

## Aterosclerose – Uma Doença Complexa

Vera Lúcia Portal

Doutora em Medicina- Cardiologia  
Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FUC  
Serviço de Epidemiologia do Instituto de Cardiologia do RGS

### Introdução

A aterosclerose é um processo multifatorial e complexo. É a principal causa da doença cardiovascular, incluindo o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral isquêmico, líder de morte em todo o mundo.

As lesões ateroscleróticas podem iniciar seu desenvolvimento já na vida intrauterina e, de forma silenciosa, evoluir ao longo dos anos<sup>1</sup>. Após tornar-se clinicamente evidente, a aterosclerose revela uma variedade de mecanismos subjacentes na sua diversidade de apresentação<sup>2</sup>.

Vários são os fatores considerados de risco para o desenvolvimento da aterosclerose. Entre eles encontram-se os fatores de risco clássicos, como hipercolesterolemia, hipertensão e tabagismo. A identificação dos mesmos, assim como do processo patogênico primário, tais como inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial, é de extrema importância<sup>3</sup>. Dentro do processo inflamatório, a proteína C reativa de alta sensibilidade tem se mostrado útil como um marcador inflamatório de risco de evento cardiovascular, em indivíduos saudáveis<sup>4</sup>.

Muito ainda precisamos aprender sobre o papel da inflamação, estresse oxidativo, função endotelial e imunologia na aterosclerose. Além disso, precisamos aprender a utilizar melhor os métodos diagnósticos existentes e desenvolver novos métodos de avaliação de risco e de diagnóstico que possam nos mostrar a vulnerabilidade do paciente aterosclerótico para um evento clínico, de uma forma mais completa e em curto espaço de tempo.<sup>5</sup>

### Fatores de Risco para a Doença Aterosclerótica

Os principais fatores de risco podem ser classificados de diferentes maneiras, no entanto a tabela 1 apresenta estes fatores associados aos principais processos patogênicos primários envolvidos<sup>3</sup>.

Fatores de Risco	Processo Patogênico Primário
<b>Não Modificáveis</b>	
Idade, Raça, Gênero Masculino, Genética	
<b>Modificáveis pelo Estilo de Vida</b>	
Dieta rica em gordura saturada e colesterol; pobre em frutas, vegetais e grãos	Colesterol sanguíneo alto e estresse oxidativo
Obesidade	Síndrome metabólica de resistência à insulina
Tabagismo	Estresse oxidativo
Sedentarismo	Perfusão pobre, perfil lipídico adverso
<b>Modificáveis por Drogas</b>	
Dislipidemia	Estresse oxidativo
Hipertensão	Estresse oxidativo, vasoconstrição
<b>Não Tradicional</b>	
Lipoproteína (a)	Trombogênese
Homocisteína	Estresse oxidativo
Infecção	Inflamação

A disfunção endotelial está associada à maioria dos fatores de risco.

### Tipos Celulares envolvidos no Processo Aterosclerótico

A aterosclerose é uma doença complexa que envolve muitos tipos celulares e mediadores circulantes, resultando em um estado inflamatório na parede arterial<sup>6</sup>. A tabela 2 mostra os componentes celulares da parede arterial nos estados normais e de aterosclerose.

**Tabela 2 – Componentes Celulares da Parede Arterial nos Estados Normais e de Aterosclerose**

Tipo célula	Função	Patologia
<b>Célula Endotelial</b>	Antiadesividade Vasoreatividade Produção de NO Produção de Quimiocinas	Adesão Leucocitária Vasoconstrição Paradoxal Perda da produção NO Aumento de quimiocinas
<b>CMLV</b>	Estrutural Vasoreatividade Remodelamento	Migração Intimal Proliferação Aumento da produção das MMP
<b>Macrófago</b>	Captação Lipídica	Liberação de citocinas Liberação de MMP Ruptura da Placa (?)
<b>Célula T</b>	Sinais inflamatórios	Estimulação dos macrófagos Produção de citocinas

**NO= Óxido Nítrico; CMLV= células musculares lisas vasculares; MMP= metaloproteinases de matriz**

Adaptado de Plutzky J. The Vascular Biology of Atherosclerosis. Am J Med 2003;115(8A): 55S-61S; Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. Cell 2001;104:503-516; Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. Clin Cardiol 1997;20:II-3-II-10; Libby P. Changing concepts of atherogenesis. J Intern Med 2000;247:349-358; Orford JL, Selwyn AP, Ganz P, et al. The comparative pathobiology of atherosclerosis and restenosis. Am J Cardiol 2000;86(suppl):6H-11H.

**As células endoteliais<sup>7</sup> e as células musculares lisas vasculares<sup>8</sup> (CMLV) apresentam papel bem definido e importante na aterosclerose.**

O endotélio é reconhecido, atualmente, como um órgão com funções metácrina, parácrina e endócrina e não como um simples conduto passivo. As células endoteliais funcionam como uma interface entre a circulação e a parede arterial, traduzindo respostas para estímulos tais como hipertensão, hiperglicemia e fumo. Uma resposta crítica é a indução de moléculas de adesão, um passo precoce e decisivo na aterogênese. Além disso, a alteração na produção de óxido nítrico, fundamental na manutenção do tônus vasomotor, limita a trombose e a inflamação<sup>9,10</sup>.

As células musculares lisas vasculares (CMLV), na parede arterial, promovem um componente estrutural essencial e ajudam a manter o tônus vascular. As CMLV participam de muitos processos implicados tanto na função normal do vaso quanto em estados patológicos, como ocorre na aterosclerose e na hipertensão<sup>11</sup>. A aterosclerose pode ser caracterizada pela migração de CMLV da média para a íntima e sua subsequente proliferação neste local<sup>12</sup>. Um outro aspecto é que as CMLV proporcionam maior base para a matriz extracelular que forma a capa fibrosa subjacente ao núcleo lipídico da placa aterosclerótica<sup>9,9</sup>. Nesta situação, as CMLV têm função

essencial, mas também representam uma reação a um estado patológico. Alterações nas CMLV podem contribuir para enfraquecimento da capa fibrosa pela diminuição da produção de matriz, ou seja, pela diminuição da síntese do colágeno. De forma interessante, reduções na síntese do colágeno são reprimidas pelo estímulo inflamatório, como o da interleucina-1. As CMLV estimulam as metaloproteinases de matriz (MMPs), que contribuem para o processo de remodelamento da parede arterial<sup>8,9</sup>.

Além das células endoteliais e musculares lisas, as células inflamatórias, incluindo monócitos, macrófagos e linfócitos (predominam células T) são críticas para o desenvolvimento da aterosclerose<sup>13</sup>.

## Processo Inflamatório e Processo Oxidativo Aterosclerótico

A camada íntima da parede do vaso contém células musculares lisas desde o primeiro ano de vida. O desenvolvimento da placa inicia com a ativação de células endoteliais, incluindo a produção exagerada de moléculas de adesão dos leucócitos. O processo inflamatório pode ocorrer com a presença de fatores de risco, tais como hiperlipoproteinemia, hipertensão, diabetes e obesidade. O endotélio resiste à fixação dos leucócitos; no entanto, a expressão de moléculas de adesão, como a molécula de adesão da célula vascular (VCAM-1), promovida pelas citocinas (IL-1, IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$  e angiotensina II) e quimiocinas (MCP-1, IL-8, IFN- $\gamma$  e outras citocinas), aumenta o recrutamento de células inflamatórias do sangue. Estímulo quimioatrativo, como o realizado pela proteína-1 atraente de monócitos (MCP-1), promove a migração de leucócitos para dentro da íntima, onde o fator estimulante de colônias de macrófagos (M-CSF) leva a diferenciação de monócito em macrófago. Os macrófagos expressam receptores "scavenger", que captam LDL e outras lipoproteínas modificadas (oxidadas) e se transformam em células espumosas (processo oxidativo). Estes fagócitos (macrófagos), ricos em lipídios, secretam mediadores inflamatórios que ampliam a inflamação na parede do vaso e podem contribuir para o acúmulo adicional de leucócitos, proliferação de células musculares lisas e remodelamento da matriz extracelular. Pela elaboração de metaloproteinases de matriz, que degradam a estrutura protetora de colágeno da capa fibrosa da placa, os macrófagos podem contribuir para a vulnerabilidade da placa, para a ruptura, para a formação do trombo e precipitação de eventos coronarianos agudos. Ao mesmo tempo, a resposta inflamatória inibe produção de colágeno e estimula expressão (em macrófagos) do fator tecidual pró-coagulante, contribuindo para a cascata pró-trombótica<sup>14</sup>.

## Marcadores Inflamatórios: Proteína C Reativa na Avaliação do Risco Cardiovascular

A avaliação global de risco cardiovascular tem melhorado a predição de eventos coronarianos, entretanto, dados recentes sugerem que a medida de marcadores inflamatórios pode melhorar este resultado.

Níveis circulantes de certas proteínas envolvidas na defesa do hospedeiro modificam-se de forma marcada durante a resposta de fase aguda a um estímulo inflamatório. Um processo inflamatório sistêmico ou local, no vaso ou no tecido, pode resultar na produção de citocinas pró-inflamatórias multipotentes, capazes de induzir as células endoteliais e outras células a produzir moléculas de adesão, fatores pró-coagulantes e outros mediadores liberados na circulação na forma solúvel. As citocinas também induzem a produção da interleucina-6, que estimula o fígado a produzir proteínas de fase aguda, incluindo proteína C reativa (PCR) e amilóide A.

Embora os níveis circulantes de vários mediadores inflamatórios correlacionem com risco coronário aumentado, a PCR tem atraído atenção especial. A PCR tem meia-vida longa, exhibe níveis estáveis nos indivíduos e variação circadiana insignificante. É facilmente aferida e de baixo custo. A PCR classicamente é proveniente do fígado, entretanto, também pode ser produzida por fontes vasculares, incluindo células das placas ateroscleróticas.

Vários estudos prospectivos demonstram que os níveis basais de PCR predizem a probabilidade de eventos cardiovasculares em indivíduos aparentemente saudáveis. Estes estudos também indicam que a PCR tem valor quando associada ao valor preditivo dos fatores de risco lipídicos. Recentemente, Ridker PM, et al.<sup>15</sup> mostraram que a PCR foi um preditor de risco melhor do que os níveis de LDL-C para

primeiro evento cardiovascular. Além disso, a avaliação da PCR pode acrescentar informação prognóstica ao Escore de Framingham de estimativa de risco para evento cardiovascular, em 10 anos, associado às categorias de LDL-C pelo *National Cholesterol Education Program*<sup>15</sup>. Por fim, a PCR acrescentou valor preditivo em indivíduos com síndrome metabólica<sup>16</sup>.

A PCR tem se mostrado um marcador inflamatório importante para avaliação do risco de um evento cardiovascular. No entanto, não dispomos de métodos ou técnicas capazes de avaliar com relativa acurácia o risco, em curto prazo, de um indivíduo sofrer um evento coronariano.

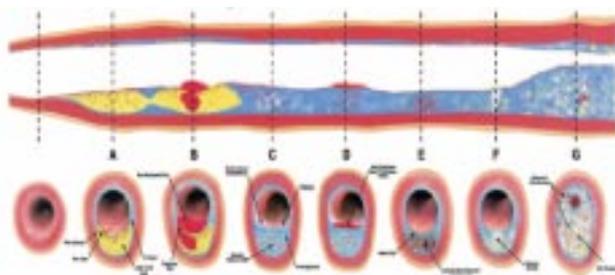
## Da Placa Vulnerável ao Paciente Vulnerável

O termo placa vulnerável tem sido sugerido por especialistas em aterosclerose, na tentativa de uniformizar a linguagem no que se refere a todas as placas propensas à trombose e placas com alta probabilidade de progredir rapidamente, tornando-se uma placa culpada<sup>5</sup>.

Existem diferentes tipos de placas vulneráveis (Figura 1) que podem levar a um evento coronariano e à morte súbita. A placa pode ser propensa a romper quando:

- (A) placa vulnerável propensa à ruptura - contém um grande núcleo lipídico e uma capa fibrosa fina, infiltrada por macrófagos (tipo mais comum);
- (B) ruptura de placa vulnerável com cicatrização - a placa pode romper, formar um trombo suboclusivo e fazer organização precoce;
- (C) placa vulnerável propensa à erosão - pode estar propensa à erosão com matriz de proteoglicano numa placa rica em células musculares lisas;
- (D) placa vulnerável erodida - pode erodir com formação de trombo suboclusivo;
- (E) placa vulnerável com hemorragia intra-placa - pode haver hemorragia intraplaca secundária a sangramento na vasa vasorum;
- (F) placa vulnerável com nódulo calcificado, protruído para o lúmen do vaso;
- (G) placa vulnerável com estenose crítica - placa cronicamente estenótica com calcificação severa, trombo antigo e lúmen excêntrico<sup>5</sup>.

Figura 1- Diferentes Tipos de Placa Vulnerável



Fonte: Naghavi M et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. A call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I and II. *Circulation* 2003;108:1664-1672 and 1772-1778.

Baseados em estudos de autópsias que avaliaram placas culpadas, são propostos critérios maiores e menores para definir uma placa vulnerável, como visto na tabela 3.

Tabela 3- Critérios para definir placa vulnerável

Critérios Maiores
• Inflamação ativa (monócitos/macrófagos e, às vezes, infiltração célula T)
• Capa fibrosa com grande núcleo lipídico
• Desnudação endotelial com agregação plaquetária superficial
• Placa fissurada
• Estenose >90%
Critérios Menores
• Nódulo calcificado superficial
• Coloração amarela
• Hemorragia intraplaca
• Disfunção endotelial
• Remodelamento positivo

Além dos critérios acima, existem marcadores de vulnerabilidade da placa ou da artéria. Com relação à morfologia e estrutura da placa, é de interesse avaliar a espessura da capa fibrosa, o tamanho do núcleo lipídico, se há estreitamento luminal ou não, a presença de remodelamento constritivo ou expansivo, a cor da placa, o conteúdo de colágeno versus o conteúdo lipídico, a elasticidade, o padrão de

calcificação e a presença de *shear stress*. Quanto à atividade e função da placa, é necessário conhecer o perfil inflamatório da placa com relação à densidade de macrófago, infiltração de monócitos e densidade de células T, desnudação endotelial ou disfunção, estresse oxidativo da placa, agregação plaquetária individual, deposição de fibrina, índice de apoptose, angiogênese, hemorragia intraplaca, atividade de enzimas que digerem a matriz (metaloproteinases de matriz) e presença de certos antígenos microbianos. Do ponto de vista do vaso como um todo, é importante poder avaliar o gradiente transcoronário de marcadores séricos de vulnerabilidade, o espectro total de cálcio na coronária, a vasorreatividade e a árvore arterial como um todo, incluindo artérias periféricas como carótidas. Até o momento, para avaliar a placa quanto ao aspecto funcional e estrutural, é necessária a associação de métodos como ultrassom intravascular à tomografia multislice e termografia (este último, não disponível ainda em nosso meio). No entanto, os métodos disponíveis não proporcionam a detecção da vulnerabilidade da placa de forma satisfatória<sup>5</sup>.

No entanto, uma placa vulnerável não é o único fator para o desenvolvimento de síndromes coronarianas, infarto do miocárdio e morte súbita. Um indivíduo com o sangue vulnerável (propenso à trombose) e com um miocárdio vulnerável (propenso à arritmia fatal) pode ter um desfecho pior do que um indivíduo que tenha um perfil de fibrinólise mais ativado e um miocárdio menos irritável. Desse modo, surgiu o termo "paciente vulnerável" para identificar indivíduos com alta probabilidade de desenvolver eventos cardíacos em um futuro próximo<sup>5</sup>.

## Perspectiva

A complexidade do processo aterosclerótico exige o desenvolvimento de métodos quantitativos de avaliação de risco cumulativo de pacientes vulneráveis que possam incluir variáveis baseadas na placa, no sangue e na vulnerabilidade do miocárdio. Métodos recentemente desenvolvidos, como a PCR, técnicas de imagem como tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética, testes eletrofisiológicos não-invasivos (para miocárdio vulnerável) e novos cateteres (para localizar e caracterizar a placa), em combinação com técnicas genômicas e proteômicas poderão guiar-nos para a avaliação de pacientes vulneráveis quanto ao processo aterosclerótico. Além disso, poderão conduzir para o desenvolvimento de novos tratamentos para a redução da incidência das síndromes coronarianas agudas, morte súbita e eventos cerebrovasculares.

## Referências Bibliográficas

- 1- Napoli C, et al. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *The Lancet* 1999;3:1234-1241.
- 2- Plutzky J. The Vascular Biology of Atherosclerosis. *Am J Med* 2003;115(8A): 55S-61S.
- 3- Scott J. Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease. *Current Opinion in Genetic & Development* 2004;14:271-79.
- 4- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-1565.
- 5- Naghavi M et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. A call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I and II. *Circulation* 2003;108:1664-1672 and 1772-1778.
- 6- Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001;104:503-516).
- 7- Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997;20:II-3-II-10.
- 8- Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000;247:349-358.

- 9- Plutzky J. The Vascular Biology of Atherosclerosis. *Am J Med* 2003;115(8A): 55S-61S
- 10- Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med* 1997;48:489-509.
- 11- Orford JL, Selwyn AP, Ganz P, et al. The comparative pathobiology of atherosclerosis and restenosis. *Am J Cardiol* 2000;86(suppl):6H-11H.
- 12- Kim S, Iwao H. Molecular e cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Ver.* 2000;52:11-34.
- 13- Ross R. Atherosclerosis: na inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.
- 14- Libby P, Ridker PM. Inflammation and Atherosclerosis: Role of C-Reactive Protein in Risk Assessment . *Am J Med* 2004;116(6A):9S-16S.
- 15- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-1565.
- 16- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: and 8-year follow-up of 14,179 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-397.