

Influência da Atorvastatina na Hiperplasia Intimal em Modelo Experimental

Influence of Atorvastatin on Intimal Hyperplasia in the Experimental Model

Mariana Gatto,¹ Luana Urbano Pagan,¹ Gustavo Augusto Ferreira Mota¹

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Atorvastatina Reduz o Acúmulo de Células Musculares Lisas Vasculares para Inibir a Hiperplasia Intimal pela Inibição de Via p38 MAPK em um Modelo de Enxerto de Veia em Ratos

Apesar do significativo avanço da biomedicina cardiovascular nos últimos anos, que proporcionou melhor entendimento da fisiopatologia da doença arterial coronariana (DAC) bem como sua prevenção e tratamento, a DAC ainda é responsável por considerável parcela de óbitos.¹

A DAC é o resultado do acúmulo patológico de placas ateroscleróticas nas artérias coronárias que pode levar a oclusão e isquemia do tecido cardíaco. Entre os tratamentos utilizados para a DAC, podemos destacar o enxerto de veia (EV), tipo de intervenção cirúrgica para a revascularização do miocárdio. Entretanto, a longo prazo, ocorre alta taxa de obstrução dos enxertos venosos, com remodelação expansiva e aumento da deposição de lipoproteína de baixa densidade (LDL), que pode ocasionar hiperplasia intimal (HI), aterosclerose e trombose.^{2,3} A HI está intimamente relacionada à reestenose do EV e se inicia em resposta a determinado estresse, o qual desencadeia processo inflamatório e consequente disfunção endotelial com proliferação e migração de células do músculo liso vascular (CMLV).^{4,5}

As estatinas são inibidores da enzima HMG-CoA (3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A) responsável pela síntese de colesterol.⁶ Dentro desta classe medicamentosa, a atorvastatina é comumente utilizada na terapêutica de pacientes com hipercolesterolemia e aterosclerose e possui capacidade de diminuir níveis de lipídios, plaquetas e processo inflamatório, atenuando dessa forma a ocorrência de eventos cardiovasculares.⁷ Já foi demonstrado, por estudo experimental com modelo de lesão carotídea, que a atorvastatina é capaz de suprimir a HI, por diminuir os níveis de lipídios sanguíneos e o acúmulo intimal de CMLV.⁸ Outro estudo com modelo

semelhante mostrou que a redução da hiperplasia neointimal foi devido ao aumento da apoptose das CMLV.⁹

O estudo publicado nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* desta edição teve como objetivo avaliar se a atorvastatina inibe a HI de EV em ratos,¹⁰ já que são escassos os estudos que verificaram os efeitos das estatinas na reestenose do enxerto após revascularização do miocárdio. Esses pesquisadores observaram que o tratamento com atorvastatina por quatro semanas após o enxerto foi eficaz em reduzir a espessura intimal, demonstrada pela diminuição de CMLV utilizando o PCNA (antígeno nuclear de proliferação celular) e a α -SMA (actina-alfa de músculo liso) como indicadores de proliferação destas células.¹⁰ A curiosidade dos autores em avaliar o efeito da atorvastatina na hiperplasia celular é pertinente porque demonstraram o efeito inibidor dessa medicação na proliferação de CMLV pela primeira vez em modelo de EV experimental. Além disso, os autores constataram que o tratamento com atorvastatina diminuiu a fosforilação da p38MAPK no enxerto venoso.¹⁰ Alguns estudos já haviam mostrado que as estatinas são capazes de suprimir a fosforilação da via p38MAPK induzida pela angiotensina II em cultura de CMLV¹¹ e que a inibição dessa via por infusão da angiotensina-(1-7) em enxerto experimental de veia jugular atenuou o remodelamento vascular.¹² No entanto o mecanismo de ação da p38MAPK na HI ainda não tinha sido avaliado no modelo de EV.¹⁰ O envolvimento da p38MAPK na HI foi recentemente verificado por estudo em que os autores mostraram que em lesões carotídeas experimentais há diminuição da expressão de miR-451. Quando esse microRNA está altamente expresso em CMLV ocorre bloqueio da sinalização da p38MAPK e diminuição da migração dessas células para o local da injúria.¹³

A pesquisa em que se baseia esse minieditorial demonstrou que a atorvastatina diminuiu os níveis de fosforilação de p38MAPK, e os autores associam esse achado com a redução da proliferação das CMLV no enxerto venoso, fatores que provavelmente foram envolvidos com a atenuação da HI. Desta forma, os achados do presente estudo indicam a importância da utilização das estatinas na prevenção da reestenose em enxertos venosos, fornecendo base para estudos clínicos. Além disso, o grupo poderá elucidar futuramente os possíveis mecanismos moleculares envolvidos com os benefícios deste medicamento nesse modelo experimental.

Palavras-chave

Atorvastatina/prevenção e controle; Hiperplasia; Ratos; Doença Arterial Coronariana/fisiopatologia; Enxerto Vascular; Músculo Liso Vascular; Modelos Animais.

Correspondência: Mariana Gatto •

Departamento de Clínica Médica - Universidade Estadual Paulista - Unesp, Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, S/N. CEP 18618-687, Distrito de Rubião Junior, Botucatu, SP - Brasil
E-mail: mariana.gatto@unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200518>

Referências

1. Khera A V., Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet.* 2017 Jun 13;18(6):331–44.
2. Sur S, Sugimoto JT, Agrawal DK. Coronary artery bypass graft: why is the saphenous vein prone to intimal hyperplasia? *Can J Physiol Pharmacol.* 2014 Jul;92(7):531–45.
3. Qiang B, Toma J, Fujii H, Osherov AB, Nili N, Sparkes JD, et al. Statin therapy prevents expansive remodeling in venous bypass grafts. *Atherosclerosis.* 2012 Jul;223(1):106–13.
4. Gooch KJ, Firstenberg MS, Shrefler BS, Scandling BW. Biomechanics and Mechanobiology of Saphenous Vein Grafts. *J Biomech Eng.* 2018 Feb 1;140(2):doi:10.1115/1.4038705
5. Ross R. The Pathogenesis of Atherosclerosis — An Update. *N Engl J Med.* 1986 Feb 20;314(8):488–500.
6. Gotto AM. Treating hypercholesterolemia: Looking forward. *Clin Cardiol.* 2003 Jan;26(S1):21–8.
7. Shao Q, Shen L-H, Hu L-H, Pu J, Jing Q, He B. Atorvastatin suppresses inflammatory response induced by oxLDL through inhibition of ERK phosphorylation, $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ degradation, and COX-2 expression in murine macrophages. *J Cell Biochem.* 2012 Feb;113(2):611–8.
8. Aydin U, Ugurlucan M, Gungor F, Ziyade S, Inan B, Banach M, et al. Effects of Atorvastatin on Vascular Intimal Hyperplasia: An Experimental Rodent Model. *Angiology.* 2009 Jun 15;60(3):370–7.
9. Xu Y, Zhou S, Fang Z, Li X, Huang D, Liu Q, et al. Inhibition of neointimal hyperplasia in rats treated with atorvastatin after carotid artery injury may be mainly associated with down-regulation of survivin and Fas expression. *Pharm Biol.* 2014 Sep 13;52(9):1196–203.
10. 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):630-636.
11. Tristano AG, Castejon AM, Castro A, Cubeddu LX. Effects of statin treatment and withdrawal on angiotensin II-induced phosphorylation of p38 MAPK and ERK1/2 in cultured vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Feb;353(1):11–7.
12. Wu J-C, Tang H, Liu Z-J, Ma Z-F, Tang A-L, Zhang X-J, et al. Angiotensin-(1–7) Inhibits Vascular Remodelling in Rat Jugular Vein Grafts via Reduced ERK1/2 and p38 MAPK Activity. *J Int Med Res.* 2011 Dec;39(6):2158–68.
13. Zhang W, Liu D, Han X, Ren J, Zhou P, Ding P. MicroRNA-451 inhibits vascular smooth muscle cell migration and intimal hyperplasia after vascular injury via Ywhaz/p38 MAPK pathway. *Exp Cell Res.* 2019 Jun;379(2):214–24.

