

# O uso de estatinas no Acidente Vascular Cerebral: revisão de literatura

*The use of statins in Stroke: a literature review*

*José Olímpio Tavares de Souza<sup>1</sup>, Lúcia Marques Alves Vianna<sup>2</sup>*

## RESUMO

**Objetivo.** Este trabalho objetivou realizar uma revisão da associação entre estatinas e AVC. **Método.** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica no banco de dados MEDLINE, LILACS e no portal CAPES para identificar artigos relevantes publicados entre 1997 e 2010 que relatassem tal associação. Os artigos foram selecionados segundo os critérios de Oxman e Guyatt e classificados quanto à sua metodologia. Seguindo os critérios anteriores, selecionaram-se 52 artigos, por meio dos quais foram constatados os efeitos inibidores das estatinas na síntese do colesterol. **Resultados.** Confirmou-se, também, o efeito vasodilatador e antioxidante das estatinas, pois seu uso proporciona a redução na formação de radicais livres, favorece a vasodilatação e diminui a degradação do óxido nítrico. **Conclusão.** Em vista dos resultados apresentados, confirmaram-se os efeitos benéficos do uso de estatinas em pacientes com AVC.

**Unitermos.** Colesterol, Endotélio Vascular, Isquemia, Radicais Livres.

**Citação.** Souza JOT, Vianna LMA. O uso de estatinas no Acidente Vascular Cerebral: revisão de literatura.

## ABSTRACT

**Objective.** The aim of this paper is to review the association between statins and stroke. **Method.** A bibliographic research was carried out in the databases of MEDLINE, LILACS and CAPES to identify relevant articles published between 1997 and 2010 which reported this association. The articles were selected under the Oxman and Guyatt criteria, and classified according to their methodology. Following these criteria, 52 articles were selected, which proved the inhibition effects of statins on the cholesterol synthesis. **Results.** The vasodilatory and antioxidant effects of statin were also, for its use reduces the formation of free radicals, favors vasodilatation, and decreases the degradation of nitric oxide. **Conclusion.** These studies' results confirmed the beneficial effects of the use of statins in patients with stroke.

**Keywords.** Cholesterol, Vascular Endothelium, Ischemia, Free Radicals.

**Citation.** Souza JOT, Vianna LMA. The use of statins in Stroke: a literature review.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO – RJ), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

1. Médico Veterinário, Mestre, Departamento de Fisiologia - Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF – MG), Juiz de Fora-MG, Brasil.  
2. Nutricionista, PhD, Resp: Laboratório de Investigação em Nutrição e Doenças Crônico-Degenerativas - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO – RJ), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

### Endereço para correspondência:

José OT Souza  
R José Theodósio de Araújo, 15, Bom Clima  
CEP 36046-420, Juiz de Fora-MG, Brasil.  
Tel.: (32) 3225-8000 / 8421-7520  
E-mail: joseolimpiomv@me.com

Revisão

Recebido em: 28/09/09

Aceito em: 04/04/10

Conflito de interesses: não

## INTRODUÇÃO

As estatinas são fármacos que atuam reduzindo as concentrações sanguíneas do colesterol através da inibição na síntese hepática da enzima 3-Hidroxi-3-Metil Glutaril Coenzima-A redutase (HMG-CoA redutase). Esta enzima tem como função catalisar a conversão de HMG-CoA em ácido mevalônico, levando, portanto, à redução na síntese do colesterol que, por sua vez, provoca um aumento da depuração do LDL (*Low-Density-Lipoprotein*). A depuração do LDL é importante, pois reduz os níveis circulantes dessa substância, sendo desta forma as estatinas consideradas fármacos redutores de lipídeos<sup>1-3</sup>.

Além do seu efeito sobre o colesterol, as estatinas também parecem exercer ação anti-inflamatória por meio da redução da adesão, migração e subsequente ativação leucocitária. Esses fármacos também possuem efeito antioxidante e, embora não se tenha ainda descrito exatamente o mecanismo antioxidativo promovido pelas estatinas, supõe-se que ele envolva a redução na produção de radicais livres pelas células vasculares e, desta forma, as estatinas também possuiriam ação de proteção vascular<sup>3-5</sup>.

Entretanto, no que se refere ao Acidente Vascular Cerebral (AVC), a segunda causa de mortalidade em seres humanos, várias formas de terapias medicamentosas têm sido propostas para a prevenção e recuperação clínica após um quadro de AVC, incluindo as estatinas, porém, ainda existem controvérsias sobre sua eficácia e sobre a possibilidade de ocorrência de efeitos colaterais<sup>6</sup>. Assim, o objetivo deste artigo foi o de realizar uma revisão sobre o uso de estatinas no AVC, avaliando as alterações influenciadas pelas estatinas e a suas possíveis influências sobre o AVC.

## MÉTODO

Para a elaboração desta revisão foi realizada uma pesquisa eletrônica de literatura, no período compreendido entre setembro a dezembro de 2009, através dos bancos de dados MEDLINE, LILACS e no portal CAPES, buscando-se os termos *statins* e *stroke*. Como critério de inclusão, selecionaram-se artigos publicados

de 1997 a 2010, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, cujo acesso foi permitido.

Os artigos selecionados foram analisados de modo a preencher os requisitos anteriores e as recomendações sugeridas por alguns autores<sup>7,8</sup>. Os artigos foram classificados, de acordo com a metodologia<sup>9</sup>, em: a) Cartas, Editoriais e Comentários; b) Estudos Clínicos Observacionais, podendo ser coortes (*cohorts*), caso-controle (*case-control*) e estudos seccionais (*cross-sectional surveys*); c) Estudos Experimentais em animais, relatos clínicos (*case reports, case series*), estudos pré e pós determinada intervenção (*uncontrolled study, pre/post*) e com grupo controle não randomizados (*non-randomized*), quase randomizados (*controlled-clinical Trial, quasi-randomized*) e randomizados (*randomized controlled trials*); e d) Revisões de Literatura, sendo estas divididas em revisão (*review*), revisão sistemática (*systematic review*), meta-análise (*meta-analysis*) e diretrizes (*guidelines*), além de algumas referências bibliográficas dos artigos selecionados. Os artigos que não preenchiam todos os requisitos listados não foram incluídos.

## RESULTADOS

Foram identificados 52 artigos que correlacionavam AVC (*stroke*) e estatinas, que tiveram os critérios anteriores preenchidos. Estes foram distribuídos em 2 cartas, editorial e comentários, 2 coortes, 2 casos controle, 4 estudos seccionais, 4 estudos experimentais com grupo controle não-randomizados, 2 estudos experimentais com grupo controle quase-randomizados, 11 estudos experimentais com grupo controle randomizados, 22 revisões, 1 revisão sistemática e 2 meta-análises. Por meio desses artigos foi possível definir alguns parâmetros a serem discutidos sobre a utilização das estatinas no AVC.

### *Estatinas e o endotélio vascular*

O endotélio é responsável pela síntese de diversas substâncias vasoativas, que controlam o tônus vascular. Dentre tais substâncias, o óxido nítrico é o mais bem pesquisado. Outras substâncias também par-

ticipam do controle do tônus vascular, dentre as quais podemos destacar as prostaglandinas e o Fator Hiperpolarizante Derivado do Endotélio (FHDE), que atuam produzindo vasodilatação, enquanto a endotelina e a angiotensina II promovem vasoconstrição<sup>10</sup>.

O óxido nítrico (ON) é sintetizado a partir da oxidação do radical guanidino da L-arginina pela ação da ON-sintase (eNOS), gerando L-citrulina e ON. O óxido nítrico promove vasodilatação através da ativação da guanilil ciclase e aumenta a concentração de Guanosina Monofosfato Cíclico (GMPc), reduzindo a concentração de cálcio na célula muscular lisa<sup>10,11</sup>. Além disso, o ON também atua inibindo a ativação e a agregação de leucócitos e plaquetas e reduzindo a hiperpermeabilidade que ocorre após eventos isquêmicos<sup>12,13</sup>.

A hipercolesterolemia aumenta a produção endotelial de radicais livres de oxigênio que degradam as moléculas de ON e também reduzem a síntese do mesmo. Assim, a hipercolesterolemia reduz a vasodilatação<sup>5,10,11</sup>. Devido ao efeito anti-inflamatório das estatinas, estas também reduzem os eventos tromboembólicos, o que favorece a redução dos AVCs<sup>14</sup>, tornando seu uso propício como forma de evitar a hipercolesterolemia e conseqüentemente a degradação de ON, reduzindo os eventos isquêmicos no cérebro.

#### *Hipercolesteromia e AVC*

Conforme observado na revisão, foi possível confirmar que o principal fator relacionado com o AVC é a hipertensão. A correlação entre esse fator e o AVC se mostra maior quando associado a ateromas, obesidade e tabagismo<sup>15</sup>.

A hipercolesterolemia possui pouca influência na ocorrência do AVC, sendo um fator frequentemente associado com as doenças coronarianas. Contudo, a relação entre hipercolesterolemia e AVC se mostra preocupante em casos crônicos, pois favorece o desenvolvimento de fatores de risco para a ocorrência do AVC. Alguns estudos, revisões e meta-análises têm comprovado os benefícios da redução crônica dos lipídeos como forma de prevenção do AVC<sup>16-21</sup>.

Apesar de não ser a hiperlipidemia a principal causa de AVC alguns estudos comprovaram a redução na ocorrência desta patologia, de 25-30%, quando utilizados diferentes estatinas, tais como, Pravastatina e Lovastatina<sup>11,22,23</sup>.

Tais fármacos provocam a redução tanto da pressão arterial sistólica quanto da diastólica, provavelmente devido à redução da degradação do ON que culmina com a vasodilatação. Isso demonstra, portanto, o benefício do uso de estatinas em quadros hipertensivos, sendo útil na prevenção do AVC, uma vez que a sua principal causa tem origem hipertensiva<sup>24</sup>.

#### *Estatinas no AVC isquêmico*

A principal forma de AVC é o isquêmico, correspondendo por 85% dos casos. O quadro isquêmico é causado por uma interrupção do fornecimento de sangue e, conseqüentemente, de oxigênio e nutrientes para uma região cerebral, existindo uma grande correlação desse quadro com a aterosclerose<sup>23</sup>. Esse tipo de acidente vascular é comum até em pessoas jovens, com idade inferior a 45 anos, sendo que a ocorrência do primeiro caso em pessoas nessa faixa etária representa 12% do total registrado. Fatores como o estilo e a qualidade de vida podem influenciar na ocorrência da patologia<sup>25</sup>.

Algumas pesquisas têm demonstrado as vantagens do uso de estatinas nos AVCs de origem isquêmica, onde foi observada uma redução na morbidade dessa patologia em pacientes medicados com esses fármacos<sup>26-29</sup>.

A sinvastatina também se mostra eficiente para evitar a progressão de lesões cerebrais<sup>30</sup>. Porém, foi observado um aumento significativo nos casos de infecções em pacientes que se encontravam na fase aguda do AVC isquêmico e que receberam sinvastatina<sup>6</sup>, mostrando um efeito pleiotrópico desse fármaco. Os mesmos autores desse estudo não observaram alterações significativas nas taxas de mortalidade de pacientes que recebiam a sinvastatina quando comparado com pacientes que não a recebiam.

Outro fármaco utilizado no AVC isquêmico é a

aspirina, inibidor da agregação plaquetária, que reduz a incidência dessa patologia em 18%, sendo mais efetivo também que o uso de anticoagulantes para a prevenção do AVC cardioembólico. O uso da aspirina em conjunto com o clopidrogel (antitrombótico) mostra-se ainda mais eficiente que seu isolado<sup>31</sup>.

Em um estudo que comparou as expectativas de vida de pessoas que tiveram AVC, infarto, hipertensão, angina e foram medicadas com estatinas e pessoas que não utilizaram essas drogas (grupo controle) demonstrou aumento no tempo de vida do grupo que recebia estatinas, bem como a redução das reincidências das patologias anteriores<sup>32</sup>.

O *Scandinavian Simvastatin Survival Study* analisou 4.444 pacientes com doença coronariana e hipertensão e concluiu que ocorreu uma redução significativa, após 5 anos, no número de óbitos das pessoas que estavam recebendo sinvastatina quando comparado ao grupo que estava recebendo placebo<sup>33</sup>. Outros estudos, tais como *The Cholesterol and Recurrent Events*<sup>34</sup> e *Long Term Interventions With Pravastatin in Ischemic Disease*<sup>35</sup>, obtiveram resultados similares utilizando a pravastatina na incidência de AVCs em pessoas com doença coronariana e níveis elevados de colesterol<sup>16</sup>. Esses estudos confirmam os efeitos benéficos das estatinas na prevenção do AVC, bem como no aumento da expectativa de vida de pacientes afetadas, conjuntamente, por hipercolesterolemia e doença coronariana (Tabela 1).

Como efeito colateral provocado pelo uso de estatinas, foi descrita pelo estudo SPARCL (*The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) a ocorrência de micro-hemorragias cerebrais, provavelmente devido ao efeito antitrombótico desses medicamentos<sup>36</sup>.

Relatou-se também, em pacientes que receberam estatinas, elevação das transaminases hepáticas, em torno de 1%, sendo mais frequente cerca de três meses após o início da terapia. O estudo *Adverse Event Reporting System* (AERS-FDA), registrou casos de miopatias que evoluíram rapidamente para rabdomiólise, levando à mioglobulinúria, com a taxa de mortalidade de

1/1 milhão. Interações de alguns medicamentos, tais como os bloqueadores dos canais de cálcio (Anafranil, Diltiazem), antifúngicos (Itraconazol, Cetoconazol), digoxina, ciclosporina e warfarin, podem elevar a incidência de miopatias<sup>37</sup>. Esse estudo descreveu também um aumento dos quadros de infecções<sup>38,39</sup>.

## DISCUSSÃO

Por meio dos artigos avaliados foi possível observar que as estatinas se mostram eficientes na prevenção e na redução dos efeitos provocados pelo AVC. Pode-se afirmar a partir dos estudos<sup>27,28,40,41</sup> que todas as estatinas se mostram eficientes na redução do colesterol, dentre eles o LDL, bem como na redução dos triglicerídeos. Eles também confirmaram a eficácia das estatinas na prevenção primária dos distúrbios cerebrovasculares.

Tais resultados foram confirmados recentemente por uma pesquisa<sup>42</sup> que avaliou os níveis de colesterol de 3.516 pacientes, divididos em grupos, que receberam diferentes estatinas, tais como sinvastatina, pravastatina, fluvastatina e atorvastatina, e observou-se uma redução significativa do colesterol em todos os grupos. A partir dos estudos utilizados nesta revisão, é possível afirmar que a redução no colesterol é de aproximadamente 30% do valor que o indivíduo apresentava antes de se iniciar a terapia com as estatinas.

Dentre os estudos avaliados, somente um não encontrou alterações significativas na redução do colesterol e nos níveis de triglicerídeos<sup>29</sup>. Nesse mesmo estudo, o autor admite não ter sido possível obter grupos homogêneos quanto ao uso de uma estatina, por se tratar da soma dos atendimentos de vários pacientes de diferentes centros de emergência. Outro fator que pode ter contribuído para que os níveis de colesterol e triglicerídeos não se alterassem nesses pacientes medicados com estatinas, conforme sugerido pelo próprio autor, é o fato de esses parâmetros serem obtidos no momento ou logo após a ocorrência do AVC, o que pode elevar o nível daquelas substâncias no sangue. Esse mesmo estudo confirmou não existirem diferenças entre o sexo e a idade quanto à atuação das estatinas em relação aos

Tabela 1

Resultados dos estudos que avaliaram o uso de estatinas em pacientes que sofreram Acidente Vascular Cerebral (AVC)

Estudo	Ano	n	Amostra	Estatina (droga)	Incidência de AVC	Mortalidade	Comentários
Blanco et al. <sup>27</sup>	2007	89	Pacientes que sofreram AVC isquêmico.	Atorvastatina e placebo	26% inferior**	21% inferior**	Não se observou redução significativa nas concentrações sanguíneas de LDL (p=0,706) e do colesterol total (p=0,604). Observou-se redução significativa (p<0,001) na deterioração neurológica do paciente sem estatinas.
Stead et al. <sup>29</sup>	2009	508	Levantamento de casos de AVC de departamentos de emergência, durante 22 meses, comparando pacientes que eram ou não medicados com estatinas.	Várias	NI	NI	Foi observada melhora na recuperação de pacientes que receberam estatinas pós-AVC, não sendo observada diferença entre sexo e idade quanto aos níveis de triglicérides, colesterol total e LDL.
Martinez-Sanchez et al. <sup>28</sup>	2009	2.742	Pacientes registrados no Stroke Unit Data Bank, de 1998 a 2006. Destes 281 recebiam estatinas.	Várias	5% inferior	2,6% inferior*	Observaram-se reduções significativas (p<0,0001) nas manifestações de hipertensão, hiperlipidemia e no AVC isquêmico nos pacientes que receberam estatinas.
Aslanyan et al. <sup>32</sup>	2005	615	Avaliou-se o tempo de sobrevivência de pacientes atendidos no Acute Stroke Unit em Glasgow (UK), com idade superior a 18 anos, que sofreram AVC e que passaram a receber estatinas.	Várias	NI	7% inferior*	Encontrou-se redução na mortalidade do grupo estatina apesar dessa diferença não se mostrar estatisticamente significante (p=0,06).
CARE <sup>34</sup>	1999	4.159	Pacientes de 21-75 anos que tiveram um quadro de infarto do miocárdio de 3 a 20 meses antes do início da terapia com estatinas.	Pravastatina e placebo	32% inferior**	NI	Este estudo relatou a redução significativa (p<0,05) na incidência de AVC em pacientes medicados com pravastatina, além de ser observada uma redução de 20% no colesterol, 32% LDL e 14% nos triglicérides.
LIPID <sup>35</sup>	2000	9.014	Pacientes de 31-75 anos da Austrália e Nova Zelândia, que tiveram infarto do miocárdio ou angina, de 3 a 36 meses antes.	Pravastatina e placebo	19% inferior**	NI	Este estudo descreveu o efeito não significativo da pravastatina sobre a incidência de AVC.
Marrí-Fabregas et al. <sup>40</sup>	2004	167	Pacientes admitidos no serviço de neurologia do hospital da Universidade de Barcelona (Espanha), durante três meses após um quadro de AVC.	Várias	NI	3% inferior*	Observou-se redução significativa na incidência de AVCs, hipercolesterolemia e hiperriglicidemia do grupo estatina.
SPARCL <sup>43</sup>	2006	4.731	Pacientes de 27 países, que receberam ou não estatinas, monitorados por 4,9 anos quanto aos níveis de LDL.	Atorvastatina e placebo	16% menor*	NI	Concluiu que o uso de atorvastatina reduz o risco de AVC e de doenças cardiovasculares.
GRACE <sup>44</sup>	2004	19.537	Pacientes com síndrome coronariana de 94 hospitais de 14 países diferentes, com idade superior a 18 anos.	Várias	0,3% inferior*	3,9% inferior**	Concluiu-se que os pacientes que receberam estatinas não obtiveram diferenças significativas, quanto à ocorrência de AVC, quando comparados com o grupo controle.
ASCOT-LLA <sup>45</sup>	2003	19.342	Pacientes hipertensivos, de 40-79 anos.	Atorvastatina e placebo	27% inferior**	13% inferior*	Concluiu-se que a atorvastatina reduz significativamente os casos de AVC, mas não influencia na mortalidade.
HPS <sup>46</sup>	2002	20.536	Pacientes entre 40-80 anos, do Reino Unido medicados com estatinas ou placebo, com doenças coronarianas e diabetes.	Sinvastatina e placebo	3% inferior**	1% inferior*	Confirmaram-se os efeitos benéficos do uso de Sinvastatina sobre a redução do colesterol e na incidência de AVC.
PROSPER <sup>47</sup>	2002	5.804	Pacientes entre 70-82 anos que receberam ou não estatina e foram monitorados quanto à manifestação de AVC.	Pravastatina e placebo	NI	0,3% inferior*	Não se observou redução dos casos de AVC e de mortalidade com o uso da pravastatina. Não foram detectadas alterações cognitivas nos pacientes do grupo estatina e controle.
Jonsson e Asplund <sup>48</sup>	2001	325	Pacientes de 25-74 anos, da Suíça, tratados (n=125) ou não (n=200) com estatinas pós-AVC.	Várias	20% inferior**	NI	Encontraram-se efeitos benéficos no uso de estatinas sobre a manifestação de AVCs.

\*Não significante. \*\* Estatisticamente significante (P<0,05 ou 0,0001). NI – Não informado. Várias – Autores utilizaram várias estatinas no estudo. LDL – *Low Density Lipoprotein*. SPARCL – *The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*. GRACE – *Global Registry of Acute Coronary Events*. ASCOT – *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm*. PROSPER – *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*. HPS – *Heart Protection Study*. LIPID – *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease*. CARE – *The Cholesterol and Recurrent Events Study*.

níveis de colesterol e triglicerídeos na fase pós-AVC. Com base nesse estudo, é possível inferir que as estatinas não possuem diferenças individuais de atuação.

Foi observado também que a lipossolubilidade das estatinas influencia na prevenção e na recuperação de pacientes que sofreram AVC. Na recuperação, as estatinas possuem ação neuroprotetora graças à inibição dos isoprenoides (derivados do colesterol) que atuam estimulando a adesão de moléculas e a proliferação de células<sup>4,27</sup>, reduzindo, assim, a inflamação no local onde ocorreu o AVC (Figura 1). Dentre as estatinas utilizadas, as lipossolúveis, tais como a lovastatina e sinvastatina, mostraram-se significativamente mais eficazes que as estatinas hidrossolúveis, como a pravastatina, sendo que esta última não se mostrou eficiente na prevenção e na recuperação de pacientes com AVC nos estudos analisados. Provavelmente, as estatinas que possuem a capacidade de atravessar a membrana celular devem atuar de forma mais objetiva que as estatinas que não possuem tal característica, o que facilita e potencializa sua ação.

Outro fator interessante do uso das estatinas é a redução na taxa de mortalidade encontrada em vários estudos. Esses resultados demonstram o aumento na expectativa de vida das pessoas medicadas com tais fármacos. Um dos fatores que ainda carece de estudos é a qualidade de vida dessas pessoas, no sentido de avaliar se as pessoas do grupo estatina, além de apresentarem um aumento em sua expectativa de vida, também demonstram melhora em sua qualidade de vida.

Alguns dos trabalhos avaliados registram alguns dos efeitos pleiotrópicos das estatinas, tais como a prevenção da deterioração cerebral dos pacientes medicados com estatinas<sup>27,49</sup>. Neste último estudo, foi descrito que os pacientes medicados com estatinas (atorvastatina) apresentavam menos sinais macroscópicos de degeneração cerebral quando comparados com pacientes que não eram medicados esses fármacos, sendo sugerido o uso de estatinas como um possível adjuvante para o retardo das alterações cerebrais.

Alguns autores mostram-se a favor do uso de estatinas em pessoas com Alzheimer devido à correlação

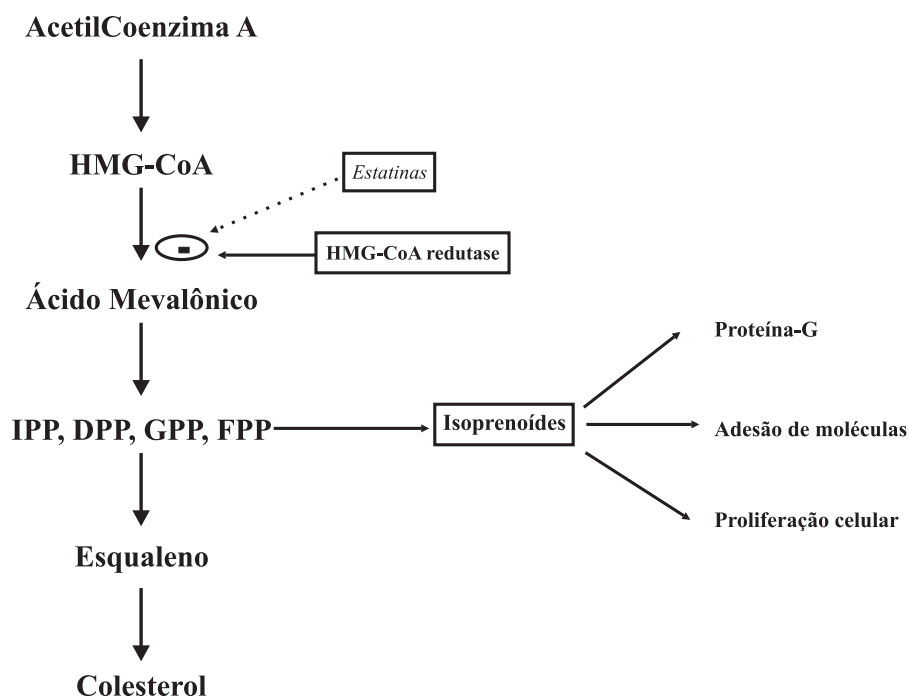


Figura 1. Ação das estatinas sobre a inibição da enzima HMG-CoA redutase (adaptado de Vaughan e Delanty<sup>4</sup>). Essa inibição culmina com a redução na síntese de ácido mevalônico. O ácido mevalônico é importante para liberação dos isoprenoides que estimulam a ativação de proteína-G, a proliferação celular e a adesão de moléculas no foco inflamatório. IPP – isopentil pirofosfato; DPP – 3,3 dimetilalil pirofosfato; GPP – geranyl pirofosfato; FPP – farnesil pirofosfato.

entre o colesterol e a deposição de complexos amiloides, principal fator relacionado com essa patologia. Sugerem-se, desta forma, novos estudos que avaliem o uso das estatinas em outras patologias cerebrais, para que possa ser confirmado o efeito real das estatinas sobre tais patologias<sup>50-52</sup>.

Após um quadro de AVC isquêmico, as células possuem três mecanismos fundamentais que podem levá-las à morte: a toxicidade extracelular, as alterações no balanço iônico e o estresse oxidativo<sup>53</sup>. Graças à capacidade neuroprotetora das estatinas, principalmente da atorvastatina, seu uso tem sido indicado para reduzir os efeitos causados pelo quadro isquêmico sobre as células nervosas no período pós-AVC.

Foram relatados também os efeitos colaterais causados pelo uso das estatinas, dentre os quais se destacaram as miopatias. Um estudo recente<sup>54</sup> confirmou que essas lesões foram provocadas pelo uso desses fármacos, tendo ocorrido em uma pequena parcela dos pacientes medicados e sendo mais frequente quando o paciente fazia uso da estatina em conjunto com outras drogas, tais como corticosteroides ou outros imunossupressores. De acordo com o estudo, as estatinas que mais apresentaram estas lesões foram a sinvastatina e a pravastatina. Outro efeito colateral são as micro-hemorragias cerebrais provocadas pelo uso de estatinas, conforme um estudo<sup>55</sup> que avaliou os efeitos das estatinas nessas hemorragias por meio de tomografia computadorizada. Foi detectado que o grupo de pacientes que era medicado com estatinas apresentava um risco maior ( $p=0,04$ ) de alterações vasculares, principalmente de pequenos hematomas, porém, com a taxa de mortalidade menor entre os pacientes do grupo estatina quando comparado com o grupo controle. Mostrando, portanto, que, apesar das pequenas alterações vasculares, os pacientes medicados com estatinas não apresentam um aumento da mortalidade. Nesse mesmo estudo, os autores observaram que a atorvastatina, na dose de 80 mg, mostrou-se a estatina mais frequentemente associada às micro-hemorragias.

## CONCLUSÕES

Após esta revisão foi possível concluir que o uso de estatinas reduz as concentrações sanguíneas do colesterol LDL, substância que está associada à aterosclerose, à doença coronariana e ao AVC. Além do efeito sobre o colesterol, foi possível descrever a partir de alguns estudos os efeitos antioxidantes, anti-inflamatório e vasodilatador das estatinas. Confirmou-se, também, que as estatinas reduzem a ocorrência de AVC, principalmente do isquêmico, tendo vários estudos encontrado valores similares, em torno de 30%, para tal redução.

## REFERÊNCIAS

1. Riveira OCE, Pérez RGE. Statins in: primary and secondary prevention. *Rev Med Univ Nac Colomb* 2006;54:301-2.
2. Sanossian N, Ovbiagele B. Drug insight: translating evidence on statin therapy into clinical benefits. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;1:43-9.
3. Linarelli MCB, Pott jr. H. Estatinas: uma revisão sobre os aspectos vasculares. *Rev Ciên Med.* 2008;17:43-52.
4. Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1999;30:1969-73.
5. Endres M, Laufs U. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke* 2004;35:2708-11.
6. Montaner J, Chacón P, Krupinski J, Rubio F, Millán M, Molina CA, et al. Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial. *Eur J Neurol* 2008;15:82-90.
7. Oxman AD, Guyatt GH. Guidelines for reading literature reviews. *CMAJ* 1988; 135: 697-703.
8. Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P. Users' guides to the medical literature. *JAMA* 1999;19:1843-1863.
9. Furlan AD. Em busca de evidência para a prática médica diária. *Ac Fisi* 2000;7:20-8.
10. Girardi JM, Girardi FA, Peters VM. Endotélio vascular e efeitos das estatinas. *HU Rev* 2006;1:21-5.
11. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statins in stroke. *Stroke* 1997;28:2315-20.
12. Veillard NR, Mach F. Statins: the new aspirin? *Cell Mol Life Sc* 2002;59:1771-86.
13. Politei JM. Can we use statins to prevent stroke in Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2009;32: 481-487.
14. Elkind MSV. Statins as acute-stroke treatment. *Int J Stroke* 2006;1:224-5.
15. Dickinson CJ. Strokes and their relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:91-6.
16. Guerra LC, Moreno MCF, Chozas JML, Hernández MDJ. Statins and stroke prevention: what an internist should know. *Eur J Int Med* 2008;19:8-14.

17. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, Westendorp RG. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997;28:946-50.
18. Crouse 3rd JR, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997;157:1305-10.
19. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278:313-21.
20. Giroto M, Cordoliani MAM, Deplanque D, Hénon H, Lucas C, Leys D. Secondary prevention after ischemic stroke. *J Neurol* 2005;252:14-20.
21. Hankey GJ. Statins after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2006;5:810-2.
22. White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JDG, Hunt D, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000;343:317-26.
23. Spencer DC, Karczeski S. About stroke. *Neurology* 2009;72:112-3.
24. Bautista LE. Blood-pressure lowering effects of statins: who benefits. *J Hypertens* 2009;27:478-1484.
25. Varona JF, Bermejo F, Guerra JM, Molina JA. Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults. *J Neurol* 2004;251:1507-14.
26. Ovbiagele B, Kidwell CS, Saver JL. Expanding indications for statins in cerebral ischemia. *Arch Neurol* 2005;62:67-72.
27. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodríguez-Yánes M, García-Gil M, Leira R, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke. *Neurology* 2007;69:904-10.
28. Martínez-Sánchez P, Riveira-Ordóñez C, Fuentes B, Ortega-Casarrubios MA, Idrovo L, Díez-Tejedor E. The beneficial effect of statins treatment by stroke subtype. *Eur J Neurol* 2009;16:127-33.
29. Stead LG, Vaidyanathan L, Kumar G, Bellolio MF, Brown RD, Suravaram S, et al. Statins in ischemic stroke: just low-density lipoprotein lowering or more? *J Stroke Cerebrovasc Diseases* 2009;2:124-7.
30. Mok VCT, Lam WWM, Fan YH, Wong A, Wing Ng P, Tsoi TH, et al. Effects of statins on the progression of the cerebral white matter lesion. *J Neurol* 2009;256:750-7.
31. Markus HS. Current treatments in neurology: stroke. *J Neurol* 2005;252:260-7.
32. Aslanyan S, Weir CJ, McInnes GT, Reid JL, Walters MR, Lees KR. Statin administration prior to ischaemic stroke onset and survival: exploratory evidence from matched treatment-control study. *Euro J Neurol* 2005;12:493-8.
33. Pyörälä K, Ballantyne CM, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ, et al. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome. *Diab Care* 2004;7:1735-40.
34. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the cholesterol and recurrent events (CARE) study. *Circulation* 1999;99:216-23.
35. White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JDG, Hunt D, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke (LIPID STUDY). *N Engl J Med* 2000;343:317-26.
36. Guerra LC, Alvarez-Suero J. Statins in the secondary prevention of stroke: risks or benefits? *Euro J Int Med.* 2009;20:22.
37. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: Focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004;109:50-7.
38. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178:576-84.
39. Kruger PS. Statins and sepsis. *Br J Anaesth* 2008;100:862.
40. Martí-Fàbregas J, Gomis M, Arboix A, Aleu A, Pagobarraga J, Belvis R, et al. Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins. *Stroke* 2004;35:1117-21.
41. Perreault S, Ellia L, Dragomir A, Côté R, Blais L, Bérard A, et al. Effect of statin adherence on cerebrovascular disease in primary prevention. *Am J Med* 2009;122:647-55.
42. Deambrosio P, Terrazzani G, Walley T, Bader G, Giusti P, Debetto P, et al. Benefits of statins in daily practice? A six-year retrospective observational study. *Pharmacol Res* 2009;60:597-401.
43. Amarenco P, Bogouslavsky J, Callahan A. Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack (SPARCL). *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
44. Spencer FA, Allegrone J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KAA, Granger CB, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: The GRACE study. *Ann Intern Med* 2004;140:857-66.
45. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
46. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial (HPS STUDY). *Lancet* 2002;360:7-22.
47. Sheperd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELE, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
48. Jonsson N, Asplund K. Does pretreatment with statins improve clinical outcome after stroke? A pilot case-referent study. *Stroke* 2001;32:1112-5.
49. Li G, Larson EB, Sonnem JA, Shofer JB, Petrie EC, Schantz A, et al. TJ. Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. *Neurology* 2008;69:878-85.
50. Stepién K, Tomaszewski M, Czuczwar SJ. Neuroprotective properties of statins. *Pharmacol Rep* 2005;57:561-9.
51. Orr JD. Statins in the spectrum of neurologic disease. *Curr Atherosclerosis Rep* 2006;10:11-8.
52. Green RC, McNagny SE, Jayakumar P, Cupples LA, Benke K, Farrer LA. The MIRAGE Study Group. Statins use and risk of Alzheimer's disease: the MIRAGE study. *Alzheimer Dement* 2006;2:96-103.
53. Lo EG, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:399-415.
54. Mouhapt MG, Karas RH, Babiychuk EB, Sanchez-Freire V, Monastyrskaya K, Iyer L, et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ* 2009;181:E11-8.
55. Eichel R, Khoury ST, Ben-Hur T, Paniri R, Leker RR. Prior use of statins and outcome in patients with intracerebral haemorrhage. *Euro J Neurol* 2010;17:78-83.