3227-33.
 31. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83:1774-7.

32. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1652-9.
33. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4651-5.
34. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95:76-82.
35. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997;95:1126-31.
36. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-7.
37. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Oxygen-derived free radicals, endothelium, and responsiveness of vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 1986;250:H815-H821.
38. Simon BC, Cunningham LD, Cohen RA. Oxidized low density lipoproteins cause contraction and inhibit endothelium-dependent relaxation in the pig coronary artery. *J Clin Invest* 1990;86:75-9.
39. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998;273:24266-71.
40. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000;6(9):1004-10.
41. Feron O, Dessy C, Desager JP, Balligand JL. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 2001;103:113-8.
42. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999;100:2131.
43. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Soria E, Lamas S. Involvement of Rho GTPases in the transcriptional inhibition of preendothelin-1 gene expression by simvastatin in vascular endothelial cells. *Circ Res* 2000;87:616-22.
44. Nelson DL, Cox MM. Lipid biosynthesis. In: Lehninger Principles of Biochemistry. 3ed. 2000. p.770-817.
45. Mital S, Zhang X, Zhao G, Bernstein RD, Smith CJ, Fulton DL, et al. Simvastatin upregulates coronary vascular endothelial nitric oxide production in conscious dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H2649-H2657.
46. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998;273:24266-71.
47. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Clinical review 145: pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1451-8.
48. Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature* 1997;389:990-4.
49. Katsumata N, Shimokawa H, Seto M, Kozai T, Yamawaki T, Kuwata K, et al. Enhanced myosin light chain phosphorylations as a central mechanism for coronary artery spasm in a swine model with interleukin-1beta. *Circulation* 1997;96:4357-63.
50. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362(6423):801-9.
51. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91(11):2844-50.
52. Dechend R, Fiebler A, Lindschau C, Bischoff H, Muller D, Park JK, et al. Modulating angiotensin II-induced inflammation by HMG Co-A reductase inhibition. *Am J Hypertens* 2001;14:55S-61S.
53. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-5.
54. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for

- atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194-7.
55. Egashira K, Ni W, Inoue S, Kataoka C, Kitamoto S, Koyanagi M, et al. Pravastatin attenuates cardiovascular inflammatory and proliferative changes in a rat model of chronic inhibition of nitric oxide synthesis by its cholesterol-lowering independent actions. *Hypertens Res* 2000;23:353-8.
 56. Ortego M, Bustos C, Hernandez-Presa MA, Tunon J, Diaz C, Hernandez G, et al. Atorvastatin reduces NF-kappaB activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis* 1999;147:253-61.
 57. Lacoste L, Lam JY, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995;92:3172-7.
 58. Nofer JR, Tepel M, Kehrel B, Wierwille S, Walter M, Seedorf U, et al. Low-density lipoproteins inhibit the Na⁺/H⁺ antiport in human platelets. A novel mechanism enhancing platelet activity in hypercholesterolemia. *Circulation* 1997;95:1370-7.
 59. Waters DD. Early pharmacologic intervention and plaque stability in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001;88:30K-36K.
 60. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Interleukin-1 activation of vascular endothelium. Effects on procoagulant activity and leukocyte adhesion. *Am J Pathol* 1985;121:394-403.
 61. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104(3):365-72.
 62. Wilson SH, Herrmann J, Lerman LO, Holmes DR Jr, Napoli C, Ritman EL, et al. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *Circulation* 2002;105:415-8.
 63. Kumamoto M, Nakashima Y, Sueishi K. Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis: its origin and pathophysiological significance. *Hum Pathol* 1995;26:450-6.
 64. Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL, McKenna C, Holmes DR Jr, Schwartz RS, et al. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1998;101:1551-6.
 65. Giordano E, Guarnieri C, Muscari C, Calderera CM. Molecular mechanisms of response to low oxygen tension in the vascular wall. *Cardiologia* 1999;44:779-82.
 66. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8880-5.
 67. Bellosa S, Bernini F, Ferri N, Quarato P, Canavesi M, Arnaboldi L, et al. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 1998;137:S101-S109.
 68. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332(8):488-93.
 69. Vincent L, Chen W, Hong L, Mirshahi F, Mishal Z, Mirshahi-Khorassani T, et al. Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenic effect. *FEBS Lett* 2001;495:159-66.