

Uso das estatinas na doença de Alzheimer: uma revisão

Annelisa Farah da Silva*
José Marcos Girardi**
Nádia Resende Barbosa Raposo***

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA), caracterizada pela perda da memória e de pelo menos outra função cognitiva, se tornou foco de atenção por parte dos pesquisadores, tendo em vista o aumento de sua prevalência na população mundial. A presença das placas neuríticas, formadas pelo acúmulo do peptídeo β -amilóide e dos emaranhados neurofibrilares são as principais alterações neuropatológicas características da DA. Estas alterações são responsáveis pelo processo de neurodegeneração e pelo desenvolvimento progressivo da demência. Estudos demonstram menor prevalência e risco para a DA em usuários crônicos de estatinas, fármacos hipocolesterolêmicos. O objetivo desta revisão foi reunir parte dos estudos da literatura que privilegiasse a relação entre as estatinas e a DA. Há indícios de que tais fármacos podem desacelerar o declínio cognitivo e reduzir o ritmo evolutivo da doença, através de seus efeitos pleiotrópicos, das atuações na função endotelial, da inibição da síntese β -amilóide e da redução do impacto do emaranhado neurofibrilar. Acredita-se que há uma ligação significativa entre os elevados níveis de colesterol nas células neuronais, o uso de estatinas e o prognóstico de pacientes com a DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Colesterol. Proteína beta amilóide. Inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa e progressiva das células nervosas, caracterizada pela perda progressiva de memória e outras funções cognitivas e comportamentais do indivíduo (IRVINE et al., 2008; MACCIONI; MUÑOZ; BARBEITO, 2001), como, por exemplo, afasia, apraxia, agnosia e/ou perturbação do funcionamento executivo (DIAGNOSTIC..., 1994). É o tipo mais comum de demência, representando mais da metade dos casos desta doença (FRANCIS et al., 1999; THOMAS et al., 2008). Em vista da dificuldade de se obter evidências patológicas diretas da presença da DA, o diagnóstico desta patologia apenas pode ser feito quando outras etiologias para demência forem descartadas (DIAGNOSTIC..., 1994). A DA é a causa mais frequente de demência no mundo, possuindo incidência crescente em todas as populações, principalmente em países

em desenvolvimento, como o Brasil (GUIMARÃES; CAMELLI, 2007). Trata-se de uma doença com grande impacto sócio-econômico e acomete aproximadamente 2% da população de países industrializados (THOMAS et al., 2008). Atualmente, mais de 24 milhões de pessoas no mundo são acometidas pela doença, com 4,6 milhões de novos casos por ano (IRVINE et al., 2008). Nos próximos anos, é previsto um aumento dos casos, acompanhado pelo desenvolvimento demográfico, para 63 milhões de pessoas no mundo em 2030 (THOMAS et al., 2008).

A idade é um conhecido fator de risco para o desenvolvimento desta neuropatologia, uma vez que a incidência da doença aumenta em idosos acima de 65 anos, e mais ainda em idosos acima de 85 anos (IRVINE et al., 2008; ZHU et al., 2006). Considerando essa faixa etária, a ocorrência da DA nos Estados Unidos é

* Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia e Bioquímica – Juiz de Fora, MG. Email: nanafarahs@yahoo.com.br

** Universidade Federal de Juiz de Fora, Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário e Faculdade de Farmácia e Bioquímica – Juiz de Fora, MG.

*** Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia e Bioquímica – Juiz de Fora, MG. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento e Instituto de Psiquiatria, Laboratório de Neurociências LIM 27 – São Paulo, SP.

de 2 a 10%, na Europa de 3,3 a 6%, no Canadá 5,1% e no Brasil 4,9%. A prevalência também aumenta com a idade, passando de 0,7% em indivíduos de 60 a 64 anos para 38,6% de 90 a 95 anos. Isso revela a magnitude do problema no Brasil, onde o número de indivíduos com mais de 60 anos é o que mais cresce em termos percentuais, graças ao aumento da expectativa de vida (NITRINI, 1999).

A forma mais comum desta demência, conhecida como DA esporádica ou de início tardio, acomete principalmente idosos acima de 65 anos. Nestes casos, a identificação, o diagnóstico inicial e a eliminação dos fatores de risco poderiam diminuir potencialmente a ocorrência da doença (SADOWSKI et al., 2004). Já a DA de início precoce, também identificada como DA familiar (DAF) é bastante rara, correspondendo a aproximadamente 2% dos casos de DA, e acomete adultos entre 40 e 60 anos. Mutações em três diferentes genes têm sido descritas nos casos de DAF: proteína precursora do amilóide (APP), presinilina 1 (PS1) e presinilina 2 (PS2) (WALDAU; SHETTY, 2008; WOLFE; GUÉNETTE, 2007). Juntas, estas mutações correspondem a aproximadamente 50% dos casos de DAF. Os fatores genéticos que predis põem à DA de início tardio são dificilmente identificados porque a presença destes não determina, necessariamente, o fenótipo da doença (IRVINE et al., 2008). Nestes casos, destaca-se o papel dos polimorfismos da apolipoproteína E (apoE), sendo o genótipo ϵ -4 associado ao risco e o genótipo ϵ -2, à proteção (COR DER et al., 1998).

A presença das placas neuríticas e dos emaranhados neurofibrilares são as principais alterações neuropatológicas características da DA, as quais resultam em neurodegeneração e no desenvolvimento progressivo da demência (HOGLUND; BLENNOW, 2007). O principal componente das placas neuríticas, o peptídeo β -amilóide, é derivado do processamento proteolítico da proteína transmembrana, a APP, encontrada em fluidos corpóreos como o líquido e o sangue (LI et al., 2007; WOLOZIN et al., 2006).

A progressão da doença é similar tanto na forma esporádica quanto na familiar, onde a queixa de memória é o sintoma mais frequente. O diagnóstico desta doença em vida é uma formulação probabilística que depende da caracterização do quadro clínico e da exclusão de outras causas de demência. Não existe um marcador clínico ou laboratorial patognomônico, sendo que o diagnóstico de DA definitiva depende da comprovação histopatológica das placas senis e emaranhados neurofibrilares. Testes neuropsicológicos e testes para avaliação do estado mental são ferramentas importantes para a definição do diagnóstico do paciente (IRVINE et al., 2008).

O metabolismo anormal do colesterol pode constituir um fator primordial na patogênese de DA. O cérebro é o órgão mais rico em colesterol do corpo, contendo aproximadamente 25% do colesterol total (apenas 2% do peso corporal) (DIETSCHY; TURLEY, 2001). No cérebro, o colesterol é importante componente da mielina, neurônios e membranas gliais. Quase todo colesterol do cérebro é sintetizado *in situ* e, como não atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) a partir da circulação periférica, seu excesso é convertido a 24-S-hidroxicolesterol. Este, facilmente atravessa a BHE e permite a liberação diária de cerca de 6-7 mg de colesterol a partir do cérebro (DIETSCHY; TURLEY, 2001). No sistema nervoso central (SNC), os lípides são transportados por lipoproteínas que se assemelham às lipoproteínas de alta densidade (HDL), partículas que circulam no líquido, ricas em apolipoproteína E, principal proteína constitutiva do HDL (*low-density lipoprotein-cholesterol*) cerebral (DIETSCHY; TURLEY, 2001). Transportadores de colesterol, incluindo ABCA1, ABCG1 e ABCG4 desempenham papéis cruciais na regulação lipídica do SNC (REINSHAGEN; BURGESS; WELLINGTON, 2009). Cabe lembrar que a camada dupla de fosfolípidos que compõe a membrana neuronal regula a fluidez, influencia o número e a afinidade dos receptores nela ligados e modula os processos de transdução de sinais. Os fosfolípidos são os principais componentes da membrana neuronal e servem como substrato para a síntese de mediadores intra e extracelulares, aumentando, assim, sua relevância para a neurotransmissão (GATTAZ, 2000).

Apesar dos 100 anos da descoberta da DA, a pesquisa básica tem identificado diversos mecanismos e cascatas de sinalização que contribuem para a evolução desta doença, gerando inéditas oportunidades de desenvolvimento de biomarcadores, contribuindo para o diagnóstico precoce (ou até mesmo pré-clínico) e tratamentos para as causas desta neuropatologia (NORDLUND et al., 2008; ROBERSON; MUCKE, 2006).

2 REVISÃO E DISCUSSÃO

Várias hipóteses têm sido postuladas na tentativa de explicar os fenômenos neurobiológicos que ocorrem na DA. Atualmente, tem-se demonstrado uma baixa prevalência e um menor risco para a DA associado ao uso de estatinas (WOLOZIN et al., 2006), fármacos usados eficazmente no controle da hipercolesterolemia. As estatinas são inibidores competitivos específicos e reversíveis da enzima HMG-CoA redutase, os quais reduzem a síntese hepática do colesterol (NASSIF; HOPPE; SALBEGO, 2005).

A hipótese do colesterol, baseada principalmente em estudos *in vitro* e *in vivo*, sugere que o aumento

dos níveis de colesterol altera a produção do peptídeo β -amilóide insolúvel e que o uso de inibidores da HMG-CoA redutase resulta na diminuição do peptídeo β -amilóide (HÖGLUND; BLENNOW, 2007). Alguns estudos confirmam esta relação, ressaltando o efeito positivo das estatinas ao impedir a evolução da doença nos pacientes que as utilizavam (FRIEDHOFF et al., 2001; SIMONS et al., 2002). Estas conclusões têm sido interpretadas em conjunto, para indicar que, ao agir através de um mecanismo dependente do colesterol, as estatinas podem reduzir a produção do peptídeo β -amilóide e, conseqüentemente, o risco de desenvolver a DA (HÖGLUND; BLENNOW, 2007). No entanto, outros estudos não encontraram alteração no nível do peptídeo β -amilóide em pacientes usuários desses fármacos (FASSBENDER et al., 2002; HÖGLUND et al., 2004; ISHII et al., 2003).

Medicamentos redutores de colesterol são classificados como estatinas (sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina) ou outros hipolipemiantes (fibratos, ácido nicotínico e derivados, resinas de troca). De acordo com sua solubilidade, as estatinas são subdivididas em lipofílicas (sinvastatina e atorvastatina) e hidrofílicas (pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina). Estatinas lipofílicas atravessam a BHE mais eficientemente que as hidrofílicas, podendo ser a solubilidade relevante para seus efeitos sobre a DA (LENNERNAS; FAGER, 1997).

A interação entre as estatinas e a DA ainda não está totalmente elucidada, no entanto, várias hipóteses têm sido postuladas, a partir de estudos recentes (FASSBENDER et al., 2001; HOGLUND et al., 2005; JICK et al., 2000; ZAMRINI; MCGWIN; ROSEMAN, 2004).

Jick e outros (2000) realizaram um estudo com indivíduos com idade entre 50 e 89 anos, os quais foram divididos em três grupos. O primeiro grupo compreendia pacientes com ao menos uma indicação para uso de estatina ou algum fármaco capaz de reduzir os níveis séricos de colesterol; o segundo compreendia os indivíduos diagnosticados com hiperlipidemia e que não fizeram tratamento com tais fármacos; já o terceiro grupo, foi formado por indivíduos que nunca haviam usado fármacos redutores de colesterol sérico e nem possuíam diagnóstico de hiperlipidemia. Este estudo concluiu que aqueles pacientes que já haviam utilizado estatinas apresentaram uma redução de 60% a 73% na prevalência da DA, quando comparados com os outros dois grupos. Interessantemente, Fassbender e outros (2001) encontraram, *in vitro*, redução dos níveis dos peptídeos β -amilóide₁₋₄₂ e β -amilóide₁₋₄₀, como conseqüência do uso isolado de sinvastatina ou lovastatina com ou sem metilbetaciclodextrina (CDX). De acordo com Jick e outros (2000) e Fas-

sbender e outros (2001), ao reduzir os níveis dos peptídeos β -amilóide₁₋₄₂ e β -amilóide₁₋₄₀ *in vitro* e *in vivo*, as estatinas evidenciaram outro meio pelo qual podem exercer seu efeito neuroprotetor e, neste caso, o uso prolongado destes fármacos representaria uma estratégia terapêutica útil para o tratamento da DA.

Zamrini, Mcgwin e Roseman (2004) avaliaram pacientes que haviam sido recentemente diagnosticados como portadores da DA e demonstraram que, aqueles que utilizavam algum tipo de estatina tinham 39% a menos de chance de desenvolverem a doença do que aqueles que não a utilizavam.

Sparks e outros (2005) avaliaram o efeito da atorvastatina (80 mg/dia, durante um ano) administrada a 63 pacientes com a DA leve a moderado, empregando o *score* da *Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale* (ADAS-cog) antes e após o tratamento medicamentoso e constataram redução no ritmo de evolução da doença. No entanto, neste estudo, a atorvastatina não foi suficiente para alterar consideravelmente outras medidas de cognição e funcionamento global, quando comparada com o placebo.

Höglund e outros (2005) analisaram o líquido de 19 pacientes com DA tratados com sinvastatina durante 12 meses e compararam com os resultados de 15 pacientes com DA não tratados com este fármaco e não verificaram mudança significativa no padrão peptídico, exceto por uma pequena diminuição do fragmento β -amilóide₁₋₃₉ no grupo tratado com sinvastatina.

Wolozin e outros (2006) fizeram um estudo com dez pacientes que nunca haviam usado estatinas e seis que as usaram minimamente durante um ano e observaram uma redução na ativação microglial, sugerindo que as estatinas são responsáveis pela diminuição da inflamação e da resposta imune *in vivo*.

Na tentativa de esclarecer tais eventos, Höglund e Blennow (2007) realizaram uma revisão sobre dez estudos clínicos nos quais foram avaliados os efeitos de diferentes estatinas sobre a produção do peptídeo β -amilóide e sobre o metabolismo do colesterol em pacientes com DA. Em geral, os estudos demonstraram que pacientes com DA, em estágios diferenciados da doença, provavelmente respondem de modo diferenciado ao tratamento com estatinas e, ainda, que só se obtém uma diminuição significativa na produção do peptídeo β -amilóide e melhora cognitiva com o uso destes fármacos, se os mesmos reduzirem intensamente os níveis de colesterol nas membranas celulares. Dentre estes estudos, o realizado por Friedhoff e outros (2001) demonstrou uma redução estatisticamente significativa nos níveis do peptídeo β -amilóide naqueles pacientes com elevado nível do HDL-colesterol, os quais foram tratados com 10-60 mg/dia de lovastatina durante três meses. Em outro estudo, realizado por Simons e outros (2002) com

pacientes com DA tratados com 80 mg/dia sinvastatina durante 26 semanas, foi observada significativa redução nos níveis do fragmento β -amilóide₁₋₄₀ em líquido de pacientes com DA leve, mas sem alteração nos níveis de peptídeo β -amilóide₁₋₄₂.

Li e outros (2007) demonstraram que ao reduzir os níveis de colesterol, tais fármacos tornaram-se capazes de inibir a ação das secretases sobre a proteína precursora do amilóide (APP), impedindo a formação do peptídeo β -amilóide insolúvel e, conseqüentemente, limitando a formação das placas neuríticas. Esses mesmos pesquisadores constataram que em pacientes com DA, que já haviam feito uso de alguma estatina durante algum momento da vida, era mais raro o desenvolvimento de emaranhados neurofibrilares do que naqueles que nunca haviam utilizado tais fármacos. No entanto, a quantidade de placas neuríticas foi semelhante nos dois grupos avaliados.

Dante, Hauss e Dencher (2006) elucidaram a interação, tão controversa na literatura, do peptídeo β -amilóide com a membrana celular das células neuronais. Observaram que o colesterol possui importante função neste contexto, pois inibe a penetração do fragmento β -amilóide₂₅₋₃₅ em bicamadas fosfolipídicas, impedindo assim, a inserção completa do peptídeo β -amilóide e a perturbação por ele causada na estrutura da membrana plasmática. Esta perspectiva conduz a um melhor e mais completo entendimento dos efeitos mútuos entre colesterol e peptídeo β -amilóide e, dos tratamentos com fármacos que controlam o nível do colesterol ou que modulam as propriedades da membrana, para se atingir com êxito uma abordagem terapêutica para desacelerar a evolução da DA.

Höglund e Blennow (2007) ressaltam que os efeitos neuroprotetores das estatinas são independentes dos efeitos hipocolesterolêmicos, ou seja, estes fármacos exercem efeito pleiotrópico. Essas ações incluem o aumento endotelial do nível de óxido nítrico (NO) mediado pela regulação da enzima óxido nítrico sintetase (eNOS); redução dos níveis de mediadores inflamatórios e da resposta imune; além da redução da lipoperoxidação. Atualmente, têm-se sugerido que alguns desses efeitos pleiotrópicos são obtidos pela redução dos níveis de isoprenóides circulantes (HÖGLUND; BLENNOW, 2007).

O efeito pleiotrópico das estatinas também é discutido por Sagin e Sozmen (2008), os quais demonstram que o efeito anti-aterosclerótico desses fármacos propicia a proteção do endotélio vascular, através da modulação da eNOs e da produção de NO. Além desses efeitos, outros são atribuídos a estatinas, como o antiinflamatório e antioxidante, bem como ações sobre a angiogênese e a imunomodulação (SAGIN; SOZMEN, 2008). Liao e Laufs (2005) ressaltam que, independente da redução dos níveis

de colesterol, as estatinas poderiam estar exercendo um potencial efeito antiinflamatório e melhorias na função endotelial e na proteção vascular de seus usuários.

No estudo de Rotterdam (HAAG et al., 2009), realizado entre 1990-1993, todas as pessoas com 55 anos de idade ou mais, sem diagnóstico inicial de demência e em uso de alguma das medicações redutoras de colesterol foram acompanhadas clinicamente. Durante este período, 739 pessoas desenvolveram demência, 582 diagnosticadas como DA, 81 com diagnóstico de demência vascular e 76 com outros tipos de demência. Sinvastatina foi a estatina mais prescrita (58,7%), seguida pela pravastatina (13,5%). Observou-se que o uso de estatina foi associado com menor risco de desenvolver DA, de forma equivalente entre as estatinas hidrofílicas e lipofílicas, e o mesmo não foi observado com o uso de outros hipolipemiantes. Comparado com a ausência de medicação redutora de colesterol, não se encontrou nenhuma evidência para o forte efeito protetor da sinvastatina (lipofílica) em relação à pravastatina (hidrofílica). Este efeito protetor foi observado independentemente da dose de estatina utilizada e do tempo de uso da mesma. Estes resultados evidenciam o papel fundamental dos efeitos pleiotrópicos das estatinas na prevenção da DA.

Em virtude da existência de um possível efeito neuroprotetor, sustentado pelas evidências experimentais, acredita-se que as estatinas poderiam modificar determinados processos biológicos envolvidos na patogênese da DA. A terapêutica com esses fármacos pode exercer efeito modificador sobre parâmetros neuroquímicos associados à patogênese da doença e implicar em uma evolução mais branda dos processos neurodegenerativos.

Apesar de ainda não haver evidências clínicas de apoio à utilização de estatinas na prevenção ou tratamento da DA, há indícios de que estas substâncias, por algum mecanismo ainda não totalmente compreendido, modulam a proteólise de APP na membrana plasmática, produzindo peptídeos com menor potencial de causar ou perpetuar a disfunção sináptica (GUIMARÃES; CARAMELLI, 2007).

Os diversos estudos analisados sugerem que a atuação das estatinas ocorre por diferentes vias, como, por exemplo, através da modulação da atividade de biomarcadores como as fosfolipases A₂ (PLA₂); da redução do processo inflamatório neuronal; da redução do nível de diferentes frações do peptídeo β -amilóide insolúvel e conseqüente limitação da formação de placas neuríticas; e através dos efeitos pleiotrópicos supracitados, principalmente quanto à diminuição da oxidação mediada via NO e dos processos inflamatórios.

3 CONCLUSÃO

O aumento da prevalência da DA na população idosa tem mobilizado os pesquisadores de todo mundo na busca por conhecimentos científicos sólidos sobre as bases neuroquímicas desta patologia e, ainda, por agentes capazes de promover um efeito protetor contra a incidência e/ou evolução da mesma. Em virtude da existência de uma relação entre os elevados níveis de colesterol nas células neuronais, o uso de estatinas e o prognóstico de pacientes com a DA, a terapêutica com essa classe de medicamentos parece ser uma nova alternativa a ser considerada.

As estatinas podem atenuar as características mais típicas da DA através de seus efeitos pleiotró-

picos, das atuações na função endotelial, da inibição da síntese amilóide e da redução do impacto do emaranhado neurofibrilar. Futuras investigações no eixo ABCA1-apoE também poderão revelar mecanismos adicionais de importância terapêutica para DA.

O efeito neuroprotetor atribuído às estatinas evidencia a necessidade de novas pesquisas, na tentativa de esclarecer o real mecanismo de atuação das mesmas na DA e também da sua influência sobre os biomarcadores desta doença considerados alvos promissores para o diagnóstico e/ou tratamento da DA.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a CAPES pelo suporte financeiro e ao Augusto Vieira pela assistência prestada.

Statins and its use in Alzheimer disease: a review

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD), which is characterized by memory loss and at least another cognitive dysfunction, became focused by researchers due to its increasing prevalence in world's population. Neuritic plaques, structured by the accumulation of the peptide β -amyloid; and the neurofibrillary tangles are the main neuropathological alterations found in AD. Neurodegeneration and the progressive development of dementia are a consequence of these alterations. Studies observed that statins' (hypocholesterolemic drugs) chronic users have a lower prevalence and a decreased risk for AD. The literature was revised targeting the relation between statins and AD. There is evidence that these drugs can deaccelerate the cognitive decline and reduce the disease's evolutive rhythm through: pleiotropic effects, performance concerning endothelial function, inhibition of β -amyloid's synthesis and reduction of neurofibrillary tangles impact. Thus, there is a noteworthy connection regarding high cholesterol levels in the neurons, statin use and the prognosis of patients with AD.

Keywords: Alzheimer Disease. Cholesterol. Amyloid beta-Protein. Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors.

REFERÊNCIAS

- CORDER, E. H. et al. The role of *APOE* polymorphisms in late-onset dementias. **Cellular and molecular life sciences: CMLS**, Basileia, v. 54, p. 928-934, 1998.
- DANTE, S.; HAUSS, T.; DENCHER, N. A. Cholesterol inhibits the insertion of the Alzheimer's peptide *Ab*(25-35) in lipid bilayers. **European Biophysics Journal**, Heidelberg, v. 35, no. 6, p. 523-531, 2006.
- DIETSCHY, J. M.; TURLEY, S. D. Cholesterol metabolism in the brain. **Current Opinion in Lipidology**, Londres, v. 12, p. 105-112, 2001.
- DIAGNOSTIC and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, D.C., 1994. Disponível em: <http://virtualpsy.locaweb.com.br/dsm_janela.php?cod=42>. Acesso em: 8 dez. 2009.
- FASSBENDER, K. et al. Effects of statins on human cerebral cholesterol metabolism and secretion of Alzheimer amyloid peptide. **Neurology**, Saint Paul, v. 59, no. 8, p. 1257-1258, 2002.
- FASSBENDER, K. et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease β -amyloid peptides Ab-42 and Ab-40 in vitro and in vivo. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Berkeley, v. 98, no. 10, p. 5856-5861, 2001.
- FRANCIS, P. T. et al. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's Disease: a review of progress **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 66, p. 137-147, 1999.
- FRIEDHOFF, L. T. et al. Treatment with controlled-release lovastatin decreases serum concentrations of human β -amyloid ($A\beta$) peptide. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, San Antonio, v. 4, no. 2, p. 127-130, 2001.
- GATTAZ, W. F. Neuroquímica da esquizofrenia: papel dos fosfolípidos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 22, p. 5-8, 2000. Suplemento 1.
- GUIMARÃES, H. C.; CARAMELLI, P. Statins and Alzheimer disease. **The International Journal of Atherosclerosis**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 151-155, 2007.

- HAAG, M. D. M. et al. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity: The Rotterdam Study. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 80, p. 13-17, 2009.
- HOGLUND, K. et al. Plasma levels of beta-amyloid(1-40), beta-amyloid(1-42), and total beta-amyloid remain unaffected in adult patients with hypercholesterolemia after treatment with statins. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 61, no. 3, p. 333-337, 2004.
- HOGLUND, K. et al. Statin treatment and a disease-specific pattern of beta-amyloid peptides in Alzheimer's disease. **Experimental Brain Research**, Heidelberg, v. 164, no. 2, p. 205-214, 2005.
- HOGLUND, K.; BLENNOW, K. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on beta-amyloid peptide levels: implications for Alzheimer's disease. **CNS Drugs**, Auckland, v. 21, no. 6, p. 449-462, 2007.
- IRVINE, G. B. et al. Protein aggregation in the brain: the molecular basis for Alzheimer's and Parkinson's disease. **Molecular Medicine**, Nova York, v. 14, no. 7-8, p. 451-464, 2008.
- ISHII, K. et al. Pravastatin at 10 mg/day does not decrease plasma levels of either amyloid-beta (Abeta) 40 or Abeta 42 in humans. **Neuroscience Letters**, New Haven, v. 350, no. 3, p. 161-164, 2003.
- JICK, H. et al. Statins and the risk of dementia. **Lancet**, Londres, v. 356, no. 9242, p. 1627-1631, 2000.
- LENNERNAS, H.; FAGER, G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors: similarities and differences. **Clinical Pharmacokinetics**, Auckland, v. 32, p. 403-425, 1997.
- LI, G. et al. Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. **Neurology**, Saint Paul, v. 69, no. 9, p. 878-885, 2007.
- LIAO, J. K.; LAUFS, U. Pleiotropic effects of statins. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, Palo Alto, v. 45, p. 89-118, 2005.
- MACCIONI, R. B.; MUÑOZ, J. P.; BARBEITO, L. The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. **Archives of Medical Research**, [United States], v. 32, p. 367-381, 2001.
- NASSIF, M. C.; HOPPE, J.; SALBEGO, C. G. Colesterol, APOE ϵ 4, e estatinas: implicações na Doença de Alzheimer. **Infarma**, Brasília, DF, v. 17, n. 5/6, p. 46-49, 2005.
- NITRINI, R. Epidemiologia da doença de Alzheimer no Brasil. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 26, n. 5, p. 1-10, 1999.
- NORDLUND, A. et al. Episodic memory and speed/attention deficits are associated with Alzheimer-typical CSF abnormalities in MCI. **Journal of the International Neuropsychological Society**, Albuquerque, v. 14, p. 582-590, 2008.
- REINSHAGEN, V. H.; BURGESS, B. L.; WELLINGTON, C. L. Why lipids are important for Alzheimer disease? **Molecular and Cellular Biochemistry**, Dordrecht, v. 326, p. 121-129, 2009.
- ROBERSON, E. D.; MUCKE, L. 100 years and counting: prospects for defeating Alzheimer's disease. **Science**, Nova York, v. 314, no. 5800, p. 781-784, 2006.
- SADOWISK, M. et al. Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. **Neurochemical Research**, Nova York, v. 29, no. 6, p. 1257-1266, 2004.
- SAGIN, F. G.; SOZMEN, E. Y. Lipids as key players in Alzheimer disease: alterations in metabolism and genetics. **Current Alzheimer Research**, Sharjah, v. 5, no. 1, p. 4-14, 2008.
- SIMONS, M. et al. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: a 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. **Annals Neurology**, Hoboken, v. 52, no. 3, p. 346-350, 2002.
- SPARKS, D. L. et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 62, no. 5, p. 753-757, 2005.
- THOMAS, A. V. et al. Visualizing interaction of proteins relevant to Alzheimer's disease in intact cells. **Methods**, San Diego, v. 44, p. 299-303, 2008.
- WALDAU, B.; SHETTY, A. K. Behavior of neural stem cells in the Alzheimer brain. **Cellular and molecular life sciences**, v. 65, no. 15, p. 2372-2384, 2008.
- WOLFE, M.S.; GUÉNÉTTE, S.Y. APP at a glance. **Journal of Cell Science**, Cambridge, v. 120, no. 18, p. 3157-3161, 2007.
- WOLOZIN, B. et al. Re-assessing the relationship between cholesterol, statins and Alzheimer's disease. **Acta Psychiatrica Neurologica Scandinavica Supplementum**, Londres, v. 185, p. 63-70, 2006.
- ZAMRINI, E.; MCGWIN, G.; ROSEMAN, J. M. Association between Statin Use and Alzheimer's Disease. **Neuroepidemiology**, Basileia, v. 23, no. 1-2, p. 94-98, 2004.
- ZHU, X. et al. Alzheimer disease, the two hit hypothesis: an update. **Biochimica et Biophysica Acta**, Maryland Heights, v. 1772, no. 4, p. 494-502, 2006.

Enviado em 6/4/2010

Aprovado em 14/8/2010