

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Trabalho Final do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

IMPACTO DAS ESTATINAS NO DESEMPENHO COGNITIVO DO IDOSO

Inês Correia do Poço Conde

Professor Doutor Manuel Teixeira Marques Veríssimo

E-mail: inesconde@gmail.com

Março de 2015

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	2
RESUMO	3
ABSTRACT	4
TABELAS E FIGURAS	5
INTRODUÇÃO	6
MATERIAIS E MÉTODOS	8
DESENVOLVIMENTO	8
O Uso de Estatinas em Idosos não Dementes	8
O uso de Estatinas em Idosos Dementes	11
Estatinas e as suas Características	13
Mecanismo de Ação das Estatinas	14
Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas.....	16
Propriedades Anti-oxidantes e Anti-inflamatórias	17
Efeitos das Estatinas na Vasculatura.....	18
Proteína β -amilóide e as Estatinas.....	19
Metabolismo da Proteína Tau	20
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	22
AGRADECIMENTOS.....	27
BIBLIOGRAFIA.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

Acetil Co-A - Acetil-coenzimaA

ADAS-Cog - Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale

APOE – Apolipoproteína

BHE – Barreira Hemato-encefálica

CDR-SOB - Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes

FDA - U.S. Food and Drug Administration

HMG-CoA - 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoenzimaA

LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade

LRP1 - Proteína 1 relacionada a recetor da LDL

MMSE - Mini Mental State Examination

NLA - National Lipid Association

RCT – Randomized Controlled Trial

RESUMO

A U.S. Food and Drug Administration (FDA) relatou que as estatinas poderão provocar efeitos deletérios reversíveis e raros sobre a função cognitiva. Contudo, também existe evidência que suporta que níveis elevados de colesterol aumentam o risco de desenvolvimento de Doença de Alzheimer. Assim, através da análise de estudos observacionais e estudos randomizados e controlados publicados nos últimos dez anos, o objetivo deste artigo foi rever a literatura publicada sobre os possíveis efeitos adversos e benéficos das estatinas sobre a função cognitiva dos idosos.

Foi possível concluir que as estatinas não provocam efeitos adversos no desempenho cognitivo dos idosos com função cognitiva preservada, nem naqueles com declínio cognitivo. Estudos observacionais evidenciaram um efeito preventivo das estatinas sobre o declínio cognitivo em idosos não dementes. Em relação à Doença de Alzheimer, estudos observacionais afirmam que estas podem prevenir os processos neuro-degenerativos. Vários estudos realizados em animais revelam que este potencial efeito neuroprotetor poderá ser causado pelos vários efeitos pleiotrópicos das estatinas, uns dependentes do colesterol, outros dependentes dos isoprenóides.

No entanto, a possibilidade de as estatinas serem efetivas na prevenção da Doença de Alzheimer ainda é incerta, uma vez que estudos controlados e randomizados foram incapazes de o provar, e por isso as investigações na área da neuroproteção deverão ser continuadas, com o desenvolvimento de estudos maiores e melhores, e com o intuito de desvendar todos os possíveis efeitos benéficos destes fármacos sobre a cognição.

PALAVRAS-CHAVE: Estatinas, Cognição, Disfunção Cognitiva, Demência, Doença de Alzheimer, Idosos.

ABSTRACT

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has reported that statins can cause rare and reversible deleterious effects on cognitive function. However, there is also evidence to support that high levels of cholesterol increase the risk of developing Alzheimer's disease. Thus, through the analysis of observational studies and randomized controlled trials published in the last ten years, the purpose of this article was to review the published literature on the potential adverse and beneficial effects of statins on cognitive function of the elderly.

It was possible to conclude that statins do not cause cognitive impairment in the elderly with preserved cognitive function neither in those with cognitive decline. Observational studies have shown a preventive effect of statins on cognitive decline in non-demented elderly. In those with Alzheimer's Disease, observational studies claim that statins can prevent neuro-degenerative processes. Various animal studies have shown that this potential neuroprotective effect can be caused by multiple pleiotropic effects of statins, some cholesterol-dependent and some isoprenoid-dependent.

However, the effect of statins in the prevention of Alzheimer's Disease is still uncertain, given that randomized controlled trials have been unable to prove it. Therefore the research in the area of neuroprotection should be continued with the development of larger and better randomized controlled trials, in order to clarify all the possible beneficial effects of these drugs on cognition.

KEYWORDS: Statins, Cognition, Cognitive Impairment, Dementia, Alzheimer's Disease, Elderly.

TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Estatinas, a sua lipossolubilidade e permeabilidade na BHE.....13

Figura 1 – Mecanismo de ação das estatinas: Via do mevalonato. Adaptado de (28).....15

INTRODUÇÃO

A grande e crescente prevalência de patologia do foro cardiovascular torna cada vez mais importante a prevenção primária e secundária de eventos major, quer através de alterações do estilo de vida quer através da intervenção farmacológica. As estatinas, fármacos inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoenzimaA (HMG-CoA) redutase, são os fármacos mais amplamente prescritos para o tratamento da dislipidemia e são os mais eficazes na redução da Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL), na redução do risco cardiovascular e dos eventos cerebrovasculares.(1) Assim, estes fármacos têm suscitado interesse e sido extensamente analisado na literatura, quanto à sua eficácia enquanto parte importante da intervenção cardiovascular mas também quanto aos seus efeitos indesejados, sendo a miopatia o seu efeito adverso mais bem caracterizado.(2)

O seu possível impacto no desempenho cognitivo e no desenvolvimento de demência tem sido largamente debatido. Em 2012, a FDA levantou formalmente a hipótese de que o uso de estatinas poderá provocar efeitos reversíveis e raros sobre a capacidade cognitiva, como perda ou diminuição da memória e confusão, apesar de acreditarem que os benefícios cardiovasculares prevalecem sobre este risco.(3) A disfunção cognitiva iatrogénica, com causa farmacológica, é uma importante questão médica, podendo causar défices funcionais e diminuição da qualidade de vida. Assim, e estando as estatinas entre as classes farmacológicas mais frequentemente prescritas, impõe-se analisar a relação entre estes fármacos e a função cognitiva e eventualmente pesar o seu risco-benefício, ao contrapor o valor da intervenção farmacológica cardiovascular ao risco de uma população com dependência aumentada nas atividades da vida diária.

À cognição correspondem amplamente quatro domínios: função executiva, memória, linguagem e capacidade visuoespacial. Assim, disfunção cognitiva pode ser definida como disfunção em qualquer um destes domínios, e quando muito severa interfere com as

atividades do cotidiano, levando a uma perda progressiva da independência.(4) A disfunção cognitiva e a demência são um problema major de saúde, cuja prevalência aumenta com a idade.(5). As causas mais comuns de demência são a Doença de Alzheimer e a Demência Vascular, respetivamente, sendo a hipercolesterolemia um fator de risco (5).

O intuito deste trabalho é rever e discutir sistematizadamente a evidência existente, e a sua relevância, dos efeitos cognitivos da toma crónica de estatinas no idoso, dos mecanismos biomoleculares desses mesmos efeitos, bem como a possível influência da dosagem e de diferentes elementos desta classe farmacológica.

MATERIAIS E MÉTODOS

O material bibliográfico utilizado para a realização deste artigo de revisão foi obtido através de pesquisa nas bases de dados electrónicas PUBMED e Google Scholar. Foram utilizadas as palavras-chave “Estatinas”, “Cognição”, “Disfunção Cognitiva”, “Demência” e “Doença de Alzheimer”. A pesquisa restringiu-se a artigos publicados nos últimos dez anos, em língua inglesa e portuguesa. Os artigos foram escolhidos com base na relação com a temática em estudo e a atualidade da data de publicação.

DESENVOLVIMENTO

Em 2006, a National Lipid Association’s (NLA) Statin Safety Task Force, afirmou não haver evidência de que a terapêutica com estatinas cause disfunção cognitiva.(6) Em 2014, foi feita uma revisão e *update* desta posição pela mesma associação, tendo sido afirmado que, apesar de efeitos adversos cognitivos das estatinas possam ocorrer raramente em certos indivíduos, evidência médica que suporte um efeito causal é fraca ou inexistente.(4) Mas se as estatinas têm um efeito benéfico na cognição em idosos não dementes é incerto. Estudos longitudinais demonstraram resultados variados, mas a grande maioria não avaliou indivíduos normais e com declínio cognitivo separadamente.(7)

O Uso de Estatinas em Idosos não Dementes

Vários estudos observacionais em humanos levantaram a hipótese de que a terapia com estatinas em idosos relativamente novos, antes da ocorrência de alterações neuropatológicas profundas da Doença de Alzheimer, pode adiar o início da mesma (8), ou mesmo diminuir a probabilidade da sua ocorrência.

Em 2006, The MIRAGE Study, concluiu que o uso de estatinas durante pelo menos 6 meses está associado a uma probabilidade significativamente menor de desenvolver Doença de Alzheimer.(9) Concluíram também que nem a raça nem a presença do alelo Apolipoproteína E4 (APOE) modifica esta associação. Um outro estudo observacional conduzido em idosos de idade igual ou superior a 65 anos sem diagnóstico prévio de demência, concluiu que idosos sob terapêutica com simvastatina têm uma forte redução na incidência de demência, enquanto que a atorvastatina está associada com uma redução apenas moderada.(10) Um estudo conduzido em idosos de idade igual ou superior a 60 anos demonstrou que os indivíduos que tomam estatinas têm menor probabilidade de desenvolver demência ou declínio cognitivo sem demência num *follow-up* de 5 anos.(11) Resultados semelhantes foram reportados no The Rotterdam Epidemiological Study, em que o uso de estatinas foi associado a um risco diminuído de Doença de Alzheimer, independentemente da sua lipofilicidade e do genótipo APOE.(12) Outros dois estudos epidemiológicos concluíram que as estatinas estão associadas a um risco diminuído de desenvolver demência, mas não declínio cognitivo ligeiro.(13,14) No entanto, apenas um deles diferenciou este efeito das estatinas tendo em conta a sua lipofilicidade. Na análise secundária ao Ginkgo Evaluation of Memory Study, a associação concluída foi verificada apenas em estatinas lipofílicas.(13) Num outro estudo recente realizado em idosos com idade igual ou superior a 60 anos em Taiwan, foi possível também concluir que a toma de estatinas está relacionada com uma diminuição significativa do risco de desenvolver demência, sendo que a potência e o efeito cumulativo da duração da terapêutica com estatinas desempenham um papel crítico nesta relação.(15) Uma meta-análise recente também demonstrou ligeiros efeitos preventivos das estatinas nas demências, nomeadamente na Doença de Alzheimer.(16)

No entanto, nem todos os estudos observacionais demonstraram esta relação positiva entre os inibidores da HMG-CoA reductase e a diminuição do risco de desenvolvimento de

demência. Dois estudos observacionais, conduzidos em idosos de idade igual ou superior a 65 anos sob terapêutica com estatinas tanto lipofílicas como hidrofílicas, afirmaram que estes tiveram resultados semelhantes nos testes neuropsicológicos aos indivíduos não utilizadores de estatinas, não suportando assim o efeito positivo das estatinas na cognição.(17,18) Estes resultados foram obtidos após ajuste para vários potenciais fatores de confusão, como a idade, sexo, educação, sintomas depressivos, medicação que possa eventualmente afetar o desempenho cognitivo e fatores vasculares e de estilo de vida. Um outro estudo propôs avaliar a relação entre as estatinas e a incidência de Doença de Alzheimer e as alterações na cognição e neuropatologia.(19) Este foi conduzido em 929 idosos não dementes, aos quais foram feitas avaliações anuais, bem como autópsia ao cérebro, tendo o uso de estatinas não sido associado com alterações da cognição global, nem de nenhum dos seus domínios, nem com uma maior incidência da Doença de Alzheimer ou com a sua patologia.

Apesar de a grande maioria dos estudos realizados até à data serem observacionais e epidemiológicos, também estudos randomizados e controlados (RCT's) foram realizados. Em 2007, no seguimento do Lipid Lowering and Onset of Renal Disease Trial (LORD), foi avaliado o efeito da atorvastatina na cognição dos indivíduos em estudo.(20) A cinquenta e sete indivíduos, entre os 25 e os 83 anos de idade, foram atribuídos 10mg/dia de atorvastatina ou placebo durante cerca de 18 meses. Foi possível concluir que esta estatina nesta dose não está associada a decréscimos no desempenho cognitivo, no que diz respeito à atenção e concentração. Recentemente, um outro RCT foi conduzido entre idosos com função cognitiva normal e idosos com ligeiro declínio cognitivo, subdividido em utilizadores e não utilizadores de estatinas.(7) Entre aqueles com função cognitiva preservada inicialmente, os utilizadores de estatinas tiveram uma performance significativamente melhor em termos de atenção em todas as visitas, bem como uma diminuição anual significativamente mais lenta nos resultados dos testes neuropsicológicos CDR-SOB (Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes) e do

MMSE (Mini Mental State Examination). No que diz respeito ao grupo de indivíduos com ligeiro declínio cognitivo inicial, aqueles sob terapêutica com estatinas tiveram um melhor desempenho no que diz respeito à atenção em todas as visitas, no entanto não houve diferenças no ritmo de declínio cognitivo entre utilizadores e não utilizadores.

O uso de Estatinas em Idosos Dementes

Existe evidência substancial suportando a hipótese de que níveis elevados de colesterol aumentam o risco de desenvolvimento de Doença de Alzheimer, conduzindo a um potencial alvo terapêutico das estatinas.(5) Vários estudos examinaram o efeito dos inibidores da HMG-CoA redutase em indivíduos com o diagnóstico de demência, principalmente Doença de Alzheimer, para avaliar a existência tanto de possíveis efeitos adversos como efeitos benéficos ou mesmo quanto ao risco de hospitalização.

Em 2011, um estudo avaliou a associação estatinas-Doença de Alzheimer em idosos com idade entre os 65 e os 80 anos e idosos com idade superior a 80 anos. Foi possível concluir que a terapia com estatinas quando iniciada numa idade inferior a 80 anos pode estar associada a um risco reduzido de Doença de Alzheimer, consistentemente observado em indivíduos com genótipo APOE. O mesmo não se verifica para idades superiores a 80 anos, o que permite deduzir que as estatinas podem prevenir ou adiar os processos neurodegenerativos mas não os revertem.(8) Quando avaliada a retirada e reintrodução das estatinas em indivíduos diagnosticados com Doença de Alzheimer sob terapêutica com estatinas inicialmente, após paragem da terapêutica foram verificadas melhorias nos resultados do MMSE, enquanto que, após retoma os resultados pioraram, sendo possível concluir que as estatinas podem afetar adversamente a cognição de doentes com demência.(21) Avaliando através da autópsia as alterações neuropatológicas que ocorrem na Doença de Alzheimer, um

estudo afirmou ser mais provável que os utilizadores de estatinas tivessem menos alterações neuropatológicas típicas da Doença de Alzheimer, salvaguardando a necessidade de estudos que examinem se o uso de estatinas está causalmente relacionado com a diminuição do desenvolvimento destas alterações neuropatológicas.(22) No que diz respeito ao risco de hospitalização por demência associada com o uso de estatinas, um estudo dinamarquês procurou avaliá-lo, tendo sido possível observar uma diminuição desse risco em indivíduos sob terapêutica com estatinas, salvaguardando que permanece por esclarecer se esta relação é causal.(23)

Recentemente vários RCT's têm sido conduzidos com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança das estatinas no tratamento de várias demências, nomeadamente a Doença de Alzheimer. Em 2010, The LEADe Study, avaliou a eficácia e segurança da atorvastatina em idosos com Doença de Alzheimer moderada a grave. O tratamento com atorvastatina 80 mg/dia durante 72 semanas foi, no geral, bem tolerado, sem existência de efeitos adversos inesperados, no entanto não foi associado a benefício cognitivo.(24) Um outro RCT com mesmo objetivo aplicado ao tratamento com simvastatina, 40 mg/dia durante 18 meses, também concluiu não haver aumento de efeitos adversos nem diminuição do declínio cognitivo de indivíduos com Doença de Alzheimer moderada a grave.(25) Em ambos os estudos, a função cognitiva dos idosos foi avaliada através da escala ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale). Apesar de estes dois estudos randomizados terem refutado efeitos benéficos das estatinas na progressão da doença em doentes de Alzheimer, estes possuem varias limitações, incluindo a duração do tratamento (18 meses) e a selecção dos indivíduos, nomeadamente a exclusão de doentes de Alzheimer que necessitavam de tratamento para a dislipidémia com agentes redutores de lípidos.

Estatinas e as suas Características

As estatinas são tipicamente classificadas consoante a sua lipossolubilidade como lipofílicas - atorvastatina, lovastatina, pitavastatina e especialmente a simvastatina -, ou hidrofílicas - rosuvastatina, pravastatina e fluvastatina. As estatinas lipofílicas atravessam as membranas celulares por difusão passiva com maior facilidade do que as hidrofílicas, que apresentam um sistema de transporte activo. Assim, as estatinas lipofílicas, são mais susceptíveis de cruzar a barreira hemato-encefálica (BHE) por difusão passiva, e em teoria poderão ser mais eficientes no tratamento ou prevenção da demência do que as estatinas hidrofílicas. Diferenças na permeabilidade da BHE entre as várias estatinas (Tabela 1) foram reconhecidas enquanto se investigava o porquê de algumas estatinas, quando prescritas como tratamento para a hipercolesterolemia, tinham uma incidência mais elevada de efeitos adversos neurológicos que outras.(26) Um fator determinante para estas diferenças é a lipossolubilidade, não obstante, os diferentes mecanismos de transporte também poderão ser determinantes.

	Nome Genérico	Permeabilidade BHE
Lipofílicas	Simvastatina	Sim
	Lovastatina	Sim
	Atorvastatina	Incerta
	Pitavastatina	Incerta
Hidrofílicas	Fluvastatina	Não
	Pravastatina	Não
	Rosuvastatina	Não

Tabela 1 – Estatinas, a sua lipossolubilidade e permeabilidade na BHE.

Enquanto que a simvastatina e a lovastatina atravessam a BHE por difusão passiva, a pravastatina atravessa por transporte activo, razão pela qual poderá ter uma baixa afinidade. Existe muita controvérsia na literatura no que diz a quais estatinas terão mais impacto na

cognição, nomeadamente sobre se as estatinas permeáveis na BHE possam ser benéficas para a Doença de Alzheimer.(19) Com a substancial variação na permeabilidade da BHE entre as estatinas, torna-se difícil conciliar os diferentes achados, principalmente quando vários estudos baseiam as suas conclusões para estatinas como um todo na análise de um único fármaco.(26)

A pitavastatina é uma das últimas estatinas disponíveis no mercado. Tendo em conta a sua lipofilicidade, parecia provável que esta atravessasse a BHE. No entanto, existem dados muito limitados sobre o efeito da pitavastatina na cognição. Um pequeno estudo realizado no Japão, comparou os efeitos da atorvastatina e da pitavastatina na função cognitiva de camundongos transgénicos. Estes tinham superexpressão de proteína precursora amiloide e por conseguinte níveis altos de proteína beta amiloide, levando a formação de placas senis e fibrilogénese. Os investigadores encontraram benefícios semelhantes da atorvastatina e da pitavastatina na memória comportamental e na redução da carga de placas senis, sugerindo que o tratamento precoce com ambas as estatinas poderá prevenir a subsequente deterioração da função cognitiva e do processo amiloidogénico, sugerindo assim um potencial terapêutico para a Doença de Alzheimer.(27) Tendo em conta os efeitos semelhantes apesar da diferente lipossolubilidade destes dois fármacos, é possível que os efeitos pleiotrópicos das estatinas desempenhem um papel mais importante que a solubilidade na determinação dos efeitos no cérebro.

Mecanismo de Ação das Estatinas

A biossíntese do colesterol no organismo consiste num processo de 28 etapas, iniciando-se na associação de três moléculas de acetil-coenzimaA (acetil-coA) para a formação de HMG-CoA, sendo esta seguidamente catalizada pela HMG-coA redutase e assim convertida em mevalonato.(28) O mecanismo de ação das estatinas envolve a inibição da

síntese da redutase da HMG-CoA, o que resulta numa diminuição da síntese endógena de colesterol e conseqüentemente uma diminuição dos níveis plasmáticos de colesterol total simultaneamente com redução dos níveis de LDL, através do aumento do número de recetores hepáticos de LDL. (29) Concomitantemente, há uma menor disponibilidade de colesterol para incorporação celular, resultando numa menor incorporação lipídica nos macrófagos e menor progressão das placas de aterosclerose, bem como numa menor disponibilidade lipídica para incorporação nas membranas celulares, com alteração funcional de vários tipos de células. Estes efeitos, são assim associados à diminuição da síntese de colesterol. Contudo, a inibição da reductase da HMG-CoA, ao alterar a via do mevalonato, implica também uma diminuição da síntese de isoprenóides, resultanto na sua deficiente funcionalidade. Estes compostos (por exemplo: Geranylgeranyl-Pirofosfato e Farnesil-Pirofosfato), servem de ligantes lipídicos moduladores de processos pós-translacionais (isoprenilação) de moléculas proteicas que intervêm em processos de sinalização celular.(29) Assim, a ação das estatinas estende-se à modificação bioquímica da ativação celular, com alterações que não estão diretamente associadas à diminuição dos níveis de colesterol.

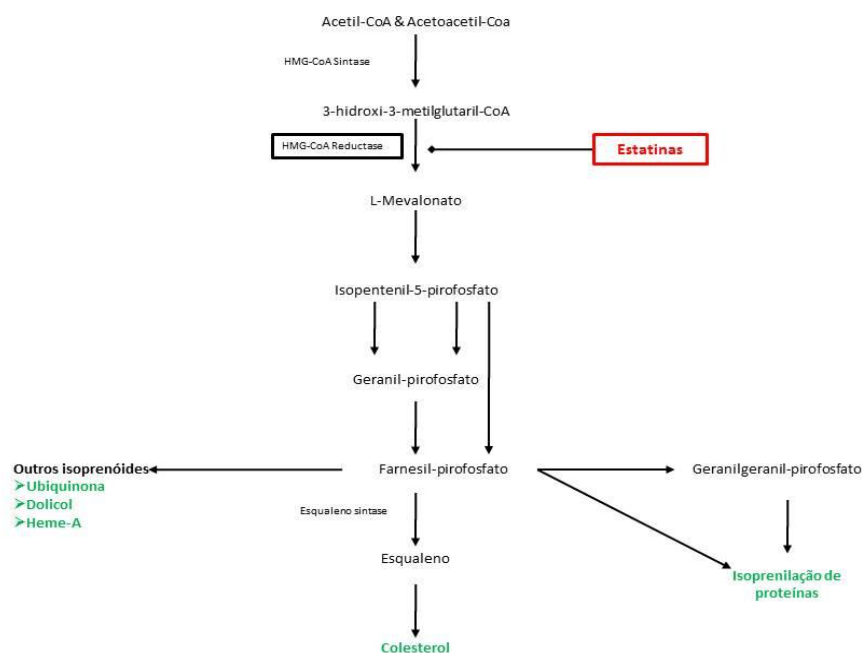


Figura 1 – Mecanismo de ação das estatinas: Via do mevalonato. Adaptado de (28)

Para compreender completamente o mecanismo de ação de um fármaco, a sua farmacocinética tem de ser determinada. Contudo, ainda não foram realizados estudos abrangentes sobre a farmacocinética das estatinas no cérebro, e tem havido poucos estudos que relatam sobre os níveis de estatinas no cérebro.(30) Estudos realizados em animais sugerem que o nível de algumas estatinas no cérebro corresponde em parte à sua lipofilicidade.(4) Outros demonstraram que as estatinas parecem ser rapidamente eliminadas do cérebro, mas os mecanismos pelos quais isto acontece permanecem elusivos, e diferentes estatinas poderão ser eliminadas através de certos transportadores como a Glicoproteína-P.(30)

Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas

Como mencionado anteriormente, as estatinas têm outros efeitos na fisiologia e no metabolismo para além da redução dos níveis de colesterol. Estes são chamados de efeitos pleiotrópicos. Assim, englobam-se nas ações pleiotrópicas das estatinas, todas as que divergem daquelas para as quais estes fármacos foram inicialmente desenvolvidos, aparecendo como efeitos adicionais, convergindo sinergicamente o seu efeito hipolipemiante. Incluem-se nesta categoria alguns efeitos que estão dependentes da diminuição dos níveis de colesterol, bem como outros que não estão associadas à diminuição dos níveis dos lípidos plasmáticos ou celulares, ainda que sejam igualmente decorrentes da alteração da via do mevalonato. Por exemplo, as estatinas podem alterar a expressão de genes relacionados com o crescimento celular, a sinalização, *trafficking* e apoptose.(31) Podemos ainda incluir dentro dos efeitos pleiotrópicos deste grupo terapêutico ações de melhoria endotelial, propriedades antioxidantes, inibição da resposta inflamatória, efeitos imunomoduladores, propriedades anti-coagulantes e uma ação global estabilizadora das placas ateroscleróticas.(29,32) Estes

efeitos são vários, e alguns dos quais poderão de forma independente e neuroprotetora afetar o risco de demência.

Um potencial efeito do tratamento com estatinas, já acima referido, merece ser especialmente mencionado. A inibição da atividade da HMG-CoA redutase, interfere com a isoprenilação de outras proteínas, diminuindo as suas funções e causando uma grande variedade de efeitos a jusante. A isoprenilação é importante no *trafficking* e na sinalização das proteínas, e na estrutura do citoesqueleto.(31) Se as estatinas são adicionadas a células na presença de mevalonato, a síntese do colesterol será bloqueada, mas a isoprenilação continuará sem impedimentos. Isto torna possível analisar separadamente os efeitos das estatinas relacionados com o colesterol e os efeitos dependentes da isoprenilação. Num estudo conduzido por investigadores do Departamento de Biologia Molecular e Celular da Universidade de Chicago, foi concluído que baixos níveis isoprenóides inibem a secreção de proteína precursora amiloide, levando à acumulação intracelular de proteína β -amiloide. Pelo contrário, quando a síntese de colesterol é diminuída pelo tratamento com estatinas, na ausência de mevalonato, a secreção de proteína precursora amiloide aumenta, levando a um aumento da secreção de proteína β -amiloide. Os autores levantaram a hipótese de que existem dois grandes conjuntos separados de proteína β -amiloide: um conjunto intracelular que é principalmente afetado pelos isoprenóides, e um conjunto secretado que é maioritariamente influenciado pelo colesterol.(33)

Propriedades Anti-oxidantes e Anti-inflamatórias

Pensa-se que o stress oxidativo e a neuroinflamação estão fortemente ligados com a patogénese e o desenvolvimento da Doença de Alzheimer.(34,35) Mais importante, vários estudos epidemiológicos sugerem que fármacos, nomeadamente as estatinas, através de

mecanismos dependentes de isoprenóides, com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias poderão reduzir o risco de Doença de Alzheimer. Num estudo sobre a Doença de Alzheimer em animais, a simvastatina reduziu o stress oxidativo e a inflamação em camundongos transgênicos com proteína precursora amiloide.(36) Foi também demonstrado que a fluvastatina reduziu o dano oxidativo e melhorou a degeneração neuronal e a função cognitiva em camundongos com Doença de Alzheimer.(37) Assim, estes estudos sugerem que o possível mecanismo de ação preventiva das estatinas contra a Doença de Alzheimer envolve efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios através de uma via dependente de isoprenóides.

Efeitos das Estatinas na Vasculatura

O dano vascular é um dos aspetos da Doença de Alzheimer, ou seja, vasos com dano patológico têm sido observados em cérebros de indivíduos com Doença de Alzheimer, representado como Angiopatia Amilóide Cerebral. O desenvolvimento da Angiopatia Amiloide Cerebral poderá ser promovido pela diminuição do fluxo vascular.(38) Além disso, também se pensa que o acoplamento neuromuscular, que controla o fluxo sanguíneo cerebral em resposta à função neuronal que pode ser revertida por fármacos anti-oxidantes e anti-inflamatórios, possa estar envolvido no desenvolvimento da Doença de Alzheimer.(39,40) No The Rotterdam Epidemiological Study, o risco de Doença de Alzheimer foi reduzido por todas as estatinas, independentemente da sua lipofilicidade.(12) Assim sendo, o efeito preventivo das estatinas na Doença de Alzheimer poderá dever-se aos seus efeitos nos vasos sanguíneos cerebrais, uma vez que as estatinas hidrofílicas atuam mais predominantemente nos vasos do que nas células cerebrais. Mesmo uma estatina lipofílica, a simvastatina, melhorou a disfunção neurovascular num rato transgênico com Doença de Alzheimer, atenuando o stress oxidativo e a inflamação. Esta reversão da disfunção neurovascular foi associada com uma melhoria da memória a curto e a longo prazo.(36) Num outro estudo foi

também reportado que a atorvastatina e a pitavastatina protegem contra degeneração das unidades neurovasculares e reverterem défices de aprendizagem em camundongos transgênicos.(41) Adicionalmente, a regulação dos níveis sistêmicos de colesterol pelas estatinas, poderá também representar um papel importante na prevenção da Doença de Alzheimer através da redução da aterosclerose cerebrovascular, que foi correlacionada com a patologia desta demência, incluindo a formação de placas senis e de Angiopatia Amiloide Cerebral.(42) Estes estudos sugerem que uma das ações mais importantes das estatinas o que diz respeito à Doença de Alzheimer poderá envolver os vasos sanguíneos cerebrais.

Proteína β -amiloide e as Estatinas

Um estudo clínico longitudinal constatou que os utilizadores de estatinas, especialmente aqueles sob terapêutica com estatinas lipofílicas, são menos propensos a ter carga amiloide no cérebro na autópsia.(19) Um outro estudo também demonstrou que indivíduos com função cognitiva normal que utilizaram estatinas têm menos placas amiloides na autópsia.(22) Apesar destas constatações, o mecanismo pelo qual as estatinas regulam o metabolismo da proteína β -amiloide no cérebro, ainda não está completamente esclarecido. Bem como com as outras proteínas, o nível de proteína β -amiloide é determinado pelo balanço entre a sua produção e *clearance*, sendo que para esta última, os vasos sanguíneos cerebrais desempenham um papel muito importante, com o possível envolvimento da proteína 1 relacionada a recetor da LDL (LRP1).(40) Recentemente, um estudo observacional demonstrou que a fluvastatina aumenta a *clearance* de β -amiloide do cérebro, através do aumento do nível de LRP1 nos vasos sanguíneos cerebrais de camundongos transgênicos com proteína precursora amiloide, sendo que este efeito é mediado por uma via dependente de isoprenóides.(43) Este estudo é importante uma vez que, tendo em conta que a fluvastatina é uma das estatinas hidrofílicas não permeáveis à BHE, esta pode modular a via de produção de

proteína β -amiloide no cérebro em doses clínicas. Um outro estudo, concluiu que o tratamento com atorvastatina ofereceu neuroproteção contra a degeneração celular induzida pelo peptídeo β -amiloide, reduzindo as respostas inflamatórias e oxidativas e aumentando a expressão de transportadores glutamatérgicos, reforçando a noção da potencial ação neuroprotetiva desta estatina contra a toxicidade neuronal induzida pela acumulação de β -amiloide.(44) Esta noção de que as estatinas aumentam a *clearance* de β -amiloide, mediada pela LRP1, foi também suportada por um modelo *in vitro* da *clearance* de β -amiloide, usando células de vasos sanguíneos cerebrais humanos.(45) Assimilando estes factos, as estatinas poderiam restaurar a *clearance* de β -amiloide, que foi reportada como estando diminuída em doentes de Alzheimer.(46)

Metabolismo da Proteína Tau

Outro fator importante na Doença de Alzheimer poderão ser os emaranhados neurofibrilares, local onde a proteína tau é fosforilada formando filamentos anormais. O grau de dano neuronal e a severidade da demência está diretamente relacionado com a acumulação de emaranhados neurofibrilares na Doença de Alzheimer. Vários tipos de demências, conhecidas com taupatias, também manifestam emaranhados neurofibrilares e dano neuronal. Independentemente se a formação de emaranhados neurofibrilares é subsequente, paralela ou separada da acumulação de proteína beta-amiloide, estes poderão ser um alvo importante para a prevenção e tratamento da Doença de Alzheimer. Foi reportado que as estatinas reduzem os emaranhados neurofibrilares mais do que as placas senis em indivíduos com função cognitiva normal. (22)

A diminuição do metabolismo do colesterol, bem como o stress oxidativo e inflamatório parecem estar envolvidos na hiperfosforilação da proteína tau.(47) Em um estudo

conduzido em ratos, a atorvastatina suprimiu a hiperfosforilação da proteína tau induzida pelo excesso de colesterol.(48) Por outro lado, num outro estudo, foi concluído que a simvastatina e a atorvastatina reduzem os emaranhados neurofibrilares e melhoraram a disfunção cognitiva num rato modelo com taupatia, associada com a redução da inflamação.(49) Um outro estudo conduzido em camundongos transgênicos com hiperexpressão de proteína percussora amiloide, concluiu que a atorvastatina e a pitavastatina melhoraram a função cognitiva e reduziram as placas senis e a fosforilação da proteína tau.(27) No entanto, estudos conduzidos em culturas celulares demonstraram que elevadas doses de estatinas causam fosforilação da proteína tau e toxicidade celular.(50) Estes resultados sugerem que doses otimizadas de estatinas poderão prevenir a hiperfosforilação da tau e a acumulação de emaranhados neurofibrilares, através de efeitos dependentes do colesterol e de efeitos dependentes dos isoprenóides. No que diz respeito a estudos conduzidos em humanos, um estudo reportou que a simvastatina numa dose de 40 mg/dia diminui o nível de fosforilação da proteína tau em indivíduos com dislipidemia mas sem demência(51), enquanto que outros estudos reportaram que as estatinas, incluindo 20-80mg/dia de simvastatina, falharam em diminuir a fosforilação da proteína tau ou o nível total de tau no líquido cefalorraquidiano em indivíduos com Doença de Alzheimer(52), e em indivíduos de meia-idade com risco de desenvolvimento desta demência(53). Futuramente estudos clínicos deveriam determinar as doses ótimas de estatinas, tendo em conta o estágio da doença.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Como reportado pela FDA, os inibidores da HMG-CoA redutase, podem raramente e temporariamente afetar negativamente o desempenho cognitivo dos indivíduos sobre os seus efeitos. Tendo em conta os efeitos benéficos, nomeadamente a nível cardiovascular, as estatinas, principalmente nos doentes idosos, devem ser usadas com muita atenção e sob vigilância, no que diz respeito à emergência de efeitos adversos neste grupo etário. A NLA Safety Task Force recomenda que, devido ao uso generalizado de estatinas e a elevada prevalência de disfunção cognitiva devida a várias causas, entre elas a idade, queixas dos doentes no que diz respeito ao desempenho cognitivo devem ser levadas a sério e apropriadamente avaliadas, com a aplicação de testes neuropsicológicos em pacientes cujos sintomas persistem apesar da descontinuação da terapêutica com estatinas. Se não forem encontradas outras causas para a disfunção, a descontinuação definitiva desta terapêutica deverá ser considerada após avaliação do risco-benefício. Estes recomendam também que os doentes devem entender que existem causas variadas para queixas relativas à memória, incluindo o envelhecimento normal, o efeito de outras classes de medicamentos e ainda os efeitos de várias condições médicas, como por exemplo a depressão.(4)

Estudos publicados e revistos, quer observacionais quer randomizados e controlados, não sugerem um efeito adverso das estatinas na cognição, contudo a força dos dados disponíveis é limitada, particularmente no que diz respeito a doses elevadas de estatinas. É também necessário ter em atenção que as conclusões retiradas de estudos observacionais devem ser interpretadas com cautela, uma vez que estes estão sujeitos a viés e é possível que este benefício observado desapareça quando estes vieses sejam tidos em conta em estudos controlados e randomizados bem estruturados.(16)

Esta revisão, no que diz respeito a estudos observacionais, descreve o provável efeito preventivo das estatinas em indivíduos não dementes, quanto à prevenção quer do declínio

cognitivo quer da demência, principalmente da Doença de Alzheimer. Este efeito será atingido se as estatinas forem administradas previamente ao aparecimento da Doença de Alzheimer ou desde a meia-idade, através da modificação de fatores de risco genéticos e não genéticos, tendo um estudo afirmado que a potência e o efeito cumulativo da duração da terapêutica têm um papel crítico. Alguns estudos concluíram que este efeito preventivo não é alterado nem pela raça nem pelo genótipo APOE, havendo no entanto controvérsia no que diz respeito à relação com a lipofilicidade das estatinas. Contudo, este efeito preventivo não foi apresentado nos estudos randomizados e controlados revistos. Apesar de os idosos sob terapêutica com estatinas demonstrarem um melhor desempenho cognitivo, o ritmo de declínio cognitivo destes não diminuiu, quando comparado com idosos não utilizadores de estatinas.

No que diz respeito a idosos com o diagnóstico de demência estabelecido, os estudos observacionais revistos evidenciaram que as estatinas podem prevenir ou adiar os processos neuro-degenerativos, contudo não os revertem. Os idosos sob terapêutica com estatinas têm ainda uma menor probabilidade de terem alterações neuropatológicas na autópsia e de hospitalização devido a demência. No entanto, a causalidade desta evidência não é certa. Contudo, um estudo observacional evidenciou que idosos dementes melhoraram os seus resultados em testes neuropsicológicos após retirada da terapêutica com estatinas e pioraram após a reintrodução. Nos RCT's revistos foi concluído que as estatinas não provocam efeitos adversos nos idosos dementes, no entanto também não provocam efeitos benéficos no que diz respeito ao desempenho cognitivo.

Existe evidência suportando a hipótese de que níveis elevados de colesterol aumentam o risco de desenvolvimento de Doença de Alzheimer, conduzindo a um potencial alvo terapêutico das estatinas. Estas possuem lipossolubilidade e mecanismos de transporte diferentes. Em teoria as estatinas lipofílicas, por facilidade de atravessarem a BHE por difusão

passiva, seriam mais eficazes na prevenção ou no tratamento da demência, contudo existe muita controvérsia na literatura sobre este aspeto. Uma vez que, em estudos conduzidos em animais, duas estatinas com diferentes lipossolubilidade tiveram efeitos semelhantes, possivelmente os potenciais efeitos neuroprotetores destes fármacos têm por base os seus efeitos pleiotrópicos.

As estatinas têm ação na via do mevalonato diminuindo a biossíntese de colesterol e consequentemente causando alterações lipídicas nas membranas celulares, bem como diminuindo a produção de isoprenóides, que por sua vez têm efeitos na isoprenilação de proteínas e sinalização celular. Alguns dos efeitos pleiotrópicos das estatinas com potencial efeito de neuroproteção foram detalhadamente discutidos nesta revisão. Estes incluem a regulação do metabolismo β -amilóide – protegem contra a degeneração celular induzida por esta proteína e aumentam a sua *clearance* -, a regulação do metabolismo da tau – doses otimizadas diminuem os emaranhados neurofibrilares e suprimem a hiperfosforilação da tau -, a regulação do metabolismo do colesterol, a diminuição do stress oxidativo e inflamatório e a preservação da plasticidade e integridade vascular – conferindo proteção contra a degeneração neurovascular e diminuindo a aterosclerose cerebral. Todos estes efeitos estão envolvidos, de forma dependente ou independente, na patogénese da Doença de Alzheimer. Alguns destes mecanismos parecem ser mediados através da regulação da via de isoprenóides. Assim sendo, explorando os mecanismos pelos quais o metabolismo isoprenóide influencia a patogénese da Doença de Alzheimer poderá clarificar-se os efeitos dependentes dos isoprenóides destes fármacos nesta doença. Contudo, estes efeitos foram concluídos em grande parte através de estudos em modelos animais transgénicos, e assim não podem ser diretamente extrapolados para os humanos. Apesar de serem transgénicos possuem diferenças biológicas significativamente diferentes comparativamente ao Homem, que concomitantemente

apresenta um vasto conjunto de fatores biopsicossociais que naturalmente podem influenciar qualquer conclusão.

No entanto, a possibilidade de as estatinas serem efetivas na prevenção da Doença de Alzheimer ainda é incerta, uma vez que estudos prospetivos controlados e randomizados foram incapazes de o comprovar. Estas investigações na área da neuroprotecção devem ser continuadas e melhoradas, com o intuito de desvendar todos estes potenciais benefícios das estatinas, bem como determinar doses óptimas de tratamento tendo em conta o estadio da doença. As estatinas são fármacos relativamente bem tolerados e que exibem poucos efeitos adversos, tornando vantajosa a sua utilização. Estudos controlados e randomizados maiores e mais bem concebidos são necessários para se poderem tirar conclusões inequívocas sobre o efeito das estatinas na cognição, quer em idosos não dementes, quer naqueles nos quais a demência, nomeadamente a Doença de Alzheimer, já se instalou. Neste âmbito, estudos controlados e randomizados usando PET de deteção de amiloide cerebral e proteína tau e imagens de ressonância magnética, poderiam ser úteis para clarificar se as estatinas realmente inibem a acumulação de β -amiloide, as características patológicas da tau e a atrofia em humanos. Nos estudos futuros é necessário ter em conta a existência ou não de demência, bem como o seu estadio, o tipo de estatinas no que diz respeito a sua lipossolubilidade e permeabilidade na BHE, os seus efeitos pleiotrópicos, a dose, a duração do tratamento, a *compliance* do doente, o tempo de estudo, os possíveis efeitos das comorbilidades e medicação concomitantes, bem como outros fatores que possam afetar a cognição. Esses estudos deverão ainda ser representativos da população na qual as estatinas são mais comumente empregues.

A disfunção cognitiva leva a existência de uma população com dependência aumentada nas atividades da vida diária, e com o aumento da esperança média de vida este é um problema cada vez mais prevalente e por isso mesmo com maior necessidade de ser

prevenido. Assim, estas investigações poderiam ajudar-nos a superar a situação de devastadora que é o declínio cognitivo e a consequente demência, nomeadamente a Doença de Alzheimer.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo pela orientação e disponibilidade.

Aos meus Pais e à minha Mana pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos, em especial à Raquel, à Eva, à Filipa, à Sofia e à Susana pelo companheirismo, apoio e experiências partilhadas.

Ao Filipe pelo amor, paciência e apoio.

BIBLIOGRAFIA

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129.
2. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - The PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403–14.
3. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs [Internet]. Center for Drug Evaluation and Research; [cited 2015 Jan 17]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>
4. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, Taylor BA, Bittner V, The National Lipid Association's Safety Task Force. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl): S5-16
5. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Cochrane review on "Statins for the treatment of dementia." *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28:119–26.
6. Brass L, Alberts M, Sparks L. An assessment of statin safety by neurologists. *Am J Manag Care*. 2006;12:12–4.
7. Steenland K, Zhao L, Goldstei F, Levey A. Statins and Cognitive Decline in Older Adults with Normal Cognition or Mild Cognitive Impairment. 2014;61(9):1449–55.
8. Li G, Shofer JB, Rhew IC, Kukull W a, Peskind R, McCormick W, et al. Age-Varying Association Between Statin Use and Incident Alzheimer Disease. *NIH Public Access*. 2011;58(7):1311–7.

9. Green RC, McNagny SE, Jayakumar P, Cupples LA, Benke K, Farrer LA. Statin use and the risk of Alzheimer's disease: the MIRAGE study. *Alzheimers Dement* 2006;2(2):96–103.
10. Wolozin B, Wang SW, Li N-C, Lee A, Lee T a, Kazis LE. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. *BMC Med*. 2007;5:20.
11. Haan MN, Cramer C. P4-026: Use of statins, LDL-C and incidence of cognitive impairment or dementia in a seven-year cohort study of older Mexican-Americans. *Alzheimer's Dement*. 2008;4:T675.
12. Haag MDM, Hofman a, Koudstaal PJ, Stricker BHC, Breteler MMB. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:13–7.
13. Bettermann K, Arnold AM, Williamson J, Rapp S, Sink K, Toole JF, et al. Statins, risk of dementia, and cognitive function: Secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(6):436–44.
14. Beydoun M a., Beason-Held LL, Kitner-Triolo MH, Beydoun H a., Ferrucci L, Resnick SM, et al. Statins and serum cholesterol's associations with incident dementia and mild cognitive impairment. *J Epidemiol Community Heal*. 2011;65:949–57.
15. Chou C-Y, Chou Y-C, Chou Y-J, Yang Y-F, Huang N. Statin use and incident dementia: A nationwide cohort study of Taiwan. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):305–10.
16. Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(4):345–58.
17. Benito-León J, Louis ED, Vega S, Bermejo-Pareja F. Statins and cognitive functioning in the elderly: A population-based study. *J Alzheimer's Dis*. 2010;21:95–102.
18. Carlsson C, Nondahl D, Klein B, McBride P, Sager M, Schubert C, et al. Increased Atherogenic Lipoproteins Are Associated with Cognitive Impairment: Effects of Statins and Subclinical Atherosclerosis. *NIH Public Access*. 2010;9(1):1–14.

19. Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Kelly JF, Evans DA, et al. Statins, incident Alzheimer disease, change in cognitive function, and neuropathology. *Neurology*. 2008; 70(19 Pt 2):1795–802.
20. Summers MJ, Oliver KR, Coombes JS, Fassett RG. Effect of atorvastatin on cognitive function in patients from the Lipid Lowering and Onset of Renal Disease (LORD) trial. *Pharmacotherapy*. 2007;27:183–90.
21. Padala KP, Padala PR, McNeilly DP, Geske J a., Sullivan DH, Potter JF. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on cognition in patients with alzheimer’s dementia: A prospective withdrawal and rechallenge pilot study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(5):296–302.
22. Li G, Larson EB, Sonnen JA, Shofer JB, Petrie EC, Schantz A, et al. Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69(9):878–85.
23. Horsdal HT, Olesen AV, Gasse C, Sørensen HT, Green RC, Johnsen SP. Use of statins and risk of hospitalization with dementia: a Danish population-based case-control study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013;23(1):18–22.
24. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology*. 2010;74(12):956–64.
25. Sano M, Bell KL, Galasko D, Galvin JE, Thomas RG, Van Dyck CH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;77:556–63.
26. Shepardson N, Ganesh S, Selkoe D. Cholesterol and Statins in Alzheimer’s Disease: II. Review of Human Trials and Recommendations. NIH Public Access. *Changes*. 2012;29(11):997–1003.
27. Wood W, Eckert G, Igbavboa U, Muller W. Statins and Neuroprotection: A Prescription to Move the Field Forward. Author Manuscript. 2011;69–76.

28. Kurata T, Miyazaki K, Kozuki M, Panin VL, Morimoto N, Ohta Y, et al. Atorvastatin and pitavastatin improve cognitive function and reduce senile plaque and phosphorylated tau in aged APP mice. *Brain Res.* 2011;1371:161–70.
29. Van der Most PJ, Dolga AM, Nijholt IM, Luiten PGM, Eisel ULM. Statins: Mechanisms of neuroprotection. *Prog Neurobiol.* 2009;88:64–75.
30. Campo VL, Carvalho I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. *Quim Nova.* 2007;30(2):425–30.
31. Johnson-anuna LN, Eckert GP, Keller JH, Igbavboa U, Franke C, Fechner T, et al. Chronic Administration of Statins Alters Multiple Gene Expression Patterns in Mouse Cerebral Cortex. 2005;312(2):786–93.
32. Endres M. Statins: Potential new indications in inflammatory conditions. *Atheroscler Suppl.* 2006;7:31–5.
33. Cole SL, Grudzien A, Manhart IO, Kelly BL, Oakley H, Vassar R. Statins cause intracellular accumulation of amyloid precursor protein, β -secretase-cleaved fragments, and amyloid β -peptide via an isoprenoid-dependent mechanism. *J Biol Chem.* 2005;280:18755–70.
34. Heneka MT, O'Banion MK, Terwel D, Kummer MP. Neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2010;117:919–47.
35. Praticò D. Evidence of oxidative stress in Alzheimer's disease brain and antioxidant therapy: Lights and shadows. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1147:70–8.
36. Tong XK, Nicolakakis N, Fernandes P, Ongali B, Brouillette J, Quirion R, et al. Simvastatin improves cerebrovascular function and counters soluble amyloid-beta, inflammation and oxidative stress in aged APP mice. *Neurobiol Dis.* 2009;35(3):406–14.
37. Kurinami H, Sato N, Shinohara M, Takeuchi D, Takeda S, Shimamura M, et al. Prevention of amyloid beta-induced memory impairment by fluvastatin, associated with the decrease in amyloid beta accumulation and oxidative stress in amyloid beta injection mouse model. *Int J Mol Med.* 2008;21:531–7.

38. Weller RO, Boche D, Nicoll J a R. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. *Acta Neuropathol.* 2009;118:87–102.
39. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(May):347–60.
40. Bell RD, Zlokovic B V. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2009;118(1):103–13.
41. Kurata T, Kawai H, Miyazaki K, Kozuki M, Morimoto N, Ohta Y, et al. Statins have therapeutic potential for the treatment of Alzheimer's disease, likely via protection of the neurovascular unit in the AD brain. *J Neurol Sci.* 2012;322(1-2):59–63.
42. Yarchoan M, Xie SX, Kling M a., Toledo JB, Wolk D a., Lee EB, et al. Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias. *Brain.* 2012;135:3749–56.
43. Shinohara M, Sato N, Kurinami H, Takeuchi D, Takeda S, Shimamura M, et al. Reduction of brain beta-amyloid (A β) by fluvastatin, a hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor, through increase in degradation of amyloid precursor protein C-terminal fragments (APP-CTFs) and A β clearance. *J Biol Chem.* 2010;285(29):22091–102.
44. Piermartiri TCB, Figueiredo CP, Rial D, Duarte FS, Bezerra SC, Mancini G, et al. Atorvastatin prevents hippocampal cell death, neuroinflammation and oxidative stress following amyloid- β 1-40 administration in mice: Evidence for dissociation between cognitive deficits and neuronal damage. *Exp Neurol.* 2010;226(2):274–84.
45. Tamboli IY, Barth E, Christian L, Siepmann M, Kumar S, Singh S, et al. Statins promote the degradation of extracellular amyloid {beta}-peptide by microglia via stimulation of exosome-associated insulin-degrading enzyme (IDE) secretion. *J Biol Chem.* 2010;285(48):37405–14.
46. Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, et al. NIH Public Access. 2011;330(6012):1–4.

47. Maccioni RB, Farías G, Morales I, Navarrete L. The revitalized tau hypothesis on Alzheimer's disease. *Arch Med Res*. 2010;41(3):226–31.
48. Lu F, Li X, Suo A-Q, Zhang J-W. Inhibition of tau hyperphosphorylation and beta amyloid production in rat brain by oral administration of atorvastatin. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(14):1864–70.
49. Boimel M, Grigoriadis N, Lourbopoulos A, Touloumi O, Rosenmann D, Abramsky O, et al. Statins reduce the neurofibrillary tangle burden in a mouse model of tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(3):314–25.
50. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low L-F. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(5):343–54.
51. Riekse RG, Li G, Petrie EC, Leverenz JB, Vavrek D, Vuletic S, et al. Effect of statins on Alzheimer's disease biomarkers in cerebrospinal fluid. *J Alzheimers Dis*. 2006;10(4):399–406.
52. Serrano-Pozo A, Vega G, Lutjohann D, Locascio J, Tennis M, Deng A, et al. Effects of Simvastatin on Cholesterol Metabolism and Alzheimer Disease Biomarkers. *NIH Public Access. Changes*. 2012;29(3):997–1003.
53. Carlsson CM, Gleason CE, Hess TM, Moreland KA, Blazel HM, Kosciak RL, et al. Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2008;13(2):187–97.