

## Efeitos Anti-inflamatórios da Terapia com Atorvastatina na Síndrome Metabólica

### *Anti-Inflammatory Effects of Atorvastatin Therapy in Metabolic Syndrome*

Silvio A. Oliveira-Junior,<sup>1</sup> Marianna R. Carvalho,<sup>1</sup> Maria Lua M. Mendonça,<sup>1</sup> Paula F. Martinez<sup>1</sup>

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS),<sup>1</sup> Campo Grande, MS - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Atorvastatina Atenua o Remodelamento Vascular em Camundongos com Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por obesidade abdominal, acompanhada de níveis elevados de glicose em jejum, resistência à insulina, hipertensão arterial e dislipidemia.<sup>1</sup> Configura importante fator de risco para o desenvolvimento de outras condições clínicas, especialmente diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares.<sup>1,2</sup> Uma condição frequentemente relacionada à SM é a disfunção endotelial, caracterizada por alterações da arquitetura vascular arterial, sobretudo do endotélio e da membrana basal capilar, que ocasionam complicações microvasculares. Comumente, o remodelamento da membrana basal endotelial desencadeia processos de erosão e trombose vascular em indivíduos com distúrbios metabólicos.<sup>2</sup>

Com efeito, a patogênese da disfunção endotelial é multifatorial e pode incluir quadro crônico de inflamação, decorrente da ativação de leucócitos e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, eventos comuns na SM.<sup>3</sup> O fenótipo pró-inflamatório derivado desta condição torna a vasculatura altamente vulnerável a processos inflamatórios com intensidade exacerbada, resultantes de mecanismos ativados, principalmente, por fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), proteína C reativa, interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8).<sup>4,5</sup> Em geral, altos níveis desses marcadores pró-inflamatórios configuram características comuns da SM.<sup>5-7</sup> Além disso, a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) resultante de processos de peroxidação lipídica tem efeito imunogênico e pró-inflamatório, estimulando o recrutamento e concentração de células pró-inflamatórias.<sup>5</sup> Por conseguinte, a disfunção endotelial se associa com proliferação de células musculares lisas e hipertrofia do tecido adiposo perivascular, características comuns ao processo de remodelação vascular.<sup>8</sup>

Classicamente, o excesso de gordura depositado ao redor de vasos e órgãos viscerais contribui para a instalação de quadro inflamatório crônico de baixo grau e resistência à insulina, desordens também comuns na obesidade.<sup>9,10</sup> Nesse

aspecto, o tecido adiposo perivascular tem importante função parácrina e está envolvido com a ativação de variados peptídeos que têm efeitos vasculares e contribuem para a disfunção endotelial comum na SM.<sup>8,11</sup> Levando-se em conta as múltiplas respostas vasculares derivadas do aumento de adiposidade corporal e instalação de desordens metabólicas e cardiovasculares, torna-se essencial que estratégias terapêuticas sejam investigadas visando o controle desses eventos na SM. Nesse contexto, inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA), também chamadas estatinas, compõem um grupo de fármacos comumente utilizados para tratamento da doença cardiovascular aterosclerótica, com o princípio de controle de níveis séricos de colesterol.<sup>12</sup> Entre as estatinas, a atorvastatina é atualmente uma das intervenções mais utilizadas no âmbito clínico, pois possui longa meia-vida plasmática e apresenta importante tolerabilidade e segurança.<sup>13</sup>

Na presente edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Carvalho et al.,<sup>14</sup> documentaram os efeitos do tratamento com atorvastatina sobre aspectos nutricionais, metabólicos e alterações vasculares em camundongos com SM induzida por dieta hiperglicídica. Como era esperado, a intervenção com dieta hiperglicídica resultou no aparecimento de diversos fatores associados com o desenvolvimento de SM. Os achados incluíram aumento da massa e adiposidade corporal, elevação nos níveis de colesterol total, lipoproteínas de baixa (LDL) e muito baixa (VLDL) densidades, hipertrigliceridemia, hiperglicemia e redução nos índices de lipoproteínas de alta densidade (HDL). Além disso, a dieta promoveu alterações no perfil inflamatório, com aumento nos níveis sistêmicos e teciduais de TNF- $\alpha$  e IL-6, hipertrofia do tecido adiposo perivascular e alterações vasculares.<sup>14</sup> Na vigência de atorvastatina, os resultados confirmaram redução da massa e da adiposidade corporal e diminuição dos níveis de LDL, VLDL, triglicérides e aumento de HDL. No contexto morfológico, a atorvastatina reduziu a área seccional transversa e a espessura da camada média do vaso, concomitantemente à atenuação do tamanho e ao aumento no número de adipócitos perivascular. Outro efeito importante da atorvastatina foi a redução dos níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6 nos animais com SM, sugerindo que essas citocinas modulam o processo de remodelamento vascular.<sup>15</sup>

Portanto, os resultados deste trabalho mostram que intervenções com atorvastatina têm eficácia na prevenção e tratamento de condições cardiovasculares secundárias à SM. Novos estudos são necessários para elucidar potenciais mecanismos envolvidos com a instalação de desordens metabólicas e cardiovasculares na SM.

### Palavras-chave

Síndrome Metabólica; Obesidade Abdominal; Diabetes Mellitus; Hipertensão; Endotélio/etiologia; Inflamação; Atorvastatina/tratamento farmacológico.

**Correspondência:** Silvio Assis de Oliveira-Junior •

Instituto Integrado de Saúde – Cidade Universitária, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Avenida Costa e Silva, s/n. CEP 79070-900, Bairro Universitário, Campo Grande, MS – Brasil  
E-mail: silvio.oliveira-jr@ufms.br

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20210720>

## Agradecimentos

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS/MEC – Brasil; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001,

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul (FUNDECT).

## Referências

1. Lima TR, Silva DAS, Giehl MWC, D’Orsi E, González-Chica DA. Clusters of Cardiometabolic Risk Factors and Their Association with Atherosclerosis and Chronic Inflammation among Adults and Elderly in Florianópolis, Southern Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(1):39-48. doi: 10.36660/abc.20200230.
2. Tran V, De Silva TM, Sobey CG, Lim K, Drummond GR, Vinh A, Jelinic M. The Vascular Consequences of Metabolic Syndrome: Rodent Models, Endothelial Dysfunction, and Current Therapies. *Front Pharmacol.* 2020;11:148. doi: 10.3389/fphar.2020.00148.
3. Varghese JF, Patel R, Yadav UCS. Novel Insights in the Metabolic Syndrome-induced Oxidative Stress and Inflammation-mediated Atherosclerosis. *Curr Cardiol Rev.* 2018; 14;14(1):4-14. doi: 10.2174/1573403X13666171009112250.
4. Faria AP, Ritter AMV, Gasparetti CS, Corrêa NB, Brunelli V, Almeida A, et al. A Proposed Inflammatory Score of Circulating Cytokines/Adipokines Associated with Resistant Hypertension, but Dependent on Obesity Parameters. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(4):383-9. doi: 10.5935/abc.20190032.
5. Francisco G, Hernández C, Simó R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia. *Clin Chim Acta.* 2006;369(1):1-16. doi: 10.1016/j.cca.2005.12.027.
6. Sharafi SM, Mahdavi M, Riahi R, Kheirollahi M, Kelishadi R. Meta-Analysis on the Association of C-Reactive Protein Polymorphisms with Metabolic Syndrome. *Glob Med Genet.* 2020;7(1):8-13. doi: 10.1055/s-0040-1710548.
7. Jarecki P, Herman WA, Losy J, Lacka K. The Comparison of Predictive Value Among Chemerin, IL-18 and Hormonal Parameters in Assessing the Risk of Metabolic Syndrome in Men. *Am J Mens Health.* 2021;15(4):15579883211034984. doi: 10.1177/1557988321103498.
8. Xia N, Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2017; 174(20):3425-42. doi: 10.1111/bph.13650.
9. Martins F, Campos DH, Pagan LU, Martinez PF, Okoshi K, Okoshi MP, et al. High-fat Diet Promotes Cardiac Remodeling in an Experimental Model of Obesity. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(5):479-86. doi: 10.5935/abc.20150095.
10. Oliveira-Junior SA, Muzili N, Carvalho MR, Ota GE, Moraes CS, Vieira LFC, et al. AT1 Receptor Blockade Improves Myocardial Functional Performance in Obesity. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(1):17-28. doi: 10.36660/abc.20190131.
11. Margaritis M, Antonopoulos AS, Digby J, Lee R, Reilly S, Coutinho P, et al. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide synthase function in human vessels. *Circulation.* 2013; 4;127(22):2209-21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001133
12. Toth PP, Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019;15(1):23-31. doi: 10.14797/mdcj-15-1-23.
13. Moon J, Yoo S, Koh C, Min KW, Shin HH. Efficacy and Safety of High-Dose Atorvastatin in Moderate-to-High Cardiovascular Risk Postmenopausal Korean Women with Dyslipidemia. *J Lipid Atheroscler.* 2020;9(1):162-71. doi: 10.12997/jla.2020.9.1.162.
14. Carvalho KFS, Ferreira AAM, Barbosa NC, Alves JV, Costa RM. Atorvastatin Attenuates Vascular Remodeling in Mice with Metabolic Syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(4):737-747.
15. Chu T, Huang M, Zhao Z, Ling F, Cao J, Ge J. Atorvastatin Reduces Accumulation of Vascular Smooth Muscle Cells to Inhibit Intimal Hyperplasia via p38 MAPK Pathway Inhibition in a Rat Model of Vein Graft. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):630-6. doi: 10.36660/abc.20190231.

