

ATEROSCLEROSE

Velho Problema Novas Perspectivas

JOSÉ CORTEZ

Departamento de Bioquímica. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. Lisboa.

RESUMO

A aterosclerose constitui a principal causa de morte da população dos países, ditos evoluídos, da cultura ocidental. A partir da primeira metade deste século, a relação da hipercolesterolemia com a aterosclerose norteou a investigação desta doença, trazendo um grande incremento do nível de conhecimentos do complexo metabolismo lipoproteico. A ocorrência de aterosclerose em indivíduos normolipidémicos e a sua correlação com outras alterações dismetabólicas e determinados agentes infecciosos, obrigaram, no último decénio, a reformular os arquétipos da sua fisiopatologia, incluindo-a no grupo dos processos inflamatórios. A resposta inflamatória da parede arterial à agressão, constitui o mote inovador na investigação e monitorização laboratorial da aterosclerose no decurso do novo milénio.

SUMMARY

Atherosclerosis: New perspectives of an old problem

Atherosclerosis is the major cause of mortality in the population of the, so called, developed countries of western culture. Since the first half of this century, hypercholesterolemia was the hallmark for the investigation of atherosclerosis, improving the level of knowledge about the complex metabolism of lipoproteins. The occurrence of atherosclerosis in normolipidaemic subjects, and the relationship between this illness, other dysmetabolic features and certain infectious agents, led to the reformulation, in the last decade, of the pathophysiological archetypes, atherosclerosis was included in the group of the inflammatory processes. The inflammatory response to aggression of the arterial wall is the innovative issue of atherosclerosis investigation and laboratory follow-up in the new millennium.

ATEROSCLEROSE, FLAGELO DA CIVILIZAÇÃO OCIDENTAL

De acordo com o National Health Examination Survey (EUA) a doença coronária está na génese da principal causa de morte de indivíduos do sexo masculino após os 35 anos de idade e de toda a população de ambos os sexos a partir dos 45 anos. O Instituto Nacional de Estatística¹, aponta também o aparelho circulatório como principal responsável pela mortalidade no nosso país entre 1990 e 1995, sendo considerado a principal causa de morte da po-

pulação das sociedades mais evoluídas de cultura ocidental².

ATEROSCLEROSE E DISLIPIDÉMIA

Por aterosclerose entende-se um tipo particular de arteriosclerose, de longe o mais frequente, que afecta sobretudo os grandes vasos e se encontra na génese da patologia arterial mais comum, como a doença coronária, o aneurisma da aorta e a doença arterial dos membros inferiores².

A associação entre depósitos tecidulares de coles-

terol (xantomas) e depósitos na parede arterial (ateromas) já tinha sido referida anteriormente^{3,4}, mas foi na primeira metade deste século que o estudo da Hipercolesterolemia Familiar (HF), doença autosómica dominante cujo fenótipo inclui hipercolesterolemia, xantomas, ateromas e enfarto precoce do miocárdio⁴, ligou definitivamente o colesterol à aterosclerose.

Nos anos 50 foi demonstrado que a elevada colesterolémia verificada nos indivíduos com HF se devia ao aumento dos níveis circulantes de uma lipoproteína^{5,6}, hoje designada por lipoproteína de baixa densidade – LDL (Figura 1).

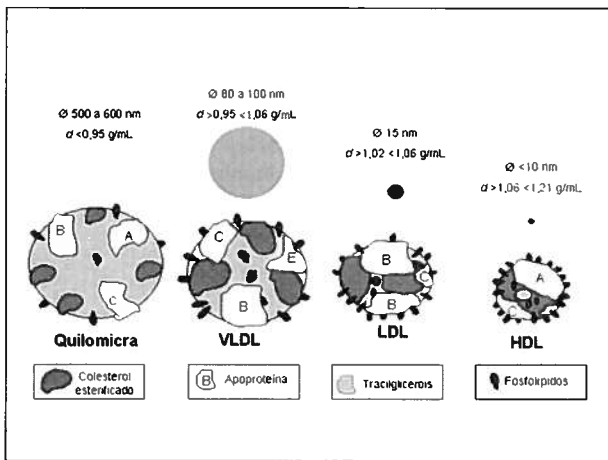


Fig. 1 – Modelo estrutural simplificado das principais lipoproteínas. As apolipoproteínas e o núcleo lipídico encontram-se apenas representados em valor relativo e de forma pouco pormenorizada, para permitir comparar, os diâmetros (\varnothing) e as respectivas densidades (d), das diversas partículas lipoproteicas entre si.

Posteriormente Fredrickson et al⁷ lançaram o conceito de que as disfunções metabólicas da HF tinham origem em alterações combinadas de ambos os componentes das partículas lipoproteicas: o grupo prostético (colesterol) e a apolipoproteína.

Em 1963 Berg identificou uma partícula plasmática aparentada com a LDL⁸, que designou por lipoproteína(a) [Lp(a)]. Esta molécula lipoproteica, para além da apoB-100, componente apolipoproteico da LDL, apresentava também um domínio com uma identidade antigénica própria: a apolipoproteína(a) [apo(a)].

Sintetizada no fígado independentemente das outras lipoproteínas^{9,10}, constitui o paradigma da heterogeneidade em matéria de lipoproteínas, com um peso molecular que varia entre os 20 000 KD e os 80 000 KD^{11,12}, a Lp(a) é composta por um núcleo lipídico de conteúdo idêntico ao das LDL, envolvido por duas apolipoproteínas: a apoB-100 e a apo(a), ligadas por uma ponte dissulfídica (Figura 2).

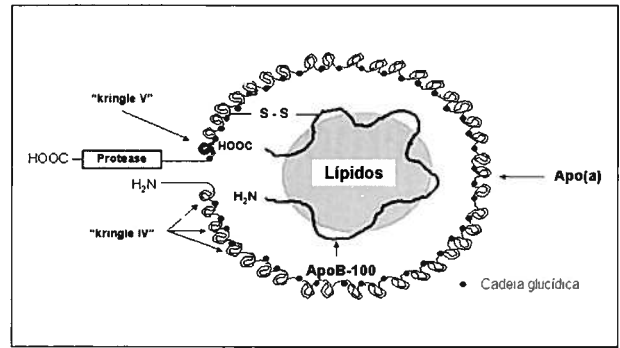


Fig. 2 – Modelo estrutural da lipoproteína(a). A apoB-100 constitui um ligando do LDL-R e Sc-R quando oxidada; a apo(a) pode ligar-se à matriz extracelular da parede vascular inibindo a fibrinólise endógena por competir para os receptores do plasminogénio, seu homólogo estrutural.

(Adaptado de : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease*. McGraw-Hill, Inc. 1995; Seventh Edition: Volume II)

A Lp(a) circula no plasma sem se modificar por não trocar material apolipoproteico com as outras lipoproteínas em circulação^{13,14}, permanecendo ainda obscuro o seu destino catabólico¹⁵. A regulação metabólica da sua concentração plasmática, parece mais relacionada com a sua síntese, do que com o seu catabolismo.

Para além das clássicas fracções lipoproteicas que transportam colesterol e triacilgliceróis no sangue periférico, considerou-se também como factor de risco independente, a circulação de elevados níveis (>30 mg/dL) de Lp(a).

Nos anos 70, os trabalhos de Brown e Goldstein^{16,17}, em doentes com HF, levaram à descoberta de um receptor para as LDL (LDL-R). Trata-se de uma glicoproteína com 839 aminoácidos sintetizada no retículo endoplasmático rugoso sob a forma de um precursor¹⁸ que se vai progressivamente enriquecendo em cadeias oligossacarídicas. Cerca de 45 minutos após a sua síntese e já com a estrutura do receptor definitivo (Figura 3), acaba

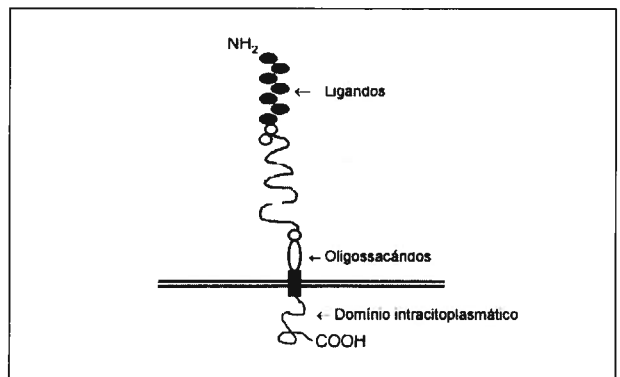


Fig. 3 – Modelo estrutural do LDL-R humano. (Adaptado de : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease*. McGraw-Hill, Inc. 1995; Seventh Edition: Volume II)

por emergir à superfície da célula, revestindo pequenas invaginações alinhadas na membrana à custa de uma proteína denominada clatrina^{16,19}.

Desde a sua descoberta nas culturas de fibroblastos humanos evoluiu-se para a demonstração da sua expressão, em quase todas as células animais cultiváveis, que utilizam o colesterol na biossíntese das suas membranas (proliferação ou reparação) onde tem um papel estrutural como modulador da fluidez da camada bifosfolipídica²⁰.

Os linfócitos do sangue circulante foram as primeiras células que se provou terem actividade LDL-R *in vivo*²¹, verificando-se posteriormente que os monócitos circulantes expressavam o receptor com uma maior intensidade²².

A convicção de que o sistema de transporte de lípidos na circulação sanguínea se encontrava fortemente comprometido com o processo fisiopatológico que está na origem da DCV, levou a que nos últimos 30 anos, a intensa investigação nesta área se centrasse, não só na interacção das várias classes de lipoproteínas entre si, mas também na modificação química das lipoproteínas excedentárias do metabolismo lipídico e das consequências do seu reconhecimento pelas várias populações celulares, através dos respectivos receptores.

Por cumplicidade na doença aterosclerótica especial atenção tem sido dada, nas últimas décadas, ao estudo das relações do metabolismo lipídico com a parede arterial, constatando-se que as lipoproteínas aterogénicas, como é o caso das LDL circulantes (*Figura 1*) mais densas, de menores dimensões e mais susceptíveis à oxidação^{23,24}, atravessam facilmente a íntima sob a forma de vesículas de pinocitose² impregnando a parede vascular na razão directa da sua concentração plasmática²⁵.

Estas lipoproteínas sequestradas na matriz extracelular, isoladas da protecção dos antioxidantes plasmáticos circulantes e do equipamento enzimático antioxidante da maioria das células, ficam à mercê do *stress* oxidativo, transformando-se em estímulos adversos.

A doença cardiovascular (DCV) constitui um excelente indicador de doença aterosclerótica² uma vez que, salvo raras excepções, praticamente todos os doentes com enfarte agudo do miocárdio têm placas de ateroma localizadas nas coronárias.

ATEROSCLEROSE SEM DISLIPIDÉMIA

Apesar da dislipidémia ser considerada um factor de risco importante para a DCV, cerca de 50% dos doentes com doença cardiovascular não apresentam hipercolesterolemia, deixando a ideia de que muito ainda se encon-

tra por explicar e que a aterosclerose é provavelmente um processo multifactorial em que a dislipidémia é apenas um dos vários mecanismos desencadeantes.

Dois mecanismos sem relação aparente com os lípidos, mas eventualmente ligados à aterosclerose, despertaram a atenção dos investigadores: as homocistinúrias e infecções por *Chlamydia pneumoniae* e vírus do grupo herpes.

- As homocistinúrias, são doenças metabólicas caracterizadas pelo aumento da concentração sérica e urinária de homocisteína, sendo a forma mais frequente da doença uma actividade deficiente da cistationina β-sintase (enzima que cataliza a transsulfuração entre a serina e a homocisteína).

A homocisteína é um aminoácido com um radical tióli-co, cuja acumulação nas células, impede as ligações covalentes cruzadas (*cross-linking*) do colagénio e da elastina, componente estrutural da parede arterial²⁶. A síntese de colagénio e elastina adulterados, é responsável por alterações no ligamento suspensor do cristalino, na matriz óssea e na parede arterial²⁷, justificando assim a síndrome clínica desta tara genética, caracterizada por luxação do cristalino, osteoporose e doença cardiovascular.

Estes doentes apresentam DCV com episódios vaso-occlusivos agudos durante a primeira década de vida, o que dá lugar a uma mortalidade elevada (cerca de 25%) antes dos 30 anos de idade²⁷.

- As infecções do tracto respiratório causadas por *Chlamydia pneumoniae*, são provavelmente mais frequentes do que se pensa dado que podem apresentar uma evolução subclínica. Apesar de ser difícil cultivar a *C. pneumoniae*, os testes serológicos sugerem uma distribuição ubiqüitária na população e frequentes reinfeções²⁸.

A detecção da *C. pneumoniae* em placas de ateroma por métodos imunológicos ou biologia molecular (sondas de DNA), a ocorrência de cardiopatia isquémica como complicação de infecções por aquele microorganismo²⁹, bem como a indução de lesões ateroscleróticas em modelos animais experimentais^{30,31}, sugerem a *C. pneumoniae* como um provável agente causal da aterosclerose.

- Iguamental de grande prevalência são as infecções pelo Citomegalovírus (CMV) e o vírus de Epstein Barr (EBV).

A detecção, pela reacção da polimerase (PCR), do DNA genómico do CMV e EBV nas placas de ateroma de doentes submetidos a cirurgia vascular por aterosclerose, complementada por estudos serológicos, sugere

que em doentes com aterosclerose, as infecções latentes da parede arterial por herpesvírus ocorrem com frequência³²⁻³⁴.

Estas observações, apesar de carecerem de maior clarificação, têm inovado a abordagem fisiopatológica da aterosclerose.

ATEROGÉNESE

Baseada em inúmeros modelos experimentais, a resposta à lesão celular, constitui o arquétipo fisiopatológico da aterogénese mais amplamente aceite²⁷, onde se têm vindo a encaixar todos estes dados mais recentes.

Por lesão celular entende-se o comprometimento da capacidade de adaptação homeostásica da célula endotelial em resultado de um estímulo adverso (noxa).

As noxas podem ter uma origem mecânica (hipertensão arterial), imunológica (rejeição crónica dos transplantes renais e cardíacos), química (lipoproteínas oxidadas e homocisteína) e até infecciosa (*C. pneumoniae* e herpesvírus)³².

Estas noxas induzem um conjunto de alterações fisiopatológicas com vista à sua eliminação e reparação do tecido lesado, designado por resposta inflamatória.

Por sua vez, o processo inflamatório é mediado por mensageiros químicos solúveis da actividade celular, conhecidos por citocinas, que activam os genes que regulam a transcrição de moléculas, com a designação genérica de proteínas de fase aguda que ao interagirem com as noxas ou outras moléculas activas no processo promovem a sua neutralização química (hepática), ou imunológica (formação de imunocomplexos) para depuração pelo Sistema Mononuclear Fagocítico (SMF).

O tráfego celular na resposta inflamatória bem como os padrões de multiplicação e diferenciação celular em função do microambiente biológico, constituem exemplos de mecanismos fisiológicos modulados por citocinas.

Os monócitos constituem uma subpopulação mais jovem e nómada das células do SMF, que tem por missão fisiológica acorrer rapidamente ao chamamento de eventuais sinais quimiotáxicos, acabando por se fixar na sua origem.

A fixação na origem do estímulo é indispensável à remoção dos detritos biológicos ou microorganismos, previamente referenciados pelo sistema imunitário, uma vez que em trânsito na corrente sanguínea os monócitos dificilmente cumpririam esta missão.

Se numa qualquer zona do endotélio se acumulam noxas como as que referimos, estas constituem um estímulo quimiotáxico que activa localmente as células endoteliais e os monócitos circulantes atraídos para a

zona de maior concentração do estímulo.

Esta interacção monócito-célula endotelial inicia um processo de adesão à parede vascular que culmina na sua travessia pelos monócitos (transmigração), que penetram nos tecidos para poderem levar a cabo as suas funções de defesa e *higiene biológica*.

A adesão e migração transmembrana dos monócitos em zonas previamente lesadas do endotélio arterial é um dos fenómenos mais precoces que se segue ao início de uma dieta aterogénica³⁵.

O envolvimento dos monócitos activados na génese da placa de ateroma³⁶, sugere que as alterações associadas com a aterosclerose, possam de alguma forma gerar sinais quimiotáxicos que atraíam os monócitos circulantes às paredes das artérias fixando-os na íntima e transformando-os em células residentes, precursoras das células espumosas³⁶ que infiltram as placas de ateroma (macrófagos com abundantes depósitos de colesterol, que lhes conferem um aspecto espumoso).

Uma vez residentes nos diferentes tecidos, os monócitos assumem funções e características morfológicas específicas, células de Küpffer no fígado, células espumosas nas placas de ateroma, etc.), passando aqui a ser de alguns meses, ou mesmo anos, a sua esperança de vida³⁷.

CONCLUSÃO

Na última década, os mecanismos da aterogénese passaram a ter uma abordagem fisiopatológica mais abrangente, que não difere da generalidade da dos processos inflamatórios^{32,38}.

Na sua forma de apresentação habitual, a inflamação, constitui um processo auto limitado, uma vez que tende a neutralizar o agente agressor que lhe deu origem. Contudo, nas patologias associadas com a aterosclerose e que tivemos oportunidade de referir: a situação dismetabólica e a infecção persistente, perpetuam o estado de agressão à parede arterial e o processo inflamatório, incapaz de neutralizar aquelas noxas, evolui para a cronicidade sob a aparência histológica de uma placa de ateroma, que vai progredindo paulatinamente, até que o processo de remodelação endotelial se torne insuficiente para manter a homeostasia e surja o acidente vaso-oclusivo agudo.

Apesar da incontestável importância da dislipidémia na etiologia da aterosclerose, cerca de 50% dos indivíduos com DCV ficam por explicar³⁹, pelo que os conceitos modernos sobre a fisiopatologia da aterosclerose, longe de constituírem mera especulação científica, abrem novas perspectivas na compreensão da doença, indispensáveis para o seu diagnóstico e terapêutica.

A investigação laboratorial da aterosclerose, para além do tradicional controlo dos factores de risco modificáveis, poderá encontrar no estudo da activação dos monócitos circulantes marcadores do estadio evolutivo da doença.

BIBLIOGRAFIA

1. Anuário Estatístico de Portugal. Instituto nacional de Estatística 1996
2. BIERMAN EL: Atherosclerosis and other forms of arteriosclerosis. In: Harrison's Principles Of Internal Medicine. 1994 Mc Graw-Hill, Inc; Thirteenth edition, International edition
3. MÜLLER C: Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. Arch Intern Med 1939; 305: 318
4. MÜLLER C: Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. Acta Med Scand 1938; 89: 75
5. GOFMAN JW, DELLALA O, GLAZIER F, FREEMAN NK, LINDGREN FT, NICHOLS AV, STRISOWER B, TAMPLIN AR: The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease. Plasma 1954; 2: 413
6. GOFMAN JW, RUBIN L, MCGINLEY JP, JONES HB: Hyperlipoproteinemia. Am J Med 1954; 17: 514
7. FREDRICKSON DS, LEVY RI, LEES RS: Fat transport in lipoproteins - An integrated approach to mechanisms and disorders. N Engl J Med 1967; 276: 32
8. BERG K: A new serum type system in man: the Lp system. Acta Pathol Microbiol Scand 1963; 59: 369
9. KRAFT HG, MENZEL HJ, HOPPICHLER F, VOGEL W, UTERMANN G: Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. Implications for apoprotein synthesis. J Clin Invest 1989; 83: 137
10. KREMPLER F, KOSTNER GM, BOLZANO K, SANDHOFER F: Lipoprotein(a) is not a metabolic product of other lipoproteins containing apoB. Biochim. Biophys. Acta 1979; 575: 63
11. FLESS GM, ZUM MALLEN ME, SCANU AM: Physicochemical properties of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a-) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein(a). J Biol Chem 1986; 261: 8712
12. UTERMANN G: Lipoprotein(a). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 1995 Mc Graw-Hill, Inc; Seventh Edition, Volume II
13. KREMPLER F, KOSTNER GM, BOLZANO K, SANDHOFER F: Turnover of lipoprotein(a) in man. J Clin Invest 1980; 65: 1483
14. KREMPLER F, KOSTNER GM, ROSCHER A, HASLAUER F, BOLZANO K: Studies on the role of specific cell surface receptors in the removal of lipoprotein(a) in man. J Clin Invest 1983; 71: 1431
15. CAMPOS E: Lipoproteína(a). Sua importância como marcador adicional de aterosclerose. Acta Med Port 1997; 10: 87
16. BROWN MS, GOLDSTEIN JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 1986; 232: 34
17. GOLDSTEIN JL, BROWN MS: Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts: Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. J Biol Chem 1974; 249: 5153
18. TOLLESHAUG H, GOLDSTEIN JL, SCHNEIDER WJ, BROWN MS: Posttranslational processing of the LDL receptor and its genetic disruption in familial hypercholesterolemia. Cell 1982; 30: 715
19. GOLDSTEIN JL, ANDERSON RGW, BROWN MS: Coated pits, coated vesicles and receptor-mediated endocytosis. Nature 1979; 279: 679
20. GOLDSTEIN JL, HOBBS HH, BROWN MS: Familial Hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease. McGraw-Hill, Inc. 1995; Seventh Edition: Volume II: 1981
21. HO YK, BROWN MS, BILHEIMER DW, GOLDSTEIN JL: Regulation of low density lipoprotein receptor activity in freshly isolated human lymphocytes. J Clin Invest 1986; 58: 1465
22. CHAIT A, HENZE K, MAZZONE T, JENSEN M, HAMMOND W: Low density lipoprotein receptor activity in freshly isolated human monocytes and lymphocytes. Metabolism 1982; 31: 721
23. DE GRAAF J, HAK-LEMMERS HLM, HECTORS MPC, DEMACKER PNM, HENDRICKS JCM, STALENHOF AFH: Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. Arterioscler Thromb 1991; 11: 298
24. WITZTUM J L: The oxidation hypothesis of atherosclerosis. The Lancet 1994 Vol 344-September; 17: 793
25. SCHWENKE DC, CAREW TE: Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-feed rabbits II: selective retention of LDL permeability in susceptible sites of arteries. Arteriosclerosis 1989; 9: 908
26. DEVLIN TM: Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. 1997 Wiley-Liss; Fourth edition
27. ROSENBERG LE: Inherited Disorders of Amino Acid Metabolism and Storage. In: Harrison's Principles Of Internal Medicine. 1994 Mc Graw-Hill, Inc; Thirteenth edition, International edition
28. STAMM WE, HOLMES KK: Chlamydial infections. In: Harrison's Principles Of Internal Medicine. 1994 Mc Graw-Hill, Inc; Thirteenth edition, International edition
29. LATORRE G, GIRALA M, GOMEZ F, LUCAS I: Chlamydia pneumoniae pneumonia. Rev Med Univ Navarra 1998; 42(1): 14
30. KUO C, CAMPBELL LA: Is infection with Chlamydia pneumoniae a causative agent in atherosclerosis? Mol Med Today 1998; 4(10): 426
31. GUPTA S: Chronic infection in the aetiology of atherosclerosis - focus on Chlamydia pneumoniae. Atherosclerosis 1999; 143(1): 1
32. ROSS R: Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. N Eng J Med 1999; Vol 340 N°2: 115
33. MELNICK JL, HU C, BUREK J, ADAM E, DEBAKEY ME: Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis. J Med Virol 1994; 42(2): 170
34. HORVATH R, CERNY J, BENEDIK J JR, HOKL J, JELINKOVA I, BENEDIK J: The possible role of human cytomegalovirus (HCMV) in the origin of atherosclerosis. J Clin Virol 2000; 16(1): 17
35. McEvoy LM, Jutila MA, Tsao PS, Cooke JP, Butcher EC: Anti-CD43 inhibits monocyte-endothelial adhesion in inflammation and atherogenesis. Blood 1997 Nov 1; 90(9): 3587
36. GERRITY RG: The Role of the Monocyte in Atherogenesis. Transition of Blood-Borne Monocytes Into Foam cells In Fatty Lesions. Am J Pathol 1981; 103: 181
37. HOFFBRAND AV, PETTIT JE: Essential Haematology. Blackwell Science 1993 Third Edition
38. ROSS R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993; 362: 801
39. BRAUNWALD ES: Lecture - cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns and opportunities. N Eng J Med 1997; 337:1360