



ARTIGO DE REVISÃO

SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: DO CONCEITO AO TRATAMENTO

METABOLIC SYNDROME AND CARDIOVASCULAR DISEASES: FROM CONCEPT TO TREATMENT

Maria Elizabeth Ferreira¹

RESUMO

Nas últimas décadas, o entendimento dos mecanismos biológico e molecular da síndrome metabólica sofreu mudanças na melhor compreensão e reconhecimento precoce para prevenção e abordagens terapêuticas eficazes. Este artigo tem como objetivo rever os conceitos e os principais aspectos da fisiopatologia, fatores de risco cardiovasculares e tratamento das patologias que envolvem a síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, analisando medidas necessárias a serem adotadas no dia a dia do cardiologista clínico, com base na epidemiologia cardiovascular, interpretando os riscos à luz dos escores de estratificação e, conseqüentemente, intervir sobre eles utilizando uma abordagem clínica adequada. Nessa revisão, são discutidos os conceitos e as implicações clínicas dos fatores de risco cardiovasculares e critérios diagnósticos e terapêuticos da Síndrome Metabólica.

Palavras-chave: Síndrome metabólica. Doença cardiovascular. Estratificação de risco. Prevenção. Tratamento medicamentoso.

ABSTRACT

In the last decades, the understanding of the biology and molecular mechanisms of the metabolic syndrome has changed, improving better comprehension and early recognition to efficacy in prevention and therapeutic management. This article reviews the concepts and mainly aspects of pathophysiology, cardiovascular risk factors and treatment which involve metabolic syndrome and cardiovascular diseases, analysing necessary measures to be adopted daily for cardiologists, based on cardiovascular epidemiology, understanding the risks by the stratification scores, to consequently interfere upon them, utilizing an adequate clinical approach.

Keywords: Metabolic syndrome. Cardiovascular disease. Stratification scores. Prevention. Therapeutic management.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é definida como a presença de um conjunto de fatores de risco cardiovascular, por alterações metabólicas – como a resistência insulínica e distribuição visceral da gordura – em um mesmo indivíduo ⁽¹⁾. É relevante destacar que a associação de SM e doença

¹ Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil. Departamento de Cardiologia, Ecodoppler, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: mariaef@cardiol.br.



cardiovascular (DCV) aumenta a mortalidade geral em 1,5 vezes e a cardiovascular em 2,5 vezes. Anualmente, muitas pessoas morrem mais por doenças cardiovasculares do que por outras causas, representando aproximadamente 30% de todas as causas ⁽²⁾. A prevalência de SM se altera dependendo dos critérios utilizados. Segundo Rocha e cols, cerca de 25% dos adultos tem SM, proporção idêntica à observada em outros países, constituindo em um verdadeira pandemia, com tendência a aumentar perante o crescimento da obesidade e do envelhecimento populacional ⁽³⁾. O conceito de SM tem papel importante na prevenção cardiovascular. Sua presença confere alto risco de morte em longo prazo.

De acordo com o *National Cholesterol Education Program* (NCEP), os critérios para a SM são cinco, a saber: obesidade central; altos níveis de triglicédeos (TGL); baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL); elevação da pressão arterial (PA) e intolerância à glicose ou diabetes mellitus tipo II (DM II) previamente diagnosticado ⁽⁴⁾. Quaisquer três critérios dos mencionados são diagnósticos de SM. Contudo, a SM começa com obesidade central ⁽⁴⁾. A SM está associada a um significativo aumento do risco das DCV e DM II ⁽⁵⁾.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), os fatores de risco mais importantes para a morbidade e mortalidade relacionada às doenças cardiovasculares são: a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), a Dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), o Diabetes mellitus tipo II (DM II) ou resistência insulínica, a Obesidade ou sobrepeso, o sedentarismo e o tabagismo. Destes, os quatro primeiros têm maior impacto no aparecimento da SM. A DCV constitui a maior preocupação no DM II, sendo este considerado fator de risco independente de Doença Arterial Coronariana (DAC) ⁽⁵⁻⁷⁾.

METODOLOGIA

O método foi uma revisão integrativa da literatura, o qual compreende as seguintes etapas: identificação do tema e formulação da pesquisa, construção de instrumento para coleta de dados relevantes dos artigos encontrados, avaliação e análise dos artigos selecionados, interpretação dos resultados obtidos e apresentação da revisão. A busca foi realizada nas bases de dados: PUBMED, EMBASE, BIREME, MEDLINE com as palavras-chaves: "metabolic syndrome" and "cardiovascular risk", em inglês e português.

CONCEITOS

Considera-se HAS quando os valores da pressão arterial sistólica (PAS) são iguais ou maiores que 140 mmHg, e/ou valores da pressão arterial diastólica (PAD) maiores que 90 mmHg, em pelo menos duas ocasiões distintas. Contudo, na presença de DM II, o *National Cholesterol Education Program – Adult Panel III* (NCEP- APT III) reduziu os valores pressóricos para 130/85 mmHg,



permanecendo este parâmetro de análise ^(4,8).

Define-se DM II quando a glicemia plasmática em jejum for > 100 mg/dL, em duas dosagens, e/ou glicemia > 200 mg/dL duas horas após a sobrecarga com 75g de dextrosol ou glicemia aleatória > 200 mg/dL na presença de sintomas de diabetes ^(9,10).

Dislipidemia é definida como aumento dos níveis plasmáticos de TGL > 150 mg/dL ou tratamento medicamentoso para hipertrigliceridemia, e HDL colesterol sérico < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres ou tratamento medicamentoso para baixos níveis de HDL ^(5,6). A Dislipidemia na SM e no DM II caracteriza-se por elevação dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres e TGL, além de baixas concentrações de HDL.

Os parâmetros que definem Obesidade constituem-se nos valores da circunferência abdominal, conforme percentis estabelecidos: > 102 cm para homens e >88 cm para mulheres. Uma grande parte do risco de obesidade deve-se ao fato de que ela é um fator central no desenvolvimento da resistência insulínica (RI), DM II e SM, todos estes levando ao aumento do risco de DCV ⁽⁷⁾. A prevalência de obesidade aumentou de forma avassaladora nos últimos anos, tornando-se uma epidemia. Essa desordem tem origem multifatorial, com destaque para o papel de fatores nutricionais, genéticos psíquicos, socioeconômicos e do sedentarismo. O excesso de peso está associado ao surgimento de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, respiratórias, metabólicas e oncológicas ^(11,12).

Existem outras condições clínicas que também estão associadas à SM, apesar de não fazerem parte dos critérios diagnósticos, como: a síndrome dos ovários policísticos; doença hepática gordurosa não alcoólica; microalbuminúria; estados pró-trombóticos e hiperuricemia.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR

Para estimar a gravidade da DCV, foram criados escores de risco e algoritmos baseados em análises de regressão de estudos populacionais ⁽¹¹⁾. Entre os escores existentes para tal finalidade, estão o Escore de Risco de Framingham (ERF) ^(11,12), o Escore de Risco de Reynolds (ERR) ⁽¹³⁻¹⁵⁾, o Escore de Risco Global (ERG) ⁽¹¹⁾ e o Risco pelo Tempo de Vida (RTV) ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. O ERF identifica indivíduos de alto e baixo riscos; o ERR inclui na avaliação a dosagem de proteína C-reativa (PCR) e antecedentes familiares de Doença Arterial Coronariana (DAC), Acidente Vascular Encefálico (AVE), morte e Revascularização do miocárdio (RVM) em 10 anos; o ERG estima o risco de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), AVE, Insuficiência Cardíaca (IC) e Insuficiência Vascular Periférica (IVP) em 10 anos; o cálculo do RTV considera o indivíduo com um ou mais fatores de risco principais. A combinação desses diversos escores permite uma melhor estimativa de risco.

O Escore de Risco Global (ERG) deve ser utilizado na avaliação inicial entre os indivíduos



que não foram enquadrados nas condições de alto risco ⁽¹⁷⁾.

São considerados de baixo risco aqueles com probabilidade < 5% de apresentarem os principais eventos cardiovasculares (DAC, AVE, doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) ou IC) em 10 anos. Os pacientes classificados nessa categoria e que apresentem histórico familiar de doença cardiovascular prematura serão reclassificados para risco intermediário. São considerados de risco intermediário homens com risco calculado $\geq 5\%$ e $\leq 20\%$ e mulheres com risco calculado $\geq 5\%$ e $\leq 10\%$ de ocorrência de algum dos eventos citados. São considerados de alto risco, aqueles com risco calculado > 20% para homens e >10% para mulheres no período de 10 anos ^(10,17,18).

FISIOPATOLOGIA

O endotélio é reconhecido como um importante modulador da função vascular. Ao contrário de sua aparente simplicidade e identidade com a morfologia celular, a contribuição da célula endotelial na homeostase vascular varia em relação a estrutura vascular em diferentes locais do corpo. Isto quer dizer que a atividade da célula endotelial difere entre grandes artérias condutoras, artérias de resistência, arteríolas pré-capilares e capilares. Por exemplo, no caso das grandes artérias condutoras (aorta, carótidas, coronárias, braquiais, femorais) o endotélio normal mantém uma superfície lisa que previne adesão plaquetária e de monócitos, limitando a formação de coágulos e inibindo a ação de citocinas pró-inflamatórias ⁽¹⁹⁾. Já nos vasos de resistência, o papel fisiológico do endotélio se estende à regulação do fluxo sanguíneo regional e modulação da pressão arterial sistêmica. Nas arteríolas pré-capilares, as células endoteliais estão envolvidas no transporte e distribuição de nutrientes e hormônios, bem como na disposição adequada de produtos metabólicos inúteis. Sob condições normais, muitos mecanismos integrados regulam a síntese endotelial e liberam mediadores que se contrapõem em atividades vasodilatação/vasoconstrição, antitrombótico/pró-trombótico, antiinflamatório/ inflamatório, mantendo, assim, o equilíbrio adequado de fluxo sanguíneo, oferta de oxigênio e de nutrientes, além de participar do remodelamento vascular ^(19,20).

Uma das moléculas mais importantes sintetizada pela célula endotelial é o óxido nítrico (ON), de meia-vida curta. A produção de ON resulta da conversão da L-arginina em L-citrulina pela ON-sintase endotelial na presença de cofatores como NADPH, FAD e tetrahidrobiopterina (BH4). A ON-sintase pode ser ativada por moléculas sinalizadoras, como a bradicinina, adenosina, fator de crescimento endotelial vascular (em resposta à hipóxia), insulina e serotonina (liberada durante a agregação plaquetária) ^(20,21).

Além da vasodilatação, O ON inibe a ativação, secreção e agregação plaquetárias, previne a adesão leucocitária e inibe a migração e proliferação das células musculares lisas vasculares. O ON também participa da manutenção do equilíbrio oxidativo/redutivo celular ao limitar a fosforilação



oxidativa a nível mitocondrial ⁽²⁰⁻²²⁾.

A vasodilatação mediada pelo endotélio também ocorre por mecanismos independentes de ON, particularmente na microcirculação. Por exemplo, fatores hiperpolarizantes dependentes do endotélio aumentam o transporte de potássio, levando à hiperpolarização e subsequente relaxamento da musculatura lisa vascular.

Além do ON e do fator hiperpolarizante dependente do endotélio, produtos do metabolismo do ácido araquidônico gerados a partir do sistema de cicloxigenase também participam na função endotelial. Enquanto a prostaciclina parece ter um papel marginal na manutenção do fluxo sanguíneo local em humanos, ela contribui para alguns outros papéis regulatórios do endotélio tanto em condições fisiológicas como no diabetes. Há evidências que mostram um aumento no risco cardiovascular após a administração de inibidores seletivos COX-2 ⁽²³⁻²⁵⁾.

A atividade mediada pelo endotélio se estende à produção de fatores vasoconstritores, cujo efeito oposto participa não somente na regulação do fluxo sanguíneo local, mas também na estrutura e remodelamento arterial. Alguns desses fatores, incluindo angiotensina II, ânion superóxido, agem localmente, mas suas influências alcançam efeitos sistêmicos. A endotelina 1, o mais potente peptídeo vasoativo produzido pelo endotélio, age como um homólogo natural na regulação da homeostase vascular ⁽²⁵⁻²⁸⁾.

Fatores físicos como o estresse, agentes vasoconstritores (como a norepinefrina, trombina, angiotensina II e vasopressina), citocinas e hormônios são capazes de aumentar a produção e/ou liberação de endotelina 1 endotelial. A desregulação da síntese, liberação ou atividade da endotelina 1 pode representar outro mecanismo importante que participa da disfunção endotelial. O termo disfunção endotelial refere-se à condição no qual o endotélio perde suas propriedades fisiológicas, passando por um estado vasoconstritor, pró-trombótico e pró-inflamatório ^(9,18). Embora o aumento da produção/liberação de mediadores endoteliais com efeitos vasculares opostos participe da função endotelial alterada, o marcador mais precoce e mais importante da disfunção endotelial é a redução da bioatividade do ON. A biodisponibilidade do ON reflete um equilíbrio entre sua produção via e-NOS e sua conversão à produtos mais estáveis, como os nitritos e nitratos. Um declínio da atividade do ON resulta de uma queda na expressão protéica do e-NOS, redução ou quantidades insuficientes de substratos e/ou cofatores e-NOS, prejuízo da ativação do e-NOS ou aceleração da degradação do ON, especialmente pelas espécies reativas de oxigênio (ROS) ^(17,18,23).

A disfunção endotelial é considerada o primeiro degrau na progressão da aterosclerose e DCV, além de ser fator contribuinte na etiologia das complicações do diabetes, como a retinopatia, nefropatia, neuropatia e não cicatrização de feridas ^(26,29-31).

A noção da severidade da disfunção endotelial relacionada ao risco de um evento



cardiovascular inicial ou recorrente vem aumentando o interesse em usar medidas de função endotelial na pesquisa da aterosclerose. Estudos prévios incluem tanto o leito vascular braquial quanto coronariano e parece que a disfunção endotelial constitui-se em um processo sistêmico, podendo ser identificado no leito vascular distal coronariano e cerebral quando os eventos ocorrem. A doença coronariana (DAC), dislipidemias e aterosclerose são desordens cardiovasculares com disfunção endotelial, frequentemente vistas com altas concentrações de marcadores inflamatórios circulatórios. A redução da biodisponibilidade do óxido nítrico abaixo de níveis basais causado pela resistência insulínica pode ser um fator patogênico adicional nas doenças crônicas (como a aterosclerose, hipertensão arterial e diabetes), conhecidas de possuírem componentes inflamatórios⁽³²⁻³⁴⁾.

Além dos efeitos primários do metabolismo da glicose e dos lipídeos, a insulina tem uma quantidade de ações vasculares incluindo reabsorção renal de sódio, estimulação do SNS e estimulação da produção de endotelina 1 e óxido nítrico pelo endotélio, contribuindo para a homeostase metabólica.

Ações fisiológicas da insulina na vasculatura são mediadas pela ligação da insulina ao respectivo receptor na superfície da célula endotelial. A estimulação da insulina no endotélio leva à ativação da ON sintase (eNOS) e produção de ON, causando vasodilatação, aumento do fluxo sanguíneo e de nutrientes, concorrendo para a eficácia da captação da glicose mediada pela insulina nos tecidos-alvo⁽³⁵⁾.

O maior componente da resistência insulínica relacionada à obesidade é o estado de inflamação crônica com invasão de monócitos nas células adiposas brancas. Estas células liberam citocinas pró-inflamatórias, que promovem resistência insulínica no músculo esquelético, fígado e outros tecidos. A ação insulínica nas células mielóides desempenha um importante papel na regulação da invasão de macrófagos no tecido adiposo branco e no desenvolvimento da resistência insulínica relacionada à obesidade.

O músculo esquelético é o tecido que concentra maior quantidade de glicose. Cerca de 80% da glicose é absorvida pela musculatura esquelética, que usa a síntese de glicogênio e glicogenólise. Na resistência insulínica, a sinalização da insulina resulta na diminuição da translocação do transportador de glicose GLUT4 para a membrana plasmática, bem como na deterioração do transporte da glicose para dentro da célula, mediada pela insulina.

A ação insulínica a nível de hepatócitos suprime a gliconeogênese e glicogenólise e aumenta a síntese de glicogênio, resultando na redução de glicose hepática. A resistência insulínica no fígado é a maior causa de hiperglicemia pós-prandial na síndrome metabólica⁽³⁶⁾.

Se a resistência insulínica leve a moderada progride para DM, depende da ação das células pancreáticas em manter os níveis insulínicos altos o suficiente para superar a resistência insulínica e



limitar a hiperglicemia.

A ação da insulina e a resistência insulínica nas células endoteliais pode afetar a ação periférica da insulina de várias formas. Primeiro, a insulina pode causar um aumento no fluxo sanguíneo ou pode aumentar a fração de perfusão capilar num dado tempo. Segundo, o transporte transendotelial da insulina pode ser mediado pelos receptores insulínicos nas células endoteliais. A vasodilatação estimulada pela insulina pode contribuir para a captação da glicose, através de um mecanismo que pode ser bloqueado pelo inibidor do óxido nítrico (ON) sintase, presente na obesidade e no DM II.

A obesidade está associada à superatividade do sistema nervoso simpático (SNS), podendo contribuir para a intolerância à glicose por estimular a gliconeogênese e lipólise através da inervação hepática e da gordura, respectivamente. A ação insulínica tem papel no controle da atividade simpática. A insulina aumenta a atividade do SNS através da ativação dos neurônios do núcleo arco do hipotálamo. Nos obesos, a atividade do SNS está aumentada em condições basais. A superatividade simpática na obesidade pode causar HAS através do efeito vasoconstritor mediado pela inervação simpática presente nos vasos de resistência ou nos rins. Estes últimos resultam em hiperfiltração glomerular, elevação da reabsorção do sódio e aumento da liberação de renina ^(34,37).

A resistência insulínica nos macrófagos, contudo, promove a formação de necrose no interior da placa aterosclerótica por aumentar a apoptose de macrófagos. Este é um evento importante na aterosclerose avançada, porque a exposição do interior necrótico na circulação sanguínea durante a ruptura da placa pode precipitar trombose, levando à Angina de peito instável (AP instável), Ataque isquêmico transitório (AIT), Acidente vascular encefálico (AVE) ou Infarto agudo do miocárdio (IAM). Vias pró-apoptose são ativadas nos macrófagos resistentes à insulina por causa da sua maior suscetibilidade ao estresse do retículo endoplasmático e ativação da resposta protéica exposta ⁽³¹⁾.

As complicações microvasculares no DMII, particularmente a retinopatia e nefropatia, são afetados por alterações da ação insulínica diretamente no tecido afetado. Na retina, receptores de insulina expressam-se primariamente nas células foto-receptoras e vasos sanguíneos. A insulina também promove retinopatia proliferativa, por aumento da regulação do fator de crescimento endotelial vascular, ou através de efeitos nas células endoteliais. A disfunção endotelial está ligada à patogênese da retinopatia, a complicação microvascular mais comum e específica do DM. Os altos níveis de endotelina 1 induzidos pela hiperglicemia e o estresse oxidativo estão entre os mecanismos observados no aumento da permeabilidade vascular e perda da vasodilatação na microvasculatura retiniana nos pacientes diabéticos ^(9-11,33,38).



TRATAMENTO

A terapia convencional melhora o controle glicêmico, aumenta a secreção pancreática de insulina, melhora a sensibilidade da insulina no tecido periférico, restaura o perfil lipídico e os níveis pressóricos, prevenindo os mecanismos responsáveis pela disfunção endotelial ^(1,2,39).

Tratamento não-medicamentoso

O tratamento não-medicamentoso da SM é realizado de forma individual, centrado em cada componente patológico e com metas consistentes a serem alcançadas, na tentativa de reduzir o risco de doença cardiovascular e o desenvolvimento de DM II, parâmetros essenciais no controle da HAS, DM e Dislipidemia.

O foco da terapêutica é a resolução do excesso de adiposidade, com conseqüente redução da resistência insulínica e dos níveis de TGL e LDL. A redução da circunferência abdominal e do peso corporal correlaciona-se com o melhor controle pressórico, lipídico e glicêmico. Em pacientes com obesidade grave (mórbida), a cirurgia bariátrica reduz a mortalidade e a PA, bem como melhora o controle do DM ^(2,6,7).

Com relação ao plano alimentar para este grupo de pacientes, este deve ser saudável, individualizado e efetivo na perda ponderal, buscando-se reduzir de 5 a 10% do peso inicial. Inicialmente, é necessário realizar medidas antropométricas e determinar o perfil metabólico para adequação do tratamento.

A atividade física individual diária tem sido inversamente relacionada à mortalidade cardiovascular e à incidência de intolerância à glicose e DM II. Além da atividade física ser efetiva na redução da resistência insulínica, também é eficaz na diminuição dos níveis lipídicos e pressóricos. É importante ressaltar que a prática de atividade física aeróbia é medida coadjuvante no controle da HAS, DM e dislipidemia e da obesidade, critérios importantes da presença de SM ^(1,2,35).

Tratamento da hiperglicemia, hiperinsulinemia e DM II ⁽³⁹⁻⁴¹⁾

a) Terapia insulínica

Ela retarda o início e prolonga a progressão da retinopatia, nefropatia e neuropatia e reduz a incidência de eventos cardiovasculares no DM II. O tratamento precoce com insulina melhora a função endotelial e a reatividade microvascular em virtude da vasodilatação e dos efeitos antiinflamatórios da insulina.

b) hipoglicemiantes

As drogas hipoglicemiantes disponíveis incluem as biguanidas (metformina); sulfoniluréias e



secretagogos da insulina (ripaglinida); tiazolidinedionas; inibidores da α -glucosidase; inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4 (sitagliptina e vildagliptina). As tiazolidinedionas (TZD) aumentam o transporte da glicose para a musculatura esquelética e coração, reduz a lipólise no tecido adiposo e diminui a concentração plasmática de AGL. As TZD incluem a pioglitazona e rosiglitazona; elas melhoram a função endotelial, aumentam o fluxo sanguíneo e reduzem a PA tanto por mecanismos diretos como indiretos. Elas também aumentam a atividade da e-NOS e a biodisponibilidade do ON em reduzir os níveis de ADMA nos vasos em pacientes diabéticos. A rosiglitazona aumenta a disponibilidade do ON através de um mecanismo direto, intracelular, que leva à diminuição da síntese de ânion superóxido. O efeito antiinflamatório da pioglitazona e rosiglitazona está relacionado às suas habilidades em reduzir as concentrações plasmáticas de mediadores pró-inflamatórios com o fator α de necrose tumoral (TNF- α) e proteína C reativa (PCR), aumento dos níveis plasmáticos de adiponectina e redução da expressão vascular das moléculas de adesão. Elas também mantêm a estabilidade da placa, diminui os níveis plasmáticos dos AGL, LDL colesterol e atividade plaquetária, bem como reduzem a PA em pacientes diabéticos^(5,9,24,27).

Tratamento da dislipidemia: hipolipemiante⁽⁴²⁻⁴⁷⁾

Pacientes diabéticos frequentemente apresentam altos níveis de AGL, TGL e LDL. A dislipidemia prejudica a função endotelial de várias maneiras, incluindo a captação reduzida da L-arginina e aumento do estresse oxidativo.

a) Fibratos: eles melhoram a função endotelial ao aumentar os níveis de adiponectina (sem modificarem o peso corporal), além de aumentar a sensibilidade insulínica, reduzem os níveis de marcadores inflamatórios. Em pacientes com DM II, os fenofibratos não apenas melhoram o perfil lipídico ao reduzirem as concentrações de TGL e aumentarem o HDL, como também melhoram a ação insulínica e a vasodilatação a nível de artéria braquial. Contudo, a baixa incidência de complicações vasculares no DM (incluindo microalbuminúria e retinopatia) é observada em pacientes diabéticos tratados com fenofibrato (estudo FIELD).

b) Estatinas: suas propriedades incluem ações antioxidante, antiinflamatória e estabilizadora de plaquetas. Além de melhorar a função endotelial ao reduzir os níveis de LDL, as estatinas aumentam a biodisponibilidade do ON, reduzem os níveis de endotelina 1 circulantes e a adesão molecular em pacientes diabéticos. Os inibidores da HMG Coa redutase (estatinas) têm efeitos anti-ateroscleróticos, independentes da redução do LDL. Entre os efeitos pleiotrópicos das estatinas estão a inibição da proliferação de células musculares lisas; redução da matriz metaloproteinase e estímulo do sistema antitrombótico. Várias estatinas (atorvastatina, cerivastatina e pravastatina) inibem a formação do ânion superóxido dependente da NADPH oxidase.



A sinvastatina previne a HAS, HVE, hipertrofia vascular e proteinúria associada a angiotensina II de longo prazo. A sinvastatina previne o aumento da produção de ROS induzido pela angiotensina II, bem como previne também a HAS e danos aos órgãos-alvo independentemente da redução dos níveis de colesterol. A redução de ROS pela sinvastatina tem um efeito benéfico na prevenção da HAS dependente da angiotensina II.

A sinvastatina e a atorvastatina reduzem a densidade dos receptores AT 1 das plaquetas em pacientes dislipidêmicos. A atorvastatina também reduz a expressão dos receptores AT1 em células musculares lisas vasculares. A sinvastatina previne o aumento da massa cardíaca e da área transseccional da carótida associada à infusão de angiotensina II. A redução da PA não é somente o fator envolvido no efeito anti-hipertensivo das estatinas. Além do efeito benéfico no sistema cardiovascular, o tratamento com estatina melhora – mas não elimina – a albuminúria induzida pela angiotensina II. A redução da PA contribui para o efeito renoprotetor da estatina. Os inibidores da HMG Coa redutase previnem quase totalmente a HAS e alterações nos órgãos-alvo. A meta terapêutica naqueles com doença aterosclerótica significativa é atingir o valor de LDL-c <70 mg/dL, que de acordo com evidências traz redução adicional da incidência de eventos cardiovasculares.

Tratamento da hipertensão

Deve-se considerar o tratamento farmacológico da HAS quando a PA estiver acima de 140/90 mmHg ou 130/85 mmHg na presença de DM II ou insuficiência renal crônica ⁽⁹⁾. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina ou os bloqueadores do receptor da angiotensina II são os medicamentos de primeira escolha nos pacientes com SM, preferencialmente nos portadores de DM e insuficiência renal. Essas medicações são efetivas na redução da microalbuminúria e da nefropatia diabética.

Inibidores do SRAA ⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾

O aumento da angiotensina II contribui para a disfunção endotelial mediante ações pró-oxidantes, pró-inflamatória e pró-mitogênica. Os IECA são conhecidos por reduzirem os níveis de angiotensina II, enquanto os BRA bloqueiam a ação da angiotensina II. Tanto os IECA como os BRA melhoram a função endotelial, diminuem a PA e os marcadores inflamatórios circulantes. Os IECA também aumentam os níveis de bradicinina plasmática. Os BRA reduzem a expressão do NADPH oxidase ao diminuir a síntese de ânion superóxido e subsequente ativação da via pró-inflamatória. A inibição do SRAA está associada à baixa incidência de DM e o tratamento da HAS com essas drogas (IECA e BRA) tem efeitos metabólicos benéficos. O tratamento com IECA ou BRA aumentam substancialmente a expressão genética da adiponectina e melhora a sensibilidade à insulina sem



modificar o IMC no DM II ⁽⁴²⁾. A angiotensina II exerce múltiplos efeitos no sistema cardiovascular, incluindo HAS e HVE, e a produção de radicais livres foi proposta como um mecanismo participante das alterações cardiovasculares induzidas pela angiotensina II. A angiotensina II está associada ao aumento de proteínas citosólicas envolvidas na ativação da NADPH oxidase das células endoteliais vasculares, leucócitos e células musculares lisas, além de favorecer a produção de ROS (ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila) ⁽³²⁻³⁴⁾.

As Diretrizes mais recentes recomendam que pacientes com DM II façam uso de drogas inibidoras do SRAA (IECA/ BRA) e de estatinas. Os prováveis mecanismos anti-hipertensivos das estatinas seriam o aumento da biodisponibilidade do ON, com maior resposta vasodilatadora endotélio-dependente e redução na concentração de endotelina 1 e na formação de radicais livres. Além disso, especula-se um sinergismo entre as estatinas e as drogas inibidoras do SRAA através da diminuição da expressão dos receptores tipo 1 da angiotensina e do bloqueio de vias intracelulares de ação da angiotensina II, ambos causados pela estatina. Em pacientes diabéticos e hipertensos, a sinvastatina (20 mg/dia por 01 ano) reduz a PAD ^(28,35-38).

Antioxidantes

A vitamina C ou E reduzem a disfunção endotelial pós-prandial e causa vasodilatação em pacientes diabéticos ⁽⁵¹⁾.

CONCLUSÃO

O manejo da SM e do DM II tem que ser precoce, multifatorial e multidisciplinar, na busca da redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares. Para tal, faz-se mister identificar, na prática clínica diária, os fatores de risco cardiovascular, interpretar esses riscos à luz dos escores de estratificação (baixo, médio e alto riscos) e intervir sobre eles, utilizando uma abordagem clínica adequada, na qual incluem-se mudanças no estilo de vida, medicamentos, reeducação alimentar, monitoração frequente e avaliação global, não medindo esforços para que esse objetivo seja alcançado.

REFERÊNCIAS

1. Monte, O, Lervolino, L, Abrahão, GCP. Cap. 18: Fatores de risco – aspectos práticos: Síndrome Metabólica e Diabetes. *In*: Timmerman, A, Bertolami, M, Ferreira, JF.M.: Manual de Cardiologia. Ed. Atheneu. São Paulo. Brasil, 2012: 129-136.
2. Paredes, S, Rocha, T, Mendes, D e cols. New approaches for improving cardiovascular risk assessment. *Rev Port Cardiol.* 2016; 35: 15-18.
3. Rocha, E. Síndrome metabólica – uma entidade com indefinições mas que é útil identificar na



- prática clínica. *Rev Port Cardiol.* 2008; 27 (12): 1531-1537.
4. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
 5. Reaven, GM. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? (Review) *J Intern Med* 2011; 269: 127-136.
 6. Xavier, HT, Izar, MC, Faria Neto, JR e cols. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101 (supl.1): 1-22.
 7. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 Supl.1):1-51.
 8. Rask-Madsen, C, Kahn, CR. Tissue-specific signaling, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2052-2059.
 9. Moraes, NS, Souza, JAG, Miranda, RD. Hipertensão Arterial, diabetes mellitus e síndrome metabólica: do conceito à terapêutica. *Rev Bras Hipertens.* 2013; 20(3): 110-117.
 10. Gualandro, DM, Azevedo, FR, Calderaro, D e cols. I Diretriz sobre aspectos específicos de Diabetes (tipo II) relacionados à Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102(5Supl.1):1-30.
 11. Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB Sr. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham Heart Study. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1582-4.
 12. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.
 13. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007;297(6):611-9.
 14. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation.* 2008;118(22):2243-51.
 15. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years. *Circulation.* 2006;113(6):791-8.
 16. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2012;366(4):321-9.
 17. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International



- Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):640-5.
18. Guimarães, FS, Sant Anna Junior, M, Carneiro, JRI e cols. Disfunção autonômica cardiovascular em pacientes com obesidade mórbida. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105 (6): 580-587.
19. Simão, AF, Precoma, DB, Andrade, JP E COLS. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101 (supl.2): 1-63.
20. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; European Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
21. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2010 update. A guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(22):1243-62.
22. Jansson, PA. Symposium: Insulinaction and endothelial dysfunction. 2007; *Journal of Internal Medicine* 262;173-183.
23. Potenza, MA, Gagliardi, S, Nacci, C, Carratu, MR, Montagnani, M. Endothelial dysfunction in Diabetes: from mechanisms to therapeutic targets. *Current Medicinal Chemistry* 2009; 16: 94-112.
24. von Hafe, P. Dislipidemia e obesidade. *Rev Fatores de risco* 2015; 38: 92-97.
25. Hotamisligil, GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. (Review) *Cell* 2010; 140: 900-917.
26. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
27. Fresno M, Alvarez R, Cuesta N. Toll-like receptors, inflammation, metabolism and obesity. *Arch Physiol Biochem*. 2011;117(3):151-64.304.
28. Powell K. Obesity: the two faces of fat. *Nature*. 2007;447(7144):525-7.305.
29. Thompson AK, Miniñane AM, Williams CM. Trans fatty acids, insulin resistance and diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(5):553-64.
30. Mansur, AP, Rocha, ABS, Leyton, V e cols. Fatores de risco para doença cardiovascular, síndrome metabólica e sonolência em motoristas de caminhão. *Arq Bras Cardiol*. 2015: 105 (6): 560-565.
31. Cortez-Dias, N, Martins, S, Belo, A, Fiuza, M. Comparação de diferentes definições de síndrome metabólica: implicações no risco de doença coronária e acidente vascular cerebral. *Rev Port Cardiol*. 2011; 30(2):139-169.
32. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jego B, Guize L. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102(2):188-191.
33. Gismondi, RA e cols. Estatina, inibidor da angiotensina e função do endotélio. *Arq Bras Cardiol*



- 2015; 105 (6): 597-605.
34. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AM. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1 Suppl 3):1-40.
35. Preiss, D, Sattar, N. Lipids, lipid modifying agents and cardiovascular risk: a review of the evidence. *Clinical Endocrinology.* 2009;70:815-828.
36. Tchernof A, Deprès JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013; 93:359-404.
37. Weaver KL, Ivester P, Seeds M, Case LD, Arm JP, Chilton FH. Effect of dietary fatty acids on inflammatory gene expression in healthy humans. *J Biol Chem.* 2009;284(23):15400-7.
38. Fonseca, FAH. Farmacocinética das estatinas. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85(supl.5):9-14.
39. Davidson, MH, Toth, PP. Comparative effects of lipids lowering therapies. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004;47:73-104.
40. Costa, S, Couto, MR, Teixeira, AA, Sousa, T. Estatinas e estresse oxidativo na insuficiência cardíaca crônica. *Rev Port Cardiol* 2016; 35 (1): 41-57.
41. Scultz, I. Tratamento das Dislipidemias – como e quando indicar a combinações de medicamentos hipolipemiantes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50:344-359.
42. Delbosc, S, Cristol, J-P, Descomps, B, Mimran, A, Jover, B. Simvastatin prevents Angiotensin II-induced cardiac alteration and Oxidative stress. *Hypertension* 2002; 40: 142-147.
43. Galicchio, CT, Castro, SH. Cap. 13: Farmacologia dos Hipolipemiantes. *In: Ferreira, ME, Brunini, T. Farmacologia Cardiovascular.* Ed. Rubio. Rio de Janeiro. Brasil, 2008: 257-284.
44. Cornier, MA e cols. The Metabolic Syndrome. *Lancet*, 2008;365:1415-1428.
45. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17):2735-2752.
46. Nissen, SE, Nicholls, SJ, Sipahi, I e cols. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295:1556-1565.
47. Teegala SM, Willett WC, Mozaffarian D. Consumption and health effects of trans fatty acids: a review. *J AOAC Int.* 2009;92(5):1250-7.
48. Crowley, SD, Coffman, TM. Recent advances involving the renin-angiotensin system. *Exp Cell Res.* 2012; 318(9):1049-1056.
49. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26(8):2442-2450.



50. Petto, J, Santos, ACN, Motta, MT e cols. Adiponectina: caracterização, ação metabólica e cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci.* 2015; 28(5):424-432.
51. Gami AS, Witt BJ, Howard DE et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(4):403-414.