

## ARTIGO DE REVISÃO

# Aterosclerose, uma resposta inflamatória

## *Atherosclerosis, an inflammatory response*

Camila R. Corrêa-Camacho<sup>1</sup>; Luciane A. Dias-Melicio<sup>2</sup>; Ângela M.V.C. Soares<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina\*; <sup>2</sup>Departamento de Microbiologia e Imunologia, Instituto de Biociências\*

\*UNESP Botucatu/SP

**Resumo** A aterosclerose é a doença responsável pelo maior índice de morbidade e mortalidade no mundo. A lesão aterosclerótica é a anormalidade mais comum encontrada nas artérias, decorrente inicialmente de dois processos básicos: acúmulo de colesterol e proliferação de células musculares lisas na túnica íntima o que leva à inflamação. Esse processo dará origem a uma placa fibrosa que se projeta para dentro do lúmen, modificando a túnica média, levando a uma série de complicações circulatórias decorrentes da resposta inflamatória desencadeada na parede do vaso. Assim, nesta revisão veremos o envolvimento da resposta inflamatória e do estresse oxidativo no desencadeamento e no estabelecimento da doença aterosclerótica promovido por macrófagos, uma das principais células envolvidas nesse processo, além de discutir sobre os principais marcadores bioquímicos como as citocinas, proteínas de fase aguda e moléculas de adesão.

**Palavras-chave** Aterosclerose; Lipoproteínas do Colesterol LDL; Receptores de LDL Oxidados; Citocinas; Macrófagos; Monócitos

**Abstract** Atherosclerosis and the direct outcomes of ischemia are the major causes of morbidity and mortality worldwide. Dysfunction of the vascular endothelium can produce atherosclerotic disease processes with consequent inflammation, which is a significant component of atherosclerosis lesions. Atherosclerosis is characterized by chronic inflammation and enrichment of inflammatory cells in the vessel wall. This review besides focusing on both the inflammatory response and the oxidative stress that play a major role in the atherogenesis and in the development of cardiovascular disease stimulated by macrophages, the key cell involved in this process, will in addition discuss the several biochemical markers such as cytokines, acute phase proteins, and cellular adhesion molecules.

**Keywords** Atherosclerosis; LDL Cholesterol Lipoproteins; Oxidized LDL Receptors; Cytokines; Macrophages; Monocytes

### Introdução

A aterosclerose é a doença responsável pelo maior índice de mortalidade no Brasil. Em 1995, 23% das mortes, em todas as idades em nosso país, ocorreram em consequência da aterosclerose. Essa porcentagem cresce para 26,3% quando a análise é feita exclusivamente no estado de São Paulo e 32,7% no Rio Grande do Sul<sup>1</sup>.

Desde o início do século, vários pesquisadores tiveram interesse em estabelecer a história natural da aterosclerose, pois dados de necrópsias indicaram vínculo entre doenças arteriais ateroscleróticas e distúrbios cardiovasculares<sup>2</sup>.

O “sistema vascular” (sistema circulatório) é complexo, porém os vasos sanguíneos individuais estão entre as estruturas teciduais mais simples do organismo. Um vaso sanguíneo é formado por apenas dois tipos celulares: células endoteliais que formam a túnica íntima e células musculares lisas que compõem a túnica média<sup>1,3</sup>.

A lesão aterosclerótica é a anormalidade mais comum encontrada

nas artérias decorrente inicialmente de dois processos básicos: acúmulo de colesterol e a proliferação de células musculares lisas na túnica íntima, desenvolvendo-se, portanto, sobre um substrato formado dessas células, leucócitos derivados do sangue e de uma quantidade variável de tecido conectivo formando uma placa fibrosa que se projeta para dentro do lúmen modificando a túnica média e levando a uma série de complicações circulatórias<sup>1,4,5</sup>.

A aterosclerose primariamente afeta artérias elásticas como a aorta, a carótida e as ilíacas, mas também pode comprometer as grandes e médias como a coronária e as poplíteas. A doença começa na infância, mas os sintomas não são detectados até a idade adulta ou até a terceira idade, quando ocorrem lesões e os órgãos são afetados<sup>6</sup>.

Os sintomas da doença aterosclerótica são mais frequentes nas artérias que irrigam o coração, o cérebro, os rins, as extremidades e o intestino delgado. Infarto do miocárdio, infarto cerebral e aneurisma aórtico são as maiores consequências dessa doença.

Recebido em 09.11.2006

Aceito em 12.02.2007

Não há conflito de interesse

Além disso, a diminuição na irrigação pode levar à gangrena dos membros inferiores ou à oclusão mesentérica<sup>7</sup>.

Observações fisiopatológicas em seres humanos e animais levantam a hipótese de que a aterosclerose é resultante de uma resposta do organismo à injúria tecidual com enfoque para a disfunção endotelial. Evidências acumulam-se no sentido de sugerir que a lipoproteína de baixa densidade (LDL) modificada pela oxidação (LDLox) é o principal fator envolvido no desencadeamento da lesão<sup>8</sup>.

O acúmulo da LDL no compartimento plasmático pode ocorrer em virtude de uma dieta desbalanceada rica em gorduras, da síntese endógena de colesterol ou mesmo pela diminuição do catabolismo da LDL pelo fígado, causado por um defeito gênico que promove deficiência na expressão ou na função dos seus receptores, resultando na hipercolesterolemia<sup>9</sup>. No entanto, esses fatores genéticos estabelecem uma complexa interação com os de natureza ambiental, ligados principalmente com a dieta, que determinam a concentração da LDL no plasma<sup>10</sup>.

### **Papel da resposta imunológica na aterosclerose**

Estudos mostram que a resposta imunológica está presente no processo aterosclerótico que tem como início o desencadeamento de uma resposta inflamatória na parede do vaso<sup>3,11</sup>. Quando ocorre um aumento dos níveis de LDL, essas partículas são depositadas nas artérias com conseqüente oxidação e formação da LDLox. As partículas oxidadas são citotóxicas para as células endoteliais resultando em lesões<sup>12</sup>. As células endoteliais agredidas pela lesão aterosclerótica expressam e produzem uma série de moléculas, como a molécula de adesão intercelular (ICAM-1), E-selectina, a molécula de adesão vascular (VCAM-1) e a interleucina-8 (IL-8), uma quimiocina importante no recrutamento de neutrófilos que, juntamente com os outros fatores, facilitam a entrada e o recrutamento dessas células para a túnica média dos vasos<sup>13</sup>. Adicionalmente, a própria LDLox é quimiotática para monócitos por meio da regulação positiva de expressão dos genes para citocinas como o fator estimulador de colônia de macrófago (M-CSF) e a proteína quimiotática de monócito (CCL2/MCP-1) derivada de células endoteliais<sup>14</sup>. Esse processo pode expandir a resposta inflamatória estimulando a migração de monócitos para a túnica íntima e a diferenciação local dessas células em macrófagos, que têm como primeira função fagocitar a LDLox, transformando-se em células espumosas<sup>12</sup>. Vários receptores, denominados receptores *scavengers* de LDLox, estão envolvidos na fagocitose dessa lipoproteína oxidada pelos macrófagos e na conseqüente transformação dessas células em células espumosas, como por exemplo o CD36, SR-BI (scavenger receptor class B type I), SR-A (*scavenger receptor class A*), CD-68, LOX-1 (*lectin-like oxidized LDL receptor-1*), CXCL16 (*SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16*), FEEL-1 (*fasciclin EGF-like, laminin-type EGF-like, and link domain-containing scavenger receptor-1*), SREC (*scavenger receptor expressed by endothelial cells*), CD163<sup>15-17</sup>.

Estudos realizados em animais mostram que, além das células musculares lisas, as células espumosas são componentes

essenciais da placa aterosclerótica<sup>18</sup>, que como já citado, pode evoluir para um estado mais avançado formando as placas fibrosas que causam o impedimento do fluxo sanguíneo com conseqüente necrose<sup>19</sup>.

Os trabalhos citados demonstram que os monócitos são células extremamente envolvidas no processo aterosclerótico. A função inicial dos monócitos na resposta inflamatória seria protetora, e que através da fagocitose removeriam a LDLox, minimizando os efeitos dessa partícula sobre as células endoteliais e sobre a ativação da resposta imune. No entanto, estudos mostram o papel dúbio dessas células, limitando a oxidação pela fagocitose, e paradoxalmente favorecendo o processo aterosclerótico, que juntamente com células musculares lisas e endoteliais, seriam importantes fontes de radicais livres<sup>15,20</sup>.

Dentro desse contexto, o processo de fagocitose da LDLox com liberação de radicais livres, induziria à produção de grandes quantidades de proteases digestivas pelos macrófagos como a mieloperoxidase, aumentando ainda mais a síntese de espécies reativas do oxigênio que amplificam o processo de recrutamento de células musculares lisas da túnica média do vaso, para a túnica íntima<sup>21</sup>.

Durante esse processo oxidativo ocorre também uma amplificação da resposta inflamatória por meio do aumento de moléculas de adesão como a P-selectina e da produção de fatores quimioatraentes, levando a um aumento na migração de células do sistema imune, como linfócitos e principalmente monócitos para dentro do espaço sub-endotelial<sup>22</sup>.

Estudos mostram o envolvimento das espécies reativas do oxigênio em vários outros processos relacionados à aterosclerose, como aumento da vasoconstrição, angiogênese e apoptose das células endoteliais<sup>21,23,24</sup>.

O radical superóxido ( $O_2^-$ ) e o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) são os principais metabólitos produzidos e participam de alguns processos aterogênicos. Embora o  $H_2O_2$  não seja um radical livre verdadeiro, pode reagir com metais redox-ativos como ferro e cobre, produzindo novos radicais. Além disso, tem meia-vida longa e grande capacidade de se difundir através de membranas celulares hidrofóbicas, ampliando o efeito tóxico da reperfusão<sup>25</sup>.

A angiogênese, um dos processos envolvidos na aterosclerose, está altamente associada ao  $H_2O_2$ , uma vez que esse metabólito induz a proliferação e migração de células endoteliais e células musculares lisas e também a expressão de mediadores inflamatórios por essas células, contribuindo assim, para a instabilidade da placa aterosclerótica<sup>26</sup>.

O envolvimento dessas espécies interfere também na vasodilatação, um processo complicador na patogênese da aterosclerose, uma vez que o aumento do ânion superóxido inativa o óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador<sup>24</sup>. Assim, a exposição a esses radicais e enzimas envolvidas no processo oxidativo, leva a apoptose das células endoteliais, resultando em um processo aterogênico e um estado pró-coagulante em razão da morte celular local<sup>27</sup>.

Os estudos citados acima levaram os autores a apontar a aterosclerose como uma doença inflamatória, uma vez que, em

condições normais, o endotélio vascular apresenta uma superfície inerte. Entretanto, a lesão da célula endotelial promove um recrutamento de monócitos e a conseqüente liberação de seus produtos, processo chave para o desenvolvimento de uma intensa resposta inflamatória vascular. Dentre os produtos liberados pelos macrófagos e outras células estão os radicais livres.

A resposta humoral também exerce um efeito protetor nesse processo, uma vez que anticorpos anti-LDLox neutralizam a ação dessa lipoproteína na forma oxidada. Trabalhos experimentais demonstram que o tratamento com anticorpos anti-LDLox inibem a aterosclerose. Anticorpos humanos com alta afinidade e especificidade contra epítomos de LDLox foram desenvolvidos e já estão prontos para serem usados clinicamente associados aos tratamentos convencionais que utilizam as estatinas<sup>28,29</sup>.

### Participação das citocinas no processo aterosclerótico

No entanto, outros fatores extremamente importantes no processo inflamatório são as citocinas pro-inflamatórias e quimiocinas produzidas mediante o estímulo do fator nuclear Kappa B (NFkB), processo dependente das espécies reativas de oxigênio<sup>30-33</sup>. Como um fator de transcrição da resposta inflamatória, o NFkB está envolvido na regulação dos genes da resposta inflamatória, na apoptose, na proliferação celular e no aumento na produção de espécies reativas do oxigênio<sup>30-32</sup>. Muitos estudos apontam a presença desse fator ativado na placa aterosclerótica, nas células musculares lisas, nas células endoteliais e nos macrófagos<sup>30</sup>. Além do NFkB, outros fatores de transcrição como PPARs (*peroxisome-proliferator-activated receptors*) e o LXR (liver X receptors) que regulam a expressão de genes que controlam o metabolismo de lipídios e lipoproteínas e a homeostase da glicose<sup>34</sup>, também atuam na predisposição à aterosclerose e recentemente discute-se a participação desses fatores de transcrição também na inflamação<sup>35</sup>.

As citocinas e quimiocinas envolvidas principalmente nas primeiras fases da resposta inflamatória que culmina com aterosclerose são a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-8 e CCL2/MCP-1<sup>14, 33, 36, 37</sup>.

Alguns papéis desempenhados por essas citocinas já estão bem estabelecidos, como a expressão de moléculas de adesão, a quimiotaxia de células inflamatórias, a diferenciação celular, a produção de proteínas positivas de fase aguda e a proliferação de células musculares lisas. Todos esses processos amplificam a resposta inflamatória local e sistêmica envolvendo os sistemas de coagulação, fibrinolítico e as plaquetas<sup>19, 37, 38</sup>.

A principal função atribuída a IL-1 na aterogênese, é a sua capacidade de aumentar a expressão de moléculas de adesão quando secretada em baixas doses. Porém, em altas doses, passa a ser liberada na circulação sanguínea e exerce efeitos endócrinos, estimulando a produção de proteínas inflamatórias de fase aguda pelo fígado<sup>39</sup>. No que se refere a IL-6, essa citocina tem como principais funções a quimiotaxia e mitogênese para as células musculares lisas<sup>40</sup>. Já a MCP-1, também denominada

de CCL-2, é uma potente quimiocina envolvida no recrutamento de monócitos, além de ativar diretamente a proliferação de células musculares lisas e a produção de IL-6 pelas mesmas<sup>14, 22, 41</sup>.

Já o TNF- $\alpha$  tem como ação principal ativar monócitos e neutrófilos, além de ativar as células endoteliais a expressarem moléculas de adesão, promovendo a ligação dos leucócitos ao endotélio no sítio da inflamação. Assim, produzido em grandes quantidades, provoca a perda das propriedades anticoagulantes normais do endotélio<sup>33, 39, 42</sup>.

Nos últimos anos, no processo aterosclerótico, uma outra função foi atribuída especificamente ao TNF- $\alpha$  e a IL-1, que seria a de favorecer a expressão de um receptor chamado receptor para LDLox (LOX-1) na superfície de células musculares lisas, nas células endoteliais e nos macrófagos, nos quais o mesmo é encontrado na forma inativa, favorecendo assim, a formação de células espumosas e ampliando o processo inflamatório<sup>43</sup>.

Os processos citados, mostrando a capacidade de macrófagos liberarem vários fatores como radicais livres e citocinas durante a resposta inflamatória vascular, sugerem fortemente que essas células encontram-se bastante ativadas.

Dentro desse contexto, macrófagos ativados expressam moléculas de classe II codificadas pelo complexo de histocompatibilidade principal (moléculas MHC de classe II) que permitem a apresentação de antígenos a linfócitos T CD4<sup>+</sup><sup>12, 44</sup>. Assim, não é surpreendente que uma resposta imune específica do tipo celular esteja envolvida na aterogênese, tendo como possível antígeno indutor a LDLox, uma vez que tanto os linfócitos T CD8<sup>+</sup>, como os T CD4<sup>+</sup> estão presentes nas lesões durante todos os estágios do processo<sup>12, 44</sup>.

Em relação a essa resposta, os estudos sugerem claramente que ocorra na doença aterosclerótica a participação dos linfócitos CD4<sup>+</sup> do tipo TH<sub>1</sub>, entretanto, trabalhos experimentais afirmam que há um equilíbrio entre as respostas de perfil TH<sub>1</sub> e TH<sub>2</sub><sup>12, 45</sup>.

A predominância de um padrão TH<sub>1</sub> de resposta envolve a participação de interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$  que amplificam a resposta inflamatória<sup>12, 19, 45</sup>. Nesse sentido, o IFN- $\gamma$  é considerado como uma das principais citocinas pró-aterogênicas, que por ativarem macrófagos, favorecem a participação dessas células na resposta inflamatória<sup>12, 45</sup>. Porém, outros estudos relatam que essa citocina, além de ativar macrófagos, sob certas circunstâncias, induzem os mesmos a apoptose. Se esse processo ocorrer in vivo, os macrófagos podem estar envolvidos na característica necrótica e pró-aterogênica das lesões complexas que ocorrem em fases avançadas do processo aterosclerótico<sup>46</sup>.

Quanto às células endoteliais, embora não sejam consideradas como células apresentadoras de antígenos profissionais (APCs), possuem moléculas MHC de classe II em sua superfície, podendo assim, apresentar antígenos a células T CD4<sup>+</sup>, aumentando assim a resposta inflamatória local<sup>47</sup>.

Outro fator agravante das lesões seria o envolvimento da LDLox na apoptose das células musculares lisas na placa aterosclerótica, secretando assim, metaloproteinases e proteínas do tecido conectivo<sup>48</sup>. Todos esses fatores, principalmente os

macrófagos, estariam envolvidos na quebra do colágeno, proteína responsável pela sustentação e estabilização da placa aterosclerótica, podendo assim, causar a ruptura da mesma<sup>45-48</sup>.

Outros importantes estudos sobre o envolvimento de citocinas de padrão TH<sub>1</sub> na aterosclerose são realizados *in situ*. Em placas ateroscleróticas, foram encontradas uma grande expressão de mRNA para IFN- $\gamma$  e interleucina-12 (IL-12), no entanto, baixos níveis de mRNA para interleucina-4 (IL-4). Adicionalmente, os estudos mostram que a IL-12 foi produzida por monócitos em resposta a LDLox. Esses resultados provam que a IL-12, por sua expressão nas lesões ateroscleróticas, pode levar à amplificação de respostas de linfócitos T CD4<sup>+</sup> do tipo TH<sub>1</sub>, contribuindo consideravelmente para a imunopatologia da aterosclerose<sup>49,50</sup>. Todavia, esse processo pode apresentar-se altamente regulado pela ação das citocinas anti-inflamatórias como a interleucina-10 (IL-10)<sup>51</sup>. O papel regulador da IL-10 foi demonstrado por meio de sua expressão em algumas lesões ateroscleróticas, bem como na demonstração de que a IL-10 exógena inibe a liberação de IL-12 induzida por LDL. Essa citocina pode atuar inibindo a ação do fator nuclear kappa B, com conseqüente diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, da inibição da apoptose de macrófagos, da expressão do fator tecidual, do fibrinogênio e da proliferação de células musculares lisas, mecanismos esses, diretamente relacionados com a progressão da aterosclerose<sup>52</sup>.

Outra citocina com características anti-inflamatórias e que também participa do controle do processo aterosclerótico é o fator de crescimento e transformação beta-1 (TGF- $\beta$ ) que pode ser produzido por várias células, incluindo monócitos, células musculares lisas, plaquetas e linfócitos T. Essa citocina, além de regular o crescimento, diferenciação e função das células imunes, tem um efeito primordial no início do processo aterosclerótico, inibindo a colagenase-1, estimulando o aumento do fator inibidor do plasminogênio, e modulando a proliferação de células musculares lisas e células endoteliais<sup>53</sup>.

Tomados em conjunto, os trabalhos relacionados deixam claro que na aterosclerose, tanto as células das paredes vasculares bem como os leucócitos infiltrantes podem sintetizar uma variedade de mediadores multipotentes da resposta inflamatória, principalmente as citocinas envolvidas na modulação da expressão de moléculas de adesão entre célula endotelial-leucócito e no recrutamento dessas células<sup>12, 33, 42, 43, 47</sup>.

Portanto, fica claro que uma amplificação do processo aterosclerótico ocorre a partir do desencadeamento de uma resposta imune específica que gera citocinas participantes da resposta TH<sub>1</sub> como a IL-12 e o IFN- $\gamma$ <sup>54</sup>.

### **Participação das proteínas de fase aguda**

Além das citocinas, as proteínas positivas de fase aguda, principalmente a proteína C reativa (PCR), são alvos de vários estudos na patogênese da aterosclerose. Além de exercer o papel clássico de opsonização de antígenos, outros aspectos interessantes são investigados, como o aumento dessa proteína nas condições de obesidade, inflamação, síndrome metabólica,

diabetes e hipertensão arterial<sup>55, 56</sup>, colocando-a como um marcador de risco preditivo para doenças cardiovasculares<sup>57</sup>. Durante a resposta inflamatória da aterosclerose detectou-se o envolvimento da PCR no processo de disfunção endotelial<sup>58, 59</sup>, induzindo a produção de moléculas de adesão e quimiocinas pelas células endoteliais, favorecendo o processo de ligação de monócitos ao endotélio, com conseqüente aumento da formação de células espumosas<sup>58</sup>. Assim, a PCR participa diretamente da amplificação da resposta imune levando ao aumento do dano tecidual.

O papel da PCR na aterosclerose é reforçado por estudos que atribuem a essa proteína uma produção extra-hepática<sup>60</sup>. Nesses estudos observou-se que nas placas ateroscleróticas ocorre uma expressão significativa de mRNA para PCR e que a presença dessa proteína pode ser detectada tanto nas células musculares lisas quanto nos macrófagos, mostrando que a sua produção local está aumentada. Outros dados também demonstram que essa proteína pode ser expressa em células mononucleares periféricas, células das artérias coronárias e células epiteliais de rins. Assim, considera-se que a PCR pode agir localmente sobre as células endoteliais, monócitos e macrófagos ou células musculares lisas de maneira autócrina e parácrina<sup>61</sup>.

Além disso, a PCR atua como um fator ativador do sistema complemento promovendo a formação do complexo de ataque à membrana, com conseqüente lise e morte celular na placa aterosclerótica, sendo esse processo autotóxico e precursor dos eventos trombóticos<sup>60</sup>.

Outro papel interessante e recentemente atribuído a essa proteína é o aumento da expressão de LOX-1, induzindo a disfunção endotelial e a geração de ânions superóxidos<sup>58, 61</sup>. Por meio desses relatos podemos concluir que o papel da PCR na aterosclerose é muito mais complexo e que essa proteína está realmente envolvida na progressão da doença, não sendo simplesmente um marcador inflamatório, mas um fator de risco<sup>62</sup>.

A alfa-1 glicoproteína ácida ( $\alpha$ 1-GA) é outra proteína positiva de fase aguda que está presente no processo inflamatório aterosclerótico, porém sua função ainda não está bem estabelecida. Em geral, a  $\alpha$ 1-GA é considerada uma importante proteína que tem capacidade de se ligar e transportar numerosas drogas lipofílicas básicas e neutras de hormônios esteróides endógenos e exógenos e fenobarbital<sup>63</sup>. Entretanto, estudos *in vitro* mostram diferentes funções como a inibição da agregação plaquetária e a modulação da resposta imunológica, com inibição da proliferação de linfócitos<sup>63</sup>. Não obstante, uma das principais funções dessa proteína parece ser a de inibir a ligação de neutrófilos ao endotélio pelas selectinas, que ocorre via glicanas fucosiladas presentes na sua molécula<sup>64</sup>.

Outros estudos apontam que a  $\alpha$ 1-GA inibe a produção das espécies reativas de oxigênio, como ânion superóxido e peróxido de hidrogênio, confirmando o efeito modulador exercido por essa proteína durante o processo inflamatório<sup>65</sup>.

### **Marcadores laboratoriais na aterosclerose**

Uma outra substância envolvida na aterosclerose é a

lipoproteína de alta densidade (HDL) que está relacionada inversamente com as doenças cardiovasculares<sup>66</sup>. O efeito protetor dessa lipoproteína não está totalmente entendido, mas sabe-se que envolve o transporte de colesterol das células periféricas para o fígado e também a modulação da função inflamatória e do processo oxidativo pela inibição das moléculas de adesão nas células endoteliais, nas quimiocinas, no fator nuclear Kappa B, e na oxidação da LDL<sup>66-70</sup>.

Além dessas funções, a HDL possui outras propriedades importantes como a de inibir a formação do fator estimulador de plaquetas (PAF) e de fosfolípídios similares pela inibição da oxidação e da degradação desses compostos pela PAF-acetilhidrolase<sup>71</sup>, estimular a síntese de prostacilinas pelas células endoteliais, e modular a função endotelial estimulando a produção de óxido nítrico (NO)<sup>67,72</sup>. Essa lipoproteína via ligação de seus fosfolípidos oxidados, também participa da neutralização da PCR, confirmando assim seu importantíssimo papel na prevenção da aterosclerose<sup>67</sup>.

O envolvimento tanto de citocinas como de proteínas de fase aguda na aterosclerose leva os pesquisadores a considerá-las como potenciais marcadores inflamatórios que poderiam auxiliar na detecção de indivíduos que apresentem riscos complicações vasculares<sup>73</sup>. Nesse sentido, a PCR, cujos níveis encontram-se elevados na aterosclerose, é amplamente avaliada como um potente indicador real de complicações na aterosclerose<sup>73,74</sup>. Outras proteínas de fase aguda como o fibrinogênio e alfa-1 antitripsina, também são apontadas como marcadores por apresentarem alterações principalmente no infarto do miocárdio<sup>75</sup>.

As dosagens séricas de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 e de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- $\beta$  também são estudadas como marcadores em potencial. Os resultados mostraram um significativo aumento dos níveis dessas citocinas, principalmente nas síndromes coronarianas agudas, na angina instável e no infarto do miocárdio<sup>52-54</sup>.

Entretanto, em razão da meia-vida dessas proteínas, os seus níveis podem tornar-se indetectáveis quando atingem a circulação sanguínea. De início, esse fato desencorajou os pesquisadores a considerá-las como marcadores importantes no processo<sup>76,77</sup>. No entanto, estudos mais recentes, apontam a dosagem plasmática de IL-6, da PCR e das moléculas de adesão (ICAM-1) como indicadores valiosos para doença arterial periférica. Adicionalmente esses resultados mostram ainda a forte correlação da PCR com a IL-6, reforçando o papel dessa citocina na produção dessa proteína pelo fígado<sup>73,74,78</sup>. Receptores de citocinas podem também ser considerados como indicadores de processos inflamatórios, uma vez que citocinas em altas concentrações têm sua atividade controlada por meio da ligação a esses receptores que são liberados na corrente sanguínea durante algum tempo. Os estudos até o momento indicam que o receptor para IL-1 é o que está mais relacionado com o estado inicial da doença<sup>77,79</sup>.

Outro indicador de fácil execução que tem se mostrado importante no processo diagnóstico é a contagem diferencial de leucócitos, uma vez que os monócitos são células extremamente envolvidas

no processo aterosclerótico<sup>80-82</sup>. Estudos demonstraram um aumento significativo dessas células em pacientes, deixando claro, porém, que uma vez instalada a doença, os resultados obtidos com esse marcador não permitem prever os riscos posteriores desses pacientes. Assim, além dessa contagem, sugere-se a utilização de outros marcadores que, associados a ela, possam fornecer informações sobre o estágio em que a doença se encontra. Nesse sentido, outro indicador em potencial a ser utilizado em associação com a contagem diferencial, seria a avaliação do grau de ativação dessas células, que, está diretamente relacionado com a aterogênese e isquemia<sup>83</sup>.

Esses relatos demonstram que a literatura tem se preocupado em descobrir indicadores inflamatórios em potencial para a avaliação do risco de um evento aterosclerótico. Muitos indicadores são avaliados, porém por causa das baixas especificidades e ou da sensibilidade de detecção, poucos apresentam habilidade para prever o risco real dos pacientes avaliados<sup>73</sup>.

Dentro desse contexto, os trabalhos devem ser direcionados no sentido de considerar a complexidade do processo inflamatório que culmina com a aterosclerose, estabelecendo marcadores sensíveis e específicos que, juntamente com a avaliação clínica, possam efetivamente auxiliar no prognóstico de aterosclerose<sup>73</sup>.

## Referências bibliográficas

1. Montenegro MR. Atherosclerosis morphology and pathogenesis. ARBS Annu Rev Biomed Sci 1999;1:133-44.
2. Giannini SD. História natural da aterosclerose. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2000;10(6):677-85.
3. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340(2):115-26.
4. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherogenesis. Am J Pathol 1999;155(1):1-5.
5. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340:115-26.
6. Stary H, Chander A, Dismore R, Fuster V, Seymour G, Willian J et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Artheroscler Thromb Vasc Biol 1995;15(9):1512-31.
7. Strong JP. Atherosclerotic lesions. Natural history, risk factors, and topography. Arch Pathol Lab Med 1992;116(12):1268-75.
8. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. J Biol Chem 1997;272(34):20963-6.
9. Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, Jadhav A, Gavigan SJ, Myant NB. Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. Proc Natl

Acad Sci U S A 1981; 78(4):2591-5.

10. Santos RD. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001;77(Supl 3):1-48.
11. Zornoff LAM. Fatores de risco das síndromes isquêmicas agudas. *J Bras Med* 2003;84(3):23-30.
12. Groyer E, Caligiuri G, Laschet-Khallou J, Nicoletti A. Immunological aspects of atherosclerosis. *Presse Med* 2006;35(3 Pt 2):475-86.
13. Springer T, Cybulsky M. Traffic signals on endothelium for leukocytes in health inflammation, and atherosclerosis. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editors. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. v.1, p. 511-38.
14. Leonard EJ, Yoshimura T. Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). *Immunol Today* 1990;11(3):97-101.
15. Greaves DR, Gordon S. Recent insights into the biology of macrophage scavenger receptors. *J Lipid Res* 2005;46(1):11-20.
16. Moore KJ, Freeman MW. Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1702-11.
17. Rahaman SO, Lennon DJ, Febbraio M, Podrez EA, Hazen SL, Silverstein RL. A CD36-dependent signaling cascade is necessary for macrophage foam cell formation. *Cell Metab* 2006;4(3):211-21.
18. Masuda J, Ross R. Atherogenesis during low level hypercholesterolemia in the nonhuman primate. II. Fatty streak conversion of fibrous plaque. *Arteriosclerosis* 1990;10(2):178-87.
19. Libby P, Hansson GK. Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest* 1991;64(1):5-15.
20. Jessup W, Wilson P, Gaus K, Kritharides L. Oxidized lipoproteins and macrophages. *Vascul Pharmacol* 2002;38(4):239-48.
21. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension* 2003;42(6):1075-81.
22. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(13):5134-8.
23. Molavi B, Mehta JL. Oxidative stress in cardiovascular disease: molecular basis of its deleterious effects, its detection, and therapeutic considerations. *Curr Opin Cardiol* 2004;19(5):488-93.
24. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(1):29-38.
25. Andrade Jr DR, Souza RB, Santos SA, Andrade DR. Os radicais livres de oxigênio e as doenças pulmonares. *J Bras Pneumol* 2005;31(1):60-8.
26. Maulik N, Das DK. Redox signaling in vascular angiogenesis. *Free Radic Biol Med* 2002;33(8):1047-60.
27. Brown MR, Miller Jr F, Li WG, Ellingson AN, Mozena JD, Chatterjee P et al. Overexpression of human catalase inhibits proliferation and promotes apoptosis in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1999;85(6):524-33.
28. Hulthe J. Antibodies to oxidized LDL in atherosclerosis development: clinical and animal studies. *Clin Chim Acta* 2004;348(1-2):1-8.
29. Nilsson J, Glazer S, Carlsson R. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein for the treatment of vulnerable plaques. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7(9):815-9.
30. Winther MP, Kanters E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear factor kappaB signaling in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(5):904-14.
31. Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappa B puzzle. *Cell* 2002;109 Suppl:S81-96.
32. Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF-Kappa B. *Genes Dev* 2004;18(18):2195-224.
33. Vaddi K, Nicolini FA, Mehta P, Metha JL. Increased secretion of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma by mononuclear leukocytes in patients with ischemic heart disease. Relevance in superoxide anion generation. *Circulation* 1994;90(2):694-9.
34. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Transcriptional regulation of macrophage cholesterol trafficking by PPARalpha and LXR. *Biochem Soc Trans* 2006;34(Pt 6):1128-31.
35. Glass CK, Ogawa S. Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6(1):44-55.
36. Wykretowicz A, Furmaniuk J, Smielecki J, Deskur-Smielecka E, Szczepanik A, Banaszak A et al. The oxygen stress index and levels of circulating interleukin-10 and interleukin-6 in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2004;94(2-3):283-7.
37. Bevilacqua MP, Schleef RR, Gimbrone MA Jr, Loskutoff DJ. Regulation of the fibrinolytic system of cultured human vascular endothelium by interleukin 1. *J Clin Invest* 1986;78(2):587-91.
38. Raines EW, Dower SK, Ross R. Interleukin-1 mitogenic activity for fibroblasts and smooth muscle cell is due to PDGF-AA. *Science* 1989;243(4889):393-6.
39. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):869-74.
40. Ikeda U, Ikeda M, Seino Y, Takahashi M, Kano S, Shimada K. Interleukin 6 gene transcripts are expressed in atherosclerotic lesions of genetically hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 1992;92(2-3):213-8.
41. Viedt C, Vogel J, Athanasiou T, Shen W, Orth SR, Kubler W, Kreuzer J. Monocyte chemoattractant protein-1 induces proliferation and interleukin-6 production in human smooth muscle cells by differential activation of nuclear factor-kappaB and activator protein-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(6):914-20.
42. Steele IC, Nugent AM, Maguire S, Hoper M, Campbell G, Halliday MI et al. Cytokine profile in chronic cardiac failure. *Eur J Clin Invest* 1996;26(11):1018-22.
43. Hofnagel O, Luechtenborg B, Stolle K, Lorkowski S, Eschert H, Plenz G et al. Proinflammatory cytokines regulate LOX-1

- expression in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(10):1789-95.
44. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(9):3893-7.
45. Song L, Leung C, Schindler C. Lymphocytes are important in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;108(2):251-9.
46. Inagaki Y, Yamagishi S, Amaro S, Okamoto T, Koga K, Makita Z. Interferon-gamma-induced apoptosis and activation of THP-1 macrophages. *Life Sci* 2002;71(21):2499-508.
47. Greenwood J, Mason JC. Statins and the vascular endothelial inflammatory response. *Trends Immunol* 2007;28(2):88-98.
48. Zhao GF, Seng JJ, Zhang H, She MP. Effects of oxidized low density lipoprotein on the growth of human artery smooth muscle cells. *Chin Med J* 2005;118(23):1973-8.
49. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK et al. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996;97(9):2130-8.
50. Varadhachary AS, Monestier M, Salgame P. Reciprocal induction of IL-10 and IL-12 from macrophages by low-density lipoprotein and its oxidized forms. *Cell Immunol* 2001;213(1):45-51.
51. Zimmerman MA, Reznikov LL, Raeburn CD, Selzman CH. Interleukin-10 attenuates the response to vascular injury. *J Surg Res* 2004;121(2):206-13.
52. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons ML et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107(16):2109-14.
53. Bogavac-Stanojevic N, Djurovic S, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V, Kalimanovska-Ostic D. Circulating transforming growth factor-beta 1, lipoprotein(a) and cellular adhesion molecules in angiographically assessed coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2003;41(7):893-8.
54. Tentolouris C, Tousoulis D, Antoniadis C, Bosinakou E, Kotsopoulou M, Trikas A, et al. Endothelial function and proinflammatory cytokines in patients with ischemic heart disease and dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2004;94(2-3):301-5.
55. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285(19):2481-5.
56. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(4):972-8.
57. Yeh ET, Anderson HV, Pasceri V, Willerson JT. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation* 2001;104(9):974-5.
58. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102(18):2165-8.
59. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103(21):2531-4.
60. Yasojima K, Schwab C, McGeer E, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001;158(3):1039-51.
61. Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, Renier G. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res* 2004;95(9):877-83.
62. De Maat MP, Trion A. C-reactive protein as a risk factor versus marker. *Curr Opin Lipidol* 2004;15(6):651-7.
63. Fournier T, Medjoubi-N N, Porquet D. Alpha-1-glycoprotein. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482(1-2):157-71.
64. Vasson MP, Roch-Arveiller M, Couderc R, Baguet JC, Raichvarg D. Effects of alpha-1 acid glycoprotein on human polymorphonuclear neutrophils: influence of glycan microheterogeneity. *Clin Chim Acta* 1994;224(1):65-71.
65. Hocheppied T, Berger FG, Baumann H, Libert C. Alpha(1)-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14(1):25-34.
66. Korhonen T, Savolainen MJ, Koistinen MJ, Ikaheimo M, Linnaluoto MK, Kervinen K et al. Association of lipoprotein cholesterol and triglycerides with the severity of coronary artery disease in men and women. *Atherosclerosis* 1996;127(2):213-20.
67. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004;95(8):764-72.
68. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, Hama S, Lusis AJ, Castellani LW et al. HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(4):481-8.
69. Barter P, Baker P, Rye K. Effects of high-density lipoproteins on the expression of adhesion molecules in endothelial cells. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13(3):285-8.
70. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(11):1987-94.
71. Tselepis AD, Karabina SA, Stengel D, Piedagnel R, Chapman MJ, Ninio E. N-linked glycosylation of macrophage-derived PAF-AH is a major determinant of enzyme association with plasma HDL. *J Lipid Res* 2001;42(10):1645-54.
72. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004;109(25 Suppl 1):IV6-19.
73. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral

atherosclerosis in general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2005;112(7):976-83.

74. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105(16):1890-6.

75. Koenig W, Rosenson RS. Acute-phase reactants and coronary heart disease. *Semin Vasc Med* 2002;2(4):417-28.

76. Cimmiello C, Arpaia G, Toschi V, Rossi F, Aloisio M, Motta A et al. Plasma levels of tumor necrosis factor and endothelial response in patients with chronic arterial obstructive disease or Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1994;45(12):1015-22.

77. Fiotti N, Giansante C, Ponte E, Delbello C, Calabrese S, Zacchi T et al. Atherosclerosis and inflammation. Patterns of cytokine regulation in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 1999;145(1):51-60.

78. Pradhan AD, Rifai N, Ridker PM. Soluble intercellular adhesion molecule-1, and soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation* 2002;106(7):820-5.

79. Delvin CM, Kuriakose G, Hirsch E, Tabas I. Genetic alterations of IL-1 receptor antagonist in mice affect plasma cholesterol level and foam cell lesion size. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(9):6280-5.

80. Chapman CM, Beilby JP, McQuillan BM, Thompson PL, Hung J. Monocyte count, but not C-reactive protein or interleukin-6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004;35(7):1619-24.

81. Nasir K, Guallar E, Navas-Acien A, Criqui MH, Lima JA. Relationship of monocyte count and peripheral arterial disease: result from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(9):1966-71.

82. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987; 257(17):2318-24.

83. van Oostrom AJ, van Wijk J, Cabezas MC. Lipaemia, inflammation and atherosclerosis: novel opportunities in the understanding and treatment of atherosclerosis. *Drugs* 2004;64 Suppl 2:19-41.

---

**Correspondência:**

Camila Renata Corrêa-Camacho

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UNESP

Distrito de Rubião Júnior

18618-000, Botucatu-SP

Fone: (14)3811-6339

e-mail: ccorrea@fmb.unesp.br

---