

Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose

Physiopathology and inflammatory aspects of atherosclerosis

MARIA G.V. GOTTLIEB
GISLAINE BONARDI
EMÍLO H. MORIGUCHI

RESUMO

Objetivo: Apresentar e avaliar o que tem se descoberto recentemente sobre a fisiopatologia, epidemiologia e aspectos inflamatórios envolvidos na aterosclerose dentro de uma perspectiva multidisciplinar.

Fonte de dados: Foram realizadas compilações bibliográficas sobre artigos científicos originais e de revisão em revistas indexadas no MEDLINE no período de 1970 ao atual que envolvesse assuntos relacionados à aterosclerose.

Síntese de dados: A revisão sugere que a aterosclerose é uma doença multifatorial com forte componente genético, ambiental e de resposta inflamatória, associada ao envelhecimento. No entanto, ainda a sua etiologia não está completamente esclarecida.

Conclusão: O entendimento da biologia básica da inflamação na aterosclerose proporcionaria um melhor suporte clínico que poderia alterar o caminho da prática da medicina preventiva e propiciar benefícios para a saúde pública.

UNITERMOS: ARTERIOSCLEROSE/fisiopatologia; ARTERIOSCLEROSE/epidemiologia; INFLAMAÇÃO; ENVELHECIMENTO.

ABSTRACT

Objective: To present and evaluate that have discovery recently about physiopathology, epidemiology and inflammatory aspects involved in atherosclerosis into multidisciplinary perspective.

Source of dates: Bibliographical compilations were accomplished on original articles and revisions published in journals indexed in MEDLINE among 1970 to present that involved related subjects to atherosclerosis.

Synthesis of dates: The revision of suggest that the atherosclerosis is a multifactorial disease with strong genetic component, environmental and inflammatory response ageing-related. However, its etiology still is not completely explained.

Conclusion: The understanding of basic biology of the inflammation in atherosclerosis would provide a better clinical support that could alter the way of preventive medicine practice and provide benefice to public health.

KEY WORDS: ARTERIOSCLEROSIS/physiopathology; ARTERIOSCLEROSIS/epidemiology; INFLAMMATION; AGING.

* Bióloga. Mestre em Ciências da Saúde.

** Médica Geriatra. Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Gerontologia Biomédica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS.

*** Médico MD, PhD. Professor do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS.

INTRODUÇÃO

A palavra aterosclerose deriva do grego *atero*, que significa caldo ou pasta, e *esclerose*, que corresponde a endurecimento. A aterosclerose é uma doença multifatorial, lenta e progressiva, resultante de uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas⁽¹⁾. O acúmulo de lipídeos, células inflamatórias e elementos fibrosos, que se depositam na parede das artérias, são os responsáveis pela formação de placas ou estrias gordurosas, e que geralmente ocasionam a obstrução das mesmas⁽²⁾. Na patogenia da doença aterosclerótica, um conjunto de fatores de risco clássicos e emergentes têm sido correlacionados (Quadro 1)⁽¹⁾. Contudo, as lipoproteínas, principalmente as lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) têm ocupado um papel de destaque na etiologia da doença aterosclerótica, ainda que, muitos indivíduos desenvolvem doença cardiovascular na ausência de anormalidades no perfil das lipoproteínas⁽²⁾. Embora qualquer artéria possa ser afetada, os principais alvos da doença são a aorta e as artérias coronárias e cerebrais, tendo como principais conseqüências o infarto do miocárdio, a isquemia cerebral e o aneurisma aórtico. Estudos têm sugerido duas fases interdependentes na evolução da doença aterosclerótica^(3,4).

- a fase "aterosclerótica", predomina a formação anatômica da lesão aterosclerótica sob a influência dos "fatores de risco aterogênicos" clássicos e que leva décadas para evoluir. Devido à sua história lenta e gradual, sua evolução geralmente não traz consigo manifestações clínicas dramáticas;
- a fase trombótica, a influência dos "fatores de risco trombogênicos" determina a for-

mação aguda de trombo sobre a placa aterosclerótica, fenômeno este diretamente ligado aos eventos agudos coronarianos, como infarto do miocárdio, angina instável e morte súbita.

Manifestações agudas, como angina instável (AI) e o infarto agudo do miocárdio (IAM), são geralmente desencadeadas por desestabilização da placa aterosclerótica, com redução significativa e abrupta da luz do vaso devida à formação local do trombo. Sobretudo, constitui uma das principais colaboradoras para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁽⁵⁾.

A doença aterosclerótica é a principal representante dos processos patológicos cardiovasculares ligados ao envelhecimento⁽⁶⁾, uma vez que se manifesta em indivíduos adultos, cuja incidência aumenta exponencialmente a partir dos 45 anos de idade. No entanto, alguns estudos detectaram a prevalência de placas ateroscleróticas superior a 40% nas autópsias de adultos jovens, sugerindo que o processo aterosclerótico ocorra precocemente⁽⁷⁾. Além disso, Napoli et al.⁽⁸⁾ postulam que a aterosclerose pode iniciar na fase fetal, intra-uterina (podendo ser potencializada por hipercolesterolemia materna), progredir lentamente na adolescência e apresentar manifestações clínicas na idade adulta.

Nas sociedades ocidentais, a aterosclerose é causa primária de 50% de todas as mortes relacionadas com infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC)⁽⁹⁾. Contudo, países como a Groenlândia, Islândia e Japão têm baixa prevalência de aterosclerose, principalmente entre os esquimós, sugerindo uma forte relação com o estilo de vida, dieta e composição genética dos indivíduos^(10,11).

QUADRO 1 - Marcadores e fatores envolvidos na aterogênese, segundo Hackman GD and Anand SS, 2003⁽¹⁾.

| Marcadores Inflamatórios | Marcadores Hemostáticos/Trombóticos | Fatores Plaquetários | Fatores Lipídicos | Outros Fatores |
|--------------------------|---|-------------------------------|-------------------|----------------------|
| Proteína C-reativa | Fibrinogênio | Agregação Plaquetária | Lp(a) | Homocisteína |
| Interleucinas | Fator von Willebrand | Atividade Plaquetária | APO A e B | Lípase A2 |
| Moléculas de Adesão | Pró-trombina fragmento1+2 | Tamanho e volume de Plaquetas | LDL-ox | Microalbuminúria ECA |
| CD40 | Fatores V, VII e VIII | | | Polimorfismo APOE |
| Amilóide A sérica | Dímero D Fibrinopeptídeo A PAI-1 Ativador Plasminogênio Tecidual | | | Agentes Infeciosos |

O conhecimento da fisiopatologia desta doença tem evoluído desde o século passado, quando, em 1970, a idéia da existência de relação direta entre lipídeos e aterosclerose dominava o pensamento médico devido a estudos experimentais e clínicos demonstrando forte relação entre hiperlipidemia e formação de ateroma⁽¹²⁾. Entretanto, atualmente as evidências científicas demonstram que os mecanismos envolvidos na gênese da doença aterosclerótica são extremamente complexos e envolvem a interação de componentes genéticos, ambientais e resposta inflamatória^(1,2,13,14).

RESPOSTA INFLAMATÓRIA, INJÚRIA ENDOTELIAL E MECANISMOS DE FORMAÇÃO DA PLACA ATEROSCLERÓTICA

Uma vez que a aterosclerose é postulada como uma doença progressiva caracterizada pelo acúmulo de lipídeos, elementos fibrosos e inflamatórios, especificamente de resposta à injúria endotelial vascular, tal situação pode resultar da interação de várias forças, incluindo anormalidades metabólicas e nutricionais, tais como hiperlipidemias, forças mecânicas associadas como a hipertensão arterial, toxinas exógenas como aquelas encontradas no tabaco, proteínas

anormalmente glicosiladas associadas com os *diabetes mellitus*, lipídeos ou proteínas modificadas oxidativamente e, possivelmente, infecções virais e bacterianas (Figura 1)^(1,13,14,15).

Estudos epidemiológicos têm revelado diversos fatores de risco genético-ambientais importantes associados à aterosclerose. Entretanto, a complexidade de patologias com etiologia pouco conhecida ou que envolvam interações de mecanismos celulares e moleculares tem dificultado o entendimento a respeito das causas do desenvolvimento da placa. Atualmente, está estabelecido que a aterosclerose não é uma simples e inevitável consequência degenerativa do envelhecimento, mas uma condição inflamatória que pode ser convertida em um evento clínico e agudo ocasionado pela ruptura da placa e formação de trombos⁽⁹⁾.

A resposta inflamatória na aterogênese é mediada através de mudanças funcionais em células endoteliais (CEs), linfócitos T, macrófagos derivados de monócitos e células do músculo liso^(2,16). A ativação destas células desencadeia a elaboração e interação de um extenso espectro de citocinas, moléculas de adesão, fatores de crescimento, acúmulo de lipídeos e proliferação de células do músculo liso⁽¹⁷⁾. Adicionalmente, a resposta inflamatória pode ser induzida pelo estresse oxidativo, principalmente à oxidação da LDL-c^(14,2,18).

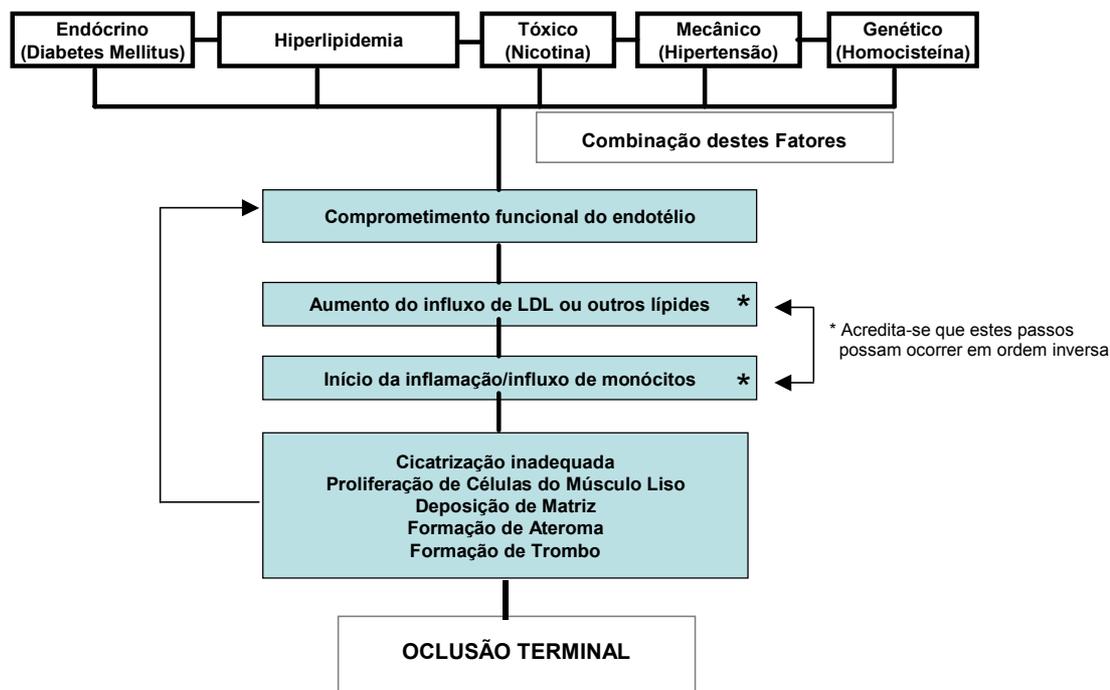


Figura 1 - Eventos iniciais na formação de lesão aterosclerótica.

Estas interações resultam em expressão e seleção de vários mediadores potenciais da formação de lesão vascular, tais como fatores de crescimento de endotélio vascular (VEGF), o fator de crescimento de fibroblastos (FGF), a interleucina-1 (IL-1) e os fatores de transformação α e β (TGF- α , TGF- β). A IL-1, e os TGF- α e TGF- β podem inibir a proliferação endotelial e induzir a expressão genética secundária pelo endotélio de fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP) e outros mediadores potenciais da formação de lesão vascular^(14,2). O TGF- β também induz a síntese de tecido conjuntivo pelo endotélio. Além disso, as células endoteliais produzem fatores estimulantes de colônias de macrófagos (M-CSF), fatores estimulantes de colônias de macrófagos-granulócitos (GM-CSF) e LDL-ox, que são mitogênicos e fatores ativadores dos macrófagos adjacentes^(15,2). As células endoteliais também fornecem fatores quimiotáticos potentes que afetam a quimiotaxia dos leucócitos, incluindo a LDL-ox e a proteína-1 quimiotática dos monócitos (MCP-1), além de modular o tônus vasomotor através da formação de óxido nítrico (ON), prostaciclina (PGI₂) e endotelinas⁽¹⁹⁾.

MOLÉCULAS DE ADESÃO DE LEUCÓCITOS E CITOQUINAS

As moléculas de adesão têm emergido como particulares candidatas para adesão precoce de leucócitos no endotélio arterial em sítios de ateromas iniciais. Entre as principais moléculas de adesão, destacam-se a moléculas de adesão vascular (VCAM-1), a molécula de adesão intercelular (ICAM-1), a E-seletina, também denominada de molécula de adesão de fase aguda, molécula de adesão entre endotélio e leucócitos, entre outras⁽²⁾. Acredita-se que a secreção de moléculas de adesão é regulada por citoquinas sintetizadas em pequenas concentrações pelo endotélio arterial⁽²⁰⁾. Destas salientam-se IL-1, IL-4, o TFN- α e a gama interferon (IFN- γ)⁽²⁰⁾. Na vigência de disfunção endotelial, a concentração destas citoquinas eleva-se, estimulando a produção de moléculas de adesão, assim favorecendo o recrutamento e adesão de monócitos à superfície endotelial. Lusinkas et al.⁽²¹⁾ estudaram a sequência de eventos desencadeados pela interação de monócitos e células endoteliais ativadas pela IL-4. Foram observadas quatro fases distintas: 1) a fase de rolamento, onde se estabelece o con-

tato inicial entre monócitos e a superfície endotelial em condições hemodinâmicas normais, sendo mediada pela L-seletina; a interação é com a porção glicídica das glicoproteínas presentes na membrana dos leucócitos; 2) a fase de parada é caracterizada pela ativação de monócitos que se conectam as moléculas de adesão. Esta fase é dependente de integrinas presentes nos monócitos como α 4 β 1 e da VCAM-1. Os monócitos aderidos podem se espalhar na superfície apical do endotélio, originando a terceira fase, denominada de espalhamento. Tal processo é dependente de integrinas β 2 sinetizadas pelos monócitos e de ICAM-1 e/ou ICAM-2 presentes nas células endoteliais. Os monócitos já espalhados migram às junções intercelulares e ganham o espaço subendotelial por diapedese; esta fase final é conhecida como fase diapedese. As moléculas de adesão podem promover lesão endotelial por diminuição da distância entre monócitos e células endoteliais e facilitação do ataque de espécies ativa de oxigênio (EAOs), originadas de monócitos ativados, constituindo um fator adicional favorecedor à aterogênese.

A molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1) liga-se às classes de leucócitos encontradas em ateromas nascentes: monócitos e linfócitos T. As células endoteliais expressam VCAM-1 em resposta à entrada de colesterol em áreas propensas à formação da lesão⁽²²⁾. Adicionalmente, observou-se, em modelos experimentais aterogênicos com formação de lesão, um aumento das VCAM-1 anterior ao começo do recrutamento de leucócitos⁽²³⁾. Contudo, experimentos com variantes de VCAM-1, introduzidos em camundongos suscetíveis a aterogênese, por meio da inativação do gene da apolipoproteína E (APOE), mostraram reduzir a formação da lesão⁽²⁴⁾. O mecanismo de indução das VCAM-1, depois de uma dieta aterogênica, provavelmente, depende da inflamação, provocada por lipoproteínas modificadas acumuladas na íntima arterial em resposta a hiperlipidemia⁽²⁴⁾. Logo, constituintes de lipoproteínas modificadas, entre elas, fosfolípidos oxidados e cadeias curtas de aldeídos resultam da oxidação lipoprotéica, que podem induzir a ativação transcricional do gene VCAM-1 mediado em parte pelo fator nuclear-kB (NF-kB)⁽²⁵⁾.

CONCLUSÃO

Múltiplas interações entre plaquetas, linfócitos T, macrófagos, células do músculo liso, mo-

lécúlas de adesão e componentes genéticos têm sido documentadas e provavelmente promovem o ambiente de inflamação e crescimento necessários para provocar injúria endotelial⁽²⁾. Este processo é propagado pelo aumento de transporte por transcitose da LDL para a camada íntima, verificando-se o acúmulo dessas lipoproteínas, tanto na forma nativa quanto na oxidada, iniciando a formação da placa de ateroma⁽²⁰⁾. Conseqüentemente, sob a persistência da interação destes fatores, a inflamação crônica persiste, levando a uma cicatrização inadequada da lesão. Finalmente, pode ocorrer a formação de trombo com a oclusão do lúmen vascular provocando isquemia cardíaca e acidente vascular cerebral⁽¹⁵⁾.

Como mencionado acima, muitos indivíduos desenvolvem doença cardiovascular na ausência de anormalidades no perfil de lipoproteínas. Por isso, a viabilidade de efetivar terapias para a prevenção de doenças cardiovasculares e seus desfechos negativos, traduz-se em uma necessidade imperativa de identificar indivíduos de baixo, médio e alto risco, dentro de uma determinada população para a aplicação de intervenções eficazes, antes dos problemas manifestarem-se.

Esta nova idéia a respeito do entendimento da patogênese da aterosclerose levanta questionamentos e abre oportunidades na prevenção e terapia desta doença. Portanto, o entendimento da biologia básica da inflamação na aterosclerose proporcionaria um melhor suporte clínico que poderia alterar o caminho da prática da medicina preventiva e propiciar benefícios para a saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hackam GD, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290:932-40.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
3. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation*. 1994;90:2126-46.
4. Badimon JJ, Fuster V, Cherebro JH, et al. Coronary atherosclerosis: a multifactorial disease. *Circulation*. 1993;87 suppl II:II3-16.
5. Terra LN, Ehlers OR. Ácidos graxos ômega 3 e aterosclerose. In: Clemente E, Jeckel-Neto EA. Aspectos Biológicos e Geriátricos do Envelhecimento. Porto Alegre: EDIPUCRS; 1998. p.135-47.
6. Hazzard WR. Atherosclerosis and aging: a scenario in flux. *Am J Cardiol*. 1989;63:20H-24H.
7. McGill Jr HC, McMahan CA, Zieske AW, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2000;102:374-9.

8. Napoli C, D'Armiento PF, Mancini PF, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1997;100:2680-90.
9. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233-41.
10. Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand*. 1976;200:69-73.
11. Bang HO. Dietary fish oils in the prevention and management of cardiovascular and other diseases. *Compr Ther*. 1990;16:31-5.
12. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science*. 1976;193:1094-100.
13. Stein O, Thiery J, Stein Y. Is there a genetic basis for resistance to atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2002;160:1-10.
14. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1162-7.
15. Braunwald E. Atlas de doenças cardiovasculares. Porto Alegre: Artmed; 1998.
16. Nicolletti A, Caligiuri G, Hansson GK. Immunomodulation of atherosclerosis: myth and reality. *J Intern Med*. 2000;247:397-405.
17. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
18. Kunsch C, Medford MR. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res*. 1999;85:753-66.
19. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362:801-9.
20. Luz LP, Favarato D. Doença coronária crônica. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72:5-21.
21. Steinberg D, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation*. 1997;95:1062-71.
22. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*. 1991;251:788-91.
23. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, et al. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:197-204.
24. Cybulsky MI, Liyama K, Li H, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001;107:1255-62.
25. Collins T, Cybulsky MI. NF-kappaB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest*. 2001;107:255-64.

Endereço para correspondência:

MARIA G.V. GOTTLIEB
 Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS
 Av. Ipiranga, 6690, 3º and. - Partenon
 CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
 Fone: (51) 3336-8153
 E-mail: vallegot@cpovo.net