



ARTIGO DE REVISÃO

Estatinas e stresse oxidativo na insuficiência cardíaca crónica



Sónia Costa^{a,1}, Marta Reina-Couto^{a,b,c,1}, António Albino-Teixeira^{a,b,*}, Teresa Sousa^{a,b,*}

^a Departamento de Farmacologia e Terapêutica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^b MedInUP – Centro de Investigação Farmacológica e Inovação Medicamentosa, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^c Departamento de Medicina Intensiva, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

Recebido a 28 de abril de 2015; aceite a 13 de setembro de 2015

Disponível na Internet a 4 de janeiro de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Estatinas;
Insuficiência cardíaca;
Stresse oxidativo;
Sintetase endotelial de monóxido de azoto;
Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidase;
Efeitos antioxidantes/anti-inflamatórios;
Ensaio clínico

Resumo As estatinas são os fármacos mais prescritos no tratamento da dislipidemia, estando recomendadas na prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares. Para além de diminuírem a síntese de colesterol, interferem com a síntese de intermediários isoprenoides, o que poderá explicar muitos dos seus efeitos pleiotrópicos, incluindo a ação antioxidante.

O stresse oxidativo é definido como um desequilíbrio entre a formação de espécies reativas de oxigénio e a sua eliminação por sistemas de defesa antioxidantes, com prevalência de um estado pró-oxidante com efeitos deletérios nas macromoléculas orgânicas e na sinalização *redox* celular. As espécies reativas de oxigénio podem interferir com vários processos que afetam a estrutura e função cardíacas, contribuindo para a disfunção contráctil, fibrose e hipertrofia do miocárdio observadas na fisiopatologia da insuficiência cardíaca. As estatinas promovem a restauração do equilíbrio *redox* pela regulação de várias vias moleculares responsáveis pelo controlo da atividade de enzimas como a NADPH oxidase e a sintetase endotelial de monóxido de azoto. Estes fármacos contribuem também para o controlo de processos inflamatórios e parecem desempenhar um papel protetor em várias patologias. Os resultados de estudos observacionais e ensaios clínicos, realizados com o objetivo de esclarecer o efeito das estatinas na insuficiência cardíaca, não têm sido consensuais. Esta revisão tem como principal objetivo analisar o papel do stresse oxidativo na insuficiência cardíaca e os mecanismos moleculares inerentes às propriedades antioxidantes das estatinas. Pretende ainda reunir a evidência científica atual relativa à utilização destes fármacos como terapêutica específica da insuficiência cardíaca.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

* Autores para correspondência.

Correios eletrónicos: albinote@med.up.pt (A. Albino-Teixeira), tsousa@med.up.pt (T. Sousa).

¹ Os 2 primeiros autores contribuíram de igual forma para a realização deste artigo.

KEYWORDS

Statins;
Heart failure;
Oxidative stress;
Endothelial nitric
oxide synthase;
Nicotinamide adenine
dinucleotide
phosphate oxidases;
Antioxidant/anti-
inflammatory effects;
Clinical trials

Statins and oxidative stress in chronic heart failure

Abstract Statins are the most commonly prescribed drugs for the treatment of dyslipidemia. They are also recommended in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. In addition to decreasing cholesterol synthesis, statins interfere with the synthesis of isoprenoid intermediates, which may explain many of their pleiotropic properties, including their antioxidant effects.

Oxidative stress is defined as an imbalance between the synthesis of reactive oxygen species and their elimination by antioxidant defense systems, with a prevailing pro-oxidant status that results in macromolecular damage and disruption of cellular redox signaling. Reactive oxygen species interfere with various processes that affect cardiac structure and function, contributing to the contractile dysfunction, myocardial hypertrophy and fibrosis observed in the pathophysiology of heart failure. By regulating several molecular pathways that control nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase and endothelial nitric oxide synthase activity, statins help restore redox homeostasis. These drugs also contribute to the control of inflammation and appear to have a protective role in various diseases. The results of observational studies and clinical trials with statins in heart failure have not been consensual.

This review aims to analyze the role of oxidative stress in heart failure and the molecular mechanisms underlying statins' antioxidant properties. It also examines current scientific evidence on the use of these drugs as a specific treatment for heart failure.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviatura

| | |
|-------------------------|---|
| ACC | Colégio Americano de Cardiologia |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| Akt | Cínase B de proteínas |
| AMPK | Cínase de proteínas ativada pelo monofosfato de adenosina |
| AP-1 | Proteína ativadora 1 |
| ARNm | Ácido ribonucleico mensageiro |
| ASK-1 | Cínase reguladora da sinalização apoptótica, de tipo 1 |
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| BH ₄ | Tetra-hidrobiopterina |
| BNP | Peptídeo natriurético de tipo B |
| Ca ²⁺ ATPase | Bomba membranar de cálcio do retículo sarcoplasmático |
| SERCA2 | |
| CORONA | Ensaio clínico multinacional controlado de avaliação da rosuvastina na Insuficiência Cardíaca |
| COX-2 | Ciclooxigenase 2 |
| Cu, Zn-SOD | Superóxido dismutase-Cobre, Zinco (isoforma citoplasmática; SOD-1) |
| DC | Doença coronária |
| DCV | Doenças cardiovasculares |
| DDB2 | Proteína de tipo 2 de ligação a danos no ADN |
| EAM | Enfarte agudo do miocárdio |
| EC-SOD | Superóxido dismutase extracelular (SOD-3) |
| eNOS | Sintetase endotelial de monóxido de azoto |

| | |
|-------------------------------|--|
| ERK1/2 | Cínases reguladas por sinais extracelulares |
| ESC | Sociedade Europeia de Cardiologia |
| FA | Fibrilhação auricular |
| FE | Fração de ejeção |
| FEVE | Fração de ejeção do ventrículo esquerdo |
| FPF | Farnesilpirofosfato |
| GISSI-HF | Grupo Italiano para o Estudo da Sobrevida no Enfarte de Miocárdio-Insuficiência cardíaca |
| GGPF | Geranilgeranilpirofosfato |
| GPx | Glutathione peroxidase |
| GSH | Glutathione (forma reduzida) |
| GTP | Trifosfato de guanosina |
| GTPCH | Ciclo-hidrolase do GTP |
| HCIO | Ácido hipocloroso |
| HDL | Lipoproteína de elevada densidade |
| HMG-CoA | Hidroximetilglutaril coenzima A |
| HO-1 | Heme oxigenase 1 |
| HO• | Radical hidroxilo |
| H ₂ O ₂ | Peróxido de hidrogénio |
| IC | Insuficiência cardíaca |
| LDL | Lipoproteínas de baixa densidade |
| MAO | Monoaminoxidase |
| MAPK | Cínases de proteínas ativadas por mitogénios |
| MDA | Malonildialdeído |
| MMP | Metaloproteases da matriz extracelular |
| MnSOD | Superóxido dismutase mitocondrial (SOD-2) |

| | |
|------------------------------|---|
| MPO | Mieloperoxidase |
| NF-κB | Fator nuclear kappa B |
| NADPH | Forma reduzida do dinucleotídeo fosfatado de nicotinamida e adenina |
| NYHA | Associação Nova Iorque do Coração |
| NO | Monóxido de azoto |
| Nox | NADPH oxidase |
| NT-proBNP | N-terminal do proBNP |
| oxLDL | LDL oxidadas |
| O ₂ | Oxigénio |
| O ₂ ^{•-} | Superóxido |
| PI3 K | Cínase do 3-fosfatidilinositol |
| PKA | Cínase A de proteínas |
| PON-1 | Paraoxonase-1 |
| RNS | Espécies reativas de azoto |
| ROS | Espécies reativas de oxigénio |
| Ser1177 | Serina 1177 |
| Ser633 | Serina 633 |
| Ser473 | Serina 473 |
| sgp91phox | Forma solúvel da gp91phox |
| SOD | Superóxido dísmutase |
| TNF-α | Fator de necrose tumoral α |
| XO | Xantina oxidase |
| 5-LOX | 5-lipoxigenase |
| 8-OHdG | 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) |
| 15-epi-LXA ₄ | 15-epi-lipoxina A ₄ |

Introdução

A prevalência de insuficiência cardíaca (IC) tende a aumentar no mundo ocidental em cerca de 46% até 2030¹ e a sua taxa de mortalidade mantém-se em redor dos 50% aos cinco anos após o diagnóstico². Impõe-se, portanto, a exploração das principais vias fisiopatológicas e rediscussão da terapêutica.

A IC é definida como uma síndrome clínica complexa, resultante de alterações estruturais ou funcionais que modificam a capacidade de enchimento ou de ejeção ventricular³, e na qual há evidência de desequilíbrios no estado *redox* e na produção de monóxido de azoto (NO) e que a terapêutica com benefício clínico tende a restabelecer⁴.

Em Portugal, as estatinas, inibidores da redutase da hidroximetilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) (Figura 1), correspondem a 90% do consumo de antidiplidémicos⁵, desconhecendo-se, todavia, a prescrição na IC. Apesar de vários estudos observacionais sugerirem um possível benefício na mortalidade e morbidade associadas à IC, em parte atribuído à sua ação antioxidante⁶⁻⁸, e de a doença coronária (DC) ser responsável por aproximadamente 2/3 dos casos de IC sistólica³ em que está bem estabelecida a importância desta terapêutica, a prescrição de estatinas na IC por si só tem sido colocada em causa pelos resultados obtidos em ensaios clínicos aleatorizados. O uso destes fármacos tem sido também limitado pela caquexia cardíaca e pelo efeito paradoxal de concentrações séricas baixas de colesterol se associarem a pior prognóstico na IC⁹.

O principal mecanismo de ação das estatinas resulta da inibição da redutase da HMG-CoA, a enzima limitante da síntese de colesterol. O bloqueio desta enzima interfere

com a síntese do mevalonato e de intermediários isoprenóides, nomeadamente, o farnesilpirofosfato (FPF) e o geranilgeranilpirofosfato (GGPF), produtos responsáveis pela isoprenilação de uma grande variedade de proteínas entre as quais as pequenas proteínas associadas ao trifosfato de guanosina (GTP) como a Ras, Rho e Rac (Figura 2). A isoprenilação destas moléculas é fundamental para a formação de ligações covalentes, definição da localização subcelular e translocação intracelular de proteínas associadas à membrana¹⁰. É possível que a inibição da síntese dos intermediários isoprenóides seja responsável por vários dos efeitos pleiotrópicos das estatinas (Tabela 1)¹¹, tais como as ações antioxidantes e anti-inflamatórias.

Esta revisão tem como principal objetivo analisar o papel do stresse oxidativo na IC e os mecanismos moleculares inerentes às propriedades antioxidantes das estatinas. Pretende ainda reunir a evidência científica relativa à sua utilização como terapêutica específica da IC.

Insuficiência cardíaca e stresse oxidativo

Nos últimos anos, vários estudos experimentais e clínicos evidenciaram a importância do stresse oxidativo na patogénese da IC. O stresse oxidativo é definido como um desequilíbrio entre a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) e a sua eliminação por defesas antioxidantes, com prevalência de um estado pró-oxidante que pode danificar macromoléculas orgânicas e desregular a sinalização *redox* celular¹². A família das ROS inclui os radicais livres, como o superóxido (O₂^{•-}) e o radical hidroxilo (HO[•]), e as espécies oxidantes não radicais, como o peróxido de hidrogénio (H₂O₂) e o ácido hipocloroso (HClO)¹³.

Os cardiomiócitos, as células endoteliais e os neutrófilos produzem ROS no coração¹⁴. As principais fontes enzimáticas de ROS nestas células incluem as oxidases mitocondriais, as NADPH oxidases (Nox), a xantina oxidase (XO), a sintetase endotelial do NO (eNOS), as monoaminoxidases (MAO) e a mieloperoxidase (MPO)¹⁴⁻¹⁶.

As mitocôndrias são fontes primárias de ROS. Cerca de 90% do oxigénio (O₂) é utilizado pelas oxidases mitocondriais para a produção de trifosfato de adenosina num processo acoplado à redução de O₂ a água. Cerca de 1-4% do oxigénio usado nestas reações é convertido em O₂^{•-} e H₂O₂, que podem ser prejudiciais para a função mitocondrial se não forem adequadamente neutralizados¹³. Os cardiomiócitos possuem a maior densidade de mitocôndrias do organismo, de modo a assegurar as necessidades energéticas. As mitocôndrias cardíacas provenientes de animais com IC produzem mais O₂^{•-} do que as mitocôndrias normais¹⁴.

As Nox são complexos enzimáticos que catalisam a redução do O₂, usando a forma reduzida do dinucleotídeo fosfatado de nicotinamida e adenina (NADPH) como dador de eletrões. Neste processo são produzidas ROS, como o O₂^{•-} e o H₂O₂¹⁷. Estas enzimas foram inicialmente caracterizadas nos neutrófilos. A estrutura das Nox nestas células inclui um complexo membranar formado pela subunidade catalítica gp91phox e por uma subunidade p22phox, as proteínas citoplasmáticas p47phox, p67phox e p40phox, e a Rac, uma proteína G de baixo peso molecular^{17,18}. Foram já identificados vários homólogos da subunidade gp91phox, agora designada por Nox2. As Nox possuem assim sete isoformas,

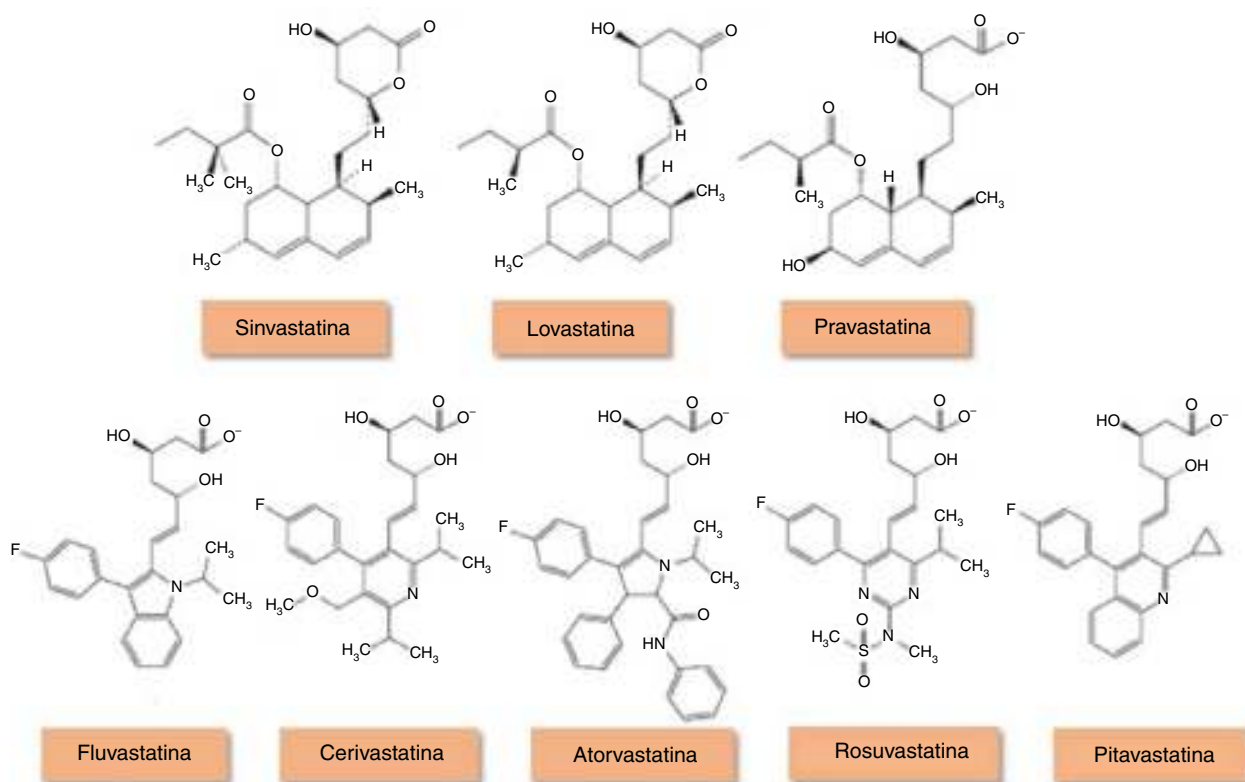


Figura 1 Estrutura química dos inibidores da redutase HMG-CoA. Adaptado de⁹⁴.

A lovastatina, a simvastatina e a pravastatina são de origem fúngica, enquanto as estatinas mais recentes são de origem sintética. Os fármacos de origem fúngica são estruturalmente semelhantes e possuem um anel hidronaftaleno em comum. Enquanto a simvastatina e a lovastatina são administrados como profármacos inativos, a pravastatina é administrada na sua forma ativa. As restantes estatinas de origem sintética apresentam estruturas distintas que influenciam a sua solubilidade em meio aquoso.

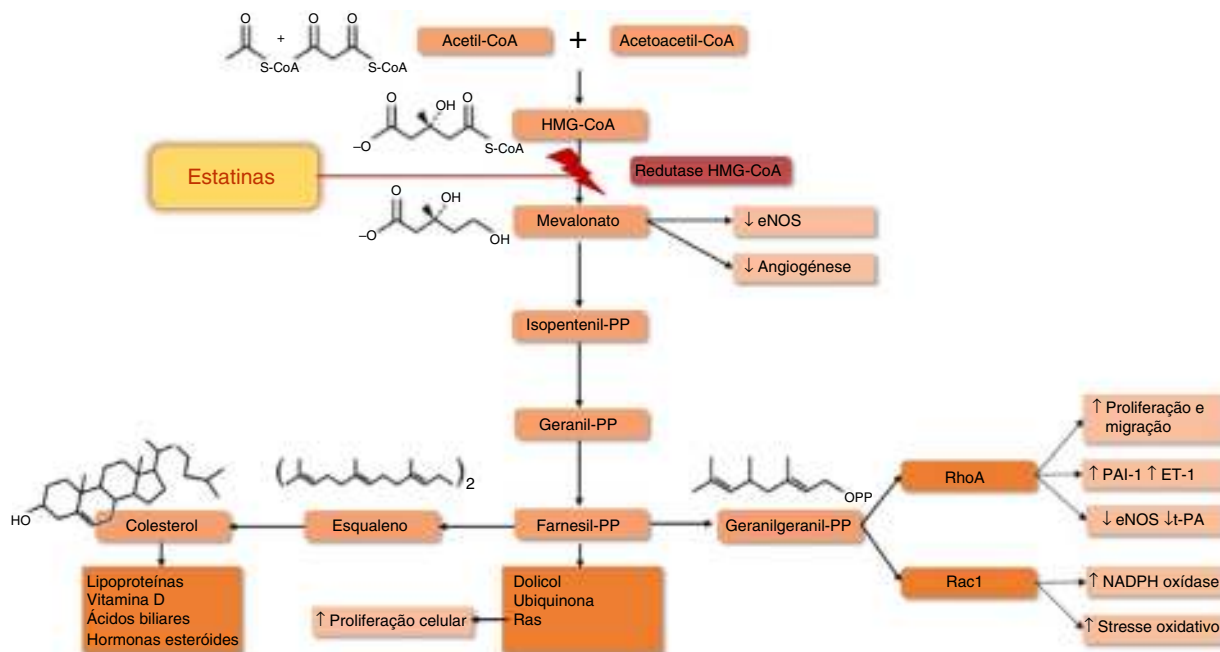


Figura 2 Efeito das estatinas na via do mevalonato. Adaptado de^{95,96}.

↑ - aumento; ↓ - diminuição; eNOS - sintetase endotelial do monóxido de azoto; ET-1 - endotelina -1; HMG-CoA - hidroximetilglutaril Coenzima A; PAI-1 - inibidor do ativador do plasminogénio tipo 1; PP - pirofosfato; Rac1 e RhoA - proteínas G de baixo peso molecular; t-PA - ativador do plasminogénio tecidual.

Tabela 1 Efeitos pleiotrópicos das estatinas e vias moleculares associadas

| Propriedades das estatinas | Mecanismos de ação |
|--|--|
| Anti-inflamatória | <p>↓ MPO (enzima pró-oxidante secretada por neutrófilos e monócitos em condições inflamatórias)⁶⁹</p> <p>↑ 15-epi-lipoxina A₄ (mediador eicosanoide da resolução da inflamação)⁶³</p> <p>↑ prostaciclina vasodilatadora e anti-inflamatória através da ativação da via da PLA₂-COX⁹⁷</p> <p>↑ fator de transcrição KLF2 nas células endoteliais⁹⁷</p> <p>↓ número de células inflamatórias nas placas ateroscleróticas através da redução de moléculas de adesão celular como a ICAM-1¹⁰</p> |
| Antioxidante | <p>Inibição da Nox2 plaquetária⁷⁵</p> <p>↓ concentração circulante da subunidade catalítica da Nox2⁴⁷</p> <p>↑ adiponectina (inibidor da ativação da Nox)⁴⁷</p> <p>↑ catalase e ↑ SOD através da fosforilação da cínase de proteínas Akt⁴¹</p> <p>↑ transcrito, expressão proteica e ↑ atividade enzimática da SOD através da repressão do ADN da proteína DDB2 (regulador epigenético negativo da transcrição do gene da SOD)⁴⁸</p> <p>↑ atividade da catalase e ↑ glutatona⁴⁸</p> <p>↑ atividade da enzima antioxidante da tioredoxina-1 devido à S-nitrosilação da enzima²⁷</p> <p>↑ ARNm e expressão proteica da HO-1⁵⁰</p> <p>↑ atividade da PON1 (enzima responsável pelas propriedades antioxidantes da lipoproteína de elevada densidade [HDL])⁵¹</p> |
| Melhoria função endotelial | <p>↑ ARNm da eNOS, a enzima responsável pela formação endotelial de NO^{39,40}</p> <p>↑ do cofator (tetrahydrobiopterina) da eNOS^{39,40}</p> <p>↑ da GTPCH, a enzima limitante da síntese de tetrahydrobiopterina (cofator da eNOS)^{39,40}</p> <p>↑ atividade da eNOS após fosforilação mediada pela via das cínases PI3K/Akt e PKA³⁹</p> <p>↑ da estabilidade do ARNm da eNOS devido a poliadenilação⁴²</p> <p>↑ atividade da eNOS após fosforilação da cínase AMPK⁴⁴</p> <p>↓ caveolina-1 (domínio lipídico que interage com a eNOS influenciando negativamente a sua atividade enzimática)^{45,46}</p> <p>Inibição da expressão de endotelina-1 (potente vasoconstritor e mitogénio)¹⁰</p> |
| Antiarrítmica | Inibição da Nox ⁷⁹ |
| Angiogénica | <p>↑ proliferação, migração e sobrevivência das células precursoras endoteliais¹⁰</p> <p>↑ mobilização das células precursoras endoteliais da medula óssea e aceleração da formação da estrutura vascular via PI3K/Akt e eNOS¹⁰</p> |
| Antitrombótica e antiplaquetária | <p>Inibição da Nox2 plaquetária⁷⁵</p> <p>↑ fator de transcrição KLF2⁹⁷</p> <p>↑ eNOS, ↓ TXA2 e modificação do conteúdo de colesterol nas membranas plaquetárias¹⁰</p> |
| Estabilização das placas ateroscleróticas | <p>↓ tamanho e modificação das propriedades físico-químicas da porção lipídica da placa aterosclerótica¹⁰</p> <p>↓ acumulação macrófagos e ↓ produção de enzimas proteolíticas, as metaloproteases¹⁰</p> |
| Prevenção da proliferação das células musculares lisas | <p>Bloqueio do ciclo celular entre a transição das fases G1/S¹⁰</p> <p>Inibição da pequena GTPase RhoA mediadora da proliferação das CML induzida pelo fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF)¹⁰</p> |
| Prevenção da hipertrofia e remodelação cardíaca | <p>↓ fosforilação das cínases Akt e ERK1/2 e do fator de transcrição GATA⁹⁸</p> <p>↑ expressão do ARNm do PPARα, um fator de transcrição membro da família de recetores nucleares ativados por ligandos⁹⁸</p> |

Tabela 1 (Continuação)

| Propriedades das estatinas | Mecanismos de ação |
|----------------------------|--|
| Imunomoduladora | ↓ maturação das células apresentadoras de antígeno através da ↓ das moléculas do complexo de histocompatibilidade classe II ⁹⁹ Inibição da captação de antígenos pelas células apresentadoras de antígenos ⁹⁹ Inibição da secreção de citocinas através da supressão do fator de transcrição NF-KB ⁹⁹ |
| Modulação do SNA | ↓ noradrenalina e ↓ atividade simpática renal ¹⁰⁰ ↓ ARNm e da expressão proteica do recetor da angiotensina e das subunidades da Nox ¹⁰⁰ ↓ superóxido no bolbo raquidiano ventrolateral rostral ¹⁰⁰ |

↑ - aumento; ↓ - diminuição; ARNm - Ácido ribonucleico mensageiro; Akt - cínase B de proteínas; AMPK - cínase de proteínas ativada pelo monofosfato de adenosina; CML - células musculares lisas; COX - ciclooxigenase; DDB2 - Proteína de tipo 2 de ligação a danos no ADN; eNOS - sintetase endotelial do NO; ERK1/2 - cínases 1 ou 2 reguladas por sinais extracelulares; GATA4 - proteína 4 de ligação ao GATA; GTPCH - ciclo-hidrolase do trifosfato de guanósina; HO-1 - heme oxigenase 1; ICAM-1 - molécula de adesão intercelular-1; KLF2 - fator *Kruppel-like 2*; MPO - mieloperoxidase; NF-KB - fator nuclear kappa B; NO - monóxido de azoto; Nox - NADPH oxidase, PDGF - fator de crescimento derivado das plaquetas; PI3K - cínase do 3-fosfatidilinositol; PKA - cínase A de proteínas; PLA2 - fosfolípase A₂; PON1 - paraoxonase 1; PPARα - recetor de tipo α ativado por proliferadores de peroxissomas, RhoA - proteína G de baixo peso molecular; SOD - superóxido dismutase; SNA - sistema nervoso autónomo; TXA₂ - tromboxano A₂.

as Nox1-5 e as oxidasas duais, a Duox1 e Duox2, que diferem na expressão, composição molecular, localização subcelular e distribuição tecidual^{17,19}. As Nox1-3 requerem a translocação de subunidades citosólicas e a sua associação ao complexo membranar para a produção de ROS¹⁷. Já a Nox4 encontra-se ativa constitutivamente e a Nox5 permanece num estado latente até que ocorra a estimulação pelo cálcio^{11,17}. As Nox mais importantes no contexto da patologia cardiovascular são a Nox1, Nox2, Nox4 e Nox5²⁰. É de salientar que a atividade da Nox1 e da Nox2 pode ser estimulada pela angiotensina II, hormonas de crescimento e citocinas^{11,17}. Quanto à distribuição, sabe-se que as células endoteliais expressam Nox2, Nox4 e Nox5, enquanto as células musculares lisas vasculares expressam a Nox1, Nox4 e Nox5. Por sua vez, os fagócitos possuem sobretudo a Nox2¹¹. Os cardiomiócitos expressam principalmente as Nox2 e Nox4¹⁹. A família das Nox tem sido implicada na patogénese da IC por sobrecarga de pressão, na IC induzida pela doxorrubicina e nas cardiomiopatias isquémica e diabética¹⁹.

A eNOS sintetiza NO e citrulina a partir do O₂ e da L-arginina. No entanto, em condições de stresse oxidativo ou de diminuição da disponibilidade do substrato (L-arginina) ou do cofator (tetra-hidrobiopterina, BH₄), a eNOS pode ficar estruturalmente instável (desacoplada), passando a produzir O₂^{•-} em vez de NO²¹ (Figura 3). No coração, a eNOS é expressa em células endoteliais e cardiomiócitos. O desacoplamento da eNOS parece contribuir para a disfunção endotelial na IC diastólica de etiologia hipertensiva e para a hipertrofia ventricular em resposta à sobrecarga de pressão^{14,22}.

A XO participa no metabolismo das purinas, catalisando a conversão da hipoxantina em xantina e desta em ácido úrico. Nestas reações, a XO utiliza o O₂ como dador de eletrões originando O₂^{•-} e H₂O₂¹³. O aumento da expressão e atividade da XO foi já descrito na IC. Por outro lado, o tratamento com alopurinol, um inibidor da XO, aumentou a contractilidade cardíaca em animais com IC e reduziu a remodelação

cardíaca adversa num modelo experimental de enfarte do miocárdio¹⁴.

As MAO catalisam a degradação oxidativa de neurotransmissores, como a noradrenalina, a adrenalina e a dopamina, num processo que origina H₂O₂. Quando o coração está sujeito a stresse neuro-hormonal e/ou hemodinâmico crónico, a elevada quantidade de monoaminas circulantes ou teciduais pode contribuir para o aumento da produção de H₂O₂ dependente das MAO¹⁵, com contribuições relevantes de cada isoforma. A MAO-A poderá estabelecer uma ponte com o sistema renina-angiotensina na fisiopatologia da cardiomiopatia diabética²³, com evidência de necrose de cardiomiócitos quando sobre-expressa²⁴, enquanto a MAO-B será preponderante em condições de sobrecarga hemodinâmica crónica²⁵.

A MPO é uma enzima secretada por neutrófilos ativados e monócitos em condições inflamatórias, e utiliza o H₂O₂ para produzir várias espécies oxidantes (e.g. HClO, cloraminas, dióxidos de azoto) que podem causar lesões no coração e vasos sanguíneos e contribuir para a disfunção endotelial¹³. Em doentes com IC crónica verificou-se o aumento da concentração plasmática da MPO em relação aos indivíduos controlo e a elevação da atividade desta enzima na IC crónica grave, comparativamente com o observado na IC ligeira a moderada^{16,26}.

O stresse oxidativo pode resultar não só do aumento da síntese de ROS, mas também da disfunção das defesas antioxidantes¹³. As principais enzimas antioxidantes são a superóxido dismutase (SOD), a catalase e a glutathione peroxidase (GPx)¹³. A conversão do O₂^{•-} em H₂O₂ é catalisada pelas isoformas da SOD presentes no citoplasma e organelos (Cu,Zn-SOD ou SOD-1), nas mitocôndrias (MnSOD ou SOD-2) ou no meio extracelular (EC-SOD ou SOD-3). O H₂O₂ pode depois ser convertido em H₂O e O₂ pela catalase presente nos peroxissomas ou pelas GPx presentes no citoplasma e mitocôndrias¹³. Existem ainda outras enzimas antioxidantes como, por exemplo, a glutathione redutase, a glutathione-S-transferase, as peroxirredoxinas e

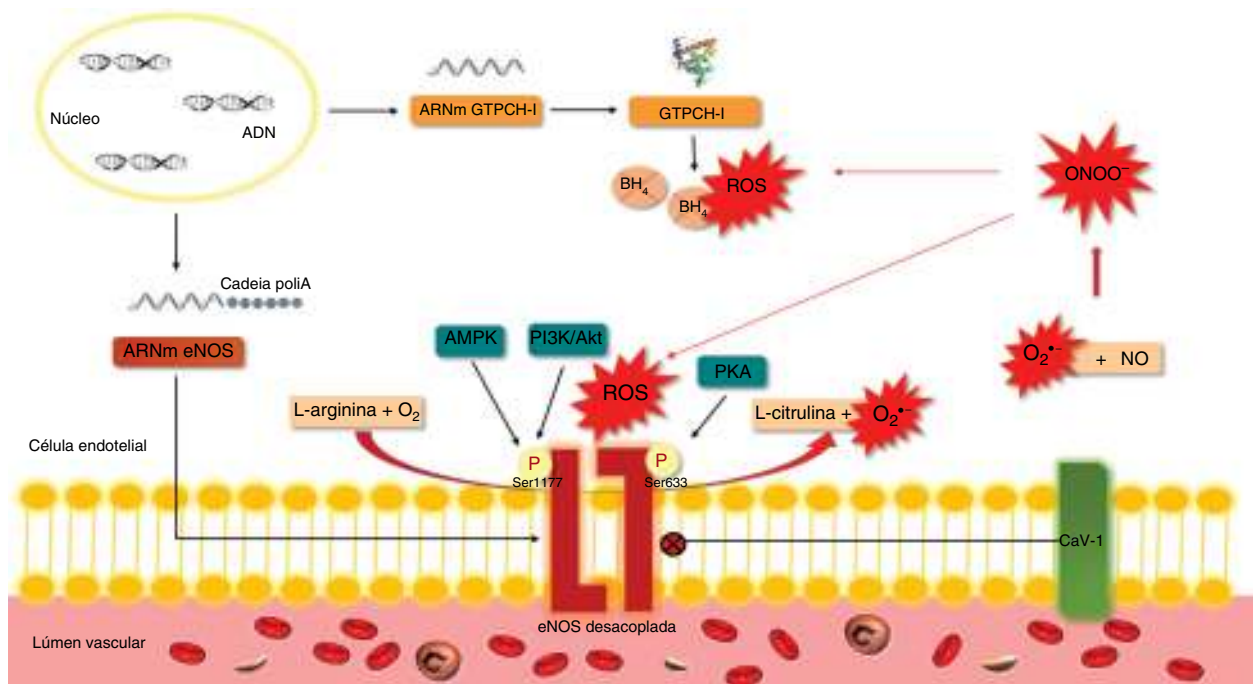


Figura 3 Efeito do stresse oxidativo na eNOS.

A síntese de NO pela eNOS requer a ligação de um cofator, a BH₄. Quando a BH₄ está ligada à eNOS, considera-se que a enzima está acoplada. A degradação da BH₄ pelas ROS, sobretudo pelo ONOO⁻, determina o desacoplamento da enzima e, conseqüentemente, a produção de O₂⁻ em detrimento do NO. Por sua vez, o O₂⁻ pode reagir com o NO, originando ONOO⁻ que induz a oxidação da BH₄, promovendo assim um ciclo vicioso de desacoplamento da eNOS.

Akt – cínase B de proteínas; AMPK – cínase de proteínas ativada pelo monofosfato de adenosina; ADN – ácido desoxirribonucleico; ARNm – ácido ribonucleico mensageiro; BH₄ – tetra-hidrobiopterina; Cadeia PoliA – cadeia poliadenilada; Cav-1 – caveolina-1; eNOS – sintetase endotelial do monóxido de azoto; GTPCH-1 – ciclohidrolase I do trifosfato de guanósina; NO – monóxido de azoto; O₂ – oxigénio; O₂⁻ – superóxido; ONOO⁻ – peroxinitrito; P – fosfato; PI3K – cínase do 3-fosfatidilinositol; PKA – cínase A de proteínas; ROS – espécies reativas de oxigénio; Ser1177 – serina1177 da eNOS; Ser633 – serina633 da eNOS.

o sistema das tioredoxinas. Estas últimas regulam o estado tiol/dissulfureto das proteínas, influenciando a sua estrutura e função. Adicionalmente, a tioredoxina-1 pode ligar-se diretamente a ROS e metabolizá-las²⁷. A heme oxigenase 1 (HO-1) é também uma enzima com ação antioxidante. Como a formação de ROS pode ser catalisada pelo excesso de heme, a degradação deste composto pela HO-1 atenua o stresse oxidativo²⁸. O nosso organismo possui ainda defesas antioxidantes não enzimáticas, como a glutatona (GSH), as vitaminas C e E, os carotenoides, o ácido úrico, a bilirrubina e a albumina¹³. A lipoproteína de elevada densidade (HDL) é outro exemplo de molécula antioxidante. Na HDL funcional há várias proteínas e enzimas com ação antioxidante e anti-inflamatória, destacando-se a enzima paraoxonase-1 (PON-1) que parece estar envolvida no seu efeito inibitório da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL)²⁹.

Apesar da diminuição das enzimas antioxidantes ter sido evidenciada em modelos animais³⁰, em doentes com IC verificam-se resultados contraditórios, estando descritos o aumento, a diminuição ou a ausência de alterações na atividade de enzimas antioxidantes³¹⁻³³. Tem sido também observada a redução da vitamina C e de carotenoides sistémicos em doentes com IC crónica³⁴.

As ROS podem interferir em vários processos que afetam a função e estrutura cardíacas, contribuindo para a gênese e progressão da IC:

- ROS e contractilidade cardíaca

No coração, as ROS podem alterar a função de vários canais iónicos (canais de cálcio de tipo L, de sódio e de potássio) e inibir a atividade da bomba membranar de cálcio do retículo sarcoplasmático (Ca²⁺ ATPase SERCA2)³⁵. Podem ainda induzir modificações de proteínas importantes para a contractilidade cardíaca. A fosforilação da troponina T por cínases ativadas por ROS pode contribuir para a redução da contractilidade cardíaca³⁵.

- ROS, hipertrofia cardíaca e fibrose

As ROS estimulam várias enzimas da família das cínases de proteínas ativadas por mitogénios (MAPK), tais como as cínases reguladas por sinais extracelulares (ERK 1/2) e a cínase reguladora da sinalização apoptótica, de tipo 1 (ASK-1), contribuindo para o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca³⁵. A ativação de fatores de transcrição como o fator nuclear-κB (NF-κB) e a proteína ativadora 1 (AP-1) está também envolvida na hipertrofia cardíaca induzida pelas ROS³⁵. As ROS podem ainda estimular a proliferação de fibroblastos cardíacos e ativar metaloproteases da matriz extracelular (MMP), com conseqüente remodelação da matriz extracelular. Estas alterações são importantes determinantes da remodelação miocárdica adversa¹⁴.

- ROS e apoptose dos cardiomiócitos

As ROS podem contribuir para a apoptose dos cardiomiócitos por vários mecanismos, incluindo genotoxicidade direta, ativação da cínase ASK-1 em resposta ao fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e estimulação de cínases indutoras do mecanismo de morte mitocondrial, em resposta à ativação de recetores adrenérgicos β ³⁵. É de salientar que a indução de hipertrofia ou apoptose nos cardiomiócitos depende da concentração de ROS. Assim, concentrações relativamente baixas de H₂O₂ induzem a síntese proteica, enquanto concentrações mais elevadas são responsáveis pela indução de apoptose nos cardiomiócitos³⁵.

- ROS e disfunção mitocondrial

As mitocôndrias são importantes fontes de ROS no coração, mas podem também ser alvo dos seus efeitos tóxicos. As ROS podem danificar o ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial, com consequente diminuição de transcritos e da síntese proteica. Estes efeitos contribuem para o declínio da função mitocondrial, perturbação do metabolismo energético cardíaco e morte celular¹⁴.

- ROS e cardiomiopatia isquémica

As ROS podem contribuir para a génese e progressão da DC. As ROS produzidas na parede vascular estão envolvidas na formação do LDL oxidado (oxLDL) que desempenha um papel fundamental na patogénese da aterosclerose³⁵. A ativação de MMP pelas ROS pode também contribuir para a instabilidade e rutura da placa de ateroma nas artérias coronárias e consequente trombose³⁵. As ROS participam ainda na lesão de reperfusão e necrose tecidual, causadas pelo enfarte do miocárdio³⁵.

- Interação entre ROS e espécies reativas de azoto (RNS)

A interação das ROS com o NO pode influenciar a função cardíaca. Sabe-se que o NO medeia a S-nitrosilação de proteínas em resíduos específicos de cisteína e que este processo afeta o fluxo de cálcio e o acoplamento excitação-contracção. Concentrações elevadas de O₂^{•-} podem inibir a S-nitrosilação de proteínas, afetando o funcionamento cardíaco. Por outro lado, a reação do O₂^{•-} com o NO, além de contribuir para a disfunção endotelial por diminuição da disponibilidade de NO, origina também peroxinitrito, um potente oxidante que pode induzir apoptose ou necrose celular^{35,36}.

Estatinas e stresse oxidativo

Efeito das estatinas na eNOS

A eNOS é a principal fonte enzimática de NO nos vasos sanguíneos. O NO contribui para a homeostasia vascular, inibindo a ativação e agregação plaquetárias, proliferação de células musculares lisas vasculares, expressão de moléculas de adesão celular e produção de matriz extracelular³⁷. O NO regula também a contractilidade e frequência cardíacas, limita a remodelação cardíaca após o enfarte

e contribui para o efeito protetor do pré e pós-condicionamento isquémico³⁸.

Como foi já referido, para que a eNOS sintetize NO é fundamental a ligação de BH₄. A degradação deste cofator pelas ROS leva ao desacoplamento enzimático e, consequentemente, à produção de O₂^{•-} em detrimento do NO¹¹ (Figura 3). A síntese de novo de BH₄ envolve a enzima ciclohidrolase I do GTP (GTPCH), que é um fator limitante para a formação de BH₄. Em células endoteliais humanas, os tratamentos com fluvastatina ou cerivastatina aumentaram significativamente a expressão do ácido ribonucleico mensageiro (ARNm) da GTPCH e a concentração intracelular de BH₄^{39,40}. Estes fármacos aumentaram ainda a transcrição da eNOS^{39,40}. Num outro estudo, o tratamento com atorvastatina, pravastatina ou pitavastatina aumentou também a expressão da eNOS, pela estimulação da fosforilação da cínase B de proteínas (Akt) no resíduo Ser473, inibindo a senescência endotelial induzida pelo stresse oxidativo⁴¹.

O aumento da expressão da eNOS pode também resultar de uma maior estabilidade do seu ARNm em consequência de poliadenilação. A sinvastatina e a rosuvastatina aumentaram significativamente a poliadenilação e, consequentemente, a estabilidade do ARNm da eNOS em células endoteliais de aorta de bovino⁴² (Figura 4).

As estatinas podem ainda contribuir para o aumento da atividade da eNOS por fosforilação da enzima. A fluvastatina ou pitavastatina promoveram a fosforilação da eNOS nos resíduos Ser1177 e/ou Ser633 através da cínase do 3-fosfatidilinositol (PI3K)/Akt e da cínase A de proteínas (PKA), respetivamente, aumentando a atividade da eNOS em células endoteliais humanas^{39,43}. A cínase de proteínas ativada pelo monofosfato de adenosina (AMPK), quando estimulada pelas estatinas, pode também fosforilar a eNOS na Ser1177, aumentando a sua atividade⁴⁴. As estatinas podem ainda melhorar a atividade da eNOS, devido ao seu efeito inibitório na expressão da caveolina-1⁴⁵, uma molécula que interage com a eNOS nas células endoteliais, influenciando negativamente a sua atividade⁴⁶. Estes fármacos podem ainda aumentar a atividade e acoplamento da eNOS pela redução da concentração sistémica de dimetilarginina assimétrica, um inibidor da eNOS¹¹.

Efeito das estatinas nas Nox

Como referido, as Nox são importantes fontes de ROS e contribuem para o stresse oxidativo. A produção de ROS pelas isoformas Nox2 e Nox1 requer a ativação e translocação de proteínas citoplasmáticas como a Rac, a p47phox ou o seu homólogo Noxo1, e a p67phox ou o seu homólogo Noxa1, que depois interagem com as subunidades membranares Nox1 ou gp91phox (Nox2) e p22phox. Na Nox2 há ainda translocação da subunidade p40phox. A ativação e translocação da proteína Rac está dependente da isoprenilação pelo GGPF, cuja síntese ocorre através da via do mevalonato¹¹. A inibição desta via pelas estatinas bloqueia a ativação da Rac, com consequente redução da atividade das Nox1 e Nox2¹¹ (Figura 5).

O efeito inibitório das estatinas na atividade das Nox parece também envolver efeitos noutras subunidades destas enzimas. Observou-se a diminuição da expressão do ARNm da p22phox, gp91phox e Nox1, da expressão proteica da

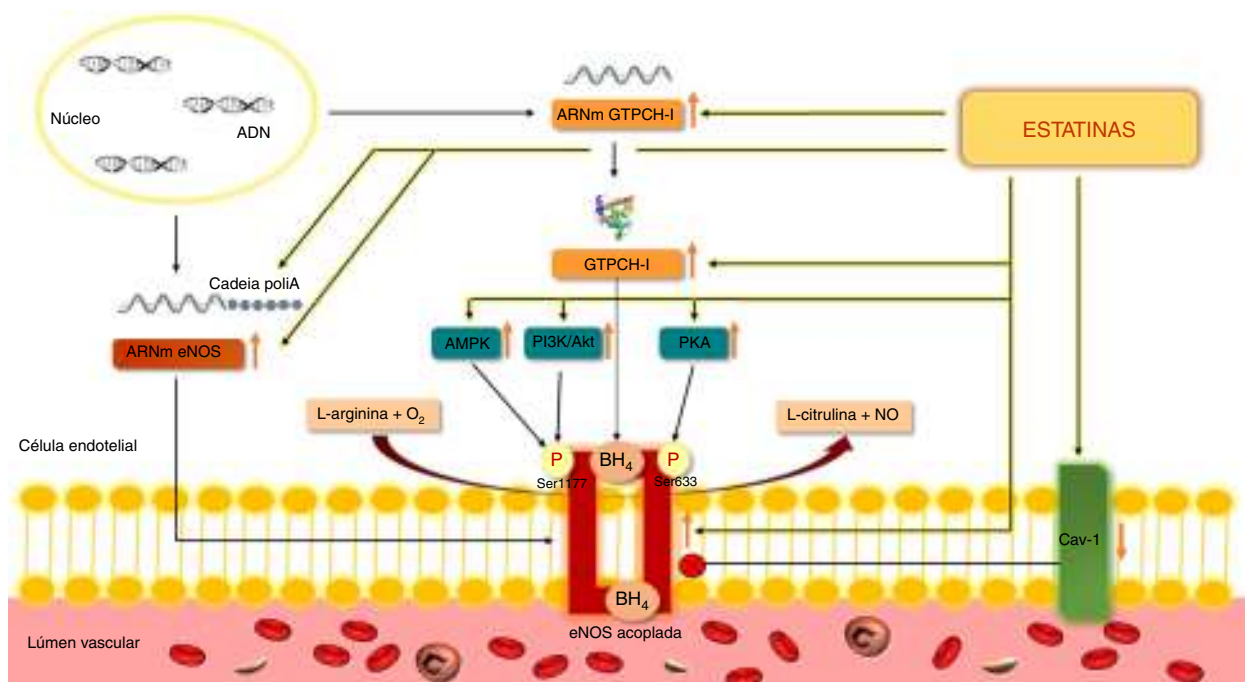


Figura 4 Ação das estatinas na eNOS.

As estatinas estimulam a síntese de NO pela eNOS e ao prevenir o desacoplamento desta enzima, evitam a formação de ROS.

Akt – cínase B de proteínas; AMPK – cínase de proteínas ativada pelo monofosfato de adenosina; ARNm – ácido ribonucleico mensageiro; BH₄ – tetra-hidrobiopterina; eNOS – sintetase endotelial do monóxido de azoto; Cadeia PoliA – cadeia poliadenilada; Cav-1 – caveolina-1; GTPCH-1 – ciclohidrolase I do trifosfato de guanosina; NO – monóxido de azoto; O₂ – oxigénio; P – fosfato; PI3K – cínase do 3-fosfatidilinositol; PKA – cínase A de proteínas; ROS – espécies reativas de oxigénio; Ser633 – serina633 da eNOS; Ser1177 – serina1177 da eNOS.

p47phox e da translocação da p47phox e p67phox após tratamento com estatinas. Estas inibiram ainda a expressão do recetor AT₁ da angiotensina II, que medeia o efeito estimulador da angiotensina II na atividade das Nox¹¹.

Recentemente, foi sugerido que o efeito inibitório das estatinas nas Nox possa ser, em parte, mediado pela adiponectina, uma proteína sintetizada pelos adipócitos. De facto, em doentes com hipercolesterolemia, verificou-se que o aumento de adiponectina, causado pelo tratamento com atorvastatina, estava associado a redução da forma solúvel da gp91phox (sgp91phox), da produção plaquetar de ROS e de isoprostanos urinários. Observou-se ainda que o tratamento *in vitro* com adiponectina impediu a translocação da p47phox e a clivagem da sgp91phox, inibindo a ativação da Nox nas plaquetas⁴⁷.

Efeito das estatinas nos sistemas antioxidantes

As estatinas podem também estimular defesas antioxidantes. O tratamento *in vitro* de células endoteliais humanas com atorvastatina induziu o aumento da expressão da catalase e da MnSOD subsequentemente à fosforilação do resíduo Ser473 da Akt⁴¹. Em células tumorais, a fluvastatina aumentou a expressão do ARNm e da proteína da MnSOD e duplicou a atividade desta enzima⁴⁸. Estes efeitos na MnSOD parecem dever-se à diminuição da expressão de um regulador negativo da transcrição desta enzima, a proteína de tipo 2 de ligação a danos no ADN (*DNA Damage Binding Protein 2*, DDB2)⁴⁸. A fluvastatina aumentou ainda a atividade da

catalase e a concentração de GSH⁴⁸. O aumento da GSH foi também observado em células promielocíticas humanas tratadas com rosuvastatina e parece resultar do aumento do ARNm e da atividade da sintetase da γ -glutamilsteína, a enzima limitante da taxa de síntese da GSH⁴⁹.

As estatinas afetam ainda outras enzimas antioxidantes, como a tioredoxina 1 e a HO-1. Em células endoteliais humanas, o tratamento com atorvastatina estimulou a síntese de NO e conseqüente S-nitrosilação da tioredoxina-1, aumentando a sua atividade enzimática e promovendo a diminuição das ROS intracelulares²⁷. Por sua vez, o tratamento com rosuvastatina aumentou a expressão do ARNm e da proteína da HO-1⁵⁰.

Outro efeito protetor das estatinas poderá estar relacionado com a sua ação na PON-1, uma enzima envolvida no efeito antioxidante da HDL. Em indivíduos com hipercolesterolemia, a atorvastatina aumentou a atividade da PON-1⁵¹.

Outros efeitos antioxidantes/anti-inflamatórios das estatinas

A inter-relação entre stresse oxidativo e inflamação tem sido evidenciada na IC e noutras doenças crónicas, contribuindo para a sua gênese e progressão^{52,53}. De facto, o stresse oxidativo ativa vários fatores de transcrição, como, por exemplo, o NF- κ B e a AP-1, que promovem a expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e moléculas de adesão^{53,54}. Por outro lado, a produção de elevadas quantidades de ROS

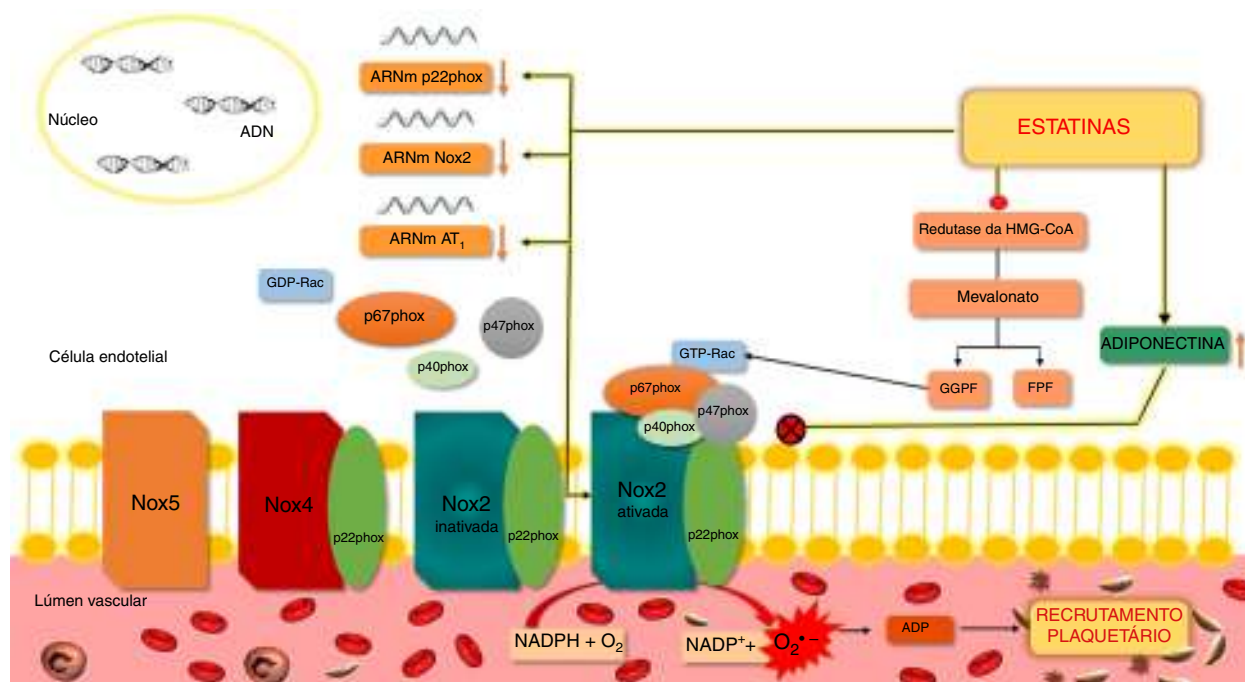


Figura 5 Ação das estatinas na Nox2 em células endoteliais.

A Nox2 é constituída por vários componentes como as subunidades membranares p22phox e Nox2 (gp91phox), e por subunidades citosólicas como a p47phox, a p67phox, a p40phox e a GTP-Rac. A ativação da Nox requer a ativação e translocação para a membrana da proteína Rac e da p47phox, p67phox e p40phox. A ativação da Rac está dependente da isoprenilação desta proteína pelo GGPF. A inibição da formação deste último pelas estatinas, previne a ativação da Rac e, conseqüentemente, da Nox2. Outro mecanismo pelo qual as estatinas inibem a Nox2 parece estar associado a alterações da fosforilação da PKC e da translocação membranares da p47phox e é, em parte, mediado pela adiponectina que inibe a translocação da p47phox.

ADP – difosfato de adenosina; ARNm – ácido ribonucleico mensageiro; FPF – farnesilpirofosfato; GGPF – geranylgeranylpirofosfato; GTP – trifosfato de guanosina; HMG-CoA – hidroximetilglutaril Coenzima A; Nox – NADPH oxidase; O₂ – oxigênio; O₂^{•-} – superóxido; PKC – cinase C de proteínas.

é uma característica das células inflamatórias ativadas⁵³. Algumas citocinas promovem também a síntese de ROS em células endoteliais e musculares lisas vasculares^{55,56}.

As estatinas exercem efeitos em várias moléculas que desempenham, simultaneamente, um papel fundamental no stresse oxidativo e inflamação. Por exemplo, a MPO, presente nos neutrófilos e monócitos, contribui para a formação de ROS durante os processos inflamatórios, promovendo a oxidação lipídica e lesão tecidual⁵⁷. A MPO interfere com a homeostasia endotelial, contribuindo para a iniciação e progressão da aterosclerose⁵⁷ e está também associada a um agravamento da classe funcional *New York Heart Association* (NYHA) na IC¹⁶. Há evidência de que as estatinas inibem, significativamente, a expressão do ARNm da MPO em monócitos-macrófagos humanos ou de murganho. Este efeito está dependente do bloqueio da via do mevalonato e redução da formação de GGPF⁵⁸.

A galectina-3, uma proteína da família das lectinas, é também um biomarcador associado ao stresse oxidativo e à inflamação. Esta molécula está envolvida na proliferação, quimiotaxia, fagocitose, apoptose, angiogênese e fibrose miocárdica, mecanismos que participam na patogênese das doenças cardiovasculares (DCV). A libertação de galectina-3 pelos monócitos e macrófagos pode ser regulada pelas ROS e pelas Nox. Curiosamente, *in vitro*, a galectina-3 estimula a síntese de O₂^{•-} pelos monócitos e macrófagos,

logo é possível que contribua para o ciclo vicioso inerente ao stresse oxidativo e inflamação⁵⁹. Num modelo experimental de aterosclerose, verificou-se que a expressão de galectina-3 aumentou proporcionalmente à extensão e grau de inflamação da placa de ateroma, e que a atorvastatina reduziu marcadamente a expressão de galectina-3 e a quantidade de macrófagos da placa⁶⁰.

Recentemente, demonstrou-se que as estatinas podem promover a resolução da inflamação pela estimulação da síntese de 15-epi-lipoxina A₄ (15-epi-LXA₄), que possui propriedades pró-resolutivas, anti-inflamatórias, antioxidantes, vasodilatadoras e antiproliferativas⁶¹⁻⁶⁶ (Figura 6). A síntese de 15-epi-LXA₄ envolve a ação sequencial da cicloxigenase-2 (COX-2) e da 5-lipoxigenase (5-LOX), a partir do ácido araquidônico. As estatinas estimulam a expressão e a S-nitrosilação da COX-2 e, conseqüentemente, a síntese do ácido 15R-hidroieicosatetraenóico que é depois convertido em 15-epi-LXA₄ pela 5-LOX (Figura 6)⁶¹. O tratamento de ratos com atorvastatina aumentou significativamente a síntese de 15-epi-LXA₄ no miocárdio, através da S-nitrosilação da COX-2⁶². Num modelo animal de inflamação das vias respiratórias, o tratamento com lovastatina promoveu também a formação desta lipoxina e reduziu marcadamente a inflamação pulmonar aguda. Adicionalmente, o tratamento *in vitro* com lovastatina aumentou a produção de 15-epi-LXA₄, durante a interação celular entre células

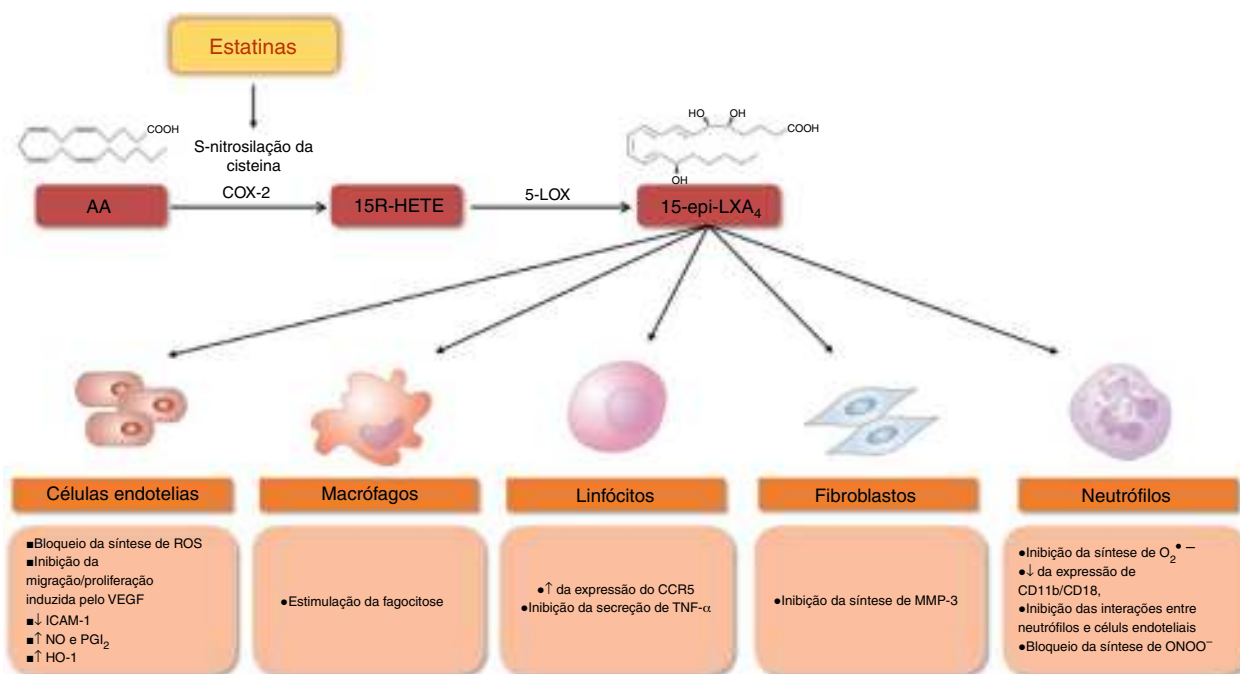


Figura 6 Estatinas e síntese de 15-epi-lipoxinas: efeitos protetores.

A S-nitrosilação da COX-2 pelas estatinas promove a síntese de 15-epi-lipoxinas, que exercem efeitos protetores em diferentes tipos de células, contribuindo para a resolução da inflamação.

AA – ácido araquidónico; CCR5 – recetor de tipo 5 de quimiocinas C-C; CD11B/CD18 – recetor do complemento 3 (*cluster of differentiation molecule 11B/Integrin beta-2*); COX-2 – ciclooxigenase-2; HO-1 – heme oxigenase-1; ICAM-1 – molécula de adesão intercelular -1; MMP3 – metaloproteinase da matriz 3; NO – monóxido de azoto; O₂^{•-} – superóxido; ONOO⁻ – peroxinitrito; PGI₂ – prostaciclina; ROS – espécies reativas de oxigénio; TNF-α – fator de necrose tumoral alfa; VEGF – fator de crescimento endotelial vascular; 5-LOX – 5-lipoxigenase; 15R-HETE – ácido 15R-hidroxiicosatetraenóico; 15-epi-LXA₄ – 15-epi-lipoxina A₄.

polimorfonucleares e células epiteliais das vias respiratórias humanas estimuladas com citocinas⁶³ (Figura 7).

Estatinas e stresse oxidativo no homem

O stresse oxidativo está associado ao envelhecimento e ao desenvolvimento de múltiplas patologias, entre as quais as DCV¹⁴. Na última década, vários estudos avaliaram os efeitos das estatinas em marcadores do stresse oxidativo e da função endotelial em patologias cardiovasculares, renais e metabólicas.

Em doentes com IC com fração de ejeção (FE) ventricular reduzida, o tratamento durante um mês com sinvastatina ou atorvastatina reduziu a produção de ROS e a concentração sistémica de malondialdeído (MDA), um marcador de peroxidação lipídica, aumentou a atividade da EC-SOD e melhorou a função endotelial e a capacidade funcional^{67,68}. Noutro estudo em doentes com IC sistólica, o tratamento durante um mês com rosuvastatina reduziu também significativamente a concentração plasmática de MPO e de oxLDL⁶⁹.

Em indivíduos com DC submetidos a cirurgia de revascularização coronária, o tratamento prévio com atorvastatina ou pravastatina, durante quatro semanas, reduziu de forma significativa a expressão do ARNm e a atividade da Rac1 em amostras de tecido miocárdico. Adicionalmente, estes tratamentos diminuíram a atividade miocárdica das Nox induzida pela angiotensina II⁷⁰. Noutro estudo, efetuado

também em doentes submetidos a cirurgia cardíaca e monitorizados até à alta hospitalar, verificou-se uma forte associação entre a produção de O₂^{•-} e peroxinitrito e as complicações pós-operatórias durante o período de internamento. O tratamento pré-operatório, durante três dias, com atorvastatina diminuiu significativamente a atividade das Nox e a produção de O₂^{•-} e peroxinitrito no tecido miocárdico. Adicionalmente, a incubação *ex vivo* de tecido miocárdico com atorvastatina causou uma diminuição da atividade da Rac1 e das Nox, que foi revertida pela adição de mevalonato⁷¹. Outro estudo semelhante demonstrou que a administração pré-operatória de atorvastatina aumentou a disponibilidade de BH₄ e reduziu quer a produção basal de O₂^{•-}, quer a atribuível à eNOS desacoplada, em amostras de artérias mamárias internas⁷². A terapêutica com estatinas parece ainda diminuir a concentração plasmática de MPO em doentes com síndrome coronária aguda, mas não em indivíduos com DC estável⁷³.

Os efeitos *redox* das estatinas têm sido também avaliados em indivíduos com hiperlipidemia, tendo sido observados vários efeitos protetores, tais como a redução da produção de ROS e aumento da síntese de NO pelas plaquetas, a redução de isoprostanos urinários e plaquetares, a redução da ativação da Rac1 plaquetar, a inibição da Nox2 sérica e plaquetar, o aumento de adiponectina e consequente redução da gp91phox e da atividade da Nox, o aumento da concentração plasmática de vitamina E e a redução de danos do ADN em indivíduos hipercolesterolémicos com

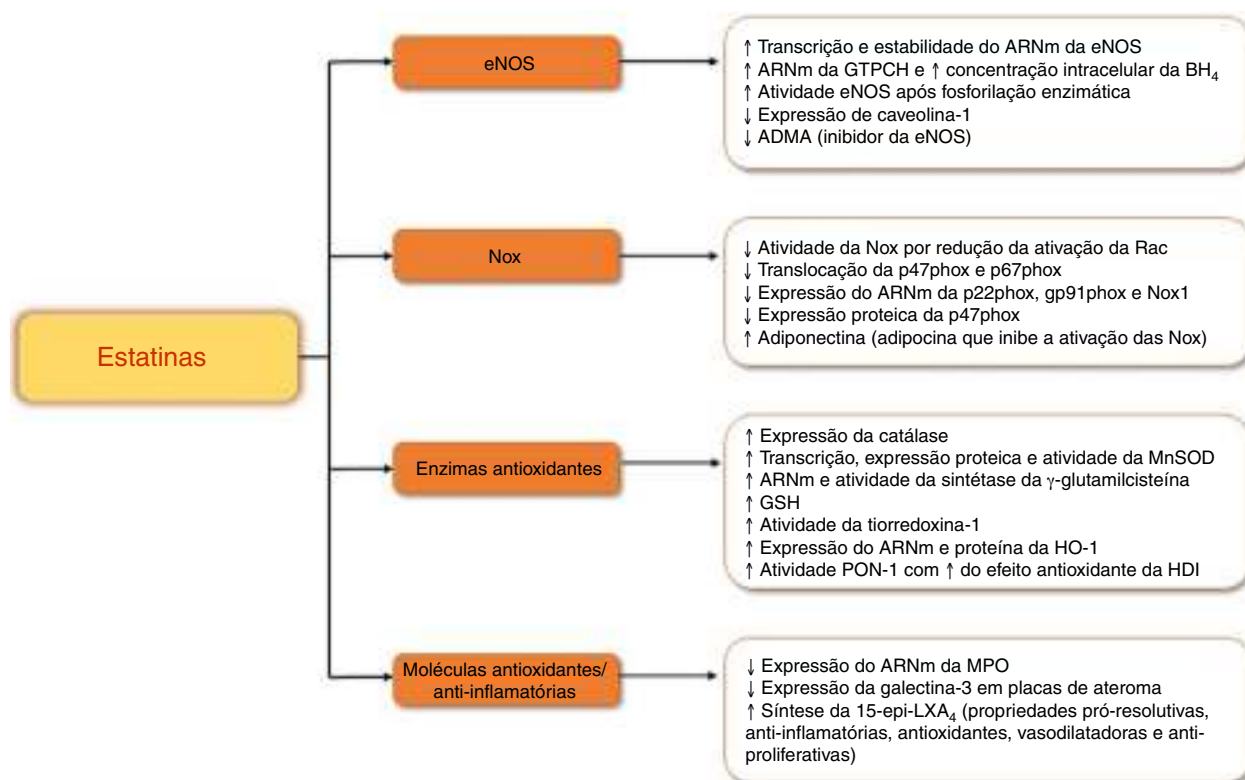


Figura 7 Resumo de efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios das estatinas.

ADMA – dimetilarginina assimétrica; ARNm – ácido ribonucleico mensageiro; BH₄ – tetra-hidrobiopterina; eNOS – sintetase endotelial de monóxido de azoto; GSH – glutatona; GTPCH – ciclohidrolase I do trifosfato de guanosina; HDL – lipoproteína de elevada densidade; HO-1 – heme oxigenase-1; MnSOD – superóxido dismutase mitocondrial; MPO – mieloperoxidase; Nox – NADPH oxidase; PON-1 – Paraoxonase-1; 15-epi-LXA₄ – 15-epi-lipoxina A₄.

polimorfismo C242 T do gene da p22phox, associado ao risco de desenvolvimento de DC^{47,74–78}.

Uma vez que o stresse oxidativo está também associada à patogénese da fibrilhação auricular (FA), um estudo recente avaliou os efeitos das estatinas na produção de ROS quer em doentes que desenvolveram FA após cirurgia cardíaca quer em doentes com FA recorrente. A atorvastatina reduziu a ativação da Rac1 e Nox em aurículas direitas de doentes com FA pós-operatória, mas não alterou a produção de ROS, o desacoplamento da eNOS ou a quantidade de BH₄ em doentes com FA recorrente. Estes resultados sugerem que a indução da Nox é um evento precoce, mas transitório na fisiopatologia desta arritmia⁷⁹.

As estatinas parecem também exercer um efeito protetor na diabetes mellitus. Em doentes com nefropatia diabética, o tratamento com rosuvastatina durante seis meses melhorou a função renal e diminuiu significativamente a concentração sérica de produtos de peroxidação lipídica e a excreção urinária de um marcador de oxidação do ADN, a 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG)⁸⁰. Na polineuropatia diabética, o tratamento com rosuvastatina, durante 12 semanas, causou uma melhoria na gravidade, sintomas e parâmetros de condução nervosa, bem como uma redução da peroxidação lipídica⁸¹.

Apesar da crescente evidência dos efeitos antioxidantes das estatinas em patologias cardiovasculares e metabólicas, há também alguns estudos em que esses efeitos não se observaram. Em indivíduos com elevado risco de DCV, os

tratamentos com atorvastatina ou sinvastatina não alteraram significativamente a concentração plasmática de MDA e MPO, nem a excreção urinária de 8-OHdG⁸² e, noutro estudo em doentes com nefropatia diabética, o tratamento com atorvastatina não melhorou a disponibilidade de NO⁸³.

Estatinas na insuficiência cardíaca crónica: ensaios clínicos

A maioria dos estudos referentes aos efeitos das estatinas na IC são observacionais, não aleatorizados e referentes à IC com FE reduzida (FE ≤ 35%). Estes sugerem que as estatinas exercem um efeito benéfico na mortalidade (Tabela 2). Na IC com FE preservada verificou-se também uma diminuição da mortalidade após tratamento com estatinas⁸⁴.

Entretanto surgiram vários ensaios clínicos aleatorizados (Tabela 3), sendo o CORONA (*Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure*) e o GISSI-HF (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico – Heart Failure*) aqueles com maior número de doentes^{85,86}.

O estudo CORONA é um ensaio clínico prospetivo e aleatorizado, no qual participaram 5011 doentes com IC sintomática (NYHA II-IV), de etiologia isquémica, com FE ventricular esquerda (FEVE) ≤ 0,40 (NYHA III ou IV) ou ≤ 0,35 (NYHA II) e idade ≥ 60 anos⁸⁶. Apesar dos benefícios no perfil lipídico e da redução da proteína C reativa de alta

Tabela 2 Efeito das estatinas na IC: estudos observacionais não randomizados. Adaptado de^{6-8,84,90}

| Estudo/ano | Número participantes | Estatina | Duração (meses) | Resultados |
|---------------------------|----------------------|-------------------|-----------------|--|
| Horwich et al., 2004 | 551 | Qualquer estatina | 24 | ↓ mortalidade e ↓ necessidade de transplantação cardíaca urgente |
| Mozaffarian et al. 2004 | 1153 | Qualquer estatina | 15 | ↓ mortalidade |
| Hognestad et al. 2004 | 5301 | Qualquer estatina | 25 | ↓ mortalidade |
| Ezekowitz et al. 2004 | 6427 | Qualquer estatina | 12 | ↓ mortalidade |
| Sola et al. 2005 | 446 | Qualquer estatina | 24 | ↓ mortalidade e ↓ hospitalizações |
| Folkeringa et al. 2006 | 524 | Qualquer estatina | 31 | ↓ mortalidade |
| Anker et al. 2006 | 5200 | Qualquer estatina | 12-36 | ↓ mortalidade |
| Go et al. 2006 | 24 598 | Qualquer estatina | 29 | ↓ mortalidade e ↓ hospitalização |
| Foody et al. 2006 | 54 960 | Qualquer estatina | 36 | ↓ mortalidade |
| Dickinson et al. 2007 | 2521 | Qualquer estatina | 46 | ↓ mortalidade |
| Tehrani et al. 2010 | 270 | Qualquer estatina | 60 | ↓ mortalidade e ↔ hospitalização global e de origem cardiovascular |
| Senthil et al. 2011 | 10 510 | Qualquer estatina | 31 | ↓ mortalidade |
| Gastelurrutia et al. 2012 | 960 | Qualquer estatina | 44 | ↓ mortalidade |

↓ - diminuição; ↑ - aumento; ↔ - manutenção.

Tabela 3 Efeito das estatinas na IC com fração de ejeção reduzida: estudos aleatorizados. Adaptado de^{6-8,69,85,87}

| Estudo/Ano | Número participantes | Estatina (dose) | Duração (meses) | Resultados |
|-----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---|
| Sola et al., 2006 | 108 | Atorvastatina (20 mg) | 12 | ↑ FEVE e atenuação da remodelação adversa do ventrículo esquerdo |
| Vrtovec et al. 2008 | 110 | Atorvastatina (10 mg) | 12 | ↓ mortalidade por todas as causas e ↓ morte cardíaca súbita |
| Wojnicz et al. 2006 | 74 | Atorvastatina (40 mg) | 6 | ↑ FEVE, ↓ classe NYHA e melhoria do índice de qualidade de vida |
| Xie et al. 2010 | 119 | Atorvastatina (10/20 mg) | 12 | ↑ FEVE, ↓ intervalo QTc |
| Yamada et al. 2007 | 38 | Atorvastatina (10 mg) | 31 | ↑ FEVE, ↓ BNP |
| Andreou et al. 2010 | 60 | Rosuvastatina (10 mg) | 1 | ↓MPO, oxLDL, NT-proBNP e da hsCRP ↔ fibrinogénio, sCD40L e IL6 |
| Node et al. 2003 | 51 | Sinvastatina (5 a 10 mg) | 3 | ↑ FEVE, ↓ classe NYHA, ↓ BNP |
| GISSI-HF 2008 | 4574 | Rosuvastatina(10 mg) | 46 | ↔ tempo até a morte e ↔ tempo até à morte ou admissão hospitalar por motivos cardiovasculares |
| CORONA 2007 | 5011 | Rosuvastatina (10 mg) | 32 | ↔ mortalidade de origem cardiovascular, EAM e AVC; ↓ hospitalizações em 15 a 20% |
| Krum et al. 2007 | 95 | Rosuvastatina (10-40 mg) | 6 | ↔ FEVE |
| Hammaad et al. 2005 | 23 | Atorvastatina (40 mg) | 3 | ↔ variabilidade da FC |
| Erbs et al. 2011 | 42 | Rosuvastatina (40 mg) | 3 | ↑ FEVE, ↑ fluxo, ↑ VEGF, ↓oxLDL |
| Bleske et al. 2006 | 15 | Atorvastatina (80 mg) | 3 | ↔ FEVE, BNP, variabilidade da FC |
| Bielecka et al. 2009 | 68 | Atorvastatina (10-40 mg) | 6 | ↑ capacidade no teste funcional de caminhada durante seis minutos (<i>six minute walk</i>), ↓ classe NYHA |
| Tousoulis et al. 2005 | 38 | Atorvastatina (20 mg) | 1 | ↑ fluxo sanguíneo |
| Horwich et al. 2011 | 26 | Atorvastatina (10 mg) | 3 | ↔ atividade nervosa simpática muscular, FEVE, BNP e índice qualidade de vida |

↓ - diminuição; ↑ - aumento; ↔ - manutenção; AVC - acidente vascular cerebral; BNP - peptídeo natriurético de tipo B; EAM - enfarte agudo do miocárdio; FC - frequência cardíaca; FEVE - fração de ejeção ventricular esquerda; hsCRP - proteína C reativa de alta sensibilidade; IL6 - Interleucina 6; MPO - mieloperoxidase; NYHA - *New York Heart Association*; NT-proBNP - N-terminal do pro-peptídeo natriurético de tipo B; oxLDL - lipoproteínas de baixa densidade oxidadas; QTc - intervalo QT corrigido; sCD40L - forma solúvel do CD40 ligando; VEGF - fator de crescimento vascular endotelial.

sensibilidade, não se observou uma redução na mortalidade de origem cardiovascular, no enfarte agudo do miocárdio (EAM) e no acidente vascular cerebral (AVC)⁸⁷.

O GISSI-HF é um estudo prospetivo e aleatorizado no qual participaram 4574 doentes com IC (NYHA II-IV), independentemente da etiologia ou FEVE, com idade ≥ 18 anos. Verificou-se que, apesar da administração diária da rosuvastatina poder ser feita com segurança, esta não estava associada à redução dos eventos clínicos (tempo até à morte e o tempo até à admissão hospitalar por motivos cardiovasculares) durante o período de seguimento de 46 meses⁸⁵.

Nesse contexto, foram propostas várias explicações para os resultados obtidos no CORONA e no GISSI-HF. É possível que os efeitos das estatinas não sejam dependentes da classe terapêutica porque a atorvastatina, por oposição à rosuvastatina, diminuiu a mortalidade global, a admissão hospitalar, melhorou a FEVE⁸⁸ e reduziu a concentração sistémica de peptídeo natriurético de tipo B (BNP), o que poderá ser explicado pelas diferentes propriedades farmacocinéticas das estatinas⁸⁹. Além disso, uma meta-análise não identificou nenhuma correlação entre a dose e os resultados obtidos, sugerindo que o tipo de estatina talvez seja mais importante que a dose⁸⁸.

Possivelmente, as características da população estudada, nomeadamente a idade (no CORONA e no GISSI-HF, a média da idade foi de 73 e 68 anos, respetivamente) e a exclusão de doentes medicados previamente com estatinas também interferiram com os resultados⁹⁰.

Segundo uma teoria alternativa, as estatinas poderão ser benéficas nos estadios iniciais da IC, mas, nas fases mais avançadas, não impedirão a deterioração progressiva da função cardíaca⁹¹. Assim, poderá ser útil identificar previamente os subgrupos de doentes que obterão maior benefício com estes fármacos. Doentes medicados com rosuvastatina e valores do segmento N-terminal da pró-hormona do BNP (NT-proBNP) no menor tercil (< 103 pmol/l ou < 868 pg/ml), parecem apresentar uma maior redução da mortalidade cardiovascular, EAM e AVC⁹². Da mesma forma, doentes medicados com rosuvastatina e concentrações de galectina-3 ≤ 19 ng/mL apresentaram uma taxa de eventos primários, mortalidade total ou de qualquer causa e hospitalizações por IC inferiores comparativamente ao placebo. Doentes com concentrações superiores de galectina-3 parecem não obter semelhantes benefícios⁹³.

Atualmente, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e o Colégio Americano de Cardiologia (ACC) não recomendam a prescrição de estatinas como terapêutica adjuvante da IC na ausência de outras indicações para o seu uso^{2,3}.

Conclusão

Para além dos seus efeitos na síntese de colesterol, as estatinas possuem propriedades pleiotrópicas, entre as quais são de destacar as ações antioxidantes. Estes efeitos parecem resultar do bloqueio da síntese de intermediários isoprenoídeos na via do mevalonato.

Atualmente é reconhecida a importância do stresse oxidativo na patogénese de muitas doenças, incluindo a IC. As ROS interferem em vários processos que afetam a estrutura e função cardíacas, contribuindo para a apoptose e disfunção mitocondrial dos cardiomiócitos, disfunção

contráctil, fibrose e hipertrofia do miocárdio e ainda para a disfunção endotelial e patogénese da aterosclerose. As estatinas podem diminuir a concentração de ROS e aumentar a síntese de NO, promovendo deste modo o equilíbrio *redox* cardíaco. Estes efeitos são mediados principalmente pela inibição da ativação de enzimas pró-oxidantes como as Nox e pela estimulação da expressão, atividade e estabilidade da eNOS. Adicionalmente, as estatinas podem estimular outras enzimas antioxidantes e contribuir para o controlo de processos inflamatórios. De facto, estes fármacos exercem efeitos em várias moléculas que desempenham, simultaneamente, um papel fundamental no stresse oxidativo e inflamação, salientando-se a estimulação da síntese da 15-epi-LXA₄, um mediador com propriedades pró-resolutivas, anti-inflamatórias e antioxidantes. Os efeitos antioxidantes das estatinas têm sido demonstrados em várias patologias cardiovasculares no Homem, incluindo a IC, a DC e a FA, principalmente nas fases iniciais destas doenças. Relativamente aos efeitos destes fármacos na redução de eventos cardiovasculares e mortalidade na IC, apesar de vários estudos observacionais demonstrarem uma diminuição da mortalidade após terapêutica com estatinas, dois grandes ensaios clínicos, o CORONA e o GISSI-HF, não constatarem o mesmo benefício. Atualmente, a ESC e o ACC não recomendam o tratamento com estatinas na IC, na ausência de outras indicações para a sua prescrição. Face à inexistência de resultados consensuais, sugere-se a realização de novos ensaios clínicos para esclarecer a relevância clínica das estatinas em subgrupos de doentes com IC e a sua relação com os efeitos no estado *redox*.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:e29-322.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European

- Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;33:1787–847.
4. Hare JM. Nitroso-redox balance in the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2004;351:2112–4.
 5. Furtado C. Medicamentos do Aparelho Cardiovascular: Uma análise dos padrões de utilização e despesa em Portugal Continental entre 2000 e 2011. *Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.* 2013;.
 6. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, et al. Statins in heart failure—with preserved and reduced ejection fraction. An update. *Pharmacol Ther*. 2014;141:79–91.
 7. Bonsu KO, Kadirvelu A, Reidpath DD. Statins in heart failure: do we need another trial? *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:303–19.
 8. Tang WH, Francis GS. Statin treatment for patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:249–55.
 9. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, et al. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail*. 2002;8:216–24.
 10. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:89–118.
 11. Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20:1198–215.
 12. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295:C849–68.
 13. Sousa T, Afonso J, Carvalho F, et al. Lipid peroxidation and antioxidants in arterial hypertension, Lipid peroxidation, Lipid peroxidation. *Dr. Angel Catala. (Ed.), InTech* 2012. 345–92.
 14. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301:H2181–90.
 15. Kaludercic N, Carpi A, Menabo R, et al. Monoamine oxidases (MAO) in the pathogenesis of heart failure and ischemia/reperfusion injury. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813:1323–32.
 16. Tang WH, Brennan ML, Philip K, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98:796–9.
 17. Brown DI, Griendling KK. Nox proteins in signal transduction. *Free Radic Biol Med*. 2009;47:1239–53.
 18. Kuroda J, Sadoshima J. NADPH oxidase and cardiac failure. *J Cardiovasc Transl Res*. 2010;3:314–20.
 19. Octavia Y, Brunner-La Rocca HP, Moens AL. NADPH oxidase-dependent oxidative stress in the failing heart: from pathogenic roles to therapeutic approach. *Free Radic Biol Med*. 2012;52:291–7.
 20. Kwok JM, Ma CC, Ma S. Recent development in the effects of statins on cardiovascular disease through Rac1 and NADPH oxidase. *Vascul Pharmacol*. 2013;58:21–30.
 21. Schramm A, Matusik P, Osmenda G, et al. Targeting NADPH oxidases in vascular pharmacology. *Vascul Pharmacol*. 2012;56:216–31.
 22. Yamamoto E, Kataoka K, Shintaku H, et al. Novel mechanism and role of angiotensin II induced vascular endothelial injury in hypertensive diastolic heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2569–75.
 23. Manni ME, Zazzeri M, Musilli C, et al. Exposure of cardiomyocytes to angiotensin II induces over-activation of monoamine oxidase type A: implications in heart failure. *Eur J Pharmacol*. 2013;718:271–6.
 24. Villeneuve C, Guilbeau-Frugier C, Sicard P, et al. p53-PGC-1 α pathway mediates oxidative mitochondrial damage and cardiomyocyte necrosis induced by monoamine oxidase-A upregulation: role in chronic left ventricular dysfunction in mice. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18:5–18.
 25. Kaludercic N, Carpi A, Nagayama T, et al. Monoamine oxidase B prompts mitochondrial and cardiac dysfunction in pressure overloaded hearts. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20:267–80.
 26. Reina-Couto M, Carvalho J, Valente MJ, et al. Impaired resolution of inflammation in human chronic heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2014;44:527–38.
 27. Haendeler J, Hoffmann J, Zeiher AM, et al. Antioxidant effects of statins via S-nitrosylation and activation of thioredoxin in endothelial cells: a novel vasculoprotective function of statins. *Circulation*. 2004;110:856–61.
 28. Abraham NG, Kappas A. Heme oxygenase and the cardiovascular-renal system. *Free Radic Biol Med*. 2005;39:1–25.
 29. Podrez EA. Anti-oxidant properties of high-density lipoprotein and atherosclerosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37:719–25.
 30. Sawyer DB, Siwik DA, Xiao L, et al. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2002;34:379–88.
 31. Dieterich S, Bieligg U, Beulich K, et al. Gene expression of antioxidative enzymes in the human heart: increased expression of catalase in the end-stage failing heart. *Circulation*. 2000;101:33–9.
 32. Baumer AT, Flesch M, Wang X, et al. Antioxidative enzymes in human hearts with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32:121–30.
 33. Sam F, Kerstetter DL, Pimental DR, et al. Increased reactive oxygen species production and functional alterations in antioxidant enzymes in human failing myocardium. *J Card Fail*. 2005;11:473–80.
 34. De Lorgeril M, Salen P, Accominotti M, et al. Dietary and blood antioxidants in patients with chronic heart failure. Insights into the potential importance of selenium in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:661–9.
 35. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest*. 2005;115:500–8.
 36. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007;87:315–424.
 37. Naseem KM. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol Aspects Med*. 2005;26:33–65.
 38. Rastaldo R, Pagliaro P, Cappello S, et al. Nitric oxide and cardiac function. *Life Sci*. 2007;81:779–93.
 39. Aoki C, Nakano A, Tanaka S, et al. Fluvastatin upregulates endothelial nitric oxide synthase activity via enhancement of its phosphorylation and expression and via an increase in tetrahydrobiopterin in vascular endothelial cells. *Int J Cardiol*. 2012;156:55–61.
 40. Hattori Y, Nakanishi N, Akimoto K, et al. HMG-CoA reductase inhibitor increases GTP cyclohydrolase I mRNA and tetrahydrobiopterin in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:176–82.
 41. Ota H, Eto M, Kano MR, et al. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:2205–11.
 42. Kosmidou I, Moore JP, Weber M, et al. Statin treatment and 3' polyadenylation of eNOS mRNA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2642–9.
 43. Wang J, Xu Z, Kitajima I, et al. Effects of different statins on endothelial nitric oxide synthase and AKT phosphorylation in endothelial cells. *Int J Cardiol*. 2008;127:33–9.
 44. Sun W, Lee TS, Zhu M, et al. Statins activate AMP-activated protein kinase in vitro and in vivo. *Circulation*. 2006;114:2655–62.
 45. Brouet A, Sonveaux P, Dessy C, et al. Hsp90 and caveolin are key targets for the proangiogenic nitric oxide-mediated effects of statins. *Circ Res*. 2001;89:866–73.

46. Mineo C, Shaul PW. Regulation of eNOS in caveolae. *Adv Exp Med Biol.* 2012;729:51–62.
47. Carnevale R, Pignatelli P, Di Santo S, et al. Atorvastatin inhibits oxidative stress via adiponectin-mediated NADPH oxidase down-regulation in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis.* 2010;213:225–34.
48. Kanugula AK, Gollavilli PN, Vasamsetti SB, et al. Statin-induced inhibition of breast cancer proliferation and invasion involves attenuation of iron transport: intermediacy of nitric oxide and antioxidant defence mechanisms. *FEBS J.* 2014.
49. Schupp N, Schmid U, Heidland A, et al. Rosuvastatin protects against oxidative stress and DNA damage in vitro via upregulation of glutathione synthesis. *Atherosclerosis.* 2008;199:278–87.
50. Grosser N, Erdmann K, Hemmerle A, et al. Rosuvastatin upregulates the antioxidant defense protein heme oxygenase-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;325:871–6.
51. Nagila A, Permpongpaiboon T, Tantramongroj S, et al. Effect of atorvastatin on paraoxonase1 (PON1) and oxidative status. *Pharmacol Rep.* 2009;61:892–8.
52. Khaper N, Bryan S, Dhingra S, et al. Targeting the vicious inflammation-oxidative stress cycle for the management of heart failure. *Antioxid Redox Signal.* 2010;13:1033–49.
53. Vaziri ND. Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension. *Iran J Kidney Dis.* 2008;2:1–10.
54. Zenz R, Eferl R, Scheinecker C, et al. Activator protein 1 (Fos/Jun) functions in inflammatory bone and skin disease. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:201.
55. Corda S, Laplace C, Vicaut E, et al. Rapid reactive oxygen species production by mitochondria in endothelial cells exposed to tumor necrosis factor- α is mediated by ceramide. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;24:762–8.
56. Kaur J, Dhaunsi GS, Turner RB. Interleukin-1 and nitric oxide increase NADPH oxidase activity in human coronary artery smooth muscle cells. *Med Princ Pract.* 2004;13:26–9.
57. Anatóliotakis N, Deftereos S, Bouras G, et al. Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem.* 2013;13:115–38.
58. Kumar AP, Reynolds WF. Statins downregulate myeloperoxidase gene expression in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331:442–51.
59. Madrigal-Matute J, Lindholt JS, Fernandez-Garcia CE, et al. Galectin-3, a biomarker linking oxidative stress and inflammation with the clinical outcomes of patients with atherothrombosis. *J Am Heart Assoc.* 2014;3.
60. Lee YJ, Koh YS, Park HE, et al. Spatial and temporal expression, and statin responsiveness of galectin-1 and galectin-3 in murine atherosclerosis. *Korean Circ J.* 2013;43:223–30.
61. Spite M, Serhan CN. Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins. *Circ Res.* 2010;107:1170–84.
62. Birnbaum Y, Ye Y, Lin Y, et al. Augmentation of myocardial production of 15-epi-lipoxin-A4 by pioglitazone and atorvastatin in the rat. *Circulation.* 2006;114:929–35.
63. Planaguma A, Pfeffer MA, Rubin G, et al. Lovastatin decreases acute mucosal inflammation via 15-epi-lipoxin A4. *Mucosal Immunol.* 2010;3:270–9.
64. Jozsef L, Zouki C, Petasis NA, et al. Lipoxin A4 and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 inhibit peroxynitrite formation. NF- κ B and AP-1 activation, and IL-8 gene expression in human leukocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:13266–71.
65. Carlo T, Kalwa H, Levy BD. 15-Epi-lipoxin A4 inhibits human neutrophil superoxide anion generation by regulating polyisoprenyl diphosphate phosphatase 1. *FASEB J.* 2013;27:2733–41.
66. Nascimento-Silva V, Arruda MA, Barja-Fidalgo C, et al. Aspirin-triggered lipoxin A4 blocks reactive oxygen species generation in endothelial cells: a novel antioxidative mechanism. *Thromb Haemost.* 2007;97:88–98.
67. Deo SH, Fisher JP, Vianna LC, et al. Statin therapy lowers muscle sympathetic nerve activity and oxidative stress in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;303:H377–85.
68. Greig D, Alcaïno H, Castro PF, et al. Xanthine-oxidase inhibitors and statins in chronic heart failure: effects on vascular and functional parameters. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:408–13.
69. Andreou I, Tousoulis D, Miliou A, et al. Effects of rosuvastatin on myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure: a randomized placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2010;210:194–8.
70. Maack C, Kartes T, Kilter H, et al. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation.* 2003;108:1567–74.
71. Antoniadis C, Demosthenous M, Reilly S, et al. Myocardial redox state predicts in-hospital clinical outcome after cardiac surgery effects of short-term pre-operative statin treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:60–70.
72. Antoniadis C, Bakogiannis C, Leeson P, et al. Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterin-mediated endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation.* 2011;124:335–45.
73. Ndrepepa G, Braun S, Schomig A, et al. Impact of therapy with statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors on plasma myeloperoxidase in patients with coronary artery disease. *Clin Res Cardiol.* 2011;100:327–33.
74. Pignatelli P, Carnevale R, Pastori D, et al. Immediate antioxidant and antiplatelet effect of atorvastatin via inhibition of Nox2. *Circulation.* 2012;126:92–103.
75. Pignatelli P, Carnevale R, Di Santo S, et al. Rosuvastatin reduces platelet recruitment by inhibiting NADPH oxidase activation. *Biochem Pharmacol.* 2012;84:1635–42.
76. Cangemi R, Loffredo L, Carnevale R, et al. Early decrease of oxidative stress by atorvastatin in hypercholesterolemic patients: effect on circulating vitamin E. *Eur Heart J.* 2008;29:54–62.
77. Shin MJ, Cho EY, Jang Y, et al. A beneficial effect of simvastatin on DNA damage in 242T allele of the NADPH oxidase p22phox in hypercholesterolemic patients. *Clin Chim Acta.* 2005;360:46–51.
78. Wu Z, Lou Y, Jin W, et al. Relationship of the p22phox (CYBA) gene polymorphism C242T with risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e70885.
79. Reilly SN, Jayaram R, Nahar K, et al. Atrial sources of reactive oxygen species vary with the duration and substrate of atrial fibrillation: implications for the antiarrhythmic effect of statins. *Circulation.* 2011;124:1107–17.
80. Abe M, Maruyama N, Okada K, et al. Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on kidney function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18:1018–28.
81. Hernandez-Ojeda J, Roman-Pintos LM, Rodriguez-Carrizalez AD, et al. Effect of rosuvastatin on diabetic polyneuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase IIa study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:401–7.
82. Scheffer PG, Schindhelm RK, van Verschuer VM, et al. No effect of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in patients at high risk for cardiovascular disease. *Neth J Med.* 2013;71:359–65.
83. Mose FH, Larsen T, Jensen JM, et al. Effect of atorvastatin on renal NO availability and tubular function in patients with stage II-III chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014;74:8–19.
84. Tehrani F, Morrissey R, Phan A, et al. Statin therapy in patients with diastolic heart failure. *Clin Cardiol.* 2010;33:E1–5.

85. Gissi HFI, Tavazzi L, Maggioni AP, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231–9.
86. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:1059–69.
87. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357:2248–61.
88. Lipinski MJ, Cauthen CA, Biondi-Zoccai GG, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of statins versus placebo in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;104:1708–16.
89. Takagi H, Umemoto T. Atorvastatin, not rosuvastatin, improves cardiac function in heart failure: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2012;155:296–9.
90. Gastelurrutia P, Lupon J, de Antonio M, et al. Statins in heart failure: the paradox between large randomized clinical trials and real life. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:555–60.
91. Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Statins and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1644–5, author reply 6.
92. Cleland JG, McMurray JJ, Kjekshus J, et al. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1850–9.
93. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J*. 2012;33:2290–6.
94. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther*. 2006;112:71–105.
95. Antonopoulos AS, Margaritis M, Shirodaria C, et al. Translating the effects of statins: from redox regulation to suppression of vascular wall inflammation. *Thromb Haemost*. 2012;108:840–8.
96. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest*. 2002;110:285–8.
97. Pinho-Gomes AC, Reilly S, Brandes RP, et al. Targeting inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibition with statins. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20:1268–85.
98. Xu X, Zhang L, Liang J. Rosuvastatin prevents pressure overload-induced myocardial hypertrophy via inactivation of the Akt, ERK1/2 and GATA4 signaling pathways in rats. *Mol Med Rep*. 2013;8:385–92.
99. Olivieri C, Baldari CT. Statins: From cholesterol-lowering drugs to novel immunomodulators for the treatment of Th17-mediated autoimmune diseases. *Pharmacol Res*. 2014.
100. Horwich TB, Middlekauff HR. Potential autonomic nervous system effects of statins in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2008;4:163–70.