



ANÁLISE DOS EFEITOS DAS ESTATINAS NA ESTEATOSE HEPÁTICA



Rafaela Luiza Costa Franco; Colégio Pedro II - São Cristóvão III
Orientadora: Dra. Anissa Daliry
Coorientadora: Evelyn Nunes Goulart da Silva Pereira
Instituto Oswaldo Cruz - Laboratório de Investigação Cardiovascular



INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica e é a causa mais comum de disfunção hepática, acometendo 20-30% da população adulta mundial, principalmente em países ocidentais. A DHGNA inclui um vasto espectro de distúrbios do fígado, desde esteatose simples até a esteato-hepatite não alcoólica (NASH), em que a esteatose progride para lesão hepatocelular, com inflamação lobular e fibrose, além de aumentar o risco de doença hepática terminal, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC). Por não existir um tratamento eficiente para a DHGNA, a doença está associada a um aumento de morbidade e mortalidade na população. Sendo assim, é de suma importância a busca de alternativas terapêuticas que minimizem os danos hepáticos na DHGNA. As diretrizes atuais de prática clínica apoiam o uso de estatinas no tratamento da dislipidemia e na prevenção secundária do infarto do miocárdio em pacientes com DHGNA. Contudo, os estudos sobre os efeitos benéficos das estatinas na doença hepática ainda são escassos e pouco aprofundados.

OBJETIVOS

Localizar e revisar documentos científicos para descrever o conhecimento atual sobre a ação das estatinas na fisiologia hepática no contexto da doença hepática gordurosa não alcoólica. Com isso, podem ser reunidas informações fundamentais para que sejam usadas em futuras pesquisas.

METODOLOGIA

Foram consultados bancos de dados automatizados e páginas da web PubMed, Ovid MEDLINE®, EMBASE e Web of Science e, então, realizadas buscas por termos e combinação de termos, incluindo NAFLD, NASH, MICROCIRCULATION, CHOLESTEROL-LOWERING DRUG e STATIN em estudos publicados recentemente. Foram extraídas as seguintes informações de cada documento: Tipo de documento, objetivo, resumo do tema abordado, metodologias utilizadas, principais resultados e conclusões dos autores. Os dados obtidos foram discutidos e apresentados mensalmente em seminários. Ao final do levantamento, uma compilação foi feita com destaque para os temas mais relevantes, sendo apresentados no tópico "Resultados".

RESULTADOS

Mecanismo das estatinas

As estatinas são inibidores competitivos da HMG-CoA redutase, uma enzima limitante da taxa de colesterol endógeno e da síntese de isoprenóides na via do mevalonato. No seu funcionamento, as estatinas ocupam uma porção do sítio de ligação da HMG-CoA, bloqueando o acesso deste substrato para o sítio ativo e inibindo a etapa comprometida na biossíntese de colesterol (Figura 1).

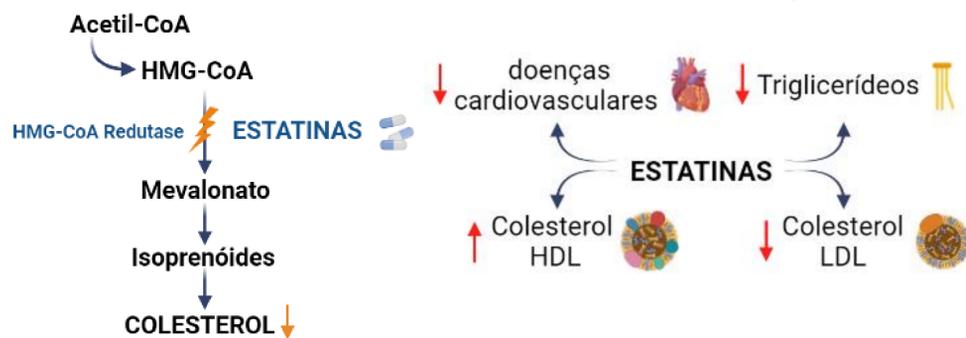


Figura 1. Mecanismo das estatinas

Figura 2. Efeito hipolipemiante das estatinas

Efeito hipolipemiante das estatinas na DHGNA

As estatinas são os agentes de primeira linha para a redução do colesterol, sendo cruciais para a prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com DHGNA, que compõem a causa mais comum de morte na doença hepática. Dependendo da dose e do tipo de estatina, elas reduzem em média o colesterol LDL em 20 a 60%, diminuem os triglicerídeos em 10 a 33% e aumentam o colesterol HDL em 5 a 10% (Figura 2). Lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina, pravastatina, sinvastatina e pitavastatina são as sete estatinas aprovadas pela U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Efeitos pleiotrópicos das estatinas na DHGNA

Diversos estudos já mostraram que as estatinas são mais do que inibidores da biossíntese do colesterol, exercendo também os efeitos pleiotrópicos. Esses incluem ações anti-inflamatórias, anti-fibrogênicas, anticancerígenas e antioxidantes. A partir desse conhecimento, pesquisadores já demonstraram uma redução na inflamação e fibrose associadas a esteatose hepática a partir do tratamento com estatinas (Figura 3).

Efeitos anti-inflamatórios

- Diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 6 (IL-6) e o fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- β 1);
- Redução da produção de moléculas de adesão, proteína C reativa (PCR) e proteína amilóide A sérica (SAA).

Efeitos anti-fibrogênicos

- Restauração de células endoteliais sinusoidais hepáticas (LSEC) e do fenótipo de células estreladas hepáticas (HSCs);
- Inibição da preniação de proteínas Rac e Rho, o que eleva a expressão de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e, conseqüentemente, aumenta a produção de óxido nítrico no endotélio e promove a vasodilatação.

Efeitos anticancerígenos

- Diminuição da expressão hepática de fatores angiogênicos, como o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF).

Efeitos antioxidantes

- Aumento da expressão gênica do receptor ativado por proliferador peroxissomal α (PPAR α), o regulador mestre da oxidação de ácidos graxos (FAO);
- Aumento da oxidação peroxissomal e mitocondrial;
- Aumento dos níveis de paraoxonase 1 (PON1).

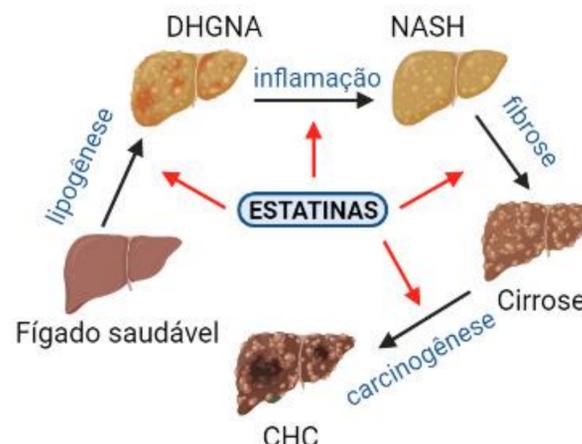


Figura 3. Ação das estatinas nas doenças hepáticas

CONCLUSÃO

Diante dos tópicos analisados, é possível concluir que as estatinas são drogas promissoras no tratamento de doenças hepáticas, além de possuírem a capacidade de reduzir o risco de eventos cardiovasculares e prevenir uma evolução para carcinoma hepatocelular. As mesmas agem na melhora geral da fisiopatologia de DHGNA/NASH a partir de seus efeitos pleiotrópicos e redutor de colesterol, reduzindo a inflamação, fibrose e melhorando marcadores hepáticos. Contudo, é fundamental que mais pesquisas sejam elaboradas para aprofundar as ações das estatinas e garantir um tratamento eficaz e de qualidade para os pacientes.