

## REVERTENDO ATEROSCLEROSE? *REVERSING ATHEROSCLEROSIS?*

Janaina Patrícia de Siqueira\*

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial, que acomete principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre.

Segundo Park, em seu recente estudo, trata-se de uma patologia reversível que envolve a remoção do colesterol das células espumosas presentes na camada íntima arterial, por meio do uso de substâncias antioxidantes.

Pensava-se antes que a aterosclerose era uma doença de armazenamento lipídico, e sua patologia tratava-se de uma lesão ou placa causando obstrução arterial, resultado do acúmulo de lipídios nas artérias. Sabe-se hoje que as lesões ateroscleróticas são entidades mais sofisticadas. Trata-se de focos de inflamação na parede dos vasos, cujo local apresenta marcas de inflamação crônica, incluindo a presença de macrófagos, células dendríticas e linfócitos. Esses leucócitos acumulados neste local específico, debaixo das células endoteliais, mostram-se ativados ou com fenótipo inflamatório.

As lesões iniciam-se como estrias gordurosas e progridem conforme influência genética e de estilos de vida. Contudo, as placas são resultado de anos de progressão gradual de doença assintomática; o evento obstrutivo geralmente é súbito e trombótico. Na maior parte do tempo estas lesões variam entre estrias gordurosas e remissão da doença; múltiplos fatores podem acelerar, retardar e até mesmo reverter a progressão da lesão. O componente mais importante da aterosclerose é a inflamação crônica das paredes arteriais, levantando a importante questão entre a inflamação e a severidade da doença.

A inflamação crônica ocorre quando a resposta inflamatória não controla o evento inicial que a causou ou quando ocorre uma falha no mecanismo inflamatório. Alguns dos fatores que contribuem para a progressão da aterosclerose incluem hiperlipidemia, oxidação lipídica, acúmulo leucocitário na parede arterial e a formação das células espumosas através dos macrófagos.

No nível molecular os receptores na superfície do macrófago têm papel central na formação da célula espumosa,

como o CD36, que é mediador da captação da LDL oxidado como também um sinalizador inflamatório direto. Os lipídios bioativos oriundos da LDL oxidada, que são captados pelo CD36, ativam receptores nucleares, como o peroxissomo ativado de proliferação que regula a expressão do CD36 e outros genes envolvidos na aterosclerose.

Park descreve um novo papel para o CD36, a regulação na mobilidade celular; o macrófago preso na camada íntima leva à progressão da doença. Portanto, o CD36 sinaliza a mobilização dos macrófagos e sua transformação em células espumosas e não o LDL oxidado. A sinalização se dá por meio de radicais livres, produzidos principalmente pela NADPH oxidase e que, por sua vez, podem ser inibidos por inúmeros antioxidantes. Sendo assim, a deficiência deste receptor é fator protetor de suma importância para aterosclerose.

No trabalho foram utilizados dois inibidores da NADPH oxidase: apocynin (composto orgânico natural estruturalmente relacionada com a baunilha) e diphenylethylidenehydrazine, como também doses terapêuticas de n-acetil-cisteína e resveratrol (composto polifenólico encontrado em uvas e vinho tinto) para inibir a produção de radicais livres pelos macrófagos. A utilização dos antioxidantes levou à ruptura da aderência focal entre as células espumosas necessárias para a dissipação da lesão, além de restabelecer a migração celular na presença de LDL oxidada das células espumosas. A reversão da mobilidade do macrófago impede a progressão da lesão causando sua regressão por retirar os macrófagos da camada íntima arterial. Portanto, o uso dos antioxidantes citados no trabalho podem se tornar uma estratégia terapêutica para aterosclerose.

### BIBLIOGRAFIA

1. Curtiss LK. Reversing atherosclerosis? *N Engl J Med.* 2009; 360:1144-6.
2. Park YM, Febbraio M, Silverstein RL. CD 36 modulates migration of mouse and human macrophages in response to oxidized LDL and may contribute to macrophage trapping in the arterial intima. *J Clin Invest.* 2009; 119(1):136-45.

**Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 11, n. 3, p. 41, 2009**

\* Residente em Clínica Médica - PUC-SP

Recebido em 2/6/2009. Aceito para publicação em 3/6/2009.

Contato: janaps1@msn.com