

# Uso de Rosuvastatina em Esclerose Múltipla

*Use of Rosuvastatin in Multiple Sclerosis*

*Marcela Ramos de Oliveira<sup>1</sup>, Diogo Fernandes dos Santos<sup>1</sup>, Sheila Bernardino Fenelon<sup>2</sup>, Nilson Penha-Silva<sup>3</sup>*

## RESUMO

A terapêutica convencional da esclerose múltipla (EM) compreende o uso de imunossupressores e imunomoduladores. Como as estatinas têm ações antiinflamatórias e imunomoduladoras, elas poderiam constituir uma terapia alternativa para essa doença. Descrevemos neste trabalho o resultado do uso de rosuvastatina por uma paciente de 34 anos, portadora de EM remittente-recorrente. A paciente iniciou tratamento com interferon-beta 1A, porém, após queixas de efeitos adversos, recusou-se a continuar o tratamento. Em 2005, ela iniciou uso de rosuvastatina. Seu EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) era igual a 6,0. Após 6 meses de tratamento, ela apresentava boa evolução no quadro neurológico, passando a deambular distâncias maiores e a praticar exercícios físicos. Seu EDSS baixou para 4,5. O tratamento com estatina é racionalmente promissor na melhoria da qualidade de vida e, provavelmente, no controle da doença.

**Unitermos:** Inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases. Esclerose Múltipla. Terapias em estudo.

Citação: Oliveira MR, Santos DF, Fenelon SB, Penha-Silva N. Uso de Rosuvastatina em Esclerose Múltipla.

## SUMMARY

The conventional therapeutics of multiple sclerosis (MS) comprises the use of immunosuppressant and immunomodulator agents. Since statins presents antiinflammatory and immunomodulator actions, they may constitute an alternative therapy to this disease. In this case report we describe the result of the use of rosuvastatin by a 34 years old woman with relapsing-remitting MS. The patient initiated treatment with interferon-beta 1A, but after complains of adverse effects she refused to follow this treatment. In 2005, she initiated use of rosuvastatin. Its EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) was 6.0. After 6 months of treatment, she presented good evolution of her neurological state, being able to deambulate larger distances and to practice physical exercises. Her EDSS decreased to 4.5. The treatment with statins is rationally promising in the improvement of the life quality and probably in the control of the disease.

**Keywords:** Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors. Multiple Sclerosis. Investigational therapies.

Citation: Oliveira MR, Santos DF, Fenelon SB, Penha-Silva N. Use of Rosuvastatin in Multiple Sclerosis.

## Trabalho realizado na Universidade Federal de Uberlândia.

1. Estudantes de graduação em Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).
2. Doutora em Medicina, Professora Adjunta de Neurologia da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Coordenadora do Centro de Estudos Triangulino de Esclerose Múltipla (CETEM).
3. Professor titular do Instituto de Genética e Bioquímica (INGEB) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

## Endereço para correspondência:

Nilson Penha-Silva  
Universidade Federal de Uberlândia  
Instituto de Genética e Bioquímica  
Av. Pará 1720  
CEP 38400-902, Uberlândia, MG  
E-mail: nspenha@ufu.br

Recebido em: 05/04/2006

Revisão: 05/12/2006

Aceito em: 06/04/2006 a 04/12/2006

Conflito de interesses: não

## INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória desmielinizante que afeta o sistema nervoso central<sup>1</sup>. A base anatômica comum das doenças desmielinizantes do SNC é representada por alterações primárias da bainha de mielina. A lesão primária da bainha de mielina leva à liberação de seus componentes e causa danos e morte de oligodendrócitos<sup>2</sup>. A etiologia dessa doença ainda não é bem conhecida. Evidências indiretas apóiam uma etiologia auto-imune para a EM<sup>3</sup>, provavelmente desencadeada por fatores epigenéticos num hospedeiro geneticamente susceptível.

A EM pode evoluir de diferentes maneiras. A forma recorrente-remitente (EMRR) caracteriza-se por surtos bem individualizados que deixam ou não seqüelas, não havendo progressão das deficiências entre os surtos. A forma secundariamente progressiva (EMSP) apresenta uma fase precedente de recorrências e remissões seguida de progressão das deficiências, sem surtos ou com surtos subjacentes. Outra forma de evolução da EM é a primariamente progressiva (EMPP), que se caracteriza desde o início por doença progressiva, evoluindo com discretos períodos de melhora. Por fim, há a forma progressiva recorrente (EMPR), que também se caracteriza desde o início por doença progressiva, porém intercalada por surtos, com ou sem recuperação total, mas com progressão contínua entre os surtos<sup>4</sup>.

As manifestações clínicas dessa doença desmielinizante são inicialmente muito variáveis. Às vezes elas são muito drásticas, mas outras vezes elas são tão brandas que o paciente nem procura assistência médica. Os sintomas iniciais mais comuns consistem em fraqueza em um ou mais membros, visão turva devido à neurite óptica, distúrbios sensoriais, diplopia e ataxia. Os sintomas sensoriais incluem parestesia (sensação espontânea de dor, adormecimento e/ou queimação) ou hiperestesia (aumento da intensidade e/ou da duração da sensação produzida por um estímulo). O comprometimento cerebelar resulta em ataxia da marcha e dos membros. Outros sintomas relatados por portadores de EM são neuralgias do trigêmeo, vertigem associada a vômitos, urgência vesical, hesitação, esvaziamento incompleto ou incontinência, constipação e urgência fecal. A disfunção cognitiva comum na fase avançada da doença também pode aparecer em seu estágio inicial. As alterações cognitivas observadas com maior frequência incluem perda da memória, comprometimento da atenção, dificuldade na resolução de problemas e processamento lento das informações. A depressão é também comum na EM<sup>3</sup>.

O diagnóstico de EM é baseado nos critérios estabelecidos pelo Painel Internacional para o Diagnóstico da Esclerose Múltipla, por McDonalds *et al.*, em 2001<sup>5</sup>. Ele define a distribuição temporal e espacial da doença, utilizando, quando necessário, resultados obtidos com a Ressonância Magnética do encéfalo e da medula espinhal<sup>6</sup>. Recentemente, em 2005, houve uma revisão desses critérios a fim de tornar mais sensível e específico o diagnóstico da doença<sup>7</sup>.

Os tratamentos da EM podem estar associados à detenção do processo patológico e/ou à atenuação dos sintomas<sup>3</sup>. A terapêutica convencional da EM compreende imunossuppressores e imunomoduladores, como IFN $\beta$ 1B, IFN $\beta$ 1A e acetato de glitiramer<sup>6</sup>.

Entretanto, nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado que as estatinas, além de diminuir o nível de colesterol sanguíneo, apresentam também propriedades imunomoduladoras e antiinflamatórias<sup>8</sup>, devido à ação inibitória sobre a óxido nítrico sintase (NOS<sup>asc</sup>) e citocinas pró-inflamatórias<sup>9</sup>, justificando seu uso como terapia alternativa em doenças inflamatórias crônicas como a EM<sup>10-12</sup>. A região do genoma responsável pela produção da enzima NOS<sup>asc</sup> está localizada no cromossomo 12, onde também está presente um *loci* gênico relacionado à EM. Assim, existe possibilidade de que a ação da NOS<sup>asc</sup> implique em uma maior susceptibilidade à EM, uma vez que o óxido nítrico tem-se mostrado tóxico para oligodendrócitos e responsável por induzir degeneração do axônio. O gene responsável pela síntese dessa enzima tem sido mostrado como sendo indutor da resposta inflamatória, no caso da EM<sup>13</sup>. A utilização de lovastatina<sup>14</sup> e sinvastatina<sup>15</sup> em pacientes com EM, em pequenos ensaios clínicos<sup>14,15</sup>, mostrou uma aparente diminuição das lesões vistas na ressonância magnética nuclear e ausência de efeitos adversos graves.

Essas alternativas de prevenção, atenuação e mesmo tratamento da doença, à base de estatinas, carece, entretanto, de suporte experimental. Este relato procura explorar a questão relatando o caso de uma paciente com EM que fez uso de rosuvastatina durante seis meses. Em nossa revisão da literatura, não encontramos nenhum outro estudo que tenha usado a rosuvastatina com esse propósito. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia e documentalmente consentido pela paciente.

## CASO

Em 1999, a paciente, leucoderma, então com 34 anos, procurou o Hospital de Clínicas da Univer-

cidade Federal de Uberlândia, apresentando edema no tronco e membros inferiores (MMII), parestesia em região lombar e MMII, oligúria, obstipação intestinal e perda de sensibilidade em área cutânea abdominal, com progressão do quadro neurológico durante internação com perda de sensibilidade dolorosa e tátil desde 4 cm abaixo da fúrcula esternal até os pés. No exame neurológico, a paciente apresentava paraplegia, arreflexia em membros inferiores, perda de sensibilidade e motricidade de T4 a S5, flacidez e hipotonia muscular de membros superiores e Sinal de Babinski à esquerda. Ainda durante esse surto, a paciente teve piora do quadro, apresentando diplopia e nistagmo.

O exame do líquido cefalorraquidiano revelou líquido incolor e de aspecto límpido, com nível de glicose dentro dos limites da normalidade (61 mg%), mas aumento na concentração de proteínas totais (46 mg%). Ainda durante a internação, a paciente iniciou corticoterapia (prednisona a 1 mg/kg). O exame oftalmológico revelou ausência de neurite óptica. Após alta hospitalar, houve melhora parcial da motricidade e tônus muscular dos membros superiores e discreta melhora da movimentação em membros inferiores, além de referir retorno da sensibilidade dolorosa. Quatro meses depois, houve reagudização do quadro neurológico e, além disso, a paciente apresentou infecções urinárias recorrentes. Nessa ocasião, foi realizada Ressonância Magnética Nuclear (RMN), quando foi confirmado o diagnóstico de EM do tipo recorrente-remittente (EMRR). A RMN (figura 1) mostrou lesões múltiplas na substância branca cortical do parênquima cerebral e cerebelo, infratentoriais, supratentoriais, justacorticais e periventriculares.

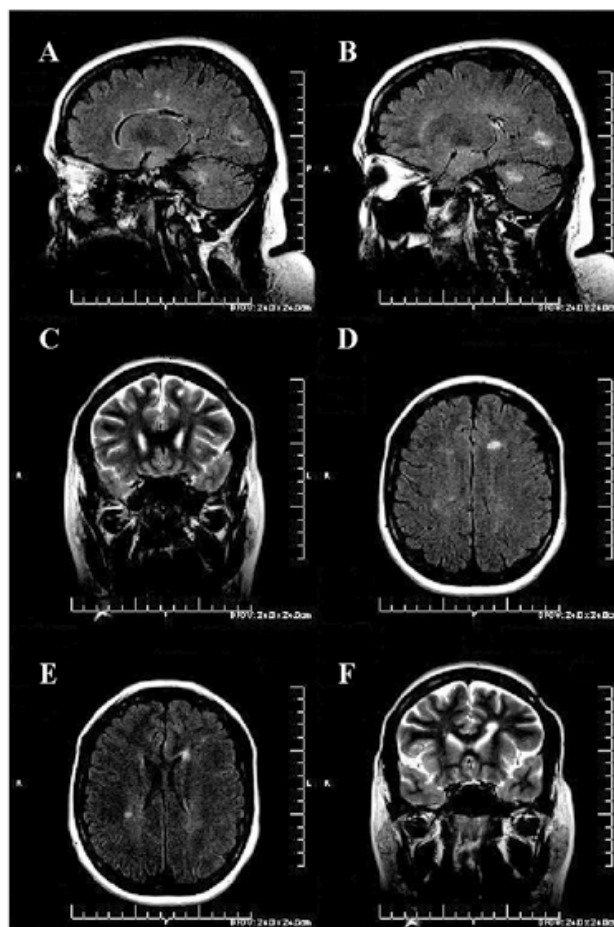
Em 2003, a paciente iniciou acompanhamento ambulatorial no Centro de Estudos Triangulino de Esclerose Múltipla (CETEM) da Universidade Federal de Uberlândia (centro de pesquisa filiado ao Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa da Esclerose Múltipla). Realizado exame neurológico, o escore obtido na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) foi 6,0. Ela, então, iniciou tratamento com interferon-beta 1A (6.000.000 UI, uma vez por semana), durante um mês, porém relatou efeitos adversos e recusou-se a continuar o tratamento com qualquer medicação injetável para a doença.

Em 2005, devido à recusa da paciente em se submeter ao tratamento convencional, foi-lhe proposta uma nova terapia baseada no uso de rosuvastatina. Antes de iniciar a nova terapêutica, sua avalia-

ção neurológica mostrou que ela mantinha o mesmo escore no EDSS (6,0) que havia apresentado antes do início do tratamento.

Ela iniciou, então, o uso de rosuvastatina, a 10 mg/dia nos primeiros 10 dias, passando para 20 mg/dia, durante 6 meses, já que não foi evidenciado nenhum efeito adverso ao uso desse medicamento. Durante o uso da rosuvastatina, foi acompanhada ambulatorialmente e através de testes hematológicos e bioquímicos, incluindo perfil lipídico e dosagem de creatina-quinase (CK).

Durante todo esse período, a paciente não fez uso de outra medicação — como anti-inflamatórios, imunomoduladores ou imunossupressores — que pudesse ter modificado favoravelmente a evolução da doença. Além da rosuvastatina, fez uso apenas de antibióticos para o tratamento das infecções recorrentes do trato urinário e de antidepressivos tricíclicos e benzodiazepínicos, drogas que ela já utilizava desde 2003. Ela também não se submeteu a outros tratamentos concomitantes, como fisioterapia, psicoterapia, técnicas de relaxamento e ergoterapia.



**Figura 1.** Ressonância Magnética Nuclear, com lesões múltiplas no parênquima cerebral e cerebelo. **A e B:** lesões infratentorial e justacortical. **C e D:** lesões justacorticais. **E e F:** lesões periventriculares.

Dois meses após o uso de rosuvastatina, a paciente apresentou uma boa evolução do quadro neurológico, passando a deambular distâncias maiores, a praticar exercícios físicos e não necessitar continuamente de sonda vesical. Não ocorreram surtos durante o tratamento. Após seis meses de tratamento, seu EDSS caiu para 4,5, com melhora considerável principalmente das funções piramidais e vesicais. Houve, também, uma diminuição no nível sérico de colesterol total (tabela 1) e a CK manteve-se dentro dos limites da normalidade (< 130 U/l). Atualmente, continua em acompanhamento ambulatorial e com o uso de rosuvastatina.

## DISCUSSÃO

A paciente, desde o início do quadro, apresentou sintomas típicos de doença desmielinizante. Seu diagnóstico de EM foi confirmado de acordo com os critérios de McDonald<sup>5</sup>, já que ela apresentou dois ou mais surtos, evidência clínica objetiva de uma lesão, além de disseminação espacial (pelo menos 1 lesão infratentorial, 1 lesão justacortical e 3 lesões periventriculares) compatível com os critérios de Barkhof<sup>6</sup>. Os surtos tiveram duração maior que 24 horas e foram intercalados por um intervalo de tempo, desde o início dos sintomas, de mais de um mês.

O uso de imunomodulador foi inicialmente proposto para a paciente pelo fato de apresentar diagnóstico definido de EMRR, além de evidências clínicas da atividade da doença através da presença de um surto recente. Além disso, a paciente não apresentava nenhuma contra-indicação ao uso desse medicamento, como gravidez, depressão, doença hepática e/ou doença cardíaca grave. A paciente foi devidamente informada quanto aos possíveis benefícios, eventuais riscos e efeitos colaterais, tendo concordado em iniciar o tratamento sob observação regular. Porém, ela apresentou efeitos adversos e não foi possível assegurar a adesão ao tratamento devido à recusa da paciente. Assim, foi proposta uma terapia alternativa com uso de rosuvastatina, com base em resultados de ensaios clínicos realizados com outras estatinas<sup>14,15</sup>.

Os resultados desse tipo de terapia alternativa sugerem que o tratamento com rosuvastatina possa apresentar efeitos clínicos favoráveis em pacientes com EM. Provavelmente, esses benefícios são decorrentes da capacidade das estatinas de diminuir a migração de leucócitos para o Sistema Nervoso Central, inibirem o complexo principal de histocompatibilidade classe II e os sinais dos co-estimuladores requeridos para a ativação de células T, além de in-

**Tabela 1.** Efeito do tratamento com rosuvastatina sobre o EDSS (*Kurtzke Expanded Disability Status Scale*) e os níveis de colesterol total plasmático.

Tempo (meses)	EDSS	Colesterol total (mg/dl)
0	6,0	322,0
3	5,0	186,8
6	4,5	177,6

duzirem o fenótipo Th2 e diminuir a produção de mediadores no SNC, como óxido nítrico e fator de necrose tumoral alfa<sup>11,17,18</sup>.

No caso aqui relatado, os efeitos benéficos da rosuvastatina fizeram-se presentes principalmente na melhora da qualidade de vida e na queda do EDSS, que é o parâmetro utilizado para acompanhar a evolução da doença. No início do tratamento, a paciente já se encontrava estável, com o mesmo escore há dois anos, e necessitava de assistência com auxílio unilateral constante. Após seis meses de utilização de rosuvastatina, passou a deambular plenamente até 300 metros sem ajuda ou descanso, necessitando de mínima assistência.

As estatinas podem causar efeitos adversos, como rabdomiólise<sup>19</sup>, quando usadas em doses elevadas. Embora a rosuvastatina apresente os mais baixos riscos quando comparada às outras estatinas<sup>20</sup> e nós tenhamos usado uma baixa dosagem do medicamento, a paciente não apresentou nenhuma evidência clínica de rabdomiólise e, durante todo o tratamento, os níveis de CK mantiverem-se absolutamente dentro da normalidade (abaixo de 168 U/l). A função renal também foi acompanhada laboratorialmente, não tendo apresentado alterações.

O tratamento aqui sugerido é racionalmente promissor na promoção de melhorias na qualidade de vida de pacientes com EM e, provavelmente, no controle da doença, mas é preciso ter cautela, pois efeitos pró-inflamatórios foram descritos para a rosuvastatina, que induz um aumento dose-dependente de citocinas pró-inflamatórias, como o interferon gama e a interleucina 12<sup>21,22</sup>.

Apesar do sucesso terapêutico obtido neste caso, faz-se necessária a realização de ensaios clínicos adequadamente controlados, com amostragem ampla e um maior tempo de acompanhamento, visando a exclusão de um possível efeito placebo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rose JW, Hill KE, Watt HE, Carlson NG. Inflammatory cell expression of cyclooxygenase 2 in the multiple sclerosis lesion. *J Neuroimmunol* 2004;149:40-9.
2. Duarte F, Pittella JEH, Ávila CM, Rosemberg S, Hahn MD, Chimmelli L, et al. Sistema nervoso. In: Bogliolo L (ed). *Patologia Geral*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. pp. 723-825.
3. Goodkin DE, Hauser SL. Esclerose múltipla e outras doenças desmielinizantes. In: Harrison TR (ed). *Medicina Interna*. Rio de Janeiro: McGraw Hill Interamericana do Brasil, 2001. pp. 2554-62.
4. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA). Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-11.
5. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
6. Academia Brasileira de Neurologia. Departamento Científico de Neuroimunologia. Guidelines for the treatment of multiple sclerosis with immunomodulatory drugs. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:892-5.
7. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
8. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-9.
9. Pahan K, Sheikh FG, Namboorodiri AMS, Singh I. Lovastatin and phenil-acetate inhibit the reduction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia and macrophages. *J Clin Invest* 1997;100:2671-9.
10. Okazaki H, Nagashima T, Minota S. Immunomodulatory activities of statins. *Jap J Clin Immunol* 2004;27:357-60.
11. Raja SG, Dreyfus GD. Statins: much more than just a lipid-lowering therapy. *Indian Heart J* 2004;56:204-9.
12. Neuhaus O, Stuve O, Zamvil SS, Hartung HP. Are statins a treatment option for multiple sclerosis? *Lancet Neurology* 2004;3:369-71.
13. Tajouri L, Ferreira L, Ovcarić M, Curtain R, Lea R, Csurhes P, et al. Investigation of a neuronal nitric oxide synthase gene (NOS1) polymorphism in a multiple sclerosis population. *J Neurol Sci* 2004;218:25-8.
14. Sena A, Pedrosa R, Morais MG. Therapeutic potential of lovastatin in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250:754-5.
15. Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tyor W, Corboy J, Markovic-Plese S, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004;363:1607-8.
16. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-69.
17. Neuhaus O, Stuve O, Archelos JJ, Hartung HP. Putative mechanisms of action of statins in multiple sclerosis - comparison to interferon-B and glatiramer acetate. *J Neurol Sci* 2005;233:173-7.
18. Wekerle H. Tackling multiple sclerosis. *Nature* 2002;420:39-40.
19. Morikawa S, Murakami T, Yamazaki H, Izumi A, Saito Y, Hamakubo T, et al. Analysis of the global RNA expression profiles of skeletal muscle cells treated with statins. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:121-31.
20. Ferdinand KC. Rosuvastatin: a risk-benefit assessment for intensive lipid-lowering. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1897-910.
21. Neuhaus O, Strasser-Fuchs S, Fazekas F, Kieser BC, Niederwieser G, Hartung HP, et al. Statins as immunomodulators. Comparison with interferon-β 1b in MS. *Neurology* 2002;59:990-7.
22. Polman CH, Killestein J. Statins for the treatment of multiple sclerosis: cautions hope. *The Lancet* 2004;363:1570.