

A ótica dos entendimentos e implicações da aterosclerose: o papel fundamental da inflamação no processo

The perspective of understanding and implications of atherosclerosis: the fundamental role of inflammation in the process

Running title: Aterosclerose e inflamação

Josiane das Graças Nepomuceno^{1*} | Daniel Borges Lima¹

¹Faculdade de Medicina de Barbacena, Barbacena, Minas Gerais, Brasil.

Endereço para correspondência: Rua Helena Fortini, nº90, Apt. 303, São Sebastião, Barbacena, Minas Gerais, Brasil. CEP: 3620234. Telefone: +55 32 9 8461-8122. E-mail: josinepomuceno2000@gmail.com. **Conflito de interesse:** Nada a declarar.

doi: [10.29327/2343584.6.1-4](https://doi.org/10.29327/2343584.6.1-4)

Submetido: 28/01/2023

Aceito: 06/02/2023

RESUMO

Objetivo: Esclarecer o processo inflamatório da aterosclerose. Visa elucidar os mecanismos imunológicos, por trás da oxidação do LDL e disfunção endotelial. Evidenciar as principais complicações da oclusão arterial oriunda da projeção da placa aterosclerótica em direção ao lúmen vascular. **Fonte de Dados:** O presente artigo é uma revisão de literatura em que foram selecionados os artigos nas bases *SciELO*, *PubMed* e Google Acadêmico, com as seguintes palavras-chave: aterosclerose, inflamação, complicações, mortalidade, estresse oxidativo e morbimortalidade. Foram incluídos artigos atualizados na língua portuguesa, inglesa e espanhola, que apresentassem discussões dentro do tema abordado. Foram excluídos artigos com data de publicação anterior a 2000 e que apenas tangenciassem a problemática em questão. **Síntese de Dados:** Realizou-se a revisão de literatura baseada em artigos que expõem o

desenvolvimento do processo de aterosclerose e o desdobramento do processo inflamatório que o acompanha. Dessa forma, verificou-se a relação dos biomarcadores inflamatórios, moléculas relacionadas à morte celular, déficit de moléculas concomitantemente à gravidade da aterosclerose, relação dos neutrófilos e os radicais oxidativos e, por fim, as consequências e complicações de pacientes que desenvolvem a aterosclerose. **Conclusão:** Conclui-se que a aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, pois fatores inflamatórios, como ação de leucócitos, liberação de mediadores intercelulares locais e a presença de espécies reativas, são o motor dessa patologia. Ademais, trata-se de evento com graves complicações que fundamentam o estudo de novas técnicas terapêuticas e esclarecimento de sua patogênese.

Palavras-Chave: Aterosclerose, Inflamação, Complicações, Mortalidade, Estresse Oxidativo e Morbimortalidade

ABSTRACT

Objective: To elucidate the inflammatory process of atherosclerosis, clarifying the immunological mechanisms behind LDL oxidation and endothelial dysfunction. The aim is to highlight the main complications of arterial occlusion resulting from the projection of the atherosclerotic plaque towards the vascular lumen. **Data Source:** This article is a literature review in which articles were selected from *SciELO*, *PubMed*, and Google Scholar databases, using the following keywords: atherosclerosis, inflammation, complications, mortality, oxidative stress, and morbimortality. Articles in Portuguese, English, and Spanish were included if they presented discussions within the addressed topic. Articles published before 2000 and those that only had mentioned on the issue were excluded. **Data Synthesis:** The literature review was based on articles that expose the development of the atherosclerosis process and the unfolding of the accompanying inflammatory process. The study explored the relationship between inflammatory biomarkers, molecules related to cell death, deficit of molecules concurrent with the severity of atherosclerosis, the relationship between neutrophils and oxidative radicals, and finally, the consequences and complications of patients developing atherosclerosis. **Conclusion:** It is concluded that atherosclerosis is a chronic inflammatory disease, as inflammatory factors such as leukocyte action, release of local intercellular mediators, and the presence of reactive species drive this pathology. Furthermore, it is an event with

serious complications that form the basis for the study of new therapeutic techniques and the elucidation of its pathogenesis.

Keywords: Atherosclerosis, Inflammation, Complications, Mortality, Oxidative Stress and Morbidity and Mortality.

INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2019, as doenças cardíacas representam 16% de todas as mortes no mundo todo (1). Além disso, as estimativas revelam que a cada ano as doenças cardiovasculares serão responsáveis pela morte de 20 milhões de pessoas (2) e por um alto número de morbidade, sobretudo, nos pacientes mais velhos, que atualmente vivem mais, mas são mais incapacitados e têm queda na qualidade de vida por essa complicação¹. Dessa maneira, a aterosclerose se torna um assunto de grande importância, visto que é a principal causa de doenças cardiovasculares^{2,3}.

Sabe-se da importância dos fatores de risco como hipertensão arterial, a dislipidemia, o diabetes, a obesidade e o sedentarismo no desenvolvimento de uma placa aterosclerótica, desde a infância até sua possível complicação^{4,5}. Contudo, os aspectos inflamatórios e imunológicos ainda são temas com grande espaço para discussão, pesquisa

científica e captação de dados. O que se sabe é que a resposta inflamatória e o estresse oxidativo são as bases para o desenvolvimento da aterosclerose, que, por sua vez, resulta em complicações hemodinâmicas frequentemente fatais ou gravemente incapacitantes⁶.

A aterosclerose é uma das mais importantes lesões vasculares que se dá pelo acúmulo de colesterol na túnica íntima das artérias, o que incita a resposta inflamatória de leucócitos. A literatura descreve que a lesão endotelial é a base para o início do processo e a aterogênese ocorre pela modificação de linfócitos T, macrófagos e células do músculo liso pelo estresse que a presença do colesterol provoca⁷. Nesse sentido, o motor dessa lesão é a oxidação do colesterol, que por conseguinte, lesa ainda mais o endotélio e aumenta o influxo do colesterol de baixa densidade (*low-density lipoprotein* – LDL). O crescente acúmulo subendotelial de colesterol contribui para a projeção da placa para o lúmen vascular, podendo levar à oclusão e isquemia aguda do

tecido que é nutrido pelo vaso em questão⁵.

Os primeiros passos da aterogênese ocorrem muitos anos antes das manifestações e são influenciados por fatores externos, como o estresse e o tabagismo. A fumaça do tabaco, ao diminuir os níveis plasmáticos do antioxidante glutatona e elevar os níveis de degradação oxidativa do lípidos, é capaz de acelerar e piorar o processo da aterosclerose, sendo um exemplo típico do papel do estresse oxidativo neste contexto. Outro fator a ser considerado é o aumento em número de neutrófilos causado pelo tabagismo que se relaciona à liberação de espécies oxidativas, leucotrienos e proteases que agravam a disfunção endotelial^{3,8}.

As implicações da doença aterosclerótica podem ocorrer em vários territórios mais comumente coração, cérebro, rins, extremidades de membros e intestino delgado. Dessa forma, evidentes consequências fisiopatológicas são infarto do miocárdio e cerebral, insuficiência renal do tipo pré-renal, quando da oclusão na artéria renal, e formação de gangrena, já que a isquemia tecidual pode levar à necrose celular⁶. Quando a obstrução acontece em uma artéria mesentérica, a necrose intestinal ocorre e, pela presença da

própria microbiota da área, forma-se a gangrena úmida, que é uma importante emergência vascular com 70 a 80% de mortalidade⁹.

SÍNTESE DE DADOS

A literatura revela que a aterosclerose é uma doença inflamatória crônica do sistema arterial mediada pela ativação de células endoteliais e macrófagos, com participação secundária de linfócitos T e células dendríticas. A partir da interação de todas essas células, bem como de plaquetas, moléculas de adesão e fatores genéticos que se forma o ambiente inflamatório no qual se desenvolve a aterosclerose⁷. Os monócitos são atraídos para a área de acúmulo de LDL e se especializam em macrófagos que fagocitam os lípidos e formam as chamadas células espumosas, assim descritas, porque, à microscopia, aparentam estar cheias de espuma¹⁰. Tais células liberam importantes fatores inflamatórios, como metaloproteinases de matriz (MMPs)¹¹. Estudos recentes mostram que as MMPs realizam a proteólise da Vasculatura Endotelial Caderina (VE-Caderina) em células endoteliais umbilicais humanas. As caderinas pertencem a uma crucial família de proteínas responsáveis pela

formação de junções aderentes, ou seja, que sustentam o contato célula-célula do tecido endotelial. A clivagem provocada pelas MMPs nas caderinas é capaz de levar à morte celular apoptótica e ao desequilíbrio de cálcio dentro da célula. Vale ressaltar também que alguns tipos de caderina podem se ligar a filamentos de actina e serem responsáveis pelo remodelamento celular e, assim, pela permeabilidade vascular. Dessa forma, ao serem crivadas pelas MMPs, há aumento da permeabilidade vascular o que, conseqüentemente, possibilita a elevação do influxo de LDL¹².

Nessa esteira, vale destacar que o excedente de LDL depositado na intimidade arterial, com sua conseqüente oxidação, possui características citotóxicas que corroboram a lesão das células endoteliais e as fazem expressar moléculas de adesão intercelular (ICAM-1), E-selectina, molécula de adesão vascular (VCAM-1), interleucina-8 (IL-8)¹³. A presença dessas substâncias permite o recrutamento de neutrófilos e sua diapedese para a túnica vascular lesada o que amplia o processo inflamatório. Além disso, o próprio LDL oxidado tem a capacidade de estimular as células endoteliais a liberar o fator estimulador de colônia de macrófago (M-CSF) e a

proteína quimiotática de monócito (CCL2/MCP-1), que permite a migração de monócitos e sua diferenciação em macrófagos¹⁴. Como citado acima, as células inflamatórias acionadas têm como base a função de fagocitar o LDL oxidado formando as células espumosas, esse processo tende a ocorrer mediado por receptores presentes na membrana plasmática dessas células que reconhecem o lipídio como um antígeno¹⁵.

Estudos que vão a fundo na patogênese da aterosclerose revelam a importância do MALAT1, um RNA não codificante do tipo longo, que apresenta mais de 200 nucleotídeos e tem papel fundamental na codificação de proteínas que regulam todo o sistema imunológico e impedem a retroalimentação em processos inflamatórios^{16,17}. Análises em camundongos revelaram que a deficiência heterozigótica de MALAT1 foi responsável pela formação de aterosclerose grave em 2 meses, assim com uma evidente desregulação imunológica mesmo na presença de uma dieta normal. Além disso, as áreas das placas ateroscleróticas nos camundongos deficientes foi significativamente maior do que aqueles que não tinham a depleção. Destaca-se também a elevação marcante de interferon-gama (IFN- γ),

fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina seis (IL6) que são produzidas por linfócitos em todos os estágios do processo e de monócitos/macrófagos que agem de maneira mais agressiva quando em contato com o endotélio lesado, o que se associa ao aumento do conteúdo e instabilidade das placas ateroscleróticas que sofrem ruptura e trombose. Dessa forma, é plausível que o controle do sistema MALAT1 e, por conseguinte, do processo inflamatório como um todo tem grande potencial em comedir o desenvolvimento da aterosclerose e suas implicações, como a rotura, ateroembolia e fenômenos tromboembólicos^{17,18}.

Outro aspecto a ser evidenciado é o trabalho dos neutrófilos na formação das placas ateromatosas, principalmente de forma mais tardia. Essas células são capazes de produzir e liberar mediadores que incitam a migração de outros leucócitos para a área inflamada. Assim como os monócitos, são capazes de produzir proteases que degrada a matriz extracelular e, por conseguinte, colaboram para a instabilidade dos ateromas¹⁹. Um dos produtos mais abundantes dos neutrófilos, a mieloperoxidase (MPO), responsável pela catalização de radicais reativos

oxidantes, apresentou concentrações plasmáticas significativamente mais elevadas em pacientes que apresentaram fatores de risco para a aterosclerose²⁰.

A elastase neutrofílica, outro relevante produto dos neutrófilos responsável pela destruição da matriz extracelular e enfraquecimento da parede vascular, também foi encontrada em níveis elevados em indivíduos com fatores tendenciosos à doença¹⁹. Dessa forma, a ação de neutrófilos e sua relação, por exemplo, com os linfócitos tem se mostrado na literatura como preditor de doença arterial coronariana e importante nível de estratificação de risco, pois estão associados à maior incidência de trombos^{21,22}.

A análise do endotélio lesado pela aterosclerose possui fundamental importância nas intervenções preventivas e terapêuticas²³. O estudo dos biomarcadores que circundam o processo inflamatório vascular e disfunção endotelial pode ser realizado em fluidos biológicos e lipoproteínas, empregando métodos cromatográficas e/ou ensaios imunoenzimáticos com algumas dessas moléculas. Dentre elas, destacam-se moléculas de adesão celular (P-selectina, L-selectina, E-selectina, ICAM-1, VCAM-1 e PECAM-1), integrinas e proteína C reativa (hsPCR),

a disfunção endotelial (VMF), fator von Willbrand, PAI-1, fibrinogênio e substância amióide-1. Com o avanço da ciência, descobriu-se uma citocina pró-inflamatória denominada YKL-40, com uma relação direta sobre processo inflamatório crônico, com enfoque nos processos de disfunção endotelial e aterosclerose^{24,25}.

Sabe-se, entretanto, que o aumento apenas das enzimas marcadoras de inflamação endotelial não possui sensibilidade suficiente para determinar que o indivíduo esteja doente. Nesse ínterim, outros métodos podem ser utilizados a fim de avaliar a viabilidade do endotélio lesado, como métodos de resposta vasodilatadora dependente do endotélio. Essa resposta é encontrada através da avaliação das mudanças do fluxo sanguíneo após hiperemia reativa por substâncias vasodilatadoras, como acetilcolina, monometil-L-arginina e nitroprussiato de sódio. Outros estudos propõem o uso de angiografia após administração de acetilcolina para analisar a efetividade do endotélio (23). Sendo assim, a associação de ambos os tipos de testes (laboratorial e clínico) demonstrou maior sensibilidade e especificidade, aumentando as chances de sua aplicação prática no diagnóstico da aterosclerose²⁵.

De fato, a aterosclerose é uma importante doença vascular pelas sérias complicações que resulta. Para exemplificar, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma grave emergência responsável por 1.103.858 internações no país no período de 2012 a 2021, com tendência ao crescimento²⁶. Além disso, segundo dados do Datasus, no período de 2010 a 2020 ocorreram 976.643 mortes por essa patologia²⁷. A aterosclerose pode ser responsável por estenoses nas artérias coronarianas que impedem a vascularização adequada do tecido miocárdico e desencadear o IAM, o que se refere à doença arterial coronariana²⁸. Outra importante complicação é a estenose da artéria renal que pode levar à insuficiência renal do tipo pré-renal, sendo responsável por 90% dos casos de estreitamento da artéria renal. Nesse cenário, os idosos são os mais acometidos, pois todo o processo, desde o estresse endotelial até o diagnóstico de insuficiência renal, é significativamente longo. Cerca de 53% dos indivíduos com doença renal com uma ou ambas as artérias renais obstruídas pela aterosclerose têm desfecho fata²⁹. Portanto, é evidente que a aterosclerose é uma doença complexa, com consequências severas, com altos índices de morbimortalidade e que apresenta fases ricas em eventos

inflamatórios que podem ser alvos de importantes abordagens terapêuticas³⁰.

CONCLUSÃO

Percebe-se que os fundamentos da inflamação são indissociáveis de toda a formação da aterosclerose. Os principais mecanismos incluem a ação dos monócitos / macrófagos, neutrófilos e demais leucócitos que, em contato com o colesterol LDL no interior da parede arterial, deflagram um importante processo inflamatório. Além disso, os mediadores inflamatórios produzidos são capazes de ampliar a resposta imunológica e, conseqüentemente, a liberação de espécies que degradam a matriz extracelular, tornando as placas ateroscleróticas instáveis com tendência à ruptura e trombose. Nesse raciocínio, a patogênese dessa doença é sabidamente complexa, com meandros a serem pesquisados, porém é inquestionável a participação do sistema imunológico que deve ser alvo da busca de eficientes abordagens terapêuticas. Entendendo esses fatos, acrescenta-se o alto índice de morbidade e mortalidade em pacientes acometidos, já que complicações como o IAM e a insuficiência renal são desfechos significativos e comuns à doença.

REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde. OMS revela principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo entre 2000 e 2019 - OPAS/OMS.
2. Cristina Batista dos Santos M, Alexander de Mesquita Vieira J, César BN, Rita Carvalho Garbi Novaes M. Hábitos e perfil socioeconômico dos pacientes com doença aterosclerótica no Brasil. 2011.
3. Regina P, Gonçalves T, Batista De Moraes GY, de Almeida Pereira B, Gritti A. Aterosclerose e sua relação com as doenças cardiovasculares. 2016.
4. Maria Gisele dos Santos MPFSECM. Fatores de Risco no Desenvolvimento da Aterosclerose na Infância e Adolescência. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2008.
5. Benetti M. Atividade Física e Saúde - Regressão da aterosclerose coronariana. 2012.
6. Corrêa-Camacho CR, Luciane, Dias-Melicio A, Ângela, Soares MVC, Palavras-Chave R. Aterosclerose, uma resposta inflamatória. Vol. 14. 2007.
7. Gottlieb MG v, Bonardi G, Resumo EHM. Porto Alegre: PUCRS, v. 15, n. 3, jul./set. Scientia Médica. 2005.

8. Carlos Yugar-toledo J, Moreno Júnior H. Implicações do tabagismo ativo e do tabagismo passivo como mecanismos de instabilização da placa aterosclerótica. vol. 12, ver. Soc. Cardiol. estado de São Paulo. 2002.
9. Moncayo F, Luis Borja J. (enero-abril) Gangrena intestinal aguda masiva. 2011;110(1). Disponível em: <https://doi.org/10.53591/rug.v110i1.434>
10. Soledad Gomar Orientador M, Driemeier Porto Alegre D. Características das células espumosas no fígado, linfonodos mesentéricos e intestino de bovinos associados ao consumo de brachiaria spp. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de veterinária curso de pós-graduação em ciências veterinárias. 2002.
11. Taleb S. L'inflammation dans l'athérosclérose. Vol. 109, Archives of Cardiovascular Diseases. Elsevier Masson SAS; 2016. p. 708–15.
12. Ivaldo C, Passalacqua M, Furfaro AL, d'Abramo C, Ruiz S, Chatterjee PK, et al. Oxidative stress-induced MMP- and γ -secretase-dependent VE-cadherin processing is modulated by the proteasome and BMP9/10. Sci Rep. 1o de dezembro de 2023;13(1).
13. Castro TF do VF de, Rocha APM da. Disfunção endotelial e Aterosclerose. Brazilian Journal of Health Review [Internet]. 29 de dezembro de 2022;5(6):25410–25410. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/55829>
14. Luiz Carlos Uchoa Junqueira; José Carneiro. Histologia Básica - Texto e Atlas. 13o ed. Grupo GEN, organizador. 2017.
15. Corrêa-Camacho CR, Luciane Dias-Melicio A, Ângela, Soares MVC, Palavras-Chave R. Aterosclerose, uma resposta inflamatória. Vol. 14. 2007.
16. Noh JH, Kim KM, McClusky WG, Abdelmohsen K, Gorospe M. Cytoplasmic functions of long noncoding RNAs. Vol. 9, Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA. Blackwell Publishing Ltd; 2018.
17. Gast M, Rauch BH, Nakagawa S, Haghikia A, Jasina A, Haas J, et al. Immune system-mediated atherosclerosis caused by deficiency of long non-coding RNA MALAT1 in ApoE^{-/-} mice. Cardiovasc Res. 1o de fevereiro de 2019;115(2):302–14.
18. Liang S, Weicheng X, Li C, Huang Y, Qian G, Yan Y, et al. LncRNAs are Involved in the Process of

- Atherosclerosis at Diverse Levels. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(6):1134–40.
19. Faria M.A.C. Caracterização de neutrófilos e seus produtos no sangue periférico de pacientes com doença arterial coronariana. Universidade Estadual de Campinas. 2019.
20. Melchior Roman R, Elisabet Wendland A, Anne Polanczyk C. Mieloperoxidase e Doença Arterial Coronariana: da Pesquisa à Prática Clínica. 2008.
21. Yilmaz M, Tenekecioglu E, Arslan B, Bekler A, Ozluk OA, Karaagac K, et al. White Blood Cell Subtypes and Neutrophil?Lymphocyte Ratio in Prediction of Coronary Thrombus Formation in Non-ST-Segment Elevated Acute Coronary Syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 4 de julho de 2015;21(5):446–52.
22. Angélica Oliveira de Almeida D. Capacidade preditiva da relação neutrófilo linfócito como marcador de risco cardiovascular em pacientes assintomáticos. 2020;
23. Luciana Bahial LGKANRVDBEB. Endotélio e aterosclerose. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. 2004;17(1).
24. Saes D, Abdalla P, Cavalcanti K, Sena M de. Lipid peroxidation biomarkers in atherosclerosis. Vol. 21, *Rev. Nutr.* 2008.
25. Elaine F C Melo SS, Carlos Yugar-Toledo J, Coca AP, Moreno Júnior H, para C, Moreno Jr H, et al. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo. Vol. 14, *Rev Bras Hipertens.* 2007.
26. Mendes LF da S, Barros HC de S, Dias JOR, Souza INB, Dias MCR, Rosa ÍF, et al. Análise epidemiológica das internações por infarto agudo do miocárdio no território brasileiro entre 2012 e 2021. *Research, Society and Development.* 15 de abril de 2022;11(5):e55611528533.
27. DATASUS. Óbitos p/Residência segundo Região Causa - CID-BR-10: 068.1 Infarto agudo do miocárdio. Período: 2010-2020. MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. 2023. Dalla Lana L. Complicações no tratamento percutâneo da doença arterial coronariana: Estudo de caso. Salão internacional de ensino, pesquisa e extensão. 2020.
28. Arce JPS, Oliveira LG, Ferreira PEB, Egges DA, Tanaka AKS da R, Lana LD. Perfil clínico-epidemiológico de

usuários de saúde submetidos à Intervenção Coronária Percutânea. Medicina (Ribeirão Preto) [Internet]. 4 de maio de 2022 [citado 10 de dezembro de 2023];55(1):e-189515. Disponível em:
<https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/189515>.

29. Feldman A, Zacarias L, de Freitas F, Collet CA, Ribeiro Da Mota A, Pimenta E, et al. CASO CLÍNICO 181. Vol. 15, Rev Bras Hipertens. 2008.

30. Lúcia V. Aterosclerose - Uma Doença Complexa. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul. 2004.