



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
CURSO DE BIOMEDICINA**

MARIA SANTANA DA SILVA

**O USO DAS ESTATINAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Natal

Julho / 2022

O USO DAS ESTATINAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

por

MARIA SANTANA DA SILVA

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Biomedicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como Requisito Parcial à Obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa Dra. Vanessa Soares de Paula Raquetti.

Coorientador: Prof. Dr. Edilson Dantas da Silva Júnior.

Natal

Julho / 2022

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial Prof. Leopoldo Nelson - Centro de Biociências - CB

Silva, Maria Santana da.

O uso das estatinas no tratamento da doença de alzheimer: uma revisão de literatura / Maria Santana da Silva. - 2022.
30 f.: il.

Monografia (graduação) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Biociências, Curso de Biomedicina. Natal/RN, 2022.

Orientadora: Profa Dra. Vanessa Soares de Paula Raquetti.
Coorientador: Prof. Dr. Edilson Dantas da Silva Júnior.

1. Colesterol - Monografia. 2. Estatinas - Monografia. 3. ApoE - Monografia. 4. Doença de Alzheimer - Monografia. I. Raquetti, Vanessa Soares de Paula. II. Silva Júnior, Edilson Dantas da. III. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. IV. Título.

RN/UF/BSCB

CDU 547.922

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
CURSO DE BIOMEDICINA**

A Monografia: **O USO DAS ESTATINAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

elaborada por Maria Santana da Silva

e aprovada por todos os membros da Banca examinadora foi aceita pelo Curso de Biomedicina e homologada pelos membros da banca, como requisito parcial à obtenção do título de

BACHAREL EM BIOMEDICINA

Natal, 26 de Julho de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Profa Dra. Vanessa Soares de Paula Raquetti.

Departamento de Biofísica e Farmacologia (DBF)

Profa. Dra. Elaine Cristina Gavioli.

Departamento de Biofísica e Farmacologia (DBF)

Profa. Christiane Medeiros Bezerra.

Departamento de Microbiologia e Parasitologia (DMP)

ÍNDICE

ABSTRACT	6	
RESUMO	7	
LISTA DE ABREVIACÕES	8	
LISTA DE FIGURAS	9	
LISTA DE TABELAS	10	
1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Doença de Alzheimer	11
1.2	Colesterol e a DA	14
1.3	ApoE e Receptores ligados ao transporte do colesterol	16
1.4	Estatinas e a Homeostase do colesterol	17
2	OBJETIVOS	19
3	MATERIAIS E MÉTODOS	20
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
	REFERÊNCIAS	27

ABSTRACT

Statins comprise a class of drugs that competitively inhibit the enzyme HMG-CoA reductase, involved in cholesterol synthesis. They are used in the treatment of dyslipidemias and in the preventive treatment of cardiovascular diseases and in rare cases presents with rhabdomyolysis. Some studies suggest the use of statins as a possible treatment for Alzheimer's disease, as these drugs may act by decreasing the formation of amyloid plaques and neuroinflammation. This review sought to list the articles that support the use of statins in the treatment of Alzheimer's disease and to identify other possible benefits or undesirable effects of the chronic use of these drugs. Despite the difficulty of developing an adequate and representative sample group, statin therapy has great potential to complement existing treatment and delay the progression of Alzheimer's disease.

Keywords: Cholesterol, Statins, ApoE, Alzheimer's Disease.

RESUMO

As estatinas compreendem uma classe de fármacos que inibem de forma competitiva a enzima HMG-CoA redutase, envolvida na síntese do colesterol. São utilizadas no tratamento de dislipidemias e no tratamento preventivo de doenças cardiovasculares e apresenta em casos raros um quadro de rabdomiólise. Alguns estudos sugerem o uso de estatinas como possível tratamento da doença de Alzheimer, visto que estes fármacos podem atuar diminuindo a formação das placas amiloides e a neuroinflamação. Esta revisão buscou listar os artigos que apoiam o uso das estatinas no tratamento da doença de Alzheimer e identificar outros possíveis benefícios ou efeitos indesejáveis pelo uso crônico desses fármacos. Apesar da dificuldade de se desenvolver um grupo amostral adequado e representativo, a terapia com estatinas apresenta um grande potencial para complementar o tratamento já existente e retardar a progressão da doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Colesterol, Estatinas, ApoE, Doença de Alzheimer.

LISTA DE ABREVIACOES

DA: Doença de Alzheimer

APP: Proteína Precursora Amilóide

BHE: Barreira Hemato-Encefálica

APOE: Apolipoproteína E

SNC: Sistema Nervoso Central

LDLR: Receptor de Lipoproteína de Baixa Densidade

LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade

HDL: Lipoproteína de Alta Densidade

LRP1: Proteína 1 Relacionada ao Receptor de LDL

NMDA: N-metil-d-aspartato

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. (A) Expectativa de vida ao longo dos séculos. (B) Prevalência projetada da Doença de Alzheimer para os próximos 40 anos.....	10
Figura 2. Via não amiloidogênica e via amiloidogênica.....	11
Figura 3. Estrutura do colesterol.....	13
Figura 4. Efeitos pleiotrópicos das estatinas.....	17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Os artigos mais relevantes e seus principais achados.....	21
Tabela 2. Benefícios do uso das estatinas e limitações dos estudos.....	22

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Alzheimer: visão geral e tratamento

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que causa perda de memória, danos à cognição e perda progressiva da atividade motora. Entre os achados histopatológicos, destaca-se a presença de placas senis, emaranhados neurofibrilares, disfunção neural e morte celular. Também é associada a outras doenças como hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia e doenças cardiovasculares (KNOPMAN *et al.*, 2021).

O Alzheimer é uma patologia multifatorial, ou seja, fatores como idade, sexo, doenças secundárias, mutações genéticas, alimentação e estilo de vida tem influência sobre o surgimento e a progressão dessa doença. A DA é o tipo de demência mais comum em pessoas acima dos 65 anos, e pode ser classificada como Alzheimer de início precoce, que ocorre antes dos 65 anos. Geralmente, o indivíduo possui alguma mutação genética que facilita o surgimento e a progressão rápida da doença. Também pode ser de início tardio, que acomete pessoas acima dos 75 anos e tem progressão mais lenta, apresentando sintomas mais leves (TELLECHEA *et al.*, 2018). Ainda, pode ser classificada como DA do tipo esporádica, quando o paciente acometido não possui histórico familiar ou DA do tipo hereditária na qual o histórico familiar apresenta uma certa frequência de diagnósticos confirmados na família do paciente.

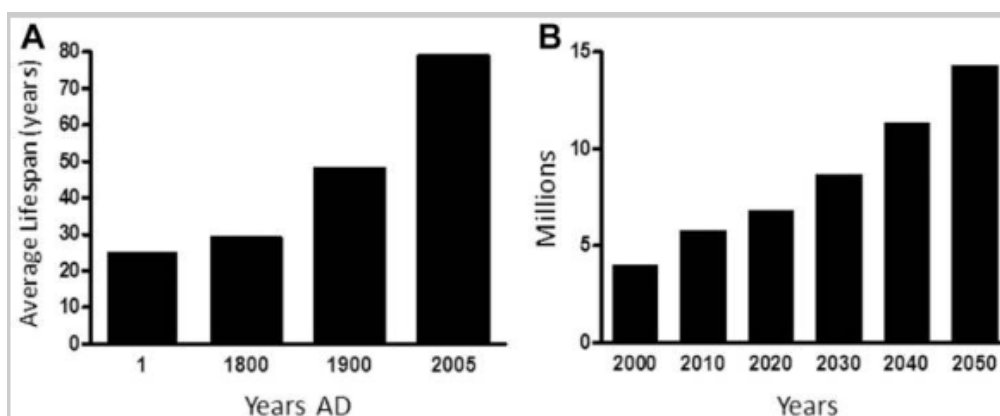


Figura 1. (A) Expectativa de vida ao longo dos séculos. (B) Prevalência projetada da Doença de Alzheimer para os próximos 40 anos.

Na imagem acima podemos observar que há um crescimento proporcional entre a expectativa de vida e a projeção da doença de Alzheimer. Indicando que quanto maior o número de pessoas com mais de 65 anos, maior será a parcela da população dessa faixa etária que será diagnosticada com a DA.

A DA vem sendo associada a um erro no metabolismo da proteína precursora amilóide, que é uma proteína transmembrana presente nas sinapses neuronais de função parcialmente reconhecida. Esta proteína é clivada pela secretase B – Via amiloidogênica – gerando dois peptídeos - um de 40 e outro de 42 aminoácidos - que estão presentes na angiopatia vascular e placas senis, respectivamente (SERENIKI; VITAL, 2008).

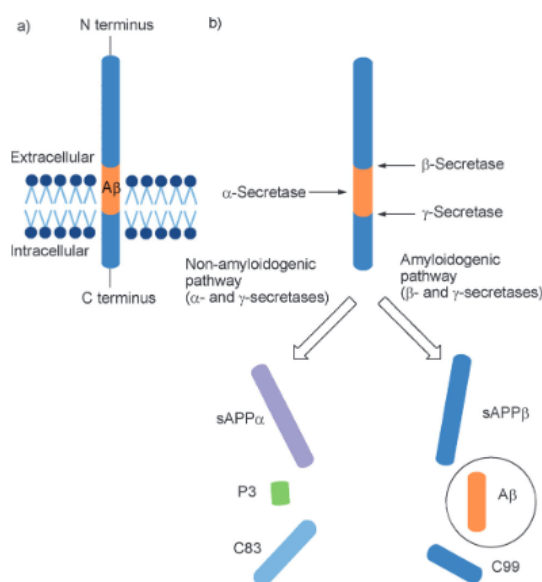


Figura 2. Via não amiloidogênica e via amiloidogênica.

O peptídeo beta amilóide tem a capacidade de desestabilizar os microtúbulos, que se dissociam, gerando uma disfunção neuronal que leva à morte desta célula. Além de prejudicar a função sináptica, também induzem a ativação de cascatas neurotóxicas e pró inflamatórias (SILVA *et al.*, 2013).

Segundo a portaria nº 491, do Ministério da Saúde, publicada em 23 de setembro de 2010, o tratamento para a doença de Alzheimer consiste no uso de inibidores da acetilcolinesterase, que impede a degradação do neurotransmissor acetilcolina (BRASIL, 2010). Além da implementação de terapia ocupacional, tratamento complementar com memantina e acompanhamento psicológico. Manter

uma alta concentração de acetilcolina disponível causa melhora na memória e diminui os sintomas, mas não trata a causa da doença (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

A memantina é um fármaco que bloqueia canais dos receptores N-metil-d-aspartato (NMDA) e tem a capacidade de compartilhar mecanismos inibitórios glutamatérgicos com outros fármacos já usados para o tratamento do Alzheimer, como por exemplo a cetamina (JOHNSON *et al.*, 2006).

Os medicamentos mais atuais que estão em desenvolvimento são os inibidores da beta secretase, que se ligam ao sítio catalítico da enzima beta secretase, impedindo o início da via amiloidogênica e consequentemente a produção do peptídeo beta amilóide. Os anticorpos monoclonais, que se ligam aos peptídeos beta amiloides para induzir a sua eliminação através da fagocitose pelos macrófagos, é uma terapia já disponível na clínica para o tratamento do Alzheimer. São fármacos de difícil acesso e de alto custo, ainda não comercializados no Brasil e em outros países (MUKHOPADHYAY *et al.*, 2021).

Os estudos sobre o colesterol e como ele interage com as placas senis é algo que coloca esse componente essencial das membranas celulares como um fator de risco para o desenvolvimento da DA. Aqueles indivíduos que apresentam altos níveis de colesterol circulante ou que possuam hipercolesterolemia familiar, que a superprodução de colesterol, apresenta uma predisposição maior de desenvolver a doença de Alzheimer (MCGUINNESS *et al.*, 2016). Deve-se ressaltar que a forma esporádica é a mais comum, ou seja, não necessariamente apenas as mutações genéticas hereditárias vão determinar se o indivíduo vai desenvolver a doença, mas também o ambiente vai influenciar no desencadeamento da DA.

As placas senis demonstram uma grande afinidade pelo colesterol e as enzimas responsáveis pela produção dos peptídeos beta amilóides se tornam ativas ao se ligarem nos microdomínios da membrana plasmática ricas em colesterol chamadas de jangadas lipídicas. Alguns estudos sugerem que os altos níveis de colesterol contribuem para a rápida progressão da doença; esta associação entre os níveis de colesterol e a formação das placas tem grande relevância, levando em consideração que a grande maioria do colesterol presente no sistema nervoso central é oriundo de produção endógena, pois a barreira hematoencefálica limita o transporte de colesterol proveniente da alimentação para o sistema nervoso (MCGUINNESS *et al.*, 2016).

As estatinas são fármacos usados para inibir a síntese de colesterol, atuando como inibidoras de uma enzima chamada HMG-Coa redutase, que é responsável pela produção endógena do colesterol, expressa no fígado e no SNC. Além disso, as estatinas possuem outros efeitos dependentes e independentes do colesterol, como a regulação de LDLR, ApoE e efeitos anti-inflamatórios. Por esses motivos, o uso destes fármacos poderia ser empregado no tratamento preventivo e visando reduzir a carga amiloide daqueles que já desenvolveram a DA (SAEEDI *et al.*, 2017).

1.2 Colesterol e a DA

O colesterol é uma molécula anfipática, predominantemente composta por átomos de carbono e hidrogênio. Possui um grupo hidroxila ligada ao carbono 3, sendo quase totalmente saturada, possuindo apenas uma ligação dupla entre o quinto e sexto átomo. Popularmente associado com o consumo de alimentos ricos em gorduras e a doenças cardiovasculares decorrentes da elevação dos seus níveis séricos, não é de conhecimento popular que esta molécula faz parte da membrana celular de todas as células do nosso corpo. É, também, precursora de diversos hormônios esteróides, tais como a corticosterona, testosterona, estradiol, cortisol, entre outros, e de ácidos biliares (NELSON, 2014).

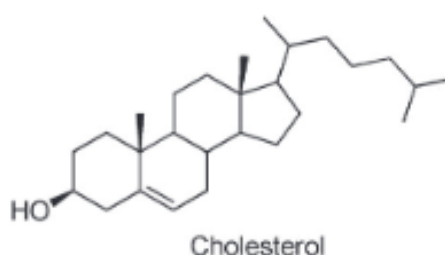


Figura 3. Estrutura do colesterol.

Além do colesterol proveniente da dieta, todas as células possuem mecanismos para sintetizá-lo a partir de precursores simples, como o acetato. Essa síntese é maior no Sistema Nervoso Central (SNC), devido ao fato de que a barreira hematoencefálica limita a entrada de biomoléculas proveniente da dieta. Isso acaba dificultando o equilíbrio entre a quantidade de colesterol circulante e a presente no SNC, contribuindo para o aumento da sua síntese (CHANG, 2017).

O colesterol também é importante na sinalização celular; ele se liga a esfingolípídeos formando domínios de jangada lipídica e a distribuição desses

domínios serve como plataforma para ancoragem de proteínas a membrana plasmática que estão envolvidas na sinalização celular (CHANG, 2017).

Segundo alguns estudos, os peptídeos A β podem interagir com o colesterol, esses peptídeos causam alterações morfológicas em várias organelas, no metabolismo celular do colesterol e perturbam o funcionamento das jangadas lipídicas, podendo afetar o funcionamento de receptores, canais e transportadores de neurônios e astrócitos (CHANG, 2017). Além disso, as enzimas envolvidas na via amiloidogênica se tornam ativas quando situadas em microdomínios das jangadas lipídicas (MCGUINNESS *et al.*, 2016).

Vários estudos exploram a relação entre o colesterol e a formação das placas amiloides, como a produção dos peptídeos beta amiloides poderiam alterar a homeostase do colesterol e se a redução do colesterol presente nas regiões de jangada lipídica pode diminuir a atividade das enzimas envolvidas na produção desse peptídeo (SILVA *et al.*, 2013).

Parece haver uma relação íntima entre eles, enquanto as enzimas da via amiloidogênica precisam das jangadas lipídicas que são regiões ricas em colesterol e esfingolipídios para ancorar-se e produzir esses peptídeos neurotóxicos. O colesterol, por sua vez, encontra-se elevado ou os pacientes possuem hipercolesterolemia anterior ao surgimento desta patologia. Por estes motivos, muitos estudos propõem que a hipercolesterolemia é um fator que pode levar ao desenvolvimento do Alzheimer (REITZ, 2013; SILVA *et al.*, 2013).

O contrário também pode ocorrer; níveis reduzidos de colesterol e a regulação de sua produção e transporte no SNC podem regular a atividade da beta secretase, a primeira enzima da via amiloidogênica, diminuindo a sua agregação e formação das placas. Uma vez diminuída a sua produção, podem ser citados outros benefícios, como progressão lenta da doença, a preservação das funções neuronais e a geração reduzida de neuroinflamação. Por esses motivos, o controle dos níveis de colesterol no SNC vem se tornando alvo de mais estudos, visando uma possível via de tratamento complementar para a DA (SILVA *et al.*, 2013).

Além de ser precursor de hormônios e sais biliares, o colesterol é o precursor dos neuroesteróides e oxiesteróides que atuam como protetores do Sistema Nervoso Central (SNC) e possuem um papel importante na homeostasia do colesterol, respectivamente. Os neuroesteróides têm a capacidade de modular os sistemas de neurotransmissores glutamatérgicos excitatórios e GABAérgicos

inibitórios (ISHIKAWA *et al.*, 2018). Vários oxisteróides podem regular negativamente a síntese do colesterol e outros como o 24(S)Hidroxicolesterol é fundamental na excreção do excesso de colesterol cerebral (CHANG, 2017).

Estudos recentes apontaram o envolvimento do 24 e 27 hidroxicoesterol na DA. Enquanto o 24 hidroxicoesterol é produzido e eliminado pelo SNC, o 27 é produzido nos tecidos periféricos e em grandes quantidades pode atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), além de estar associado a danos na integridade da BHE durante a DA (REITZ, 2013).

Dentre as características que precedem a DA, possuir uma alta concentração de colesterol circulante ou ter hipercolesterolemia familiar – superprodução de colesterol – gera uma predisposição maior de se desenvolver a doença de Alzheimer. Além disso, algumas variáveis têm um impacto significativo no surgimento, desenvolvimento e na gravidade da DA, como a presença de alelos diferentes para ApoE, doenças secundárias como a hipercolesterolemia, diabetes e problemas cardiovasculares (OLIVEIRA, *et al.*, 2007). Entretanto, é discutido na literatura que a forma esporádica é a mais comum, ou seja, o fator hereditário não é absoluto, sendo assim, o indivíduo pode apresentar inúmeros parentes com a doença e não a desenvolver (MASTERS *et al.*, 2015).

Os estudos sobre o colesterol e como ele interage com as placas senis, é algo que coloca esse componente essencial das membranas celulares como um fator para o desenvolvimento da DA. O colesterol é um componente muito importante na sinalização celular, uma vez que se liga aos esfingolipídios formando domínios – jangada lipídica, onde a distribuição desses domínios serve como plataforma para ancoragem de proteínas na membrana plasmática que estão envolvidas na sinalização celular (MARTINS *et al.*, 2009).

1.3 ApoE e Receptores ligados ao transporte do colesterol

Assim como na circulação periférica, os lipídios provenientes da dieta necessitam do auxílio das lipoproteínas para serem transportados, devido a sua hidrofobia, para o fígado e demais tecidos, no SNC também. Para transportar o colesterol produzido nos astrócitos para os neurônios, são utilizadas apolipoproteínas (MARTINS *et al.*, 2009). A principal apolipoproteína presente no

SNC é a ApoE, ela possui 3 isoformas: ApoE2, ApoE3 e a ApoE4 que é considerada um fator de risco para o desenvolvimento e progressão da DA, enquanto a ApoE 2 é considerada uma neuroprotetora (WOLLMER, 2010).

Estudos *in vitro* já observaram que ApoE4 pode estar envolvida na depuração, deposição e agregação dos peptídeos beta amiloides, uma vez que a mesma apresenta a capacidade de se ligar diretamente a esses peptídeos (MCGUINNESS *et al.*, 2016). O que pode acabar explicando o porquê deste alelo poder influenciar tanto no surgimento quanto na progressão da doença.

Outras observações foram feitas ao longo dos anos por vários pesquisadores, como os níveis de HDL e LDL em pacientes normais e naqueles que possuem a DA. Parece existir uma relação entre os níveis de HDL e a DA, pois em pacientes com Alzheimer os níveis de HDL se apresentam baixos e os de LDL alto quando comparados com pacientes saudáveis (MCGUINNESS *et al.*, 2016).

Outros receptores e transportadores vêm ganhando destaque nos últimos estudos publicados, como, por exemplo, os polimorfismos do receptor LDLR, que estão sendo relacionados a uma disfunção no metabolismo do colesterol (Oliveira FF, *et al.*. 2020). E os polimorfismos do transportador KIF6 estão sendo associados a um risco aumentado de desenvolver problemas cardiovasculares e foram associados a níveis elevados de colesterol (SABBAGH *et al.*, 2013).

A relação entre a homeostase do colesterol e a doença de Alzheimer não se limita apenas à participação do colesterol, mas também diz respeito aos receptores e proteínas ligadas ao seu transporte e degradação, uma vez que ocorre uma alteração no sistema de transporte ou os mecanismos pelo qual o colesterol é eliminado gera-se um desequilíbrio funcional que pode contribuir para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

1.4 Estatinas e a Homeostase do colesterol

As estatinas são uma classe de fármacos que inibem de forma competitiva a enzima HMG-CoA redutase, envolvida na síntese do colesterol. São utilizadas no tratamento de dislipidemias e no tratamento preventivo de doenças cardiovasculares, quando a prática de exercícios e boa alimentação não são o suficiente para reduzir os níveis de colesterol (SIRTORI., 2014).

A atividade das estatinas se dá por inibição seletiva da enzima HMG-Coa redutase, via competição destas moléculas com o HMG- Coa pelo sítio ativo da enzima, o que reduz a produção do intermediário mevalonato, reduzindo, assim, a biossíntese do colesterol hepático. Cabe aqui salientar que esta classe de drogas possui uma gama de efeitos independentes da síntese do colesterol, os chamados efeitos pleiotrópicos, como, por exemplo, efeitos antiinflamatórios, antioxidantes, antitrombótico, anti-excitotóxicos, e aumentam a perfusão sanguínea (SJÖGREN *et al.*, 2006; SAEEDI; SARAVI *et al.*, 2017).

Além disso, estudos apontam que o uso desses fármacos pode regular a atividade da beta secretase e favorecer o metabolismo da APP pela via não amiloidogênica. Esses benefícios são possíveis devido à redução do colesterol presente nas jangadas lipídicas, resultando na diminuição da atividade dessa enzima, já que a sua performance depende da quantidade de colesterol presente nesse ambiente para promover sua ancoragem e funções (SILVA *et al.*, 2013).

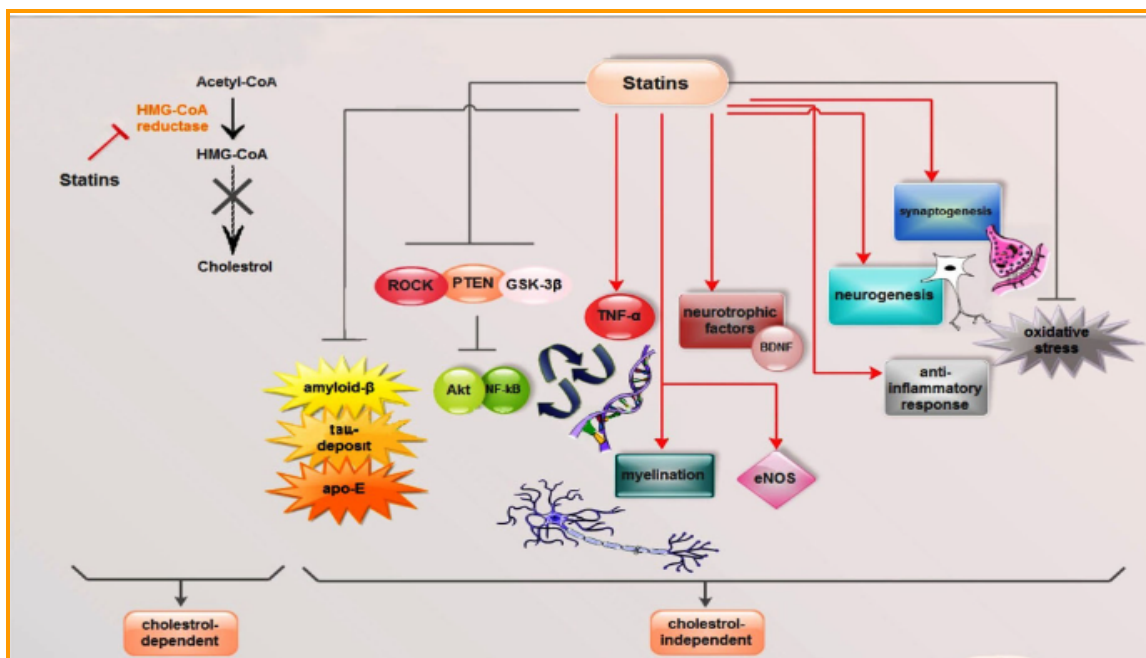


Figura 4. Efeitos pleiotrópicos das estatinas.

Na figura acima podemos observar efeitos dependente e independente do colesterol. São chamados de efeitos pleiotrópicos das estatinas, que envolve regulação de proteínas e receptores envolvidos no transporte do colesterol, ação antioxidante, anti inflamatório, neurogênico e neuroprotetor.

2 OBJETIVOS

Avaliar se existe embasamento científico que apoie o uso das estatinas no tratamento da doença de Alzheimer e identificar outros possíveis benefícios ou efeitos causados pelo uso crônico desses fármacos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização dessa revisão foi pesquisado o seguinte conjunto de palavras: *Statins*, *Cholesterol*, *Alzheimer* e *ApoE*. Foram utilizadas as plataformas *Pubmed*, Periódicos CAPES, *Web of Science* e *Scielo*, sendo estabelecido um intervalo de tempo de 10 anos para selecionar os artigos, ou seja, foram considerados artigos científicos publicados no período de 2012 a 2022.

Um dos critérios usados para a seleção foi a menção das palavras pesquisadas por todo o artigo analisado, sendo excluídos os artigos que não apresentavam alguma dessas palavras ou não abordavam o assunto de forma completa. Foram excluídos deste estudo artigos que fugiam do tema central.

Foram incluídos alguns artigos fora do intervalo de tempo de 10 anos já estabelecido, por serem frequentemente citados nos demais artigos e conterem informações cruciais para o nosso estudo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram pré-selecionados 33 artigos correspondentes às palavras-chave usadas dentro de um período de 10 anos e 25 artigos se mostraram relevantes a essa revisão.

Dos 25 artigos analisados, apenas um discordou totalmente da relação entre os níveis de colesterol, o desenvolvimento da DA e a terapia com estatinas (WOOD *et al.*, 2014). A maioria dos artigos tentou averiguar se de fato as estatinas tinham a capacidade de reduzir a carga amilóide em pacientes com comprometimento cognitivo leve a moderado e melhorar as suas funções cognitivas.

Os artigos selecionados tinham como tema principal a doença de Alzheimer, as estatinas e o colesterol, porém foi possível identificar assuntos secundários relevantes a essa pesquisa. Esses achados estão dispostos na tabela 1.

Tabela 1. Os artigos mais relevantes e seus principais achados.

Artigos	Informações
(SABBAGH <i>et al.</i> , 2013)	Demonstrou que os portadores do alelo KIF6 717A _{gr} tem uma resposta maior de redução dos lipídeos quando tratados com estatinas.
(LI G <i>et al.</i> , 2017)	Após o tratamento por 18 meses com sinvastatina foi possível observar um efeito protetor na microestrutura neural e conservação do volume celular da massa branca.
(OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2020)	A terapia com estatinas lipofílicas pode beneficiar pacientes portadores de variantes genéticas específicas dos genes rs5930 e rs5925, envolvidos no transporte do colesterol.
(DAGLIATI, <i>et al.</i> , 2021)	Homens e mulheres que possuem o genótipo ApoE ε4 ⁺ respondem de formas diferentes ao tratamento com estatinas. Homens com esse genótipo respondem melhor ao tratamento com estatinas, tendo uma redução mais significativa nos níveis de colesterol.

Como demonstrado na tabela acima, há vários fatores que podem influenciar de forma positiva ou negativa no tratamento com estatinas. Possuir determinado alelo envolvido do transporte do colesterol, ser homem e possuir o alelo ApoE ε4+ favorece os portadores com uma resposta mais aparente do que os que não possuem.

Essas informações apresentam uma nova perspectiva sobre o tratamento de portadores do Alzheimer com estatinas. Com base nesses estudos poderiam ser propostos protocolos de tratamento personalizados, que considerem a necessidade de cada paciente.

Uma característica predominante nos artigos analisados foi a divergência de resultados e a falta de consenso entre os autores. Na tabela 2 podemos observar os principais pontos de vista favoráveis e os desfavoráveis em relação a esse tema.

Tabela 2 - Benefícios do uso das estatinas e limitações dos estudos.

Artigos	Benefícios do uso das estatinas	Limitações dos estudos
(REITZ. 2004), (CRUM <i>et al.</i> 2018) (SILVA, <i>et al.</i> 2013).	Tem ação anti-inflamatória e antitrombótica.	Curtos períodos de tratamento no estudo.
(RUOCCO. 2002)	Auxilia na melhora da função endotelial e reduz a morte celular.	Grupos amostrais pouco representativos.
(WASSMANN. 2001), (SILVA, <i>et al.</i> 2013).	Regula a atividade da enzima B-secretase.	Início do tratamento em estágios avançados da doença.
(SILVA <i>et al.</i> 2013)	Promove a via não amiloidogênica.	Falta de estratificação nos grupos amostrais.
(CRUM <i>et al.</i> 2018), (REITZ. 2013).	Reduz os níveis de LDL e regula o receptor LRP1.	Complicações causadas pela presença de doenças secundárias.
(VOGT <i>et al.</i> 2021), (DAGLIATI <i>et al.</i> 2021).	Auxilia na preservação da integridade da substância branca.	Falta de diferenciação entre homocigotos e heterocigotos para o gene apoε4.

Na tabela acima podemos observar pontos chaves e limitantes que prejudicam a comparação e conclusão sobre a pergunta deste estudo com base nos estudos encontrados, considerando a divergência de resultados entre os estudos que encontraram resultados significativos e os que não encontraram. Ainda, estão descritos os pontos positivos que demonstram os benefícios das estatinas e justificam a necessidade da realização de um estudo clínico que abranja o maior número possível de variáveis.

Como podemos ver na Tabela 2, os pontos negativos são variados, existindo diversos fatores que podem influenciar no resultado da pesquisa em humanos. Os curtos períodos de tratamento não são capazes de fornecer dados satisfatórios, já que os benefícios poderiam ser mais evidentes com um tratamento consistente e prolongado (CRUM J, *et al.*, 2018).

Os grupos amostrais usados não são representativos, em sua maioria são homens e mulheres caucasianos, se faz necessário o uso de grupos amostrais condizentes com a população em geral. Para evitar viés nos resultados durante a pesquisa, se faz necessário a divisão dos pacientes por grupos como: pacientes que possuem alguma doença secundária como diabetes e hipercolesterolemia; pacientes positivos para o alelo ApoE4 e outros polimorfismos envolvidos; pacientes com comprometimento cognitivo leve e aqueles em estágios avançados da doença (DAGLIATI, *et al.*, 2021).

Assim pode-se garantir que o estudo a ser realizado será representativo, condizente com a realidade e que irá gerar resultados concretos e confiáveis, podendo servir de base para o desenvolvimento de protocolos de tratamento que beneficiem o maior número possível de pacientes que sofrem com doença de Alzheimer.

Existe uma grande discussão entre os autores aqui mencionados a respeito dos benefícios das estatinas no tratamento da doença de Alzheimer. Alguns defendem seu uso e possíveis benefícios baseados em estudos *in vitro* e teste com animais (MCGUINNESS, *et al.*, 2014;. 2016).

Outros negam a existência de tais benefícios alegando que estudos com pacientes portadores de Alzheimer que faziam o uso de estatinas e autópsia *post mortem* dos mesmos não mostraram melhoras significativas (CRUM *et al.*, 2018).

Há muito o que se considerar em ambos os argumentos. Por um lado, o uso de animais, por mais que seja importante, pode não condizer com o esperado quando aplicamos o mesmo protocolo em humanos. Por outro lado, não é possível afirmar que os estudos com pacientes com DA e que faziam o uso de estatinas é preciso, levando em consideração o tempo que o paciente fazia uso do medicamento, em qual estágio da doença ele passou a fazer o uso e se seguia com o tratamento corretamente.

É possível observar no trabalho de DAGLIATI, *et al.*, 2021 que mulheres portadoras do genótipo ApoE4+ não respondem ao tratamento com estatinas, enquanto os homens que são portadores respondem bem a esse mesmo tratamento. Esses dados indicam que as respostas a esse mesmo tratamento pode ser variável, não só de acordo com o tempo de início de tratamento, mas também o sexo, o estilo de vida e varias outras causas.

Além das questões supracitadas, existem outras variáveis, como as genéticas e ambientais presentes no cotidiano desses pacientes, que não podem ser controladas. Nos estudos de pesquisa básica, a maior parte do ambiente pode ser controlada, diferente das pesquisas envolvendo humanos. A maioria dos estudos desenvolvidos acompanhavam pacientes que já estavam em tratamento para Alzheimer e que faziam o uso de alguma estatina.

Por exemplo, no trabalho de CRUM *et al.* 2015 não foram encontrados resultados significativos de que pacientes tratados com estatinas tinham a carga amiloide reduzida em suas autópsias. O que pode ser explicado pela falta de um ambiente controlado para realização do estudo, já que apenas acompanhavam os

pacientes e não tinham controle sobre administração dos fármacos e outras possíveis variáveis

De fato, são muitas variáveis a se levar em consideração e, tendo em vista que os estudos clínicos e de pesquisa básica não apontam para um consenso sobre este assunto, novos estudos são necessários visando melhor entender o papel das estatinas na DA.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com alguns estudos as estatinas podem ser empregadas no tratamento da DA. Porém é possível que o resultado terapêutico seja variável e nem todos os pacientes vão responder bem às estatinas; provavelmente o efeito terapêutico será mais evidente em pacientes que possuem mutações genéticas específicas, como a presença do genótipo ApoE 4+.

Mais experimentos e pesquisas visando comparar os efeitos protetores de mais de um tipo de estatina em pacientes com tipos diferentes de mutações e doenças secundárias são necessários.

REFERÊNCIAS

Nelson, David L.; Cox. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. Porto Alegre: Artmed, 2014.

Harvey, Richard A. Mycek, Mary Julia. **Farmacologia ilustrada** 5ªed. Brasil: Artmed, 2013.

John Baynes. **Bioquímica Médica** 4ª edição. Editora: Elsevier, 2015.

ANCELIN, M. L.; CARRIÈRE, I.; BARBERGER-GATEAU, P.; AURIACOMBE, S. *et al.* Lipid lowering agents, cognitive decline, and dementia: the three-city study. **J Alzheimers Dis**, 30, n. 3, p. 629-637, 2012.

ANUSHEEL; AVULA, S. N.; JOSEPH, K. N.; ONUCHUKWU, C. V. *et al.* The Role of High-Density Lipoprotein in Lowering Risk of Dementia in the Elderly: A Review. **Cureus**, 14, n. 4, p. e24374, Apr 2022.

BOWMAN, G. L.; KAYE, J. A.; QUINN, J. F. Dyslipidemia and blood-brain barrier integrity in Alzheimer's disease. **Curr Gerontol Geriatr Res**, 2012, p. 184042, 2012.

CHENG, Y. W.; CHIU, M. J.; CHEN, Y. F.; CHENG, T. W. *et al.* The contribution of vascular risk factors in neurodegenerative disorders: from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. **Alzheimers Res Ther**, 12, n. 1, p. 91, Aug 4 2020.

CRUM, J.; WILSON, J.; SABBAGH, M. Does taking statins affect the pathological burden in autopsy-confirmed Alzheimer's dementia? **Alzheimers Res Ther**, 10, n. 1, p. 104, Oct 2 2018.

DAGLIATI, A.; PEEK, N.; BRINTON, R. D.; GEIFMAN, N. Sex and APOE genotype differences related to statin use in the aging population. **Alzheimers Dement (N Y)**, 7, n. 1, p. e12156, 2021.

DAVIDSON, J. E.; LOCKHART, A.; AMOS, L.; STIRNADEL-FARRANT, H. A. *et al.* Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and cognitively healthy elderly subjects: a cross-sectional study. **Alzheimers Res Ther**, 4, n. 6, p. 51, 2012.

DE OLIVEIRA, F. F.; CHEN, E. S.; SMITH, M. C.; BERTOLUCCI, P. H. F. Longitudinal lipid profile variations and clinical change in Alzheimer's disease dementia. **Neurosci Lett**, 646, p. 36-42, Apr 12 2017.

DE OLIVEIRA, F. F.; CHEN, E. S.; SMITH, M. C.; BERTOLUCCI, P. H. F. Selected LDLR and APOE Polymorphisms Affect Cognitive and Functional Response to Lipophilic Statins in Alzheimer's Disease. **J Mol Neurosci**, 70, n. 10, p. 1574-1588, Oct 2020.

KORTHAUER, L. E.; GIUGLIANO, R. P.; GUO, J.; SABATINE, M. S. *et al.* No association between APOE genotype and lipid lowering with cognitive function in a randomized controlled trial of evolocumab. **PLoS One**, 17, n. 4, p. e0266615, 2022.

LI, G.; MAYER, C. L.; MORELLI, D.; MILLARD, S. P. *et al.* Effect of simvastatin on CSF Alzheimer disease biomarkers in cognitively normal adults. **Neurology**, 89, n. 12, p. 1251-1255, Sep 19 2017.

LI, Q.; HUANG, P.; HE, Q. C.; LIN, Q. Z. *et al.* Association between the CETP polymorphisms and the risk of Alzheimer's disease, carotid atherosclerosis, longevity, and the efficacy of statin therapy. **Neurobiol Aging**, 35, n. 6, p. 1513.e1513-1523, Jun 2014.

MCGUINNESS, B.; CRAIG, D.; BULLOCK, R.; MALOUF, R. *et al.* Statins for the treatment of dementia. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 7, p. Cd007514, Jul 8 2014.

MCGUINNESS, B.; CRAIG, D.; BULLOCK, R.; PASSMORE, P. Statins for the prevention of dementia. **Cochrane Database Syst Rev**, 2016, n. 1, p. Cd003160, Jan 4 2016.

PEDRINI, S.; HONE, E.; GUPTA, V. B.; JAMES, I. *et al.* Plasma High Density Lipoprotein Small Subclass is Reduced in Alzheimer's Disease Patients and Correlates with Cognitive Performance. **J Alzheimers Dis**, 77, n. 2, p. 733-744, 2020.

POIRIER, J.; MIRON, J.; PICARD, C.; GORMLEY, P. *et al.* Apolipoprotein E and lipid homeostasis in the etiology and treatment of sporadic Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging**, 35 Suppl 2, n. Suppl 2, p. S3-10, Sep 2014.

REITZ, C. Dyslipidemia and the risk of Alzheimer's disease. **Curr Atheroscler Rep**, 15, n. 3, p. 307, Mar 2013.

SABBAGH, M.; MALEK-AHMADI, M.; LEVENSON, I.; SPARKS, D. L. KIF6 719Arg allele is associated with statin effects on cholesterol levels in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. **J Alzheimers Dis**, 33, n. 1, p. 111-116, 2013.

SAEEDI SARAVI, S. S.; AREFIDOUST, A.; DEHPOUR, A. R. The beneficial effects of HMG-CoA reductase inhibitors in the processes of neurodegeneration. **Metab Brain Dis**, 32, n. 4, p. 949-965, Aug 2017.

SIBBETT, R. A.; RUSS, T. C.; DEARY, I. J.; STARR, J. M. Risk factors for dementia in the ninth decade of life and beyond: a study of the Lothian birth cohort 1921. **BMC Psychiatry**, 17, n. 1, p. 205, Jun 2 2017.

SILVA, T.; TEIXEIRA, J.; REMIÃO, F.; BORGES, F. Alzheimer's disease, cholesterol, and statins: the junctions of important metabolic pathways. **Angew Chem Int Ed Engl**, 52, n. 4, p. 1110-1121, Jan 21 2013.

VANCE, J. E. Dysregulation of cholesterol balance in the brain: contribution to neurodegenerative diseases. **Dis Model Mech**, 5, n. 6, p. 746-755, Nov 2012.

VOGT, N. M.; HUNT, J. F. V.; MA, Y.; VAN HULLE, C. A. *et al.* Effects of simvastatin on white matter integrity in healthy middle-aged adults. **Ann Clin Transl Neurol**, 8, n. 8, p. 1656-1667, Aug 2021.

WANG, Z. H.; XIA, Y.; LIU, P.; LIU, X. *et al.* ApoE4 activates C/EBP β / δ -secretase with 27-hydroxycholesterol, driving the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Prog Neurobiol**, 202, p. 102032, Jul 2021.

WOOD, W. G.; LI, L.; MÜLLER, W. E.; ECKERT, G. P. Cholesterol as a causative factor in Alzheimer's disease: a debatable hypothesis. **J Neurochem**, 129, n. 4, p. 559-572, May 2014.

CHANG, T. Y.; YAMAUCHI, Y.; HASAN, M. T.; CHANG, C. Cellular cholesterol homeostasis and Alzheimer's disease. **J Lipid Res**, 58, n. 12, p. 2239-2254, Dec 2017.

GAO, S.; BURNEY, H. N.; CALLAHAN, C. M.; PURNELL, C. E. *et al.* Incidence of Dementia and Alzheimer Disease Over Time: A Meta-Analysis. **J Am Geriatr Soc**, 67, n. 7, p. 1361-1369, Jul 2019.

JOHNSON, J. W.; KOTERMANSKI, S. E. Mechanism of action of memantine. **Curr Opin Pharmacol**, 6, n. 1, p. 61-67, Feb 2006.

MARTINS, I. J.; BERGER, T.; SHARMAN, M. J.; VERDILE, G. *et al.* Cholesterol metabolism and transport in the pathogenesis of Alzheimer's disease. **J Neurochem**, 111, n. 6, p. 1275-1308, Dec 2009.

MASTERS, C. L.; BATEMAN, R.; BLENNOW, K.; ROWE, C. C. *et al.* Alzheimer's disease. **Nat Rev Dis Primers**, 1, p. 15056, Oct 15 2015.

MUKHOPADHYAY, S.; BANERJEE, D. A Primer on the Evolution of Aducanumab: The First Antibody Approved for Treatment of Alzheimer's Disease. **J Alzheimers Dis**, 83, n. 4, p. 1537-1552, 2021.

SCHMIDT, S. D.; NIXON, R. A.; MATHEWS, P. M. ELISA method for measurement of amyloid-beta levels. **Methods Mol Biol**, 299, p. 279-297, 2005.

WOLLMER, M. A. Cholesterol-related genes in Alzheimer's disease. **Biochim Biophys Acta**, 1801, n. 8, p. 762-773, Aug 2010.