

FATORES DE RISCO EMERGENTES NA ATEROSCLEROSE

Dr. Dikran Armaganian

Estudos epidemiológicos prospectivos e experimentais demonstram que determinados fatores se associam ao desenvolvimento mais precoce e mais acelerado da aterosclerose e suas manifestações clínicas. Esses fatores são denominados “fatores de risco”. A revelação causal entre fatores de risco e a doença aterosclerótica deve incluir: plausibilidade biológica, relação dose-dependência, reprodutibilidade dos estudos epidemiológicos em outros grupos populacionais e especificidade de associação, com potencial reversibilidade por intervenções apropriadas.¹⁰ Os fatores que não preenchem os critérios de causalidade, porém, se associam à maior probabilidade da doença, são denominados “marcadores de risco”.⁸ A concepção atual de fator de risco foi ampliada, incluindo fatores denominados emergentes.

A associação causal e o potencial de reversibilidade das intervenções apropriadas foram confirmadas no controle do tabagismo, níveis séricos de LDL-colesterol, hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda. O controle do diabetes melito, da inatividade física, dos níveis séricos de HDL-colesterol e a reposição hormonal pós-menopausa reduziram, em menor proporção, a incidência e a regressão da aterosclerose. Níveis séricos elevados de triglicérides, VLDL-colesterol, lipoproteína [(Lp(a)), apoproteína B100, subclasses de LDL-colesterol, LDL-oxidado, homocisteína, resistência a insulina, inibidores da atividade do plasminogênio, níveis plasmáticos de fibrinogênio, estresse oxidativo, estresse psicossocial, níveis séricos elevados, de ferritina e agentes infecciosos (*Chlamydia pneumoniae* e *Helicobacter pylori*) têm sido considerados fatores de risco emergentes.³

Ainda existem controvérsias quanto a relação entre os níveis séricos elevados de triglicérides, VLDL-colesterol e doença aterosclerótica, as dificuldades de interpretação advêm de análise multivariada que frequentemente inclui níveis séricos reduzidos de HDL-colesterol. Nos estudos mais recentes as elevações dos níveis séricos de triglicérides e VLDL-colesterol pós-prandial mostram nítida relação com maior incidência de aterosclerose, independentemente dos níveis séricos de HDL-colesterol.

A lipoproteína [(Lp(a))] é uma molécula com estrutura semelhante à LDL-colesterol acrescida de apoproteína (a) que se liga a apoproteína B100 por meio de pontes de dissulfeto. A semelhança estrutural com plasminogênio sugere mecanismos competitivos entre as duas proteínas, favorecendo a trombogênese e os episódios isquêmicos agudos.⁶ Os métodos não são influenciados pela dieta, exercícios físicos ou índice de massa corpórea. Contudo, a terapêutica de reposição hormonal, no período pós-menopausa, reduz os níveis séricos dessa lipoproteína.

As apoproteínas são componentes proteicos das lipoproteínas e sítios da ação enzimática e das ligações com receptores específicos. A redução dos níveis séricos da apoproteína A1, o aumento dos níveis séricos da apoproteína B100, o aumento das

isoformas mutantes (fenótipo E4-E4) aumentam a incidência de aterosclerose.

Recentemente foi identificado um fenótipo da LDL, denominada LDL pequena, cuja densidade varia de 1038 a 1063. Essas lipoproteínas são facilmente glicosiladas, oxidadas, fixadas no interstício celular e recrutadas pelos macrófagos.² Tais características aumentam a sua capacidade aterogênica, principalmente nos pacientes diabéticos.⁷ Os exercícios físicos, as dietas e o emagrecimento podem reduzir a concentração sérica dessas lipoproteínas.⁹

A homocisteína é um aminoácido intermediário na cascata de transformação da metionina em cisteína. De acordo com a necessidades metabólicas e ação de cofatores como a vitamina B12 e folato, a demetilação da homocisteína é responsável pela formação da metionina. Sob a ação da cistationa-beta-sintetase e vitamina B6, a homocisteína é transformada em cisteína. Alterações genéticas homozigóticas da cistationa-beta-sintetase são responsáveis pelas anormalidades esqueléticas, neurológicas e vasculares em pacientes com homocisteinemia e homocistonúria. As alterações genéticas recessivas, formas menos graves da homocisteinemia e homocistenúria frequentemente se associam a doença arterial coronária prematura. Nessas, os efeitos aterogênicos da homocisteína advêm da sua ação lesiva direta nas células endoteliais. A determinação de níveis séricos de homocisteína não estão devidamente padronizados e, por isso, não constitui exames de rotina na avaliação do risco cardiovascular.

O fibrinogênio é uma das proteínas plasmáticas da fase aguda, cujos níveis se elevam em resposta as citocinas, especialmente a IL-6, em situações de inflamação, processos infecciosos, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. A organização de trombos e a sua incorporação ao processo aterosclerótico sugerem a importância da hiperfibrinogenemia na agregação plaquetária e doença arterial coronária. Entre as medidas de controle, a abolição do tabagismo, a prática regular do exercício e a redução do peso têm mostrado bons resultados.⁵

A hipótese infiltrativa sugere que as LDL constituem o principal fator de risco, de desenvolvimento e progressão da aterosclerose. Posteriormente, diversas experiências mostraram que a peroxidação dos componentes da LDL é um evento relevante, confirmando a importância do estresse oxidativo na gênese do ateroma.

O ferro ligado as proteínas com núcleos de ferro-enxofre e o ferro ligado a ferritina são liberados e os efeitos tóxicos desse metal ocorrem após sua redução pelo radical superóxido. Estudos experimentais com a desferroxamina (quelante de ferro) demons-

traram que o ferro aumenta a disfunção miocárdica pós-isquêmica, diminui as defesas cardíacas frente aos metabólitos do oxigênio reativo e estimula os radicais hidroxila, aumentando as lesões ateroscleróticas em humanos. Contudo, os trabalhos publicados na literatura internacional questionam se a ferritina sérica e/ou outros marcadores de ferro orgânico constituem fator de risco, marcador de risco ou não têm qualquer relação com a doença arterial coronária.^{1,4}

Numerosas evidências sugerem que a inflamação parietal vascular desempenha importante papel no processo avolutivo da aterosclerose coronária. O processo inflamatório resultante de estímulos variados, tais como a hipercolesterolemia, tabagismo e hipertensão arterial foram também observadas nas infecções por *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovírus, *Helicobacter pylori*, entre outros. A relação causal entre processos infecciosos a distância e desenvolvimento de aterosclerose ainda não foi demonstrada e não justifica exames sorológicos de rotina como indicadores de risco para doença aterosclerótica.

Embora a lista dos fatores de risco emergentes seja extensa, há necessidade de estudos epidemiológicos prospectivos e experimentais que comprovem a relação causal entre esses fatores e doença aterosclerótica. Não obstante tais observações são de grande interesse nas estratégias preventivas e terapêuticas da aterosclerose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARMAGANIAN, D. Níveis séricos de ferritina e outros indicadores de ferro orgânico com fatores ou marcadores de risco para doença arterial coronária – Tese (Doutorado) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Departamento de Cardio – Pneumologia, 1999.
2. LAW, M.R. Lowering heart disease risk cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials. *Eur. Heart J. Supplements*, v.1(Suppl S) p.3-8, 1999.
3. LEVY, D.; WILSON, P.W.F. Atherosclerotic cardiovascular disease: and epidemiologic perspective. In: *Topol E.J Textbook of cardiovascular medicine*, Philadelphia, Lippincott – Raven, p. 13-29, 1998.
4. LOSCALZO, J.; WELCH, R. Nitric oxide and its roles in the cardiovascular system. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, v.37, p.87-104, 1995.
5. MIKINES, K.J.; Sonne, B.; Farrelm P.A. et al. Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. *Am. J. Physiol.*, n.254, p.248-59, 1998.
6. MULLER, J.L. Blood coagulation and fibrinolysis. In: Henry J.B. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 19° ed. Philadelphia: Sanders, p.719-47, 1996.
7. NEGRÃO, C.E.; TROMBETTA, I.C.; TINUCCI, T. et al. O papel do sedentarismo e obesidade. *Rev. Bras. Hipertens* v.2, p. 149-155, 2000.
8. ROBSON, K.J. Other risk factors for coronary artery disease. Textbook of cardiovascular medicine. In: *Topol E.J. Philadelphia*, Lippincott – Raven, p.231 –47, 1998.
9. ROMAN, S.H.; HARRIS, M. Management of diabetes mellitus from a public health perspective. *Endocrinol. Metab. Clin. Noeth. Am.*, n.26,n.3, p.443-74, 1997.
10. SUSSER, M. Casual thinking in the health sciences New York, University Press, 1983.