



Úlceras do pé diabético podem ser tratadas com estatinas?

Diabetic foot ulcers can be treated with statin?

Recebido em 27/02/2012

Aceito em 15/06/2012

Evelise Fernandes Pietrovski^{1*}, Luis Mascarenhas¹, Eduardo Scheeren^{1,2} & Eduardo Borba Neves^{1,3}

¹Centro Universitário Campos de Andrade, UNIANDRAGE, Curitiba, PR, Brasil

²Programa de Pós-Graduação de Tecnologia em Saúde, PUC, PR, Brasil

³Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, UTFPR, PR, Brasil

RESUMO

O tratamento das lesões em pessoas diabéticas é difícil e poucos recursos com impactos clínicos mensuráveis estão disponíveis. Tal fato aponta para a necessidade do desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Um exemplo são as úlceras do pé diabético (UPDs) que são complicações comuns e de difícil controle. O objetivo deste estudo foi revisar as principais publicações abordando o uso das estatinas no processo cicatricial em pacientes diabéticos, em modelos experimentais de diabetes e lesões induzidas. Foram pesquisados artigos originais cruzando os unitermos “ferida” e “cicatrização” e “estatinas”, nos idiomas português e inglês. Até dezembro de 2011, foram encontrados sete estudos pré-clínicos e dois estudos clínicos que investigaram o uso de estatinas na cicatrização de feridas e/ou em pacientes diabéticos. Tais estudos sugerem, em sua maioria, melhora significativa da cicatrização. Portanto, ainda que o benefício das estatinas seja provável e promissor, são necessários mais estudos clínicos que possam comprovar a eficiência deste medicamento.

Palavras-chave: Cicatrização, Diabetes Mellitus, Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases

ABSTRACT

Treatment of lesions in people with diabetes is difficult and few resources with measurable clinical impact are available. This fact points to the need to develop new therapeutic approaches. One example is the diabetic foot ulcers (UPDs) complications are common and difficult to control. The aims of this study was to review the main publications addressing the use of statins in the healing process in diabetic patients, in experimental models of diabetes and induced lesions. Original articles were searched across the keywords "wound" and "healing" and "statins", in Portuguese and English. Until December 2011, seven studies were found preclinical and two clinical studies that investigated the use of statins in wound healing and / or diabetic patients. These studies suggest, in most cases, significant improvement in healing. Therefore, although the benefit of statins is likely and promising, more clinical studies are needed to prove the effectiveness of this medicine.

Keywords: Wound Healing, Diabetes Mellitus, Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) representa um grande problema de saúde pública afetando grande parte da população e apresentando elevadas taxas de morbimortalidade (Coelho *et al.*, 2009). No Brasil, estima-se que existam cinco milhões de pessoas portadoras de DM, destas quase a metade (46,5%) desconhece o diagnóstico (Coelho *et al.*, 2009). Este distúrbio é caracterizado por hiperglicemia crônica que pode ser resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou da incapacidade da mesma de

exercer adequadamente sua função fisiológica (Gross *et al.*, 2002).

O tratamento do DM é um fator essencial para controle da glicemia e redução da incidência das complicações. Como estratégias terapêuticas para o DM, além do uso de medicamentos, são necessárias diversas atividades de autocuidado como o seguimento de um plano alimentar, a monitorização da glicemia e a realização de atividades físicas (Michels *et al.*, 2010).

* Contato: Evelise Fernandes Pietrovski, Centro Universitário Campos de Andrade, Uniandrade, Curitiba 80.310-310, PR, Brasil. Phone: + 55 41 9127-5522; E-mail: evelisefernandes@gmail.com

Além das mudanças comportamentais, vários fármacos vêm sendo desenvolvidos com o intuito de reduzir as complicações decorrentes do diabetes, dentre estes os agentes antidiabéticos e terapias associadas, como os agentes anti-obesidade, antihipertensivos, estatinas, fibratos (Lyra *et al.*, 2006).

O controle hiperglicêmico não adequado está associado a várias complicações; como o dano, disfunção e falência de vários órgãos; especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (Gross *et al.*, 2002). O comprometimento aterosclerótico das artérias coronarianas, dos membros inferiores e das cerebrais é comum nos pacientes com DM e constitui a principal causa de morte destes pacientes. Além disso, os pacientes podem apresentar microangiopatias como retinopatias, nefropatias diabéticas e danos neuronais (Scheffel *et al.*, 2004).

Outro agravante clínico do diabetes está relacionado ao surgimento da úlcera do pé diabético (UPDs). Segundo Coelho *et al.* (2009), boa parte das UPDs evoluem para amputação. Essas UPDs apresentam-se com patogênese complexa e consequências preocupantes, particularmente porque, segundo Johansen *et al.* (2009), ainda não há um recurso com impacto clínico mensurável disponível para o seu tratamento.

Neste sentido, o presente estudo teve por objetivo revisar as principais publicações abordando o uso das estatinas no processo cicatricial em pacientes diabéticos, em modelos experimentais de diabetes e lesões induzidas. Para tal, foi realizado um levantamento bibliográfico na base de dados MedLine e SciELO, com os unitermos “cicatrização”, “diabetes” e “estatinas”. Foram encontrados nove artigos que apresentavam em comum os três termos, sendo compilados em estudos pré-clínicos (estudos realizados com base na literatura ou em animais) e clínicos (estudos realizados em humanos), conforme Tabela 1.

Tabela 1. Estudos que abordaram os efeitos da estatina no processo de cicatrização.

Autor	Ano	Periódico	Amostra	Substância	Resultado
Tanii <i>et al.</i>	2006	Medical hypotheses	Ratos	Não se aplica	Indiferente
Gulcan <i>et al.</i>	2007	Medical hypotheses	Literatura	Não se aplica	Positivo
Rego <i>et al.</i>	2007	Acta Cirúrgica Brasileira	Ratos	Sinvastatina	Positivo
Bitto <i>et al.</i>	2008	Pharmacological research	Ratos	Sinvastatina	Positivo
Fujii <i>et al.</i>	2008	American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	Ratos	Pravastatina e Pitavastatina	Positivo
Toker <i>et al.</i>	2009	The American journal of the medical sciences	Ratos	Atorvastatina	Positivo parcial
Johansen <i>et al.</i>	2009	Journal of Diabetes	Humanos	Atorvastatina	Positivo
Laing <i>et al.</i>	2010	Journal of Surgical Research	Ratos	Pravastatina	Positivo
Parson <i>et al.</i>	2010	Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy	Humanos	Rosuvastatina	Positivo parcial

ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

A cicatrização dificultada tem sido associada com anormalidades na disponibilidade de óxido nítrico (NO) e óxido nítrico sintase (NOS). Com este propósito, Laing *et al.* (2010) administraram streptozocina em ratos *Sprague Dawley* machos e mostraram, no grupo tratado com pravastatina, um aumento da força necessária para a ruptura da ferida, acumulação de hidroxiprolina, aumento da expressão de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e elevado nível de NO. Este trabalho concluiu que a

pravastatina, neste modelo experimental de diabetes, pode induzir o aumento da expressão de eNOS e NO melhorando a cicatrização.

Além disso, a efetividade das estatinas em reduzir o risco de eventos coronarianos tem sido mostrada em pacientes com diabetes e seus efeitos sobre as complicações do diabetes têm sido reportados. Usando um modelo de isquemia severa no membro posterior em camundongos diabéticos, induzido por estreptozocina, Fujii *et al.* (2008) investigaram os efeitos e mecanismos da terapia com estatinas na angiopatia e isquemia diabética do membro posterior. Como resultado, os camundongos diabéticos frequentemente perdiam seus membros posteriores após a isquemia, enquanto que no grupo de camundongos não-diabéticos esta perda não ocorria. Nesse estudo, a suplementação com estatinas foi efetiva na prevenção da amputação.

Estes mesmos autores demonstraram previamente que as complicações vasculares do diabetes são causadas pela expressão comprometida de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF-BB) (Tanii *et al.*, 2006). As estatinas aumentam o óxido nítrico endotelial endógeno (NO) e a expressão de eNOS. Além disso, a inibição da síntese de NO, pela administração de N^o-nitro-L-arginina metil éster, compromete a habilidade das estatinas em impedir a amputação nos camundongos diabéticos, indicando que o efeito terapêutico das estatinas na isquemia no membro posterior ocorre via eNOS/NO. A terapia de combinação de estatinas e a suplementação gênica com PDGF-BB foi mais efetiva para a angiopatia diabética do que a terapia isolada. Segundo os autores, os resultados indicaram que a terapia com estatina pode ser útil para prevenir o pé-diabético intratável em pacientes com angiopatia diabética (Fujii *et al.*, 2008).

Outro estudo mostrou que a sinvastatina realçou a produção do fator endotelial de crescimento vascular (VEGF) e melhorou a cicatrização comprometida no diabetes induzido experimentalmente (Bitto *et al.*, 2008). Camundongos diabéticos, submetidos à um modelo de lesão incisional na pele do dorso, receberam a administração de sinvastatina e apresentaram um aumento do mRNA para o VEGF (Sinvastatina = 4,8 ± 0,6; veículo = 2,3 ± 0,4) e da expressão da proteína (sinvastatina = 5,0 ± 0,7; veículo = 2,2 ± 0,3). Nesse experimento, foi identificado uma elevação do conteúdo de NO nas lesões no sexto dia experimental. Adicionalmente, a estatina aumentou a força necessária para a ruptura da lesão e a imunomarcagem para a molécula 1 de adesão celular endotelial à plaqueta (PECAM-1) no décimo segundo dia. Os resultados mostraram que a administração de sinvastatina restaura a cicatrização deficiente nos camundongos diabéticos. Além disso, resultados similares foram obtidos em camundongos normoglicêmicos. A imunização passiva com anticorpo anti-VEGF reverteu completamente os efeitos benéficos da sinvastatina na cicatrização em camundongos diabéticos (Bitto *et al.*, 2008).

Além disso, Gulcan *et al.* (2007) relataram que as estatinas induzem a expressão de fatores de crescimento, em adição ao aumento da perfusão resultando em vasodilatação e angiogênese, apoiando a hipótese que as estatinas podem ser efetivas na prevenção e tratamento das

UPDs.

Os efeitos protetores da sinvastatina foram demonstrados por Rego *et al.* (2007) que demonstraram o potencial da sinvastatina de reduzir a inflamação e a infecção em feridas abertas e infectadas na pele de ratos. Além de suas propriedades anti-inflamatórias, como a redução da expressão do fator-alfa de necrose tumoral (TNF α) e infiltração de leucócitos ($p < 0.05$), os resultados encontrados indicaram que a sinvastatina é capaz de reduzir a infecção e provavelmente tem ação antibacteriana, exercendo ação protetora nas feridas abertas da pele. Resultados de cultura de amostras retiradas do fluido de feridas após o quarto dia de tratamento revelaram infecção em apenas um rato do grupo sinvastatina, onde *Proteus mirabilis*, *Escherchia coli* e *Enterobacter sp* foram isolados. Nos ratos que as feridas foram tratadas com salina (veículo), infecção polimicrobiana com mais do que 100,000 CFU/g foi detectada em todas as lesões. Os autores relataram o potencial promissor do tratamento das lesões com estatinas para reduzir o processo inflamatório e as infecções (Rego *et al.*, 2007).

Conforme Toker *et al.* (2009) as estatinas podem ser úteis no tratamento das UPDs. Estes autores avaliaram o tratamento das lesões em ratos diabéticos induzidos por estreptozocina com aplicação local de atorvastatina. As feridas foram realizadas (tamanho da ferida de 15x15 mm) em 28 ratos induzidos com estreptozocina. Um total de 56 feridas diabéticas foram estudadas em 8 grupos ($n=7$). Nenhum tratamento foi administrado no primeiro e segundo grupo, os quais apresentaram duração de 7 e 14 dias, respectivamente. O terceiro e quarto grupos consistiram em ratos diabéticos nos quais foram administrados uma mistura 1:1 de lanolina e vaselina por 7 e 14 dias, respectivamente. Atorvastatina (1%) mais uma mistura de 1:1 de lanolina e vaselina foram utilizadas no quinto e sexto grupos por 7 e 14 dias, respectivamente. No sétimo e oitavo grupos, atorvastatina (5%) mais 1:1 da mistura de lanolina e vaselina foram utilizadas por 7 e 14 dias, respectivamente. Nos sétimo e décimo quarto dias, foi observada a cicatrização das lesões e a percentagem de cicatrização foi determinada pela medida do tamanho e pelo estudo histopatológico. No décimo quarto dia, as taxas de cicatrização no 1º grupo (ratos não-tratados), 2º grupo (ratos não-tratados), 3º grupo (ratos tratados com vaselina-lanolina) e 4º grupo (ratos tratados com vaselina-lanolina) foram de: 14%, 40%, 96,59% e 96,51%, respectivamente.

As taxas de cicatrização foram significativamente maiores nos ratos diabéticos que receberam 1% e 5% de atorvastatina comparado com aqueles em que foi administrado a mistura lanolina-vaselina e os grupos não-tratados ($p < 0,001$). Este estudo demonstrou que a terapia local com atorvastatina pode ser útil na cicatrização das feridas em ratos diabéticos (Toker *et al.*, 2009).

ESTUDOS CLÍNICOS

Foram encontrados apenas dois estudos clínicos que abordaram o efeito das estatinas em pacientes diabéticos. No primeiro estudo, pacientes foram randomizados para receber atorvastatina (10 ou 80 mg), por 6 meses, em adição ao convencional tratamento das UPDs. Os

resultados mostraram que todas as úlceras no grupo que recebeu 10 mg de atorvastatina foram curadas, comparadas com 6 ou 9 úlceras presentes no grupo que recebeu 80 mg de atorvastatina. Entretanto, 2 UPDs previamente curadas apresentaram recorrência e 6 novas UPDs desenvolveram-se no grupo que recebeu doses baixas, comparado com 9 recorrências e 1 nova UPDs, no grupo que recebeu altas doses. Além disso, não houve significativas diferenças em outros fatores (hemoglobina glicada - HbA1c, complicações microvasculares e macrovasculares, medicações concomitantes) ou características das UPDs (duração, área de superfície, classificação) entre os dois grupos. Desta forma, foi observado um possível efeito benéfico com altas doses de atorvastatina, após 6 meses de tratamento, sobre as UPDs (Johansen *et al.*, 2009).

Em estudo comparativo, Parson *et al.* (2010) compararam o controle dietético com a rosuvastatina (10 mg), sobre as respostas neurofisiológicas e vasculares, em 16 pacientes com neuropatia e diagnóstico de diabetes tipo II estabelecido. As medidas do fluxo sanguíneo na pele foram realizadas no tempo basal, após 18 semanas de dieta e após 18 semanas de dieta combinada com rosuvastatina em resposta ao aquecimento do local (aplicação de calor por 10 minutos a 32 °C, 10 minutos a 40 °C e 20 minutos a 44 °C; totalizando um total de 40 minutos de teste) e reperfusão por isquemia. Os resultados deste estudo mostraram que o colesterol total ($196,50 \pm 8,02$ para $134,88 \pm 10,86$ mg/dL) e colesterol-lipoproteína de baixa densidade (LDL) ($114 \pm 10,4$ para $63,4 \pm 8,48$ mg/dL) diminuíram significativamente após 18 semanas de tratamento com rosuvastatina, mas não após 18 semanas de dieta. Os escores de neuropatia diminuíram de $8,34 \pm 1,26$ (basal) para $6,00 \pm 0,90$ após o tratamento com rosuvastatina. O fluxo sanguíneo basal na pele foi significativamente diferente, $6,81 \pm 0,42$ para $9,92 \pm 0,78$, após o tratamento ($p < 0,001$). Os resultados indicaram que a terapia com rosuvastatina modifica positivamente o fluxo sanguíneo basal na pele e as medidas da função neurovascular. Embora, tenha ocorrido uma profunda redução do perfil lipídico, não está claro se este efeito está envolvido no aumento do fluxo sanguíneo e diminuição dos escores de neuropatia e por consequência uma melhora no processo de cicatrização (Parson *et al.*, 2010).

CONCLUSÕES

Apesar da maioria das evidências em favor do uso de estatinas em lesões de pele ou úlceras do pé diabético ser originadas de estudos experimentais, os resultados sugerem um efeito promissor do uso destes medicamentos no processo cicatricial. A capacidade de reduzir os processos inflamatórios e infecciosos também foi observada. Tais evidências representam um forte indício que as estatinas aceleram a cicatrização de lesões na pele, principalmente nas úlceras do pé diabético.

No entanto, ainda são necessários mais estudos clínicos para avaliar o uso terapêutico das estatinas para o tratamento das úlceras do pé diabético. Sugere-se estudos adequadamente controlados, do tipo duplo-cego, aleatórios e de acompanhamento longitudinal para avaliar os efeitos das estatinas e auxiliar a médicos e pacientes na elaboração de uma melhor estratégia de combate às úlceras do pé

diabético.

REFERÊNCIAS

Bitto A, Minutoli L, Altavilla D, Polito F, Fiumara T, Marini H, Galeano M, Calò M, Lo Cascio P, Bonaiuto M, Migliorato A, Caputi AP, Squadrito F. Simvastatin enhances VEGF production and ameliorates impaired wound healing in experimental diabetes. *Pharmacol Res.* 57(2): 159 - 169, 2008.

Coelho MS, Silva DMGV, Padilha MIS. Representações sociais do pé diabético para pessoas com diabetes mellitus tipo 2; Social representations of diabetic foot for people with type 2 diabetes Mellitus; Representaciones sociales del pie diabético para personas con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Esc Enferm USP.* 43(1): 65 - 71, 2009.

Fujii T, Onimaru M, Yonemitsu Y, Kuwano H, Sueishi K. Statins restore ischemic limb blood flow in diabetic microangiopathy via eNOS/NO upregulation but not via PDGF-BB expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 294(6): H2785 - H2791, 2008.

Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 46(1): 16 - 26, 2002.

Gulcan E, Gulcan A, Erbilien E, Toker S. Statins may be useful in diabetic foot ulceration treatment and prevention. *Med Hypotheses.* 69(6): 1313 - 1315, 2007.

Johansen OE, Birkeland KI, Jørgensen AP, Orvik E, Sjørgård B, Torjussen BR, Ueland T, Aukrust P, Gullestad L. Diabetic foot ulcer burden may be modified by high-dose atorvastatin: A 6-month randomized controlled pilot trial. *J Diabetes.* 1(3): 182 - 187, 2009.

Laing T, Hanson R, Chan F, Bouchier-Hayes D. Effect of pravastatin on experimental diabetic wound healing. *J Surg Res.* 161(2): 336 - 340, 2010.

Lyra R, Oliveira M, Lins D, Cavalcanti N. Prevention of type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 50(2): 239 - 249, 2006.

Michels MJ, Coral MHC, Sakae TM, Damas TB, Furlanetto LM. Questionário de Atividades de Autocuidado com o Diabetes: tradução, adaptação e avaliação das propriedades psicométricas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 54(7): 644 - 651, 2010.

Parson HK, Bundy MA, Dublin CB, Boyd AL, Paulson JF, Vinik AI. Pleiotropic effects of rosuvastatin on microvascular function in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 3: 19 - 26, 2010.

Rego AC, Araújo Filho I, Damasceno BP, Egito ES, Silveira IA, Brandão-Neto J, Medeiros AC. Simvastatin improves the healing of infected skin wounds of rats. *Acta Cir Bras.* 22(1): 57 - 63, 2007.

Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, Crispim D, Roisenberg I, Lisbôa HRK, Tres GS, Tschiedel B, Gross JL. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk

factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras.* 50(3): 263 - 267, 2004.

Tanii M, Yonemitsu Y, Fujii T, Shikada Y, Kohno R, Onimaru M, Okano S, Inoue M, Hasegawa M, Onohara T, Maehara Y, Sueishi K. Diabetic microangiopathy in ischemic limb is a disease of disturbance of the platelet-derived growth factor-BB/protein kinase C axis but not of impaired expression of angiogenic factors. *Circ Res.* 98(1): 55 -62, 2006.

Toker S, Gulcan E, Çayc MK, Olgun EG, Erbilien E, Özay Y. Topical atorvastatin in the treatment of diabetic wounds. *Am J Med Sci.* 338(3): 201 - 204, 2009.