



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Maria Cláudia Cândida Rodrigues

EFEITOS DE ESTATINAS SOBRE A CETONEMIA, GLICEMIA E LIPIDEMIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Uberlândia, 2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Maria Cláudia Cândida Rodrigues

EFEITOS DE ESTATINAS SOBRE A CETONEMIA, GLICEMIA E LIPIDEMIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Professor Dr. Elmiro Santos Resende

Co-orientador: Professor Dr. Nilson Penha-Silva

Uberlândia, 2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

R696e Rodrigues, Maria Cláudia Cândida, 1974-
Efeitos de estatinas sobre a cetonemia, glicemia e lipidemia / Maria
Cláudia Cândida Rodrigues. - 2008.
47 f. : il.

Orientador: Elmiro Santos Resende.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Uberlândia, Pro-
grama de Pós-Graduação em Ciência da Saúde.

Inclui bibliografia.

1. Medicamentos - Teses. 2. Estatinas - Teses. I. Resende, Elmiro
Santos. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 615.2

Maria Cláudia Cândida Rodrigues

EFEITOS DE ESTATINAS SOBRE A CETONEMIA, GLICEMIA E LIPIDEMIA

Orientador

Prof. Dr. Elmiro Santos Resende

Co-orientador

Prof. Dr. Nilson Penha-Silva

Coordenador do Programa de Pós-Graduação

Prof. Dr. Carlos Henrique Martins

Uberlândia, 2008

À Deus,
por iluminar e abençoar sempre os meus caminhos;

À querida mamãe,
pelo amor e luta incansável para que eu conseguisse atingir meus objetivos;

Ao meu pai (*in memoriam*),
pelo seu amor;

Às minhas irmãs – Badia, Bel, Mara e Marília –
pelo amor, compreensão e incentivo;

Ao meu namorado, Luís Fernando,
pelo amor, carinho e grande apoio.

AGRADECIMENTOS

A DEUS, pela minha existência, porque nada nos é possível se não for da Sua vontade;

Ao prof. Dr. Elmiro Santos Resende, por acreditar na minha capacidade, ao aceitar a orientação deste trabalho, pela oportunidade de aprendizado e pelas palavras de incentivo sempre;

Ao prof. Dr. Nilson Penha-Silva, pela solicitude e boa vontade em compartilhar o saber, pelo exemplo de dedicação à vida universitária e pelos ensinamentos científicos e pessoais recebidos, que tentarei com certeza multiplicar aos que solicitarem minha ajuda;

Aos pacientes que aceitaram participar deste estudo, por sua valiosa contribuição e pela confiança que depositaram em mim, pois sem eles seria impossível a realização deste estudo;

Ao coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, prof. Dr. Carlos Henrique Martins, pelo empenho e dedicação ao programa;

A secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Elaine, pelas informações e atenção;

Aos funcionários da Gerência Regional de Saúde de Uberlândia, pela solicitude e ajuda na captação dos pacientes, em especial a Marli, que dedicou parte de seu tempo em me auxiliar, e a Andréia, amiga de longa data;

Aos amigos de trabalho da UNIPAC, campus de Araguari, pela “força” sempre;

A todos os professores do curso de Mestrado em Ciências da Saúde, dedicados à arte de ensinar, pela contribuição para o meu progresso acadêmico;

Aos colegas de turma do mestrado, pelas experiências e momentos compartilhados;

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho.

“Tudo posso em Jesus Cristo que me fortalece”
(Filipenses 4:13)

RESUMO

As estatinas deprimem a colesterologênese elevando os níveis de acetil-CoA, o que, segundo a lei de ação das massas, poderia exacerbar a cetogênese e inibir a piruvato desidrogenase, com diminuição da glicólise. O objetivo desse trabalho foi investigar os efeitos do uso de estatinas sobre a cetonemia e a glicemia em pacientes normoglicêmicos. A população estudada foi constituída de 9 pacientes que receberam prescrição para utilização de estatina (40 mg/dia de sinvastatina ou 10 mg/dia de atorvastatina). Os níveis sanguíneos de corpos cetônicos, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, VLDL-colesterol, triglicérides e glicose foram determinados no dia anterior ao início e no 15º, 30º, 45º e 60º dia de tratamento. Não houve aumento da cetonemia durante o tratamento. Os níveis de colesterol total e LDL-colesterol caíram no 15º dia, mas mantiveram-se subsequente inalterados. Os níveis de HDL-colesterol sofreram um aumento significativo no 60º dia de tratamento. Os níveis de VLDL-colesterol e triglicérides declinaram significativamente a partir do 30º dia, mas também se mantiveram subsequente inalterados. A glicemia elevou-se no 15º dia, mas voltou a declinar no 60º dia de tratamento. O uso de estatinas por um período de 60 dias não alterou a cetonemia, mas causou elevação transiente na glicemia.

Palavras-chave: corpos cetônicos, colesterol, estatinas, glicose.

ABSTRACT

Statins depress cholesterologenesis, enhancing the levels of acetyl-CoA, which according the mass action law could exacerbate ketogenesis and inhibit pyruvate dehydrogenase, with a decrease of glucolysis. The aim of this work was to investigate the effects of the statins use on the blood levels of glucose and ketone bodies in normoglycemic patients. The study population consisted of 9 patients who received prescription for statin use (40 mg/day of simvastatin or 10 mg/day of atorvastatin). The blood levels of β -hydroxy-butyrate, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, triglycerides and glucose were determined on the day preceding the beginning and at the 15, 30, 45 and 60 days of treatment. There was no disturbance of ketonemia during treatment. The levels of total cholesterol and LDL-cholesterol dropped at the 15th day, but subsequently have remained unchanged. The levels of HDL-cholesterol were increased modestly but significantly at the 60th day of treatment. The levels of VLDL-cholesterol and triglycerides declined significantly at the 30th day, but subsequently remained unchanged. The blood glucose increased at the 15th day, but declined again at the 60th day of treatment. The use of statins for a period of 60 days not upset the ketonemia but caused transient elevation in the blood glucose levels.

Key words: ketone bodies, cholesterol statins, glucose.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	01
1.1 Estatinas.....	01
1.1.1 Considerações Gerais.....	01
1.1.2 Efeitos pleiotrópicos das estatinas.....	03
1.1.3 Estatinas e doenças cardiovasculares.....	04
1.1.4 Estatinas e alterações hepáticas.....	08
1.1.5 Estatinas e glicemia.....	11
1.2 Corpos Cetônicos.....	13
2 OBJETIVO	16
3 MATERIAL E MÉTODOS	17
3.1 Delineamento do estudo.....	17
3.2 Grupo experimental.....	17
3.3 Coleta de amostras de sangue e urina.....	17
3.4 Determinação de glicose, triglicérides, colesterol total e frações.....	17
3.5 Determinação sanguínea de β -hidroxibutirato.....	18
3.6 Pesquisa de glicosúria e cetonúria.....	18
3.7 Análises estatísticas.....	18
4 RESULTADOS	19
5 DISCUSSÃO	30
6 CONCLUSÃO	34
7 REFERÊNCIAS	35
ANEXOS	42
Anexo 1 - Cascata da Proteína Rho.....	43
Anexo 2 - Ativação da proteína ROCK.....	44
Anexo 3 - Ativação da proteína ROCK.....	45
Anexo 4 - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFU.....	46
Anexo 5 - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina Amino Transferase
AST	Aspartato AminoTransferase
CT	Colesterol Total
HbA1c	Hemoglobina glicada A1c
HDL-C	Colesterol da lipoproteína de alta densidade (High Density Lipoprotein Cholesterol)
HMG-CoA	3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A
LDL-C	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade (Low Density Lipoprotein Cholesterol)
TG	Triglicérides
VLDL-C	Colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa (Very Low Density Lipoprotein Cholesterol)

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

		Página
Tabela 1	Descrição dos pacientes quanto ao gênero, idade e estatina utilizada	20
Tabela 2	Variáveis bioquímicas com o tempo de tratamento com estatinas (n = 9 pacientes), apresentadas em valores absolutos (média ± sd) e em percentagens (entre parênteses) em relação ao início do tratamento.....	22
Figura 1	Análise de correlação e regressão linear entre os níveis de colesterol total e o tempo de uso de estatina.....	24
Figura 2	Análise de correlação e regressão linear entre os níveis de LDL-colesterol e o tempo de uso de estatina.....	25
Figura 3	Análise de correlação e regressão linear entre os níveis de VLDL-colesterol e o tempo de uso de estatina.....	26
Figura 4	Análise de correlação e regressão linear entre os níveis de triglicérides e o tempo de uso de estatina.....	27
Figura 5	Curva de regressão gaussiana para a evolução da glicemia com o tempo de uso de estatina.....	29

1. INTRODUÇÃO

1.1 ESTATINAS

1.1.1 Considerações gerais

Segundo Mozaffarian, Nye e Levy (2004), as estatinas tornaram-se a melhor escolha no tratamento da hipercolesterolemia. Atualmente, são as drogas mais amplamente prescritas para redução dos níveis de colesterol (CALABRO; YEH, 2005). A utilização das estatinas na prevenção primária ou secundária da doença coronariana tem proporcionado uma expressiva redução da morbidade e mortalidade cardiovascular (BALLANTYNE, 1998).

A descoberta da primeira estatina, mevastatina, ocorreu em 1976. Foi originalmente isolada como produto metabólico de culturas de *Penicillium citrinium* (LIAO; LAUFS, 2005). Estes fármacos podem ser divididos em naturais e sintéticos. Existem no mercado farmacêutico estatinas semi-sintéticas (como a sinvastatina e a pravastatina) e totalmente sintéticas (como a atorvastatina e fluvastatina).

As estatinas atuam como inibidores específicos, reversíveis e competitivos da HMG-CoA redutase, que catalisa a conversão da HMG-CoA, originada do acetato, em ácido mevalônico. Isso provoca uma diminuição na síntese hepática do colesterol, o que leva a um aumento da síntese de receptores de LDL na superfície dos hepatócitos e, conseqüentemente, a um aumento do *clearance* de LDL. Além disso, os níveis plasmáticos de triacilgliceróis sofrem uma moderada redução durante o tratamento, bem como ocorrem pequenos aumentos nos níveis de HDL (MAGALHÃES, 2002; WIERZBICKI et al., 2000; WIERZBICKI; POSTON; FERRO, 2003).

As estatinas não apresentam efeitos adversos graves. Os efeitos adversos são tempo e dose-dependente. Alterações gastrintestinais como dispepsia, diarreia, constipação e dor abdominal são leves e transitórias e, provavelmente, ocorrem devido à redução da disponibilidade dos sais biliares (ANDRADE et al., 2003). Alterações musculares esqueléticas podem ocorrer, sendo que as mialgias respondem por 6 a 14% destas alterações (UCAR; MJORNDAL; DAHLQVIST, 2000).

Alguns relatos de casos haviam sugerido que as estatinas poderiam acelerar o declínio da função cognitiva. No entanto, o estudo randomizado PROSPECTIVE STUDY OF PRAVASTATIN IN THE ELDERLY AT RISK (PROSPER) STUDY GROUP (2002), envolvendo pacientes idosos (70-82 anos) que foram divididos em grupo tratado (com 40 mg de pravastatina/dia) e controle (placebo) e acompanhados por um período de 3,2 anos não constatou diferença significativa no declínio da função cognitiva entre os dois grupos. A função cognitiva foi medida pelo *Mini-Mental Assessment Questionnaire* (mini questionário de avaliação mental) e outros testes psicométricos de avaliação da capacidade mental e racional. Além disso, um questionário para avaliar a independência do paciente nas atividades da vida diária (Índice de Barthel) também foi aplicado. Não houve diferença significativa entre os resultados encontrados nos dois grupos.

De acordo com as características farmacocinéticas, todas as estatinas, com exceção da pravastatina, apresentam um extensivo efeito de primeira passagem no fígado. Tal característica se mostra vantajosa, já que o fígado é o órgão alvo das estatinas. As estatinas apresentam baixa biodisponibilidade absoluta (menor que 20%), o que deixa apenas uma pequena quantidade da droga ativa na corrente sanguínea para exercer possíveis efeitos tóxicos (ANFOSSI et al., 2004). Ao contrário da maior parte das estatinas, a sinvastatina e a lovastatina são administradas como pró-drogas lactônicas inativas. A maior parte da dose da estatina absorvida é excretada na bile e entre 5 a 20% pela urina. A meia-vida plasmática destas drogas varia de 1 a 3 horas, com exceção da atorvastatina, cuja meia-vida plasmática é de 14 horas (CORSINI et al., 1999).

As estatinas são metabolizadas no fígado, sendo a sinvastatina, lovastatina e atorvastatina, metabolizadas pelo sistema enzimático citocromo P450 3A4 através de reação de oxidação. Já a fluvastatina é oxidada pelo citocromo P450 2A9 e a pravastatina, por ser hidrossolúvel, não é oxidada por este sistema. Assim, como muitos fármacos comumente utilizados na terapêutica também são metabolizados pelo citocromo P450 3A4, pode ocorrer indução ou inibição enzimática, alterando as concentrações plasmáticas das estatinas (ZHOU et al., 2005).

Law e Rudnicka (2006), em sua revisão sistemática sobre a segurança das estatinas, constataram a partir de notificações da FDA (*Food and Drug Administration*), nos Estados Unidos, e da MCA (*Medicines Control Agency*), no Reino Unido, que a rabdomiólise ocorre mais comumente em pacientes em uso de sinvastatina, lovastatina e atorvastatina (taxa média, 0,73; 95% CI, 0,64-0,82 em um milhão de prescrições) do

que em uso de pravastatina e fluvastatina (taxa média, 0,15; 95% CI, 0,09-0,24 em um milhão de prescrições). Esta diferença parece ser devida às diversas vias de metabolização destas estatinas.

Como as estatinas sofrem metabolização e excreção hepática, pacientes que apresentam redução no número de hepatócitos funcionalmente ativos, como na cirrose hepática avançada, apresentarão prejuízo dos parâmetros farmacocinéticos, o que aumenta a concentração das estatinas no plasma, com elevação de sua disponibilidade para manifestação de seus possíveis efeitos tóxicos (MCTAGGART, 2003).

A interação medicamentosa pode ocorrer quando há utilização concomitante de fibratos, utilizados no tratamento de dislipidemias, e estatinas. O genfibrozil é o fibrato que apresenta maior interação com as estatinas, aumentando suas concentrações plasmáticas, provavelmente por inibição da glicuronidação, reação envolvida no metabolismo hepático destas drogas; isso aumenta em até 15 vezes ($p < 0,001$) a incidência de rabdomiólise (JONES; DAVDSON, 2005).

1.1.2 Efeitos pleiotrópicos das estatinas

Como dito anteriormente, as estatinas são fármacos amplamente utilizados no tratamento da hipercolesterolemia de pacientes com doença cardiovascular estabelecida, assim como daqueles com elevado risco de desenvolver aterosclerose. Além de melhorar o perfil lipídico, as estatinas apresentam efeitos benéficos independentes da diminuição do colesterol sérico, chamados efeitos pleiotrópicos. Tais efeitos incluem melhora da função endotelial, benefícios na hemostasia, estabilização de placas ateroscleróticas, diminuição do estresse oxidativo e da inflamação, e modulação da função plaquetária (CAMPO; CARVALHO, 2007; PAOLETTI; BOLEGO; CIGNARELLA, 2005; FONSECA, 2005).

Os efeitos pleiotrópicos das estatinas independentes de redução dos níveis de colesterol são difíceis de serem demonstrados, uma vez que tratamentos prolongados com estas drogas resultam sempre em redução do colesterol. Assim, Landmesser e seus colaboradores (2005) realizaram um estudo comparativo entre a sinvastatina e a ezetimiba (inibidor da absorção de colesterol) com o intuito de demonstrar que redução similar dos níveis de colesterol pelos dois medicamentos resulta em diferentes efeitos sobre a função endotelial. Os pacientes ($n=20$) que participaram do estudo

apresentavam insuficiência cardíaca crônica. Após randomização, um grupo recebeu sinvastatina (10mg/dia) e outro ezetimiba (10 mg/dia) durante um período de 4 semanas. A redução dos níveis de LDL-colesterol foi similar nos dois grupos. No entanto, o grupo tratado com sinvastatina apresentou melhora na dilatação da artéria radial dependente de fluxo, aumento significativo da atividade enzimática da superóxido dismutase e do número de células endoteliais progenitoras funcionalmente ativas, demonstrando assim que a sinvastatina exerce importantes efeitos pleiotrópicos independentes da redução do LDL colesterol.

O benefício da utilização das estatinas no tratamento da aterosclerose compreende não somente a redução da lipidemia, mas também o controle de mecanismos sinalizatórios associados à aterogênese e intermediados pela proteína Rho, pertencente à superfamília das proteínas G monoméricas (COHEN et al., 1999; NÈGRE-AMINOU et al., 2001; NÈGRE-AMINOU et al., 2002; KAMIYAMA et al., 2003; BURRIDGE; WENNERBERG, 2004). A proteína Rho atua como um interruptor molecular, transitando entre o estado ativo e inativo, controlando um grande número de vias bioquímicas em células eucariotas. O geranyl-pirofostato, derivado da síntese de colesterol, liga-se covalentemente à proteína Rho, formando uma âncora lipídica que permite sua ligação à membrana plasmática, com subsequente translocação e ativação (anexo 1).

Uma vez ativada por geranilação, a proteína Rho ativa diretamente a proteína ROCK, proteína quinase associada à Rho (NÈGRE-AMINOU et al., 2001; NÈGRE-AMINOU et al., 2002) e importante na progressão da aterosclerose (KAMIYAMA et al., 2003), por estimular a formação de fibras de estresse e complexos de adesão focal (BURRIDGE; WENNERBERG, 2004; XING et al., 2007) (anexo 2). A ROCK, ativada, também reduz a expressão e atividade da óxido nítrico sintase, diminuindo a síntese de óxido nítrico (RIKITAKE; LIAO, 2005), o que gera uma disfunção endotelial também associada à doença aterosclerótica (WOLFRUM; JENSEN; LIAO, 2003)(anexo 3). As estatinas, então, ao inibirem a síntese de mevalonato e, conseqüentemente, de seus derivados isoprenóides envolvidos na sinalização intracelular, promovem uma menor ativação das proteínas Ras e Rho, com subsequente promoção de efeitos anti-inflamatórios, melhora do balanço homeostático e recuperação da vasorreatividade dependente do endotélio (FONSECA, 2005).

1.1.3 Estatinas e doenças cardiovasculares

Em todo o mundo, as doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de mortalidade e invalidez. Dentre estas, a aterosclerose constitui a sua principal causa, incluindo doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral e síndrome coronariana aguda. Além dos prejuízos pessoais e familiares, ocorre uma grande sobrecarga econômica provocada pelos gastos diretos e indiretos decorrentes destas doenças (DAVIDSON, 2007).

A inflamação representa um evento chave no início e progressão da aterosclerose. (MUNIR; AFZAL, 2007). Injúria às células endoteliais provocada por diversos fatores de risco vascular para aterosclerose provocam interação de monócitos com as moléculas de adesão expressas pelas células endoteliais. Estes monócitos, agora transformados em macrófagos, migram para o espaço subluminal em resposta às citocinas quimioatraentes. Estes macrófagos podem oxidar partículas de LDL e internalizá-las, formando as células espumosas, que liberam fatores de crescimento, os quais estimulam a proliferação de células musculares lisas e da matriz extracelular. Estas células espumosas, quando acumuladas, deformam a superfície do endotélio, gerando espaços entre as células endoteliais, expondo a si e a matriz extracelular ao sangue e propiciando a adesão e agregação plaquetária (SMITH; MARKS; LIEBERMAN, 2007).

Na aterosclerose, ocorre o aporte de partículas de LDL, com seus epítomos, para a camada íntima do endotélio, com recrutamento de células inflamatórias, principalmente monócitos e linfócitos T, que irão restringir o núcleo lipídico por meio de uma reação predominantemente proliferativa e inflamatória. Assim, a redução do colesterol e das LDL plasmáticas, juntamente com outros efeitos pleiotrópicos, possuem ação benéfica na reversão da disfunção endotelial e mobilização do núcleo lipídico da placa de aterosclerose (MITANI; EGASHIRA; KIMURA, 2003).

O estudo 4S, duplo-cego e randomizado, representou um marco no tratamento das dislipidemias. Foi realizado para avaliar o efeito da utilização da sinvastatina na morbidade e mortalidade de pacientes com doença coronária. Este estudo foi composto por 4444 pacientes que apresentavam quadro anginoso ou que haviam apresentado infarto do miocárdio e que tinham níveis de colesterol entre 5,0 e 8,0 mmol.l⁻¹. Estes pacientes receberam sinvastatina ou placebo e foram acompanhados durante 4 a 5 anos. A sinvastatina reduziu em 25% os níveis de colesterol total, em 35% os níveis de LDL e

aumentou em 8% os níveis de HDL, com poucos efeitos colaterais. A probabilidade de sobrevivência no grupo sinvastatina, quando comparado com o grupo placebo, foi de 91,3% e 87,6%, respectivamente. O número de mortes de natureza cardiovascular foi de 111 no grupo sinvastatina e 189 no grupo placebo (risco relativo 0,58, 95% GL 0,46-0,73). Entre outros benefícios, a sinvastatina reduziu o número de eventos coronarianos graves bem como reduziu em 37% a necessidade de procedimentos de revascularização miocárdica (SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP, 1994).

Jorge e seus colaboradores (2005) realizaram um trabalho para verificar a ação da atorvastatina, fluvastatina, pravastatina e sinvastatina sobre a função endotelial, peroxidação lipídica e aterosclerose aórtica em coelhos hipercolesterolêmicos. Os resultados demonstraram que todas as estatinas, sem diferença significativa na intensidade, foram eficazes em reduzir a peroxidação lipídica das LDL nativas e oxidadas, bem como da parede arterial. Também foi demonstrado efeito significativo na regressão da aterosclerose aórtica e na reversão da disfunção endotelial.

Um estudo realizado com pacientes submetidos à cirurgia cardíaca constatou que, após administração de atorvastatina (20mg por dia, durante 45 dias), houve uma redução significativa de eventos cardiovasculares adversos (DURAZZO et al., 2004).

Segundo Wierzbicki, Poston e Ferro (2003), além da melhora no perfil lipídico, as estatinas apresentam uma variedade de outros efeitos cardiovasculares com benefícios clínicos. Elas apresentam propriedades antiinflamatórias, ao reduzirem o acúmulo de células inflamatórias nas placas ateroscleróticas; inibem a proliferação das células musculares lisas vasculares, evento chave na aterosclerose; e inibem a agregação plaquetária limitando, desta forma, a aterosclerose e a trombose subsequentes a ela.

A sinvastatina apresenta excelente tolerabilidade na população de dislipidêmicos. Estudos de seguimento com populações distintas de dislipidêmicos mostram, de forma consistente, redução de morbimortalidades por eventos ateroscleróticos com o uso de sinvastatina quer seja na prevenção primária ou secundária dos eventos isquêmicos da aterosclerose (MAGALHÃES, 2002).

A melhora da disfunção endotelial presente na aterosclerose promovida pelas estatinas está relacionada, em parte, com o aumento do óxido nítrico endotelial decorrente da estimulação da enzima óxido-nítrico sintase (WOLFRUM; JENSEN; LIAO, 2003). Um estudo realizado com pacientes que apresentavam doença arterial periférica oclusiva demonstrou que após utilização durante 3 meses de 40 mg/dia de sinvastatina,

houve um aumento da vasodilatação mediada pelo fluxo sanguíneo com melhora da doença arterial, sugerindo, desta forma, uma recuperação da função endotelial.

Segundo Campo e Carvalho (2007), as estatinas estão relacionadas à angiogênese por promoverem um aumento na proliferação e migração das células endoteliais progenitoras circulantes. Este efeito promoveu melhora circulatória de pacientes com doença arterial coronária estável que receberam estatinas por um período de quatro semanas.

Um estudo recente investigou o efeito da rosuvastatina sobre a remodelação vascular após dano arterial em ratos apo E-/-, ou seja ratos desprovidos de apo E. A intensidade da estenose luminal foi reduzida com o uso da rosuvastatina, sendo este efeito independente da redução nos níveis de colesterol (SCHAFER; KAISER; KONSTANTINIDES, 2005).

Foi realizado um estudo controlado, randomizado, para verificar a proteção cardíaca promovida pelo uso da sinvastatina em pacientes com elevado risco cardíaco. O estudo foi composto por 20.536 indivíduos que apresentavam doença coronária, diabetes e outras doenças arteriais oclusivas. Os indivíduos foram divididos em um grupo que recebeu sinvastatina (40 mg/dia), e em outro grupo que recebeu placebo; ambos os grupos foram acompanhados por um período de cinco anos. O uso da sinvastatina mostrou-se seguro e produziu benefícios significantes para os indivíduos com elevado risco cardíaco, sem considerar o nível inicial de colesterol dos mesmos. Foi verificada uma redução de aproximadamente 25% nas taxas de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização nos indivíduos em tratamento com a sinvastatina (HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP, 2002).

A proteína C-reativa ultra-sensível é um importante marcador de risco cardíaco. Pela sua dosagem mede-se o índice de inflamação que está relacionado com a presença de placas moles de gorduras nos vasos sanguíneos. A presença de inflamação tem sido considerada um fator contribuinte para o surgimento de ré-estenose após angioplastia. Um estudo realizado com um grupo de pacientes que apresentavam angina estável e que foram submetidos a uma intervenção coronariana percutânea seguida de angiografia demonstrou que os pacientes que apresentavam elevados índices de proteína C-reativa antes da intervenção mantiveram estes níveis elevados e apresentaram taxas maiores de ré-estenoses quando comparados aos pacientes que apresentavam índices menores de proteína C-reativa. No grupo de pacientes que fez uso de estatinas, um mês antes da

intervenção e durante o tempo de estudo, esta relação não ocorreu (HOSHIDA et al, 2004).

Segundo Fang, Li e Hui (2005), as estatinas devem ser administradas tão logo quanto possível aos pacientes com síndrome coronariana aguda. A inflamação é um importante fator relacionado à formação de placas ateroscleróticas cuja ruptura precipita a síndrome coronariana aguda. Estudos recentes têm demonstrado que as estatinas possuem um potente efeito antiinflamatório, uma vez que há redução dos níveis sanguíneos de proteína C-reativa; a administração de estatinas coincide com uma redução significativa dos eventos cardiovasculares em pacientes com síndrome coronariana aguda. Uma redução dos níveis de proteína C-reativa pode ser observada nas primeiras 24 horas após a administração da estatina.

Os níveis de proteína C-reativa correlacionam-se com a presença e o grau de estenose na artéria carótida. Em um estudo realizado com o soro de 58 pacientes, homens, com possível estenose de carótida, foi observado que os níveis de proteína C-reativa foram maiores naqueles pacientes que apresentaram estenose de carótida quando comparados com os que não a apresentavam. A associação dos níveis de proteína C-reativa com a estenose arterial torna a determinação de seus níveis um instrumento preditivo válido na prática clínica apesar de ser bastante inespecífico (MULLENIX et al., 2004).

1.1.4 Estatinas e alterações hepáticas

Com a utilização cada vez maior das estatinas na prática clínica, vários estudos têm sido realizados acerca de sua ação sobre o fígado de pacientes com e sem disfunção hepática. No entanto, os resultados apresentados por estes estudos têm sido controversos. O FDA (Food and Drug Administration), nos EUA, e as diretrizes concernentes ao uso de drogas hipolipemiantes, têm recomendado uma cuidadosa atenção para o risco de hepatotoxicidade. Dados da literatura (BOLEGO et al., 2002; BERNINI; POLI; PAOLETTI, 2001) relatam um leve, transitório e geralmente assintomático aumento das transaminases séricas, com uma incidência dose-dependente entre 1% e 1,5%, e com similaridade entre as diferentes estatinas. Este aumento geralmente ocorre dentro das 12 primeiras semanas de terapia. No entanto,

existem relatos de casos sobre séria toxicidade hepática relacionada à terapia com estatinas.

As diretrizes atuais recomendam um monitoramento cuidadoso dos níveis das transaminases hepáticas (AST e ALT) de todos os pacientes submetidos à terapia com estatinas. A dosagem destas enzimas deve ser feita antes do início da terapia, que só deve ser estabelecida se os níveis de tais enzimas forem menores que duas vezes o valor considerado normal. Nova dosagem enzimática deve ser realizada em intervalos programados durante todo o tratamento, e sempre que a dose for aumentada ou a estatina for trocada. A suspensão do tratamento é recomendada, quando por duas ocasiões, os níveis de AST e ALT forem três vezes maiores do que os valores normais. (RUSSO; JACOBSON, 2004; HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP, 2002).

De Castro e seus colaboradores (2006) relatam o caso de um paciente de 72 anos de idade, que apresentou hepatite colestática aguda após reiniciar o tratamento com atorvastatina em alta dosagem. Após interrupção do tratamento o paciente recuperou-se completamente com normalização dos achados clínicos e laboratoriais.

Existe controvérsia sobre a utilização de estatinas no tratamento de pacientes com síndrome metabólica acompanhada de doença hepática gordurosa não-alcóolica (NAFLD) e esteato-hepatite não-alcóolica (NASH), uma vez que tais pacientes apresentam níveis normalmente elevados de ALT E AST. No entanto, um estudo com sete pacientes portadores de NASH, tratados com atorvastatina durante um ano, demonstrou que houve uma significativa melhora da crescente degeneração e inflamação hepática (HORLANDER; KWO, 1997).

Ekstedt e seus colaboradores (2007) realizaram um estudo para verificar a atuação das estatinas sobre a histologia hepática de pacientes portadores de doença hepática gordurosa não-alcóolica, uma vez que esta doença é comum em pacientes com hipercolesterolemia. O estudo contou com 68 pacientes que apresentavam níveis elevados e persistentes de aminotransferases. Destes, 17 iniciaram tratamento com estatinas. Todos os pacientes foram submetidos à biópsia hepática, exames bioquímicos e clínicos, antes e depois de iniciarem o tratamento. Os pacientes foram acompanhados por um período de 13,8 anos. Os resultados foram comparados entre os participantes que fizeram o tratamento com estatinas e os que não a utilizaram. No grupo que utilizou as estatinas houve uma redução significativa da esteatose hepática, levando à conclusão

de que as estatinas podem ser prescritas para pacientes com níveis plasmáticos elevados de enzimas hepáticas em decorrência de doença hepática gordurosa não-alcóolica.

Clarke e Mills (2006) relatam sete estudos de casos de pacientes que apresentaram disfunção hepática significativa, reações hepatocelulares e colestatias relacionadas à terapia com atorvastatina (10-80mg/dia). O tempo de uso da atorvastatina antes do aparecimento das reações foi variável (média de 9,4 semanas, com alcance de 1-52 semanas) e as reações hepáticas adversas demoraram meses para regredirem após a suspensão da terapia, sendo que em um paciente os testes de função hepática só se normalizaram completamente após 3 anos. Nesta série houve apenas uma morte. A relação entre a disfunção hepática e o uso da atorvastatina foi pontuada através do sistema RUCAM: 2 possíveis casos, 4 prováveis casos e 1 caso altamente provável. Apesar de hepatotoxicidade aguda raramente ser causada pela atorvastatina, qualquer anormalidade persistente da bioquímica hepática deve ser tratada com cuidado.

Segundo Anfossi e seus colaboradores (2004), após análise dos dados disponíveis a partir de estudos clínicos controlados, as estatinas não devem ser prescritas para pacientes com doença hepática parenquimatosa em estágio avançado, uma vez que tais pacientes apresentam deficiência metabólica com risco de toxicidade. O mesmo deve ser observado para pacientes com dislipidemia secundária a desordens colestatias, mesmo que estes apresentem alterações relevantes do perfil lipídico. Pacientes que apresentam doença hepática aguda de origem viral ou alcoólica não devem ser submetidos à terapia com estatinas, até que as dosagens de suas enzimas hepáticas se normalizem.

Todavia, desde que exista o benefício de redução de risco cardiovascular e que seja feito um acompanhamento cuidadoso para detecção precoce de possível piora da atividade hepática, a terapia com estatinas pode ser administrada para pacientes hipercolesterolêmicos com doença hepática crônica não-ativa e para aqueles que receberam transplante de fígado e que desenvolveram dislipidemia induzida por terapia com imunossupressores (ANFOSSI et al., 2004).

Batey e Harvey (2002) relataram o caso de uma paciente hipercolesterolêmica com 64 anos de idade que utilizou a pravastatina em duas ocasiões diferentes. Em ambas apresentou reação colestatia, evidenciada por predominante elevação dos níveis de fosfatase alcalina e γ -glutamil transferase. A ultrassonografia hepática revelou tamanho normal do fígado e ausência de doença hepática obstrutiva. Dois meses após

suspensão da terapia, os resultados dos seus testes hepáticos estavam notavelmente melhores, sugerindo assim que a reação colestática foi decorrente do uso de pravastatina.

De acordo com Tolman (2002), a progressão dos danos hepáticos, relacionados com as estatinas, para hepatite aguda ou falência hepática aguda é muito raro e até mesmo ausente. Em uma análise dos pacientes medicados com lovastatina, amplamente prescrita nos Estados Unidos com aproximadamente 24 milhões de pacientes tratados por ano, registrou uma taxa de prevalência de hepatite aguda de 9,7 casos por milhão de pacientes tratados por ano e de falência hepática aguda de 1 caso por 1,14 milhões de pacientes tratados por ano.

Existem poucos dados sobre o uso de estatinas em pacientes com doença hepática crônica, uma vez que tais pacientes são normalmente excluídos dos experimentos clínicos com estatinas. Os dados existentes são geralmente obtidos de relatos de caso e de pequenos estudos. Russo e Jacobson (2004), baseados em evidências indiretas derivadas dos dados existentes na literatura e da própria experiência clínica, acreditam que não há uma elevação maior dos níveis de AST e ALT nos pacientes com doença hepática crônica quando comparados com os demais pacientes em uso de estatinas. Assim, acreditam que, quando houver indicação, devem ser prescritas estatinas para estes pacientes. No entanto, os níveis de AST e ALT devem ser monitorados com maior rigor; como a elevação das aminotransferases ocorre geralmente nas primeiras doze semanas de tratamento, durante os três primeiros meses de terapia o monitoramento deve ser freqüente. É recomendada a utilização da menor dose possível e o consumo de álcool deve ser suspenso.

No estudo Heart Protection Study Collaborative Group (2002), um experimento clínico que envolveu 20.536 indivíduos acompanhados durante cinco anos, o aumento nos níveis de alanina aminotransferase de 2 a 4 vezes os níveis normais ocorreu em 139 dos 10269 pacientes tratados com sinvastatina, na dose de 40 mg/dia (i.e., 1,35%) e em 131 dos 10267 pacientes do grupo placebo (i.e., 1,28%) Aumento superior a 4 vezes os níveis normais ocorreu em 0,09% e 0,04% respectivamente. Também não houve diferença significativa entre os grupos sinvastatina (0,5%) e placebo (0,3%), no que diz respeito à suspensão do tratamento devido a níveis elevados das enzimas hepáticas.

1.1.5 Estatinas e glicemia

As maiores complicações do *diabetes mellitus* são os ataques cardíacos e os acidentes vasculares cerebrais; 8% das hospitalizações de pacientes diabéticos são decorrentes de doenças macrovasculares e 75% das mortes nos diabéticos são causadas por doenças cardiovasculares. Estas alterações cardiovasculares estão associadas, entre outros fatores, à hiperlipidemia e ao aumento da adesividade das plaquetas talvez devido à maior síntese de tromboxana A₂ e glicação de proteínas. A glicação de proteínas parece ser responsável pelos baixos níveis de HDL e elevados níveis de LDL. A glicação das lipoproteínas faz com que a LDL glicada não seja reconhecida pelo receptor de LDL normal e sua meia-vida plasmática apresente-se aumentada. Já a HDL glicada é metabolizada mais rapidamente que a HDL original. Além destes fatores, a glicação do colágeno dos vasos sanguíneos e de outros tecidos torna-o menos solúvel e mais resistente à degradação pela colagenase do que o colágeno original (POWERS, 2006).

O papel desempenhado pelas estatinas sobre o metabolismo e controle da glicose, bem como sobre a resistência à insulina ainda é mal conhecido. Poucos estudos objetivando primariamente esta avaliação foram realizados e dados obtidos de estudos para determinação dos seus efeitos hipolipêmicos também resultam em conclusões discordantes.

Ohmura e seus colaboradores (2005) relatam o caso de um paciente que, após 4 meses de tratamento com atorvastatina, 10mg/dia, desenvolveu diabetes, apresentando hiperglicemia pós-prandial de 29,8 mmol/l, HbA1c de 11,5%. Após suspensão da atorvastatina e terapia com insulina durante 2 meses, verificou-se resolução quase completa do diabetes. No entanto, houve recorrência do quadro após retorno do uso de pravastatina e, novamente, a suspensão do tratamento resultou em melhora, sugerindo um efeito incomum da estatina sobre o desenvolvimento e o curso do diabetes neste paciente.

No Heart Protection Study Collaborative Group (2002), dos 14.573 pacientes não-diabéticos que foram acompanhados por um período de 5 anos, não houve diferença significativa quanto a incidência de diabetes entre o grupo placebo e o grupo tratado com sinvastatina, 40 mg/dia.

Um estudo realizado com 10 pacientes não-diabéticos com síndrome metabólica e insulino-resistentes, avaliou o efeito da atorvastatina, 10 mg/dia, sobre o metabolismo da glicose. Os pacientes, após randomização, receberam placebo ou atorvastatina

durante um período de 6 semanas. Depois de um intervalo de 6 semanas sem tratamento, os pacientes receberam a outra medicação (placebo ou atorvastatina). O tratamento com atorvastatina resultou em melhora significativa na homeostase da glicose, com diminuição na concentração do peptídeo C e da glicemia, quando comparado com o grupo placebo. Estes achados sugerem que a atorvastatina melhora a sensibilidade à insulina. No entanto, ainda é desconhecido se esta melhora se deve à diminuição da gliconeogênese ou a uma melhora na absorção da glicose pelos músculos e tecido adiposo (HUPTAS et al., 2006).

Foi realizado um estudo visando, entre outros objetivos, verificar a relação existente entre a proteína C-reativa e a resistência à insulina. Um grupo de 767 pacientes, com idade entre 20 e 80 anos, foi submetido a uma avaliação médica. Os níveis de proteína C-reativa foram significativamente maiores nos sujeitos com alta resistência à insulina do que naqueles com baixa resistência, sugerindo que a resistência à insulina está associada a uma resposta inflamatória sistêmica que desempenha um importante papel na patogenia da aterosclerose (LEE et al., 2004).

1.2 Corpos Cetônicos

A função primária da cetogênese é remover o excesso de acetil-CoA proveniente da oxidação de ácidos graxos, no fígado, para exportá-los, como fonte de energia, para os tecidos extra-hepáticos. Quase todos os tecidos e tipos celulares, com exceção do fígado e das hemáceas, podem utilizá-los como fonte de energia. Os dois corpos cetônicos primários produzidos no fígado são o **acetoacetato** e o **β -hidroxibutirato**. Se não utilizado como fonte de energia, o acetoacetato é espontaneamente descarboxilado até **acetona**. Essas três substâncias são conhecidas coletivamente como corpos cetônicos. Sua formação inicia-se com a condensação de 2 moléculas de acetil-CoA pela tiolase, formando o acetoacetil-CoA, que vai dar origem aos corpos cetônicos. Em seguida, ocorre a formação do acetoacetato, pela condensação do acetoacetil-CoA com outra molécula de acetil-CoA, formando β -hidroxi- β -metil-glutaril-CoA (HMG-CoA), por ação da enzima β -OH- β -metilglutaril-CoA-sintetase. Nesse momento acontece a clivagem da acetil-CoA da molécula de HMG-CoA, por ação da enzima β -OH- β -metilglutaril-CoA-liase, liberando acetoacetato, o qual sofre ação da β -hidroxibutirato desidrogenase, formando

β -hidroxibutirato. Todas as enzimas envolvidas se localizam na mitocôndria (SMITH; MARKS; LIEBERMAN, 2007).

O nível de corpos cetônicos no sangue é normalmente baixo, não excedendo 0,2 mmol.l⁻¹, já que os tecidos periféricos os utilizam para produzir ATP tão rapidamente quanto são gerados. Durante períodos de β -oxidação excessiva, contudo, a produção de corpos cetônicos excede sua captação e uso pelas células do corpo, produzindo uma condição chamada de cetose. Uma β -oxidação excessiva pode ocorrer após refeição rica em triglicerídeos, durante jejum ou inanição, e pode ocorrer também no *diabetes mellitus* do tipo 1 não-tratado ou precariamente controlado. Neste caso, a cetose é provocada por baixos níveis de insulina que aceleram o ritmo da lipólise, diminuem a esterificação e, conseqüentemente, aumentam os níveis plasmáticos de ácidos graxos livres. Além disso, a oxidação acelerada de ácidos graxos no fígado é primariamente induzida pelo aumento do glucagon (LAFFEL, 1999).

Em situações como gestação, crescimento, jejum prolongado, atividade física prolongada, em que as reservas hepáticas de glicogênio são baixas, é comum a ocorrência de cetose fisiológica. A intoxicação aguda por etanol (cetose alcoólica), a deficiência de corticosteróides, de hormônio do crescimento e de insulina são causas patológicas de cetose (MITCHELL et al., 1995).

A produção excessiva de corpos cetônicos resulta em hipercetonemia, o que promove hipercetonúria e desidratação. A maioria das evidências sugere que a hipercetonemia é decorrente de um aumento da produção de corpos cetônicos pelo fígado, mais do que de uma deficiência na sua utilização pelos tecidos extra-hepáticos. Todavia, resultados de experiências com ratos pancreatectomizados indicam a possibilidade da cetose em pacientes diabéticos ser acelerada pela redução da capacidade de catabolizar os corpos cetônicos. Os ácidos acetoacético e β -hidroxibutírico são moderadamente fortes quando presentes no sangue ou nos tecidos, devendo ser tamponados. Entretanto, quando em concentrações elevadas, levam à diminuição do pH sanguíneo característica da cetoacidose (MURRAY; GRANNER; RODWELL, 2006).

Como já mencionado, produção exagerada de corpos cetônicos pode ocorrer no *diabetes mellitus* deficientemente controlado ou não tratado ou com afecções concomitantes, como por exemplo, o hipertireoidismo. A hipoinsulinemia e a elevação de hormônios contra-regulatórios (glucagon, adrenalina, cortisol e GH) diminuem a utilização de glicose pelos tecidos ao mesmo tempo em que aumentam a sua produção

endógena no fígado. Lipólise no tecido adiposo e cetogênese no fígado são estimuladas enquanto a lipogênese é diminuída, promovendo um aumento da circulação de ácidos graxos livres. Os pacientes com cetoacidose apresentam taxas glicêmicas acima de 350 mg.dl⁻¹, pH arterial menor que 7,2, bicarbonato sérico menor que 15 mEq.l⁻¹, concentração plasmática de corpos cetônicos maior que 300 mg.dl⁻¹, desidratação grave, em geral com perda maior do que 10% do peso corporal e desequilíbrio eletrolítico (MEAS et al., 2005).

A cetoacidose diabética é decorrente de uma descompensação metabólica grave, que se manifesta clinicamente com anorexia, náuseas e vômitos, juntamente com poliúria com perda de água, cloro, sódio e potássio. O paciente normalmente apresenta uma respiração do tipo Kussmaul, hálito cetônico, taquicardia, torpor ou coma, podendo ocorrer colapso cardiocirculatório (POWERS, 2006).

As estatinas inibem a enzima β -hidroxi- β -metil-glutaril-CoA-redutase, envolvida na biossíntese de colesterol, promovendo acúmulo de acetil-CoA que no fígado pode ser gerado pelo catabolismo de glicose, ácidos graxos, aminoácidos e etanol. O acetil-CoA é fonte de energia e precursor metabólico da cetogênese, lipogênese e colesterologênese. De acordo com a lei de ação das massas (MURRAY; GRANNER; RODWELL, 2006), um bloqueio na colesterologênese, no fígado, pode ter conseqüências sobre outras vias metabólicas, como o catabolismo dos combustíveis geradores de acetil-CoA, por um lado, e os processos de cetogênese e lipogênese, por outro. É possível então que as estatinas possam contribuir para a elevação nos níveis sanguíneos de combustíveis orgânicos ou exarcebação da cetogênese e lipogênese.

2. OBJETIVO

Investigar os efeitos do uso de estatinas ao longo do tempo em pacientes normoglicêmicos sobre os níveis sanguíneos de corpos cetônicos, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, VLDL-colesterol, triglicérides e glicose.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento do estudo - O estudo realizado foi do tipo longitudinal, prospectivo, com cada paciente antes do tratamento sendo o controle de si mesmo em diferentes momentos do uso diário de estatina.

Grupo experimental - O projeto foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (**ANEXO 4**). O grupo inicialmente considerado foi constituído por pacientes atendidos pela Gerência Regional de Saúde de Uberlândia durante o ano de 2007 (n=109). No entanto, destes pacientes captados, 33 apresentavam *diabetes mellitus*, 4 tinham alterações tireoidianas, 5 haviam infartado nos últimos seis meses, 2 tinham insuficiência renal, 3 apresentavam distúrbios psiquiátricos, 28 tinham um histórico prévio de utilização de estatina, 14 não aceitaram participar do estudo, 10 não puderam ser encontrados, 1 já havia iniciado e suspenso a terapia com estatina. O grupo acabou, então, constituído por 9 pacientes, sendo 6 mulheres com média de idade de 55 anos e 3 homens com média de idade de 53 anos, para os quais havia sido prescrito o uso de estatinas, de acordo com os critérios definidos na III diretriz brasileira no tratamento das dislipidemias. Cada paciente assinou um termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo 5**). Destes pacientes, quatro utilizaram a atorvastatina (10 mg/dia) e cinco fizeram uso de sinvastatina (40 mg/dia), em dose única à noite.

Coleta de amostras de sangue e urina - A cada 15 dias, durante um período de 60 dias de tratamento, foram colhidas amostras de sangue, por punção intravenosa, após jejum noturno de 12 horas, para dosagem de glicose, triglicérides, colesterol total e frações. Amostras de urina também foram coletadas, nas mesmas condições, para pesquisa de glicose e de corpos cetônicos.

Determinação de glicose, triglicérides, colesterol total e frações – A glicose foi dosada por método enzimático colorimétrico em um analisador Cobas Mira Plus (Roche Diagnostics, Indianápolis, IN, EUA). As dosagens de CT, HDL-C e TG foram feitas por métodos colorimétricos com uso dos sistemas CHOD-PAP, HDL Cholesterol Direct e GPO-PAP, respectivamente (Randox, Crumlin, Reino Unido). Os valores de LDL-C foram obtidos pela equação $LDL-C = CT - HDL-C - VLDL-C$, onde $VLDL-C = TAG/5$ (FRIEDEWALD; LEVY; FREDERICKSON, 1972).

Determinação sanguínea de β -hidroxibutirato - As dosagens de β -hidroxibutirato foram realizadas em um aparelho Optium (Abbott Laboratories, Bedford, MA, EUA) com amostras de sangue colhidas, após 12 horas de jejum noturno, por punção capilar em fitas indicadoras onde o β -hidroxibutirato, presente no sangue, sofre oxidação pela β -hidroxibutirato desidrogenase, presente na fita, produzindo uma corrente elétrica que é convertida no monitor em concentração daquele corpo cetônico dentro dos limites de 0 e 6 mmol.l⁻¹.

Pesquisa de glicosúria e cetonúria - A ocorrência de glicosúria e cetonúria durante o tratamento foi pesquisada com o uso de tiras do Keto-Diabur-Test 5000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanha) para determinação semi-quantitativa da glicose e corpos cetônicos (acetoacetato e acetona) na urina.

Análises estatísticas - Antes da avaliação dos efeitos do tempo sobre cada variável considerada, os valores de cada variável foram submetidos a um teste de normalidade (Kolmogorov-Smirnov). Os resultados de cada variável bioquímica nos diferentes momentos do tratamento foram então comparados dois a dois com uso do teste t de Student para dados pareados, com valores de $p < 0,05$ indicando diferença estatisticamente significativa. A dependência dos valores de cada variável bioquímica com o tempo de tratamento foi investigada por análise de correlação e regressão linear, com $p < 0,05$ indicando ajustes estatisticamente significantes. As análises e edições gráficas de dados foram feitas com uso do pacote estatístico OriginPro 8.0 (North Hampton, Massachusetts, EUA) ou GraphPad Prism 5.0 (San Diego, CA, EUA).

4. RESULTADOS

Participaram do estudo 9 pacientes, identificados na Gerência Regional de Saúde de Uberlândia, sendo 6 mulheres, com média de idade de 55 anos, e 3 homens, com média de idade de 53 anos, para os quais havia sido prescrito o uso de estatinas, de acordo com os critérios definidos na III diretriz brasileira no tratamento das dislipidemias. Destes pacientes, quatro receberam atorvastatina (10 mg/dia) e cinco fizeram uso de sinvastatina (40 mg/dia), ambas em dose única diária, à noite. As características dos pacientes estão mostradas na **Tabela 1**

Tabela 1: Descrição dos pacientes quanto ao gênero, idade e estatina utilizada.

Paciente	Gênero	Idade	Estatina
1	Feminino	61	Atorvastatina
2	Feminino	56	Atorvastatina
3	Feminino	54	Sinvastatina
4	Masculino	65	Sinvastatina
5	Masculino	53	Sinvastatina
6	Feminino	52	Sinvastatina
7	Feminino	62	Sinvastatina
8	Masculino	41	Atorvastatina
9	Feminino	49	Atorvastatina

Os valores absolutos obtidos para as variáveis bioquímicas, analisadas a cada 15 dias no período de dois meses, estão apresentados na **Tabela 2**, como média e desvio-padrão. Esses valores também foram mostrados em percentagem relativa ao dia anterior ao início do tratamento (entre parênteses).

Os valores de cada parâmetro analisado foram inicialmente submetidos ao teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar se pertenciam a uma distribuição gaussiana. Em todas as situações, os valores tinham comportamento normal ($\alpha = 0,05$).

Os valores dos parâmetros analisados foram então comparados dois a dois entre si pelo teste t de Student para dados pareados, por se tratar de comparação de variáveis nos mesmos indivíduos em diferentes momentos. Não houve alteração significativa na cetonemia durante todo o tratamento. De fato, a pesquisa de cetonúria durante os diferentes momentos do tratamento também foi sempre negativa. Como esperado, os níveis de CT e de LDL-C declinaram significativamente para um patamar estatisticamente invariável, de aproximadamente 71,6 e 59,1%, respectivamente, a partir do 15º dia. Os valores de HDL-C não se alteraram até o 45º dia, mas aumentaram de forma modesta e significativa no 60º dia de tratamento. Declínios significantes nos níveis de VLDL-C somente ocorreram a partir do 30º dia, sem alteração subsequente com significância estatística. A trigliceridemia também evoluiu de maneira semelhante aos níveis de VLDL-C, com declínio significativo apenas a partir do 30º dia, mas também sem alteração subsequente significativa. A evolução desejável da lipidemia esteve também associada a uma elevação transiente na glicemia dos pacientes no 15º e 45º dia de tratamento, mas em nenhum momento do tratamento a pesquisa de glicosúria foi positiva.

Tabela 2 - Variáveis bioquímicas com o tempo de tratamento com estatinas (n = 9 pacientes), apresentadas em valores absolutos (média ± sd) e em percentagens (entre parênteses) em relação ao início do tratamento.

Dia	Corpos Cetônicos (mmol.l ⁻¹)	Colesterol Total (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	VLDL-C (mg/dl)	Triglicérides (MG/dl)	Glicose (mg/dl)
0	0,12±0,04 (100,0%)	290,4±114,6 [§] (100,0%)	197,4±97,2 [§] (100,0%)	46,3±11,3 (100,0%)	46,7±16,9 (100,0%)	242,5±80,6 (100,0%)	90,9±5,0 [§] (100,0%)
15	0,12±0,04 (100,0%)	211,7±63,8* (74,7%)	120,2±61,2* (60,5%)	48,7±10,0 (106,5%)	42,8±12,3 (97,4%)	211,7±60,5 (90,4%)	94,7±5,9* (104,1%)
30	0,12±0,04 (100,0%)	198,7±52,6* (70,5%)	109,4±42,2* (57,1%)	48,46±7,3 (107,7%)	40,9±15,6* (88,1%)	204,4±77,9* (84,1%)	98,1±12,5 (107,8%)
45	0,12±0,04 (100,0%)	195,8±45,1* (70,3%)	114,6±41,5* (60,6%)	48,69±6,4 (108,5%)	32,5±8,4* [§] (75,0%)	162,6±41,8* [§] (71,3%)	97,8±6,1* (107,7%)
60	0,12±0,04 (100,0%)	194,2±39,7* (70,7%)	107,4±35,7* (58,1%)	52,2±9,8* (114,7%)	34,5±9,4* [§] (78,7%)	173,7±44,9* [§] (75,2%)	92,2±10,2 (101,4%)

*p<0,05 indicando diferença estatisticamente significativa em relação ao dia anterior ao início do tratamento (teste t de Student para amostras pareadas).

§p<0,05 indicando diferença estatisticamente significativa em relação ao 15º dia de tratamento (teste t de Student para amostras pareadas).

A evolução das variáveis consideradas com o tempo também foi avaliada por análise de correlação e regressão linear. Os valores de CT, LDL-C, VLDL-C e TG apresentaram dependências negativas significantes com o tempo de tratamento, como mostrado nas **Figuras 1, 2, 3 e 4**.

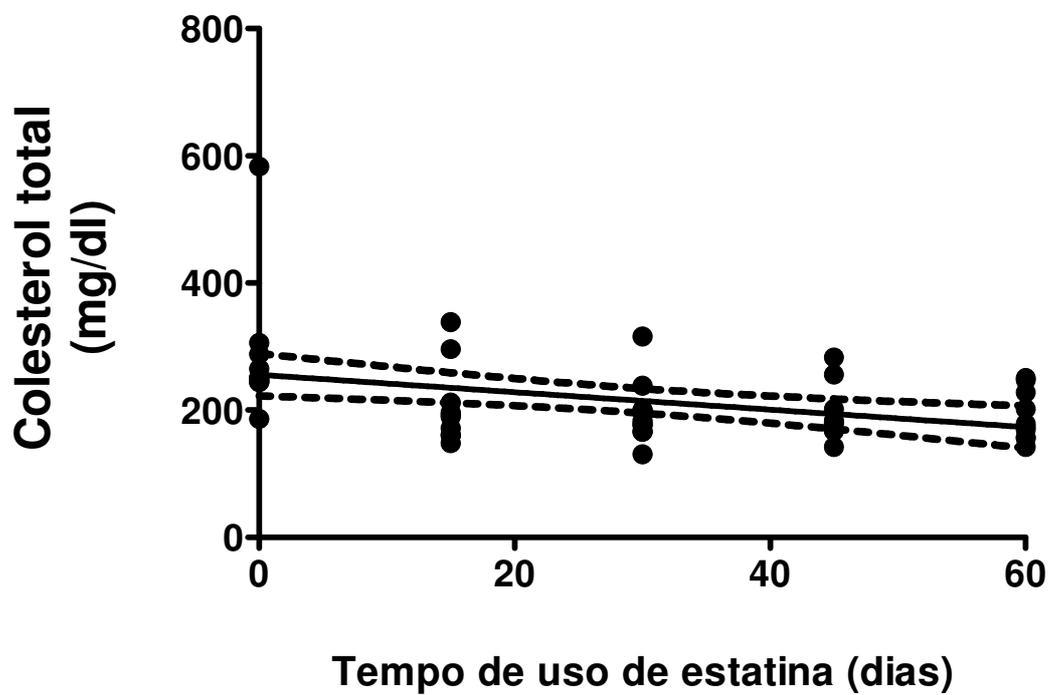


Figura 1: Análise de correlação e regressão linear entre os níveis de colesterol total e o tempo de uso de estatina ($n = 9$ indivíduos \times 5 momentos = 45 pontos experimentais). $P = 0,0038$ ($r^2 = 0.1616$) indicando presença de dependência estatisticamente significativa entre as variáveis.

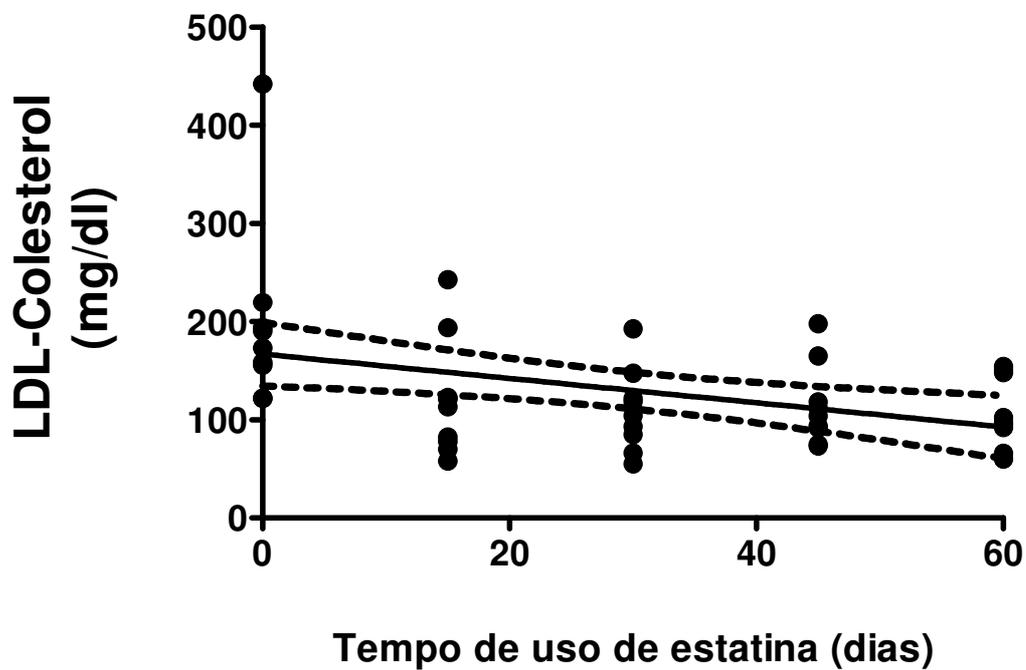


Figura 2: Análise de correlação e regressão linear entre os níveis de LDL-colesterol e o tempo de uso de estatina ($n = 9$ indivíduos \times 5 momentos = 45 pontos experimentais). $P = 0,0068$ ($r^2 = 0.1582$) indicando presença de dependência estatisticamente significativa entre as variáveis.

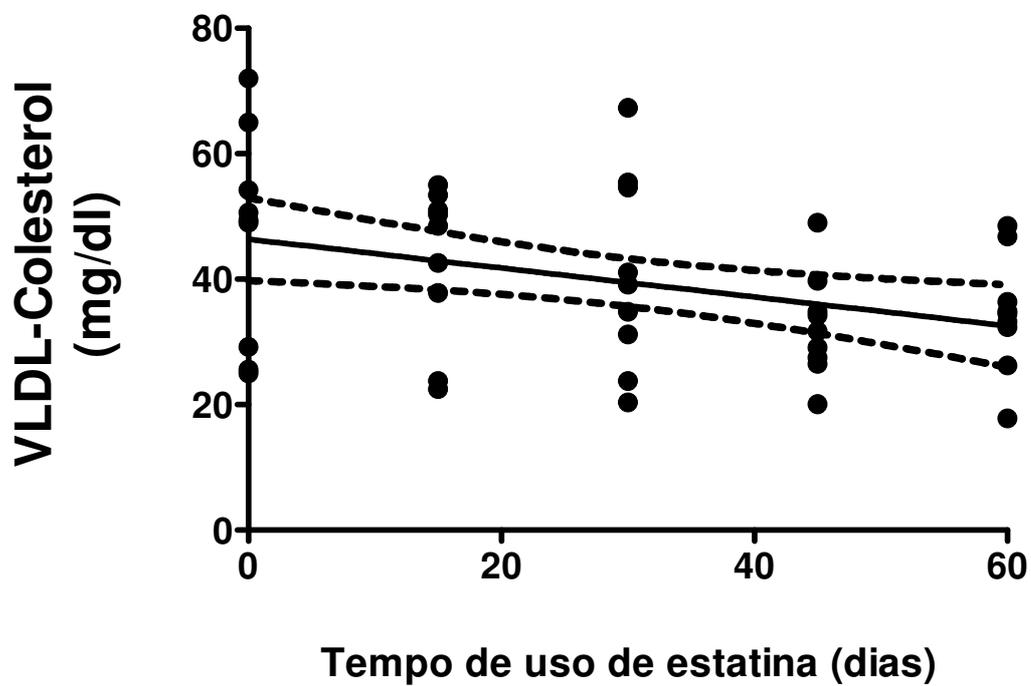


Figura 3: Análise de correlação e regressão linear entre os níveis de VLDL-colesterol e o tempo de uso de estatina ($n = 9$ indivíduos \times 5 momentos = 45 pontos experimentais). $P = 0,0129$ ($r^2 = 0.1353$) indicando presença de dependência estatisticamente significativa entre as variáveis.

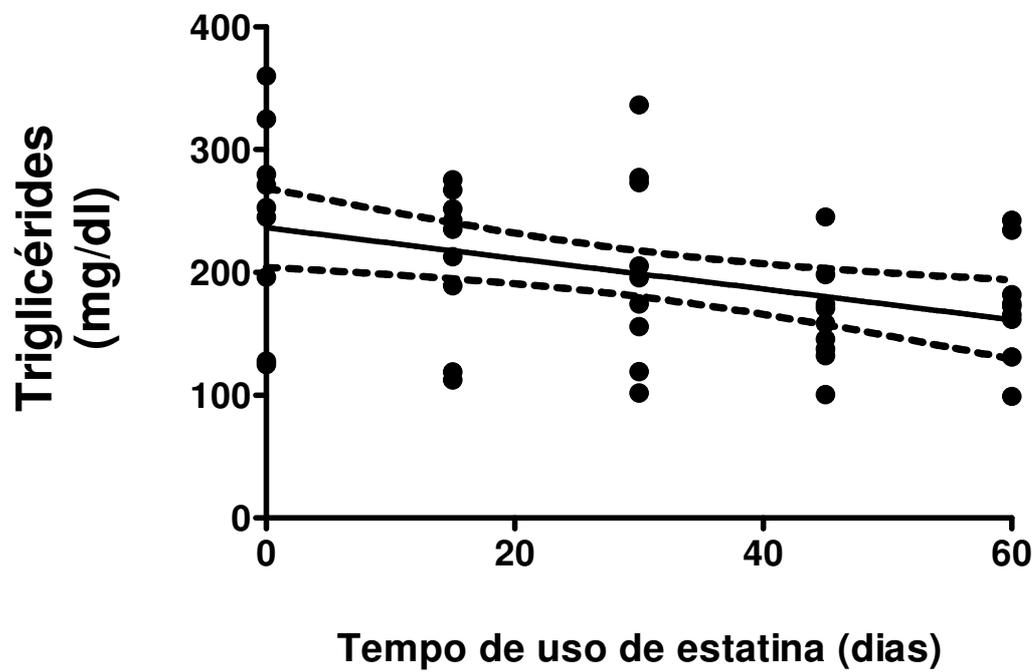


Figura 4: Análise de correlação e regressão linear entre os níveis de triglicérides e o tempo de uso de estatina ($n = 9$ indivíduos \times 5 momentos = 45 pontos experimentais). $P = 0,0065$ ($r^2 = 0,160$) indicando presença de dependência estatisticamente significativa entre as variáveis.

O padrão peculiar observado para a evolução da glicemia com o tempo (**Tabela 2**) foi ajustado a uma curva de regressão gaussiana (**Figura 5**), no intuito de mostrar a ocorrência de uma elevação transiente na glicemia durante o tratamento.

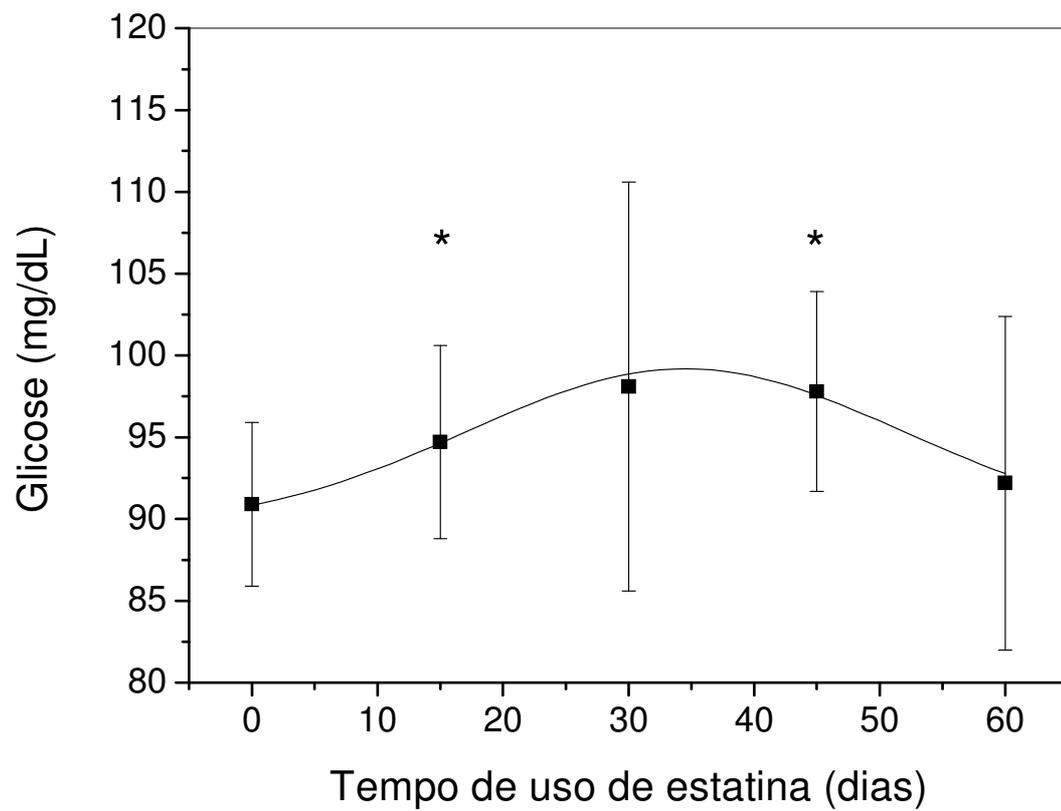


Figura 5 – Dependência da glicemia com o tempo de uso de estatina ($r^2 = 0,9995$), com $p < 0,05$ (*) indicando diferença estatisticamente significativa em relação ao dia anterior ao início do tratamento (teste t de Student). Condições: $n = 9$ pacientes \times 5 momentos = 45 pontos (43 GL).

5. DISCUSSÃO

O efeito da estatina sobre a lipídemia é amplamente conhecido e é a razão pela qual estas drogas são geralmente prescritas (DA SILVA, 1999; GENSER; MÄRZ, 2006). Realmente, em 15 dias de tratamento os níveis de CT e de LDL-C declinaram significativamente, enquanto a diminuição nos níveis de VLDL-C e de TG foi significativa somente a partir do 30º dia de uso da droga (Tabela 2). Outro efeito benéfico decorrente da terapêutica com estatina é um aumento modesto nos níveis de HDL-C (CARLSON, 2006; NICHOLLS et al., 2007; DE HAAN et al., 2008), que foi significativa apenas no 60º dia.

A concordância de nossos resultados com a literatura ajuda a confirmar também os resultados que obtivemos sobre a cetonemia e a glicemia.

Embora a resolução do instrumento de medida da taxa sanguínea de β -hidroxibutirato não seja elevada, acreditamos que o uso de estatinas não tenha de fato afetado a cetonemia, pelo menos dentro do período de tempo considerado, especialmente diante da elevação transiente da glicemia observada neste estudo. Essa elevação na glicemia deve ser conseqüência da inibição da piruvato-desidrogenase pelo acetil-CoA acumulado por ação da estatina, o que também permitiria que houvesse mais piruvato para formação de oxaloacetato. Normalmente, uma fuga de oxaloacetato para a gliconeogênese e a necessidade de reciclagem de CoASH para manutenção de uma β -oxidação ativa são fatores determinantes de aceleração da cetogênese (BOTHAM; MAYES, 2006; SMITH; MARKS; LIEBERMAN, 2007). Diante da elevação transiente da glicemia, não haveria necessidade de ativar a gliconeogênese, preservando assim os níveis de oxaloacetato nas células hepáticas.

Assim, a ausência de perturbação observada na cetonemia é concordante com a elevação da glicemia. Essa elevação transiente da glicemia é, com certeza, uma manifestação de mecanismos regulatórios que envolvem a lei de ação das massas no fígado (MURRAY; GRANNER; RODWELL, 2006). O declínio subsequente na glicemia poderia ser explicado pela ocorrência de melhora na resposta à ação da insulina. De fato, vários trabalhos têm relatado que as estatinas poderiam reduzir a resistência à insulina (WONG et al., 2006; YAMAGISHI et al., 2006; HUPTAS et al., 2006; NAPLES et al., 2008; LALLI et al., 2008), embora a questão seja ainda controversa, com relatos de

deterioração do controle glicêmico em pacientes com diabetes do tipo 2 (TANAKA et al., 2001; ENDO et al., 2004; SASAKI; IWASHITA; KONO, 2006; TAKANO et al., 2006).

É possível que as estatinas estejam promovendo ambos os efeitos, ou seja, elevação e diminuição da glicemia. Para entender como isso seria possível é necessário considerar não apenas o efeito metabólico primário promovido pela estatina no fígado, qual seja, a inibição da colesterologênese, mas também considerar as implicações desse efeito fora do fígado. A razão primária do dualismo observado seria explicada pelos eventos que estariam ocorrendo desde o momento inicial do tratamento.

Logo no início do tratamento, a inibição da colesterologênese determinaria uma maior retenção de combustíveis geradores de acetyl-CoA, particularmente glicose, o que se manifestaria por elevação na glicemia, que não teria, a priori, nada a ver com a sensibilidade à ação da insulina. À medida que o efeito de inibir a colesterologênese, promovido pela estatina, começa a se manifestar sobre a lipídemia, começa também a haver um declínio na exportação de colesterol do fígado para os tecidos extra-hepáticos, o que progressivamente vai determinar uma diminuição dos níveis de colesterol nas membranas das células extra-hepáticas. Como esta diminuição na colesterolemia também está associada a uma diminuição da trigliceridemia, a própria exportação de ácidos graxos provenientes de biossíntese hepática para os tecidos extra-hepáticos vai declinar. Assim, bem possivelmente, os níveis de ácidos graxos endógenos de origem hepática nas membranas das células extra-hepáticas também devem declinar. Como, à semelhança de outros animais, o ser humano é desprovido da atividade de algumas dessaturases e sua lipogênese propicia acúmulo de ácidos graxos saturados, o efeito redutor da trigliceridemia promovido pela estatina deve diminuir o nível de gordura saturada no organismo humano, especialmente na membrana celular, em indivíduos sob dieta ocidental típica, constituída de altos níveis (~60%) de carboidratos. Dessa forma, o uso da estatina promoveria uma diminuição dos níveis de ácidos graxos saturados e de colesterol na membrana celular, à medida em que caem os níveis sanguíneos de CT, LDL-C, VLDL-C e TG (Figuras 1, 2, 3 e 4). Como o teor de ácidos graxos saturados e de colesterol na membrana celular está diretamente relacionado com a rigidez da membrana (COOPER, 1978; HANSS; KOUTSOURIS, 1985; VAN BLITTERSWIJK; VAN DER MEER; HILMAN, 1987; GARZETTI et al., 2001), uma vez que ácidos graxos saturados e colesterol aumentam o ponto de fusão das membranas biológicas, as estatinas promoveriam uma diminuição da rigidez de membrana, o que de fato ocorre com as

membranas de eritrócitos humanos (LEVY et al., 1992; BRONCEL et al., 2005; BRONCEL et al., 2007). Dentro de um nível desejável de fluidez de membrana, os eventos associados à mobilização de GLUT4 na membrana de miócitos determinados pela insulina ou pela própria atividade física (SLENTZ et al., 1992; BORGHOUTS; KEIZER, 2000) seriam favorecidos, permitindo, assim, a diminuição da glicemia em pacientes normoglicêmicos.

As estatinas também promoveriam uma melhora nos mecanismos sinalizatórios (LALLI et al., 2008), não necessariamente por afetar diretamente sua dinâmica, mas sim por melhorar os eventos transconformacionais de membrana que estão associados à sinalização. É possível que uma mudança no comportamento físico-químico da membrana seja o fator pelo qual as estatinas interfiram em toda a série de eventos sinalizatórios associados à aterogênese (COHEN et al., 1999; NÈGRE-AMINOU et al., 2001; NÈGRE-AMINOU et al., 2002; KAMIYAMA et al., 2003; BURRIDGE; WENNERBERG, 2004), via isoprenilação (ou geranilação) da proteína Rho e ativação de sua cascata de sinalização que promoveria inflamação vascular, proliferação das células musculares lisas vasculares e formação de complexos de adesão e de fibras de estresse, fatores determinantes da aterogênese. A proteína Rho pertence à superfamília Ras de proteínas G monoméricas; atua como interruptor molecular, transitando entre estado ativo e inativo e controlando um grande número de vias bioquímicas em células eucariotas. O geranyl-pirofostato liga-se covalentemente à proteína Rho formando uma âncora lipídica que permite sua ligação à membrana plasmática com subsequente translocação e ativação. Uma vez ativada por geranilação, a proteína Rho ativa diretamente a proteína ROCK, uma proteína quinase associada à Rho (NÈGRE-AMINOU et al., 2001; NÈGRE-AMINOU et al., 2002) e importante na progressão da aterosclerose (KAMIYAMA et al., 2003), por estimular a formação de fibras de estresse e complexos de adesão focal (BURRIDGE; WENNERBERG, 2004; XING et al., 2007). A ROCK ativa também reduz a expressão e atividade da óxido nítrico sintase endotelial, diminuindo a síntese de óxido nítrico (RIKITAKE; LIAO, 2005), o que gera uma disfunção endotelial também associada a doença aterosclerótica (WOLFRUM; JENSEN; LIAO, 2003).

Um mecanismo geral de ação, fundamentado na alteração da composição e função de membrana em decorrência da lei de ação das massas, ajudaria a entender o fato das estatinas também afetarem mecanismos de sinalização da insulina (MCGUIRE et al.,

1994; NAPLES et al., 2007; LALLI et al., 2008) e de IGF (SIDDALS et al., 2004; OGURA et al., 2007), intermediados por proteínas com atividade tirosina-quinase.

Além do ponto ótimo de fluidez de membrana, o uso de estatina não melhoraria a sensibilidade à ação da insulina, o que explicaria a deterioração do controle glicêmico observada em pacientes com diabetes do tipo 2 (TANAKA et al., 2001; ENDO et al., 2004; SASAKI; IWASHITA; KONO, 2006; TAKANO et al., 2006), a despeito de sua capacidade de reduzir a resistência à insulina (WONG et al., 2006; YAMAGISHI et al., 2006; HUPTAS et al., 2006; NAPLES et al., 2007; LALLI et al., 2008).

A ocorrência de rigidificação de membrana associada à hiperlipidemia estabelece um elo importante entre a resistência à ação da insulina, a aterosclerose e o próprio envelhecimento. De fato, um aumento na estabilidade de membrana, em eritrócitos humanos, foi recentemente associado ao envelhecimento (PENHA-SILVA et al., 2007).

6. CONCLUSÃO

A utilização de estatinas por um período de 60 dias em pacientes normoglicêmicos foi eficiente para baixar os níveis de CT, LDL-C, VLDL-C e TG, como amplamente conhecido, mas causou elevação transiente na glicemia, sem afetar a cetonemia da população considerada.

7. REFERÊNCIAS

ANDRADE, S. A. et al. Liver function testing in patients on HMG-CoA reductase inhibitors. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, Chichester, v. 12, n. 4, p. 307-313, June 2003.

ANFOSSI, G. et al. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, Heidelberg, v. 14, n. 4, p. 215-224, Aug. 2004.

BALLANTYNE, C. M. Low-density lipoproteins and risk for coronary artery disease. **Am J Cardiol**, New York, v. 82, n. 9A, p. 3Q-12Q, Nov. 1998.

BATEY, R. G.; HARVEY, M. Cholestasis associated with the use of pravastatin sodium. **Med J Aust**, Sydney, v. 176, n. 11, p. 561, June 2002.

BERNINI, F.; POLI, A.; PAOLETTI, R. Safety of HMG-CoA reductase inhibitors: focus on atorvastatin. **Cardiovasc Drugs Ther**, Norwell, v. 15, n. 3, p. 211-218, Aug. 2001.

BOLEGO, C. et al. Safety considerations for statins. **Curr Opin Lipidol**, London, v. 13, n. 6, p. 637-644, Dec. 2002.

BORGHOUTS, L. B.; KEIZER, H. A. Exercise and insulin sensitivity: a review. **Int J Sports Med**, Stuttgart, v. 21, n. 1, p. 1-12, Jan. 2000.

BOTHAM, K. M.; MAYES, P. A. Oxidation of fatty acids: ketogenesis. In: MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; RODWELL, V. W. **Harper's Illustrated Biochemistry**. 27. ed. New York: McGraw-Hill, 2006.

BRONCEL, M. et al. Erythrocyte fluidity in patients with hyperlipidemia during statins therapy. **Pol Arch Med Wewn**, Warszawa, v. 113, n. 6, p. 531-537, June 2005.

BRONCEL, M. et al. Physicochemical modifications induced by statins therapy on human erythrocytes membranes. **Wiad Lek**, Warszawa, v. 69, n. 7-8, p. 321-328, June 2007.

BURRIDGE, K.; WENNERBERG, K. Rho and Rac take center stage. **Cell**, Cambridge, v. 116, n. 2, p. 167-179, Jan. 2004.

CALABRÒ, P.; YEH, E. T. The pleiotropic effects of statins. **Curr Opin Cardiol**, New York v. 20, n. 6, p. 541-546, Nov. 2005.

CAMPO, V. L.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Quím. Nova**, São Paulo, v.30, n. 2, p. 425-430, Mar./abr. 2007.

CARLSON, L. A. Nicotinic acid and other therapies for raising high-density lipoprotein. **Curr Opin Cardiol**, New York, v. 21, n. 4, p. 336-344, July 2006.

CLARKE, A. T.; MILLS, P. R. Atorvastatin associated liver disease. **Dig Liver Dis**, Roma, v. 38, n. 10, p. 772-777, Oct. 2006.

COHEN, L. H. et al. Inhibition of human smooth muscle cell proliferation in culture by farnesyl pyrophosphate analogues, inhibitors of in vitro protein: farnesyl transferase. **Biochem Pharmacol**, Oxford, v. 57, n. 4, p. 365-373, Feb. 1999.

COOPER, R. A. Influence of increased membrane cholesterol on membrane fluidity and cell function in human red blood cells. **J Supramol Struct**, New York, v. 8, n. 4, p. 413-430, Mar. 1978.

CORSINI, A. et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. **Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 84, n. 3, p. 413-428, Dec. 1999.

DA SILVA, P. M. HMG-CoA reductase inhibitors: a brief review of their pharmacological properties and clinical efficacy in cardiovascular disease. **Rev Port Cardiol**, Lisboa, v. 18, n. 1, p. 65-76, Jan. 1999.

DAVIDSON, M. H. Overview of prevention and treatment of atherosclerosis with lipid-altering therapy for pharmacy directors. **Am J Manag Care**, Old Bridge, v. 13, p. s260-S269, Dec 2007. Suplemento 10.

DE CASTRO, M. L. et al. Acute cholestatic hepatitis after atorvastatin reintroduction. **Gastroenterol Hepatol**, Barcelona, v. 29, n. 1, p. 21-24, Jan. 2006.

DE HAAN, W. et al. Atorvastatin increases HDL cholesterol by reducing CETP expression in cholesterol-fed APOE*3-Leiden.CETP mice. **Atherosclerosis**, Limerick, v. 197, n. 1, p. 57-63, Mar. 2008.

DURAZZO, A. E. et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. **J Vasc Surg**, St. Louis, v. 39, n. 5, p. 967-975, May 2004.

EKSTEDT, M. et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. **J Hepatol**, Amsterdam, v. 47, n. 1, p. 135-141, July 2007.

ENDO, K. et al. Atorvastatin and pravastatin elevated pre-heparin lipoprotein lipase mass of type 2 diabetes with hypercholesterolemia. **J Atheroscler Thromb**, Tokyo, v. 11, n. 6, p.341-347, June 2004.

FANG, C. H.; LI, J. J.; HUI, R. T. Statin, like aspirin, should be given as early as possible in patients with acute coronary syndrome. **Med Hypotheses**, Edinburgh, v. 64, n. 1, p. 192-196, June 2005.

FONSECA, F. A. H. Farmacocinética das estatinas. **Arq. Bras. Cardiol**, São Paulo, v. 85, p. s9-s14, Out 2005. Suplemento 5.

Friedewald, W. T; Levy, R. I; Frederickson, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, Baltimore, v. 18, n. 6, p. 499-502, June 1972.

GARZETTI, G. G. et al. Altered lipid composition, increased lipid peroxidation, and altered fluidity of the membrane as evidence of platelet damage. **J Parenter Enteral Nutr**, Thorofare, v. 25, p. 352-355, June 2001.

GENSER, B.; MÄRZ, W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. **Clin Res Cardiol**, Darmstadt, v. 95, n. 8, p. 393-404, Aug. 2006

HANSS, M.; KOUTSOURIS, D. The role of membrane lipids in erythrocyte rheology. **Colloids Surface**, v. 14, p. 216-225, Jan. 1985.

HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. **Lancet**, London, v. 360, n. 9326, p. 7-22, July 2002.

HORLANDER, J.; KWO, P. Atorvastatin for the treatment of NASH. **Hepatology**, Hoboken, v. 26, p. 544, Aug. 1997.

HOSHIDA, S. et al. A persistent increase in C-reactive protein is a risk factor for restenosis in patients with stable angina who are not receiving statins. **Atherosclerosis**, Limerick, vol. 173, n. 2, p. 285-290, Apr. 2004.

HUPTAS, S. et al. Effect of atorvastatin (10 mg/day) on glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. **Am J Cardiol**, New York, v. 98, n. 1, p. 66-69, July 2006.

JONES, P. H.; DAVIDSON, M. H. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. **Am J Cardiol**, New York, v. 95, n. 1, p. 120-122, Aug. 2005.

JORGE, P. A. R. et al. Efeitos da atorvastatina, fluvastatina, pravastatina e sinvastatina sobre a função endotelial, a peroxidação lipídica e a aterosclerose aórtica em coelhos hipercolesterolêmicos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 84, n. 4, p. 314-319, abr. 2005.

KAMIYAMA, M. et al. Contribution of Rho A and Rho kinase to platelet-derived growth factor-BB-induced proliferation of vascular smooth muscle cells. **J Atheroscler Thromb**, Tokyo, v. 10, n. 2, p. 117-123, Jan. 2003.

LAFFEL, L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. **Diabetes Metab Res Rev**, Chichester, v. 15, n. 6, p. 412-426, Nov./Dec. 1999.

LALLI, C. A. et al. Statin modulates insulin signaling and insulin resistance in liver and muscle of rats fed a high-fat diet. **Metabolism**, Philadelphia, v. 57, n. 1, p. 57-65, Jan. 2008.

LANDMESSER, U. et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. **Circulation**, Hagerstown, v. 111, n. 18, p. 117-123, May 2005.

LAW, M.; RUDNICKA, A. R. Statin safety: a systematic review. **Am J Cardiol**, New York, v. 97, n. 8A, p. 52C-60C, Apr. 2006.

LEE, W. Y. et al. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by ATP III report. **Int J Cardiol**, Amsterdam, v. 97, n.1, p. 101-106, Oct. 2004.

LEVY, Y. et al. Reduction of plasma cholesterol by lovastatin normalizes erythrocyte membrane fluidity in patients with severe hypercholesterolaemia. **Br J Clin Pharmacol**, London, v. 34, p. 427-430, Jan. 1992.

LIAO, J. K.; LAUFS, U. Pleiotropic effects of statins. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, Palo Alto, v.45, p. 89-118, Feb. 2005.

MAGALHÃES, L. B. N. C. Drogas para uso em Dislipidemias. In: SILVA, P. **Farmacologia** 6. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002. p. 685 - 691.

MCGUIRE, T. F. et al. Lovastatin disrupts early events in insulin signaling: a potential mechanism of lovastatin's anti-mitogenic activity. **Biochem Biophys Res Commun**, New York, v. 204, n. 1, p. 399-406, Oct. 1994.

MCTAGGARD, F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. **Atheroscler Suppl**, Amsterdam, v. 4, n. 1, p. 9-14, Mar. 2003.

MEAS, T. et al. Is capillary ketone determination useful in clinical practice? In which circumstances? **Diabetes Metab**, New York, v. 31, n. 3, p. 299-303, June 2005.

MITANI, H.; EGASHIRA, K.; KIMURA, M. HMG-CoA reductase inhibitor, fluvastatin, has cholesterol-lowering independent "direct" effects on atherosclerotic vessels in high cholesterol diet-fed rabbits. **Pharmacol Res**, London, v. 48, n. 5, p. 417-427, Nov. 2003.

MITCHELL, G. A. et al. Medical aspects of ketone body metabolism. **Clin Invest Med**, Oxford, v. 18, n. 3, p. 193-216, June 1995.

MOZAFFARIAN, D.; NYE, R.; LEVY, W. C. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. **Am J Cardiol**, New York, v. 93, n. 9, p. 1124 - 1129, May 2004.

MULLENIX, P. S. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of the presence and degree of carotid stenosis. **J Am Coll Surg**, Chicago, v. 199, n. 3, p. 105, Jan. 2004.

MUNIR, T. A.; AFZAL, M. N. C-reactive protein and acute coronary syndrome: comparison of conservative and interventional management. **J Ayub Med Coll Abbottabad**, v. 19, n. 2, p. 26-31, Apr./June 2007.

MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; RODWELL, V. W. **Harper's Illustrated Biochemistry**. 27. ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

NAPLES, M.; et al. Effect of rosuvastatin on insulin sensitivity in an animal model of insulin resistance: Evidence for statin-induced hepatic insulin sensitization. **Atherosclerosis**, Limerick, v. 198, n. 1, p. 94-103, May 2008.

NÈGRE-AMINOU, P. et al. Differential effect of simvastatin on activation of Rac(1) vs. activation of the heat shock protein 27-mediated pathway upon oxidative stress, in human smooth muscle cells. **Biochem Pharmacol**, Oxford, v. 64, n. 10, p. 1483-1491, Nov. 2002.

NÈGRE-AMINOU, P. et al. Differential effect of simvastatin on various signal transduction intermediates in cultured human smooth muscle cells. **Biochem Pharmacol**, Oxford, v. 61, n. 8, p. 991-998, Apr. 2001.

NICHOLLS, S. J. et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. **JAMA**, Chicago, v. 297, n. 5, p. 499-508, Feb. 2007.

OGURA, T. et al. Simvastatin reduces insulin-like growth factor-1 signaling in differentiating C2C12 mouse myoblast cells in an HMG-CoA reductase inhibition-independent manner. **J Toxicol Sci**, Sapporo, v. 32, n. 1, p. 57-67, Feb. 2007.

OHMURA, C. et al. Acute onset and worsening of diabetes concurrent with administration of statins. **Endocr J**, Tokyo, v. 52, n. 3, p. 369-372, June 2005.

PAOLETTI, R.; BOLEGO, C.; CIGNARELLA, A. Lipid and non-lipid effects of statins. **Handb Exp Pharmacol**, New York, v. 170, p. 365-388, Jan 2005.

PENHA-SILVA, N. et al. Influence of age on the stability of human erythrocyte membranes. **Mech Ageing Dev**, Lausanne, v. 128, n. 7-8, p. 444-449, Jul./Aug. 2007.

POWERS, A. C. Diabete Melito. In: KASPER, D. L. et al. **Harrison: medicina interna**. Tradução de Ademar Valadares Fonseca. 16. ed. Rio de Janeiro: Editora Mc Graw Hill, 2006. p. 2260-2288.

PROSPECTIVE STUDY OF PRAVASTATIN IN THE ELDERLY AT RISK (PROSPER) STUDY GROUP. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. **Lancet**, London, v. 360, n. 9346, p. 1623-1630, Nov. 2002.

RIKITAKE, Y.; LIAO, J. K. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. **Circ Res**, Baltimore, v. 97, n. 12, p. 1232-1235, Dec. 2005.

RUSSO, M. W.; JACOBSON, I. M. How to use statins in patients with chronic liver disease. **Cleve Clin J Med**, Cleveland, v. 71, n. 1, p. 58-62, Jan. 2004.

SASAKI, J.; IWASHITA, M.; KONO, S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. **J Atheroscler Thromb**, Tokyo, v. 13, n. 3, p. 123-129, Mar. 2006.

SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S). **Lancet**, London, v. 344, n. 8934, p. 1383-1389, Nov. 1994.

SCHÄFER, K.; KAISER, K.; KONSTANTINIDES, S. Rosuvastatin exerts favourable effects on thrombosis and neointimal growth in a mouse model of endothelial injury. **Thromb Haemost**, Stuttgart, v.93, n. 1, p. 145-152, Jan. 2005.

SIDDALS, K. W. et al. Abrogation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and insulin action by mevalonic acid depletion: synergy between protein prenylation and receptor glycosylation pathways. **J Biol Chem**, Baltimore, v. 279, n. 37, p. 38353-38359, Sept. 2004.

SLENTZ, C. A. et al. Glucose transporters and maximal transport are increased in endurance-trained rat soleus. **J Appl Physiol**, Washington, v. 73, n. 2, p. 486-492, Aug. 1992.

SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. **Bioquímica Médica Básica de Marks**: Uma abordagem clínica. Tradução de Ângela de Mattos Dutra. 2. ed. Porto Alegre: Artmed editora, 2007.

TAKANO, T. et al. Influences of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. **J Atheroscler Thromb**, Tokyo, v. 13, n. 2, p. 95-100, Apr. 2006.

TANAKA, A. et al. A double-blind trial on the effects of atorvastatin on glycemic control in Japanese diabetic patients with hypercholesterolemia. **Clin Chim Acta**, Amsterdam, v. 312, n. 1-2, p. 41-47, Oct. 2001.

TOLMAN, K. G. The liver and lovastatin. **Am J Cardiol**, New York, v. 89, n. 12, p. 1374-1380, June 2002.

UCAR, M.; MJORNDAL, T.; DAHLQVIST, R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. **Drug Saf**, Auckland, v. 22, n. 6, p. 441-457, June 2000.

VAN BLITTERSWIJK, W. J.; VAN DER MEER, B. W.; HILKMAN, H. Quantitative contributions of cholesterol and the individual classes of phospholipids and their degree of fatty acyl (un) saturation to membrane fluidity measured by fluorescence polarization. **Biochemistry**, Washington, v. 26, n. 6, p. 1746-1756, Mar. 1987.

WIERZBICKI, A. S. et al. High-density lipoprotein cholesterol and triglyceride response with simvastatin versus atorvastatin in familial hypercholesterolemia. **Am J Cardiol**, New York, v.86, p. 547-549, Mar. 2000.

WIERZBICKI, A. S.; POSTON, R.; FERRO, A. The lipid and non-lipid effects of statins. **Pharmacol Ther**, Oxford, v. 99, n. 1, p. 95-112, July 2003.

WOLFRUM, S.; JENSEN, K. S.; LIAO, J. K. Endothelium-dependent effects of statins. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, , Dallas, v. 23, n. 5, p. 729-736, May 2003.

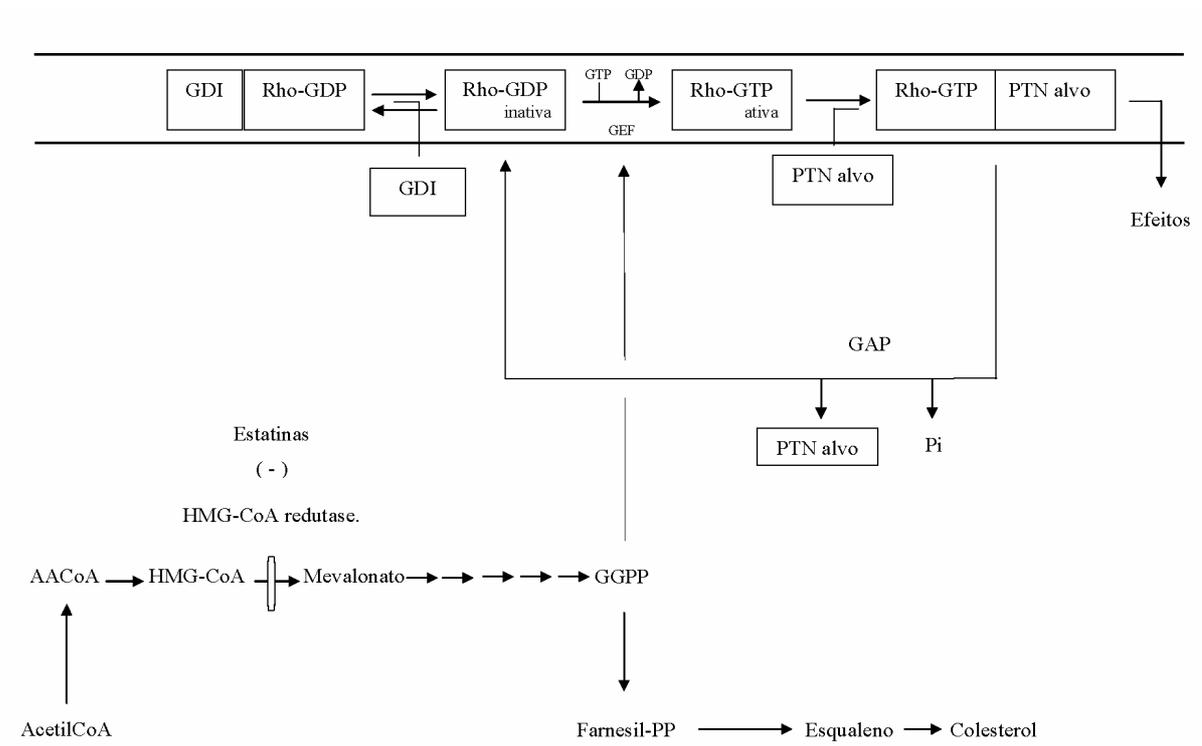
WONG, V. et al. Atorvastatin induces insulin sensitization in Zucker lean and fatty rats. **Atherosclerosis**, Limerick, v. 184, n. 2, p. 348-355, Feb. 2006.

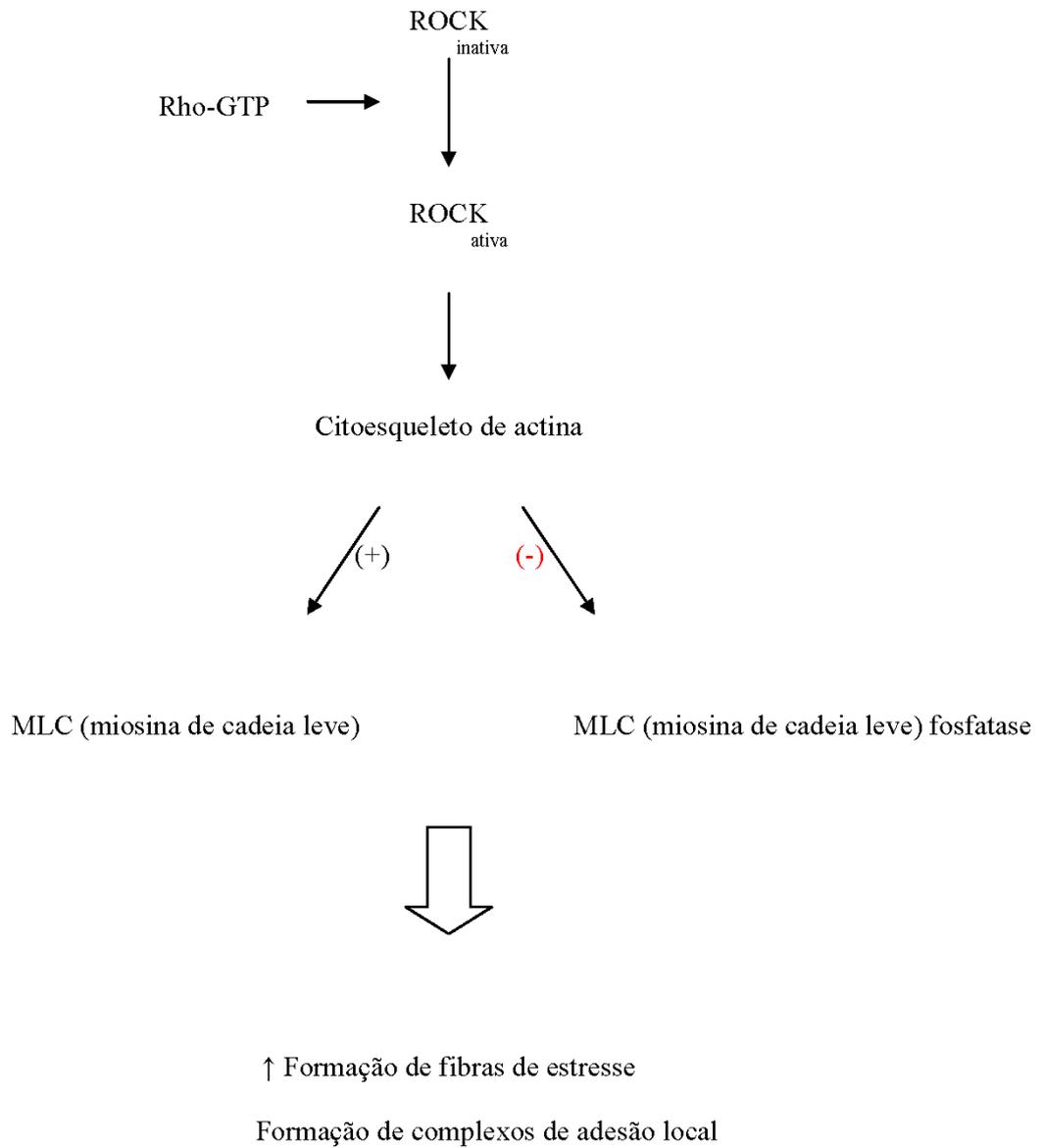
XING, X. Q. et al. Statins may ameliorate pulmonary hypertension via RhoA/Rho-kinase signaling pathway. **Med Hypotheses**, Edinburgh, v. 68, n. 5, p. 1108-1113, Mar. 2007.

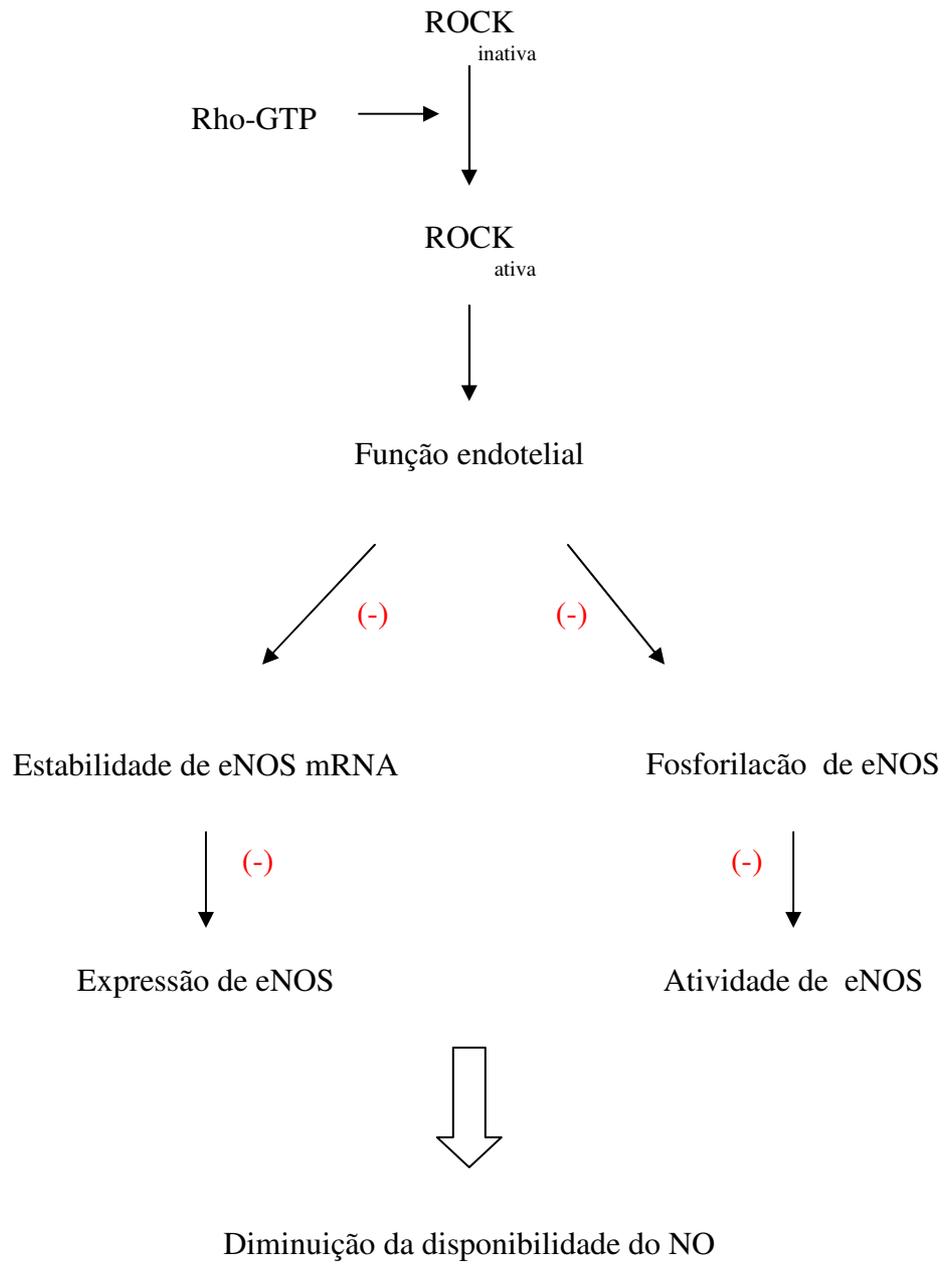
YAMAGISHI, S. et al. Protective role of pravastatin in the pathogenesis of the metabolic syndrome. **Med Hypotheses**, Edinburgh, v. 66, n. 3, p. 609-611, Jan. 2006.

ZHOU, S. et al. Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. **Clin Pharmacokinet**, New York, v. 44, p. 279-304, Apr. 2005.

ANEXOS









Universidade Federal de Uberlândia
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
 Av. João Naves de Ávila, nº 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –
 CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Nº 206/05

Registro CEP: 096/05

Projeto Pesquisa: *“Efeito de estatinas sobre a cetonemia”.*

Pesquisador Responsável: Prof. Elmiro Santos Rezende

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação, do projeto de pesquisa proposto. Por se tratar de projeto do Grupo II será encaminhado a folha de rosto e o parecer consubstanciado à CONEP para acompanhamento.

Situação: Projeto aprovado.

Uberlândia, 18 de julho de 2005.

Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
 Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador:

(Para parecer Aprovado ou Aprovado com Recomendações)

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e). **O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma da Res. 196/96 CNS.**

TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

Eu, _____, **concordo em** participar de um trabalho de pesquisa que visa avaliar a atuação das estatinas sobre a cetonemia e outros parâmetros do perfil lipídico de pacientes usuários deste medicamento. Declaro também que concordo em realizar todos os exames a que serei submetido, compreendendo dosagem sanguínea de corpos cetônicos, colesterol total e frações, triacilgliceróis e proteína C reativa. Estou consciente de que esse estudo não implicará em risco nem prejuízo ao tratamento que me for estabelecido, nem me acarretará ônus, além de me dar garantia da preservação do sigilo de minha identidade.

Assinatura do(a) paciente: _____

Endereço: _____

Cidade: _____

Telefone de contato: _____

Equipe responsável pelo projeto em desenvolvimento:

Professor Dr. Elmiro Santos Resende: _____
(3218-2258)

Professor Dr. Nilson Penha Silva: _____
(3218-2203 R-23)

Maria Cláudia Cândida Rodrigues: _____
(3218-2203 R-23)

Uberlândia, Minas Gerais, Brasil ____ de _____ de _____.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)