



ESTUDO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO DO USO DE ROSUVASTATINA NO TRATAMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA

Double-blind randomized study of the Rosuvastatin use in the multiple sclerosis treatment

Marcela Ramos de Oliveira¹, Diogo Fernandes dos Santos¹, Sheila Bernardino Fenelon¹, Nilson Penha-Silva¹

¹Universidade Federal de Uberlândia

*Autor para correspondência:

Palavras-chave: rosuvastatina, esclerose múltipla, ensaio clínico.

1- INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é a doença neurológica crônica que mais comumente incapacita adultos jovens. Ela afeta mais de 1,5 milhões de pessoas em todo o mundo. A EM possui etiologia múltipla, com componentes imunológicos e inflamatórios (HEMMER; ARCHELOS; HARTUNG, 2002). Atualmente, o tratamento da EM é limitado e compreende o uso de agentes imunossupressores e imunomoduladores, medicamentos que não são completamente efetivos e que apresentam diversos efeitos colaterais, além de serem de alto custo (NEUHAUS et al., 2005; STUVE et al., 2004; NEUHAUS; ARCHELOS; HARTUNG, 2003). As estatinas são drogas inibidoras da hidroximetil glutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), que além de diminuir os níveis de colesterol sanguíneo também têm propriedades imunomoduladoras e antiinflamatórias. Assim, as estatinas poderiam modular a resposta imune que danificaria o tecido neural e as células da glia. Sendo assim, é importante considerar o uso das estatinas no tratamento da EM (NEUHAUS; ARCHELOS; HARTUNG, 2003; POLMAN; KILLESTEIN, 2004; NEUHAUS et al., 2005). Estudos *in vitro* com linfócitos humanos do sangue periférico mostraram que os efeitos antiinflamatórios da simvastatina e da lovastatina são fortes e comparáveis aos do interferon-beta 1b, que atualmente é o medicamento mais utilizado para tratar a EM. A combinação da estatina com o interferon beta 1-b tem efeitos antiinflamatórios aditivos (NEUHAUS et al., 2002). Os pequenos efeitos colaterais das estatinas incluem hepatotoxicidade (<3%) e miopatia (0,1-0,5%). A forma mais severa de dano muscular associada ao uso da estatina, embora rara, é a rabdomiólise (BLACK, BAKKER-ARKEMA; NAWROCKI, 1998; GOTTO, 2003). A rosuvastatina é a o inibidor de HMG-CoA redutase que apresenta menor risco de causar rabdomiólise em relação às outras estatinas (FERDINAND, 2005). O objetivo do presente estudo é avaliar os possíveis efeitos benéficos da rosuvastatina em pacientes com EM

2- MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo foi previamente aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia e todas as pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Ele é um estudo duplo-cego, randomizado, com o objetivo de avaliar o uso oral de rosuvastatina em pacientes com EM. Entre março e setembro de 2005, nós avaliamos o tratamento de oito pacientes, todos do sexo feminino, e que apresentavam a forma recorrente-remitente da doença. Todas estavam fazendo uso de interferon-beta 1b. Os pacientes foram diagnosticados de acordo com os critérios de McDonald, que integra critérios clínicos com exames de imagem (MCDONALD et al., 2001). As pacientes foram divididas em dois grupos. O primeiro grupo recebeu 10 mg de rosuvastatina diariamente por 10 dias e posteriormente 20 mg por dia, até completar 6 meses de tratamento. O segundo grupo recebeu placebo. As pacientes foram monitoradas durante esse período pela escala expandida do estado de incapacidade (EDSS). Foram também avaliados os níveis sanguíneos de colesterol, creatinina e creatina quinase.

3- RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os escores da EDSS antes do tratamento foram de 2,0-4,5, no grupo controle, e 3,5-5,0, no grupo que recebeu a estatina. Algumas pacientes que utilizaram a rosuvastatina tiveram uma diminuição do escore EDSS.

Todas as pacientes relataram uma melhora na qualidade de vida principalmente no que se refere à deambulação. Entretanto, não houve diferença significativa do escores EDSS entre os grupos, provavelmente

devido ao pequeno número de pacientes (Tabela 1). Os níveis de colesterol total e de LDL-colesterol (Tabela 1) caíram no grupo que recebeu o medicamento, mas diferença não foi estatisticamente significativa em relação ao grupo controle. Nenhum efeito colateral atribuído à medicação foi relatado pelas pacientes. Não houve também alteração significativa nos níveis de creatinina e da creatina-quinase, o que indica respectivamente que não ocorreu rhabdomiólise nem alterações renais em função do tratamento.

Dois estudos recentes que avaliaram o uso de estatinas em pacientes com EM apresentaram resultados similares ao nosso. Sena et.al. (2003) analisaram a lovastatina na dose de 20 mg, por 12 meses, em 7 pacientes com EM. Vollmer et al. (2004), estão desenvolvendo a segunda fase do estudo de 28 pacientes tratados por 6 meses com 80 mg de simvastatina diariamente. Em ambos, o tratamento foi bem tolerado, sem efeitos adversos graves. O potencial antiinflamatório das estatinas é variável de acordo com a classe das drogas, por exemplo, a simvastatina é lipofílica, enquanto a rosuvastatina, utilizada nesse estudo é hidrofílica, o que pode interferir na potencialidade das mesmas. Os efeitos neuroprotetores das estatinas lipofílicas têm sido bastante investigados, porém os efeitos in vivo das estatinas hidrofílicas não são muito abordados na literatura. Em estudo com ratos portadores de colite, foi observado um efeito antiinflamatório da rosuvastatina na mucosa intestinal por inibição do aumento do fator de necrose tumoral alfa, mas com preservação da transcrição da eNOS (NAITO et al., 2006).

Tabela 1: Evolução dos escores da EDSS e dos níveis sanguíneos de colesterol total e LDL-colesterol antes de depois do tratamento de portadoras de esclerose múltipla.

Parâmetro	Placebo (N=4)		P	Droga (N=4)		P	P
	Antes	Depois		Antes x Depois	Antes		
EDSS	4,5	3,0	>0,05	3,5	5,0	>0,05	>0,05
	4,5	2,5		3,5	5,0		
	2,0	3,5		5,0	4,0		
	2,0	3,5		4,0	3,5		
Colesterol total (mg/dl)	177,7	134,0	> 0,05	185,4	153,0	>0,05	>0,05
	161,9	127,0		189,5	131,2		
	229,0	219,0		300,6	118,7		
	242,0	233,0		291,0	214,5		
LDL-colesterol (mg/dl)	91,2	78,0	>0,05	118,7	75,7	>0,05	>0,05
	78,9	69,8		122,58	66,7		
	129,0	146,9		120,0	80,3		
	147,0	160,0		115,0	71,2		

4- CONCLUSÃO

O tratamento sugerido é muito promissor para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com EM e, provavelmente, para controlar a progressão da doença, mas novos ensaios clínicos com amostra mais significativa e por um maior período de observação são necessários.

5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BLACK, D. M.; BAKKER-ARKEMA, R. G.; NAWROCKI, J. W. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. **Archives of Internal Medicine**. v. 158, n. 6, p. 577-584, mar. 1998.

FERDINAND, K. C. Rosuvastatin: a risk-benefit assessment for intensive lipid-lowering. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**. v. 6, n. 11, p. 1897-1910, set. 2005.

GOTTO, A.M. Safety and statin therapy: reconsidering the risks and benefits. **Archives of Internal Medicine**. v. 163, n. 6, p. 657-659, mar. 2003.

HEMMER, B.; ARCHELOS, J.J.; HARTUNG; H.P. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. **Nature Reviews. Neuroscience**. v. 3, n. 4, p. 291-301, abr. 2002.

MCDONALD, W.I. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. **Annals of Neurology**. v. 50, n. 1, p. 121-127, jul. 2001.

NAITO, Y. et al. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, reduces the colonic inflammatory response in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. **International Journal of Molecular Medicine**. v. 17, n. 6, p. 997-1004, jun. 2006.

NEUHAUS O; ARCHELOS, JJ; HARTUNG, HP. Statins in multiple sclerosis: a new therapeutic option? **Multiple Sclerosis**. v. 9, n. 5, p. 429-30, out. 2003.

NEUHAUS, O. et al. Statins as immunomodulators: comparison with interferon-beta 1b in MS. **Neurology**. v. 59, n. 7, p. 970-971, out. 2002.

NEUHAUS, O. et al. Evaluation of HMG-CoA reductase inhibitors for multiple sclerosis: opportunities and obstacles. **CNS Drugs**. v. 19, n.10, p. 833-841, 2005.

POLMAN, C.H.; KILLESTEIN, J. Statins for the treatment of multiple sclerosis: cautious hope. **Lancet**. v. 363, n. 9421, p. 1570, mai. 2004.

SENA, A.; PEDROSA, R.; MORAIS, M.G. Therapeutic potential of lovastatin in multiple sclerosis. **Journal of Neurology**. v. 250, n. 6, p. 754-755, jun. 2003.

STUVE, O. et al. Statins as potential therapeutic agents in multiple sclerosis. **Current Neurology and Neurosciences Reports**. v. 4, n. 3, 237-244, mai. 2004.

VOLLMER, T. et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Lancet**. v. 363, n. 2461, 1607-1608, mai. 2004.