

# Ações Anti-inflamatórias de Pioglitazona e Sinvastatina: Comparação Entre Plasma e Tecido Adiposo Epicárdico em Pacientes com Doença Arterial Coronariana e Síndrome Metabólica

ADRIANA FERREIRA GROSSO

Orientador: Prof. Dr. Protásio Lemos da Luz

Programa de Cardiologia

## Resumo

Grosso, AF. *Ações anti-inflamatórias de pioglitazona e sinvastatina: comparação entre plasma e tecido adiposo epicárdico em pacientes com doença arterial coronariana e síndrome metabólica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

Na Síndrome Metabólica, ações lipotóxicas e glicotóxicas contribuem para a aceleração do processo aterogênico cuja base é a inflamação. O tecido adiposo epicárdico vem sendo reconhecido como metabolicamente ativo e foi relacionado à elevação da produção de citocinas e adipocinas inflamatórias e aumento de DAC. Pioglitazona e Sinvastatina comprovadamente atuam como drogas pleiotrópicas na redução do processo inflamatório sistêmico. O presente estudo teve como objetivo principal avaliar possíveis correlações entre a presença de citocinas inflamatórias plasmáticas versus teciduais e a resposta de ambas à terapia medicamentosa. Para tanto, foram utilizadas monoterapia com Sinvastatina ou Pioglitazona e terapia combinada Pioglitazona+Sinvastatina e acompanhadas as variáveis lipídicas, glicêmicas e inflamatórias sistêmicas, células e citocinas inflamatórias em TAE, um tipo de tecido adiposo branco visceral instalado nas adjacências de focos ateroscleróticos em artérias coronárias de pacientes portadores de DAC e SMet. O estudo envolveu 73 pacientes com DAC multiarterial, avaliada pela cinecoronariografia e SMet que foram submetidos a revascularização e 20 pacientes submetidos à cirurgia valvar para substituição de valva mitral. Os pacientes com DAC eram incluídos de forma não aleatória a um dos 4

subgrupos: controle (n = 17), Simvastatina (20 mg / dia, n = 20), Pioglitazona (15 mg ou 30 mg / dia, n = 18) e Simvastatina + Pioglitazona (20 mg / dia + 15 mg ou 30 mg / dia, respectivamente, n = 18). Amostras de tecido adiposo epicárdico foram obtidas durante a cirurgia. Infiltração de macrófagos, linfócitos e secreção adipocitocinas foram investigados por coloração imunohistoquímica e comparados aos biomarcadores inflamatórios plasmáticos. Os resultados mostraram que a infiltração de macrófagos e a presença de citocinas pró-inflamatórias tais como TNF- $\alpha$ , IL-6, leptina and resistina foram reduzidas em TAE de pacientes DAC/SMet após monoterapia com Pioglitazona. Os pacientes tratados apenas com Sinvastatina apresentaram os menores valores plasmáticos de leptina, resistina and MCP-1. Pioglitazona+Sinvastatina foram associadas aos menores valores plasmáticos de IL-6, TNF- $\alpha$ , resistina, ADMA, MMP-9 em comparação ao grupo de pacientes não tratados. Além disso, a terapia combinada revelou a mais alta concentração de adiponectina plasmática concomitante ao menor valor de PCRus. Esses achados refletiram não só a condição plasmática como se correlacionaram positivamente à condição tecidual mostrada pela porcentagem média de área ocupada por macrófagos no TAE e a quantidade de PCRus presente no plasma após os tratamentos.

Houve correlação positiva também entre citocinas sistêmicas e teciduais após os tratamentos, exceto para o TNF- $\alpha$  após o tratamento com sinvastatina ( r = -0,025, p = 0,33) e leptina após o tratamento com pioglitazona (r = -0,877, p <0,0001). Nos pacientes tratados com Sinvastatina, os fragmentos de TAE apresentaram agregados de linfócitos T, B e macrófagos concentrados na borda e ao redor de vasos sanguíneos.

**Descritores: Tecido Adiposo Epicárdico, Inflamação, Doença das Coronárias, Síndrome X Metabólica, Pioglitazona, Sinvastatina**