

Influência dos radicais livres e envolvimento do processo inflamatório na aterosclerose

Influence of free radicals and involvement of the inflammatory process in atherosclerosis

Clara dos Reis Nunes*
Annelise Maria de Oliveira Wilken de Abreu**

Esta revisão versa sobre os radicais livres e sua relação com o processo inflamatório na aterosclerose. O estresse oxidativo gerado pelo excesso de radicais livres apresenta efeitos prejudiciais, que têm sido relacionados com várias doenças envolvendo o processo inflamatório, como a aterosclerose. Os resultados mostram que os artigos mais recentes enfatizam a relação da aterosclerose como um processo influenciado pelo excesso na formação dos radicais livres concomitante com o processo inflamatório. Assim, o combate aos radicais livres é importante para evitar o surgimento de doenças, bem como o avanço do conhecimento acerca da existência de doenças geradas pelo processo oxidativo relacionadas ao processo inflamatório pode ser uma importante contribuição para o estudo imunológico e eventuais tratamentos.

Palavras-chave: Aterosclerose. Radicais livres. Processo inflamatório.

This review deals with free radicals and their relationship with the inflammatory process in atherosclerosis. Oxidative stress generated by excess free radicals has harmful effects which have been linked to several diseases involving inflammation, such as atherosclerosis. Recently published articles emphasize that atherosclerosis is a process influenced by excessive formation of free radicals with concomitant inflammation. Fighting free radicals is important to prevent the emergence of diseases. Similarly, more knowledge about the existence of diseases generated by the oxidative processes related to inflammation may be an important contribution to the immunological studies and possible treatments.

Key words: Atherosclerosis. Free radicals. Inflammation.

Introdução

A inflamação é um processo patofisiológico caracterizado por vermelhidão, edema, febre, dor e perda de função e ocorre como resposta do organismo à invasão de agentes infecciosos ou à lesão física e os radicais livres têm um papel importante nos processos infecciosos e inflamatórios (HUANG et al., 2007).

Durante alguns eventos celulares, como no processo inflamatório, por exemplo, ocorre a formação de radicais livres, os quais em excesso são prejudiciais às células e

* Bióloga, Pesquisadora na área de Química de Alimentos, Mestre e Doutoranda em Produção Vegetal com Ênfase em Química de Alimentos pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro – UENF, Campos dos Goytacazes/RJ, Brasil. E-mail: clara_biol@yahoo.com.br

** Doutora em Biociências e Biotecnologia / Imunologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro – UENF. Docente do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Campos/RJ, Brasil. E-mail: anneliselwilken@gmail.com

podem levar ao surgimento de várias doenças, pois esses radicais podem ser tóxicos ao organismo (LUZ, 2010; SHAMI; MOREIRA, 2004). Por isso há a necessidade de o organismo ter antioxidantes para combater esses radicais, pois compostos antioxidantes podem diminuir o estresse oxidativo, minimizando a incidência dessas doenças (SPADA et al., 2008; ARUOMA, 2002).

Desta forma, é importante conhecer quais são as principais doenças ocasionadas pela formação em excesso de radicais livres relacionadas com o processo inflamatório, pois o cuidado com o bem-estar e a saúde é uma preocupação sempre presente.

Radicais Livres (RL)

Os radicais livres são produzidos naturalmente ou por alguma disfunção biológica (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004). São moléculas orgânicas e inorgânicas que possuem átomos que contêm um ou mais elétrons não pareados, com existência independente. Essa configuração faz dos radicais livres moléculas altamente instáveis, com meia-vida curtíssima e quimicamente muito reativas (REIS et al., 2011; SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004; YOUNG et al., 2001).

Encontram-se envolvidos na produção de energia, fagocitose, regulação do crescimento celular, sinalização intercelular e síntese de substâncias biológicas importantes. No entanto, seu excesso apresenta efeitos prejudiciais, induzindo eventos tais como a peroxidação dos lipídios de membrana e agressão às proteínas dos tecidos e das membranas, às enzimas, carboidratos e DNA, estando assim ligados a vários problemas de saúde (SCHNEIDER ; OLIVEIRA, 2004), incluindo várias doenças como as cardiopatias, aterosclerose e problemas pulmonares (MARIOD et al., 2009; ALI et al., 2008; SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004; SHAMI; MOREIRA, 2004).

Desta forma, o estresse oxidativo é um estado de vulnerabilidade do sistema de defesa em que há uma produção excessiva das espécies reativas do oxigênio que supera a capacidade antioxidante de defesa do corpo, estando, portanto, sujeito a doenças infecciosas e degenerativas, além de mais frágil em relação à ação de toxinas (VAZQUEZ-MEDINA et al., 2012; SPADA et al., 2008).

Todos os componentes celulares são suscetíveis à ação das ERO, porém a membrana é um dos mais atingidos em decorrência da peroxidação lipídica, que acarreta alterações na estrutura e na permeabilidade das membranas celulares (BARREIROS et al., 2006; SOARES, 2002; ANDERSON, 2000).

Radical livres induzidos pela peroxidação têm ganhado muita importância por causa de seu envolvimento em diversas condições patológicas tais como aterosclerose, inflamação, câncer, entre outras, podendo ser por fontes endógenas ou exógenas (ARUOMA, 2003). Além disso, os processos inflamatórios também promovem o aumento da concentração dos radicais livres no organismo (SOARES, 2002). Os principais radicais livres observados são superóxido ($O_2^{\bullet-}$), a hidroxila (OH^{\bullet}), o

hidroperóxido ($\text{HO}_2\bullet$), o óxido nítrico ($\text{NO}\bullet$) e o dióxido de nitrogênio ($\text{NO}_2\bullet$). Dentre estes, o radical hidroxila é o mais reativo na indução de lesões nas moléculas celulares e o peróxido de hidrogênio possui a capacidade de atravessar a membrana nuclear e induzir danos na molécula de DNA (REIS et al., 2011; ANDERSON, 2000).

As células fagocitárias produzem superóxido como parte do mecanismo de defesa imunológica para eliminar micro-organismos patogênicos; nas doenças inflamatórias crônicas essa produção torna-se excessiva, provocando lesões nos tecidos (MARIOD et al., 2009; SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004; DEGÁSPARI, 2004). Se o O_2 é parcialmente reduzido pela recepção de dois elétrons, o produto é o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (Reação 1); se receber apenas um elétron, o produto será o radical superóxido ($\text{O}_2\bullet^-$) (Reação 2).



O H_2O_2 e o $\text{O}_2\bullet^-$ são extremamente tóxicos e sua toxicidade se deve, em grande parte, à conversão em radical hidroxila ($\text{OH}\bullet$). Radicais livres como $\text{OH}\bullet$ causam quebra e modificações nas bases de DNA levando a alterações na expressão genética, mutação e apoptose celular, alterações de cadeias proteicas e peroxidação lipídica. A peroxidação lipídica produzida nas paredes do endotélio vascular contribui para a aterosclerose, risco de acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio (HALLIWELL, 2009; SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004; DEGÁSPARI, 2004; VICENTINO; MENEZES, 1997).

Existem evidências de que as ERO possam estar envolvidas em mais de 50 doenças, inclusive algumas relacionadas ao processo inflamatório (MARIOD et al., 2009; HALLIWELL, 2009; ALI et al., 2008; SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004; DEGÁSPARI, 2004; ARUOMA, 2003; ANDERSON, 2000; VICENTINO; MENEZES, 1997; FERREIRA et al., 1997).

Processo Inflamatório

Segundo Huang et al. (2007), durante a reação inflamatória são identificados dois tipos de eventos diferenciados e que se relacionam: o vascular e o químico. Os eventos vasculares ocorrem na microcirculação causando uma série de modificações como o aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade capilar, entre outros. Essas modificações são efeitos da ação local de mediadores químicos, os quais são sistemas de enzimas plasmáticas, citocinas, produtos de mastócitos, plaquetas e leucócitos e produtos do metabolismo do ácido araquidônico.

O processo inflamatório divide-se em padrões agudo e crônico. O padrão

inflamatório agudo consiste na primeira linha de defesa do organismo contra o agente agressor e começa de maneira abrupta e precoce, sendo caracterizado por três eventos principais, mediado por moléculas solúveis ou por células do sistema imune: (1) vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo local sinalizando calor e rubor; (2) aumento da permeabilidade vascular, conduzindo ao extravasamento de proteínas, e ao recrutamento de leucócitos para o espaço extravascular e subsequente formação do edema (ou tumor); (3) liberação de materiais pró-inflamatórios que provocam dor. Já o padrão inflamatório crônico é o tipo de inflamação que perdura por longo tempo, não sendo visíveis os sinais cardinais de dor, tumor, calor, rubor e perda de função (WEBSTER, 2003).

Os macrófagos são os primeiros a encontrar os patógenos nos tecidos, porém sua ação é rapidamente reforçada pelo recrutamento de neutrófilos ao sítio da infecção. Os macrófagos e os neutrófilos reconhecem os patógenos por meio de receptores de superfície presentes nas membranas. A ligação aos receptores de superfície desencadeia o processo de fagocitose do patógeno, levando a sua morte dentro da célula fagocítica. Além da fagocitose, os macrófagos e neutrófilos produzem várias substâncias tóxicas que ajudam na destruição do micro-organismo englobado (HAMALAINEM et al., 2007). Nas últimas etapas da inflamação outros leucócitos como eosinófilos e linfócitos chegam ao local infectado. O reconhecimento do patógeno e a destruição do tecido iniciam uma resposta inflamatória. Sendo assim, a inflamação é uma reação do organismo à agressão por um agente infeccioso ou por uma lesão física e possui 3 papéis fundamentais no combate à infecção: oferecer moléculas e células adicionais ao local da infecção para aumentar a morte dos micro-organismos invasores pelos macrófagos; proporcionar barreira física para evitar a propagação da infecção e promover o reparo dos tecidos danificados (RANG et al., 1997).

As respostas inflamatórias são caracterizadas por sinais específicos como dor, eritema, calor e edema no local da infecção refletindo mudanças nos vasos sanguíneos locais (RANG et al., 1997). Tais mudanças são induzidas por uma variedade de mediadores inflamatórios liberados como consequência do reconhecimento do patógeno (Quadro 1).

Quadro 1- Principais mediadores do processo inflamatório

MEDIADORES INFLAMATÓRIOS		
Mediadores Lipídicos	Prostaglandinas Leucotrienos Fator ativador de plaquetas (PAF)	Produzidos por macrófagos através da degradação de fosfolípidos de membrana
Citocinas	Fator de necrose tumoral- α (TNF- α) Interleucinas Interferon	Sintetizadas e secretadas pelos macrófagos em resposta ao reconhecimento dos patógenos

Fonte: Rang et al. (1997).

Sem a inflamação, a sobrevivência não é possível; mas, a inflamação pode tornar-se lesiva. Doenças consideradas como tendo origem imunológica, como a febre reumática, artrite reumatoide e lúpus eritematoso, estão associadas a reações inflamatórias que aparentemente não trazem nenhum benefício, ao contrário causam danos (KATSUNG, 1998).

As respostas celulares inflamatórias envolvem a formação e acúmulo de mediadores bioativos, sendo o óxido nítrico (NO) um desses mediadores, possuindo importante papel em muitas funções biológicas (KATSUNG, 1998). Durante a inflamação, a produção de NO aumenta e exerce efeitos pró-inflamatórios e regulatórios (HAMALAINEM et al., 2007). Baseado nesses dados, o presente estudo teve por objetivo avaliar a influência dos radicais livres e o envolvimento do processo inflamatório na aterosclerose.

Nesse contexto, o presente trabalho objetiva avaliar se o surgimento da aterosclerose está relacionado com a formação excessiva de radicais livres e com o processo inflamatório.

Materiais e métodos

Tipo de Estudo

Estudo de Revisão Bibliográfica.

População/amostra

A população foi formada por artigos e outras publicações disponíveis na web em sites científicos, como Web of Science, Scielo (*Scientific Electronic Library*), Pubmed e Sciencedirect, entre outros, abrangendo o período de 1985 e 2012. Foram excluídas as publicações que não abordam o processo inflamatório, os radicais livres e a aterosclerose, não sendo feita busca em bancos de teses. Só foram selecionados artigos originais disponíveis na íntegra *on-line*. Foram consideradas como variáveis: ano de publicação, o idioma (português/inglês) e a relação da aterosclerose com o processo inflamatório.

Técnicas de coleta de dados

Através da leitura, os artigos foram selecionados observando os critérios de exclusão, bem como envolvendo o acesso a bases de dados disponíveis na internet buscando os trabalhos relacionados às palavras-chaves, como “processo inflamatório + radicais livres+ aterosclerose”, etc.

Análise dos dados

Leitura e interpretação dos artigos levando em consideração as variáveis.

Questões Éticas

Foram respeitadas e mantidas as literaturas originais e preservados os direitos autorais.

Resultados

A pesquisa abrangeu um universo de 50 artigos, sendo a busca feita em periódicos nacionais e internacionais que apresentassem a língua portuguesa ou inglesa.

Verificou-se que alguns artigos tratavam apenas do processo inflamatório relacionado à aterosclerose e outros tratavam somente da aterosclerose relacionada ao processo de estresse oxidativo gerado por radicais livres. Contudo, foram apenas considerados os artigos que tratavam simultaneamente do excesso de radicais livres, aterosclerose e processo inflamatório. Como resultado desse critério de exclusão, foram considerados 28 artigos.

Levando-se em consideração as variáveis descritas para esta revisão bibliográfica, observou-se que os artigos mais recentes dão maior ênfase à relação da aterosclerose como um processo influenciado pelo excesso na formação dos radicais livres concomitante com o processo inflamatório, sendo que foram somente analisados artigos que abrangessem o período entre 1985 e 2012 como mostra a Figura 1.

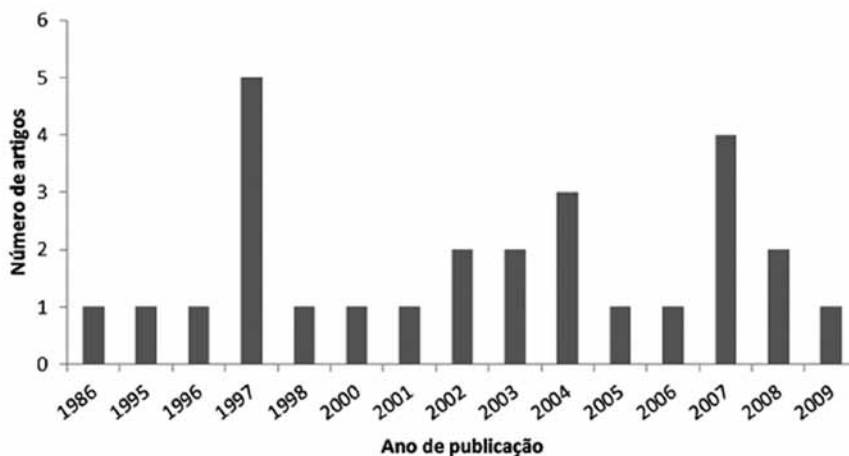


Figura 1: Número de artigos analisados de acordo com o ano de publicação (n=28)

Além disso, nos trabalhos avaliados, as doenças cardiovasculares destacam-se como a mais frequente causa de óbito. A patogenia mais encontrada das doenças cardiovasculares foi a aterosclerose coronária.

Em relação ao idioma dos artigos analisados, observou-se que 60,7% estavam em português, sendo este o idioma predominante, visto terem sido apenas analisados artigos em inglês e português.

Comparando-se os coeficientes de mortalidade e a mortalidade proporcional por idade e sexo para doenças cardiovasculares associadas à aterosclerose (DCVA) e os neoplasmas malignos, segunda causa de morte, a mortalidade por DCVA foi crescente com a idade e maior para o sexo masculino superando-a por neoplasmas malignos.

Em relação à mulher, existe um consenso entre os pesquisadores de que são necessárias mais pesquisas sobre os fatores de risco, principalmente após a menopausa e em idosas. Isso porque as complicações da aterosclerose, principalmente a mais frequente, a coronariopatia, têm sido tradicionalmente consideradas como afecções do sexo masculino. A grande parte dos estudos relativos às causas, prevenção, diagnóstico e tratamento é relativa a homens e, mais especificamente, homens brancos de meia-idade, sendo a razão fundamental para essa conduta a incidência precoce das complicações da aterosclerose no sexo masculino.

Discussão

Aterosclerose

As doenças cardiovasculares, como a aterosclerose, estão entre as maiores causas de morbidade e mortalidade de adultos em todo o mundo (GONÇALVES et al., 2012). Doenças multifatoriais, como a aterosclerótica, são influenciadas por diferentes variáveis genéticas e ambientais, como por exemplo pela formação de espécies reativas de oxigênio, as quais podem propiciar um processo inflamatório.

Souza et al. (2005) conceituam a aterosclerose como uma doença inflamatória crônica que afeta a parede das artérias de médio e grosso calibre ocasionando a formação de ateromas. A aterosclerose é caracterizada por alterações da íntima representadas pelo acúmulo de lipídios, carboidratos complexos, componentes do sangue, células e material intercelular. Tem início com a migração de monócitos da corrente sanguínea para se depositarem nas paredes arteriais, acumulando principalmente colesterol e formando as placas ateroscleróticas ou ateromas. As artérias afetadas perdem elasticidade e se estreitam gradativamente, podendo chegar ao rompimento. O contato das substâncias do interior da placa com o sangue produz sua imediata coagulação e uma obstrução total e súbita do vaso. Rupturas pequenas ou trombozes podem ocorrer ao longo da vida determinando a remodelação das placas, geralmente sem manifestações clínicas (CARDOSO et al., 2011; SOUZA et al., 2005; PUSKA, 1986).

Há uma certa unanimidade na literatura de que o estágio mais precoce da aterogênese é caracterizado pelo acúmulo focal de macrófagos, envolvendo resíduos de LDL (Low-density lipoprotein ou lipoproteína de baixa densidade) e colesterol, no espaço subendotelial do vaso, ou seja, as chamadas células espumosas, presentes na região da íntima arterial, representariam a alteração morfológica mais precoce e característica da

aterosclerose (YUGAR-TOLEDO et al., 2002; JORGE, 1997; GERBER et al., 1997; GAGLIARD et al., 1995;). É certo que o entendimento dos processos envolvidos na síntese das células espumosas é de suma importância, pela perspectiva de se poder interferir na formação e evolução da placa aterosclerótica. Geralmente, a explicação mais expressa nos textos que abordam o assunto é que as LDL plasmáticas, chegando à região da íntima arterial, se oxidariam devido à geração local de radicais livres (JORGE, 1997; GAGLIARD et al.; 1995; PUSKA, 1986). As LDL oxidadas induziriam a migração de monócitos e a fagocitose e síntese das células espumosas. Todavia, o modo como as LDL plasmáticas atingem a região íntima do vaso não está totalmente elucidado (JORGE, 1997).

Há expressivas evidências, de acordo com Jorge (1997), que as LDL plasmáticas em sua relação normal com a parede arterial adentram as células endoteliais pelos mecanismos de endocitose levando à elevação da concentração de LDL nativas no interior da célula endotelial. Simionescu e Simionescu (1988) demonstraram, marcando partículas de LDL com ouro radioativo, carbono-14C e 125Iβ-VLDL (very low density lipoprotein), a formação de invaginações na membrana da célula endotelial chamadas de *coated pits*, onde se localizariam os receptores específicos da apoβ100. Essas invaginações transformavam-se em vesículas de endocitose, carregando as partículas de LDL para o interior celular endotelial. No interior celular, as partículas de LDL sofreriam englobamento em lisossomas e seriam hidrolisadas em fosfolipídeos, triglicérides, proteínas, colesterol etc. e os receptores específicos reciclados até a superfície da membrana celular. O colesterol livre seria utilizado na síntese e recomposição da membrana celular ou armazenado sob a forma de ésteres de colesterol. Cerca de 10% das partículas de LDL atingiriam a região da íntima do vaso. Na presença de hipercolesterolemia e conseqüente aumento das LDL, carreadoras do colesterol plasmático, aumentaria o processo normal de endocitose das LDL pelos receptores específicos e haveria endocitose por meio de receptores inespecíficos. Esses fatos acabam por induzir a um maior consumo de NO e acentuada produção de radicais livres e isso levaria à peroxidação dos ácidos graxos das partículas de LDL e, também, à oxidação das proteínas apoB (JORGE, 1997).

As lipoproteínas (Figura 2) são compostas por um núcleo formado de triglicérides e ésteres de colesterol.

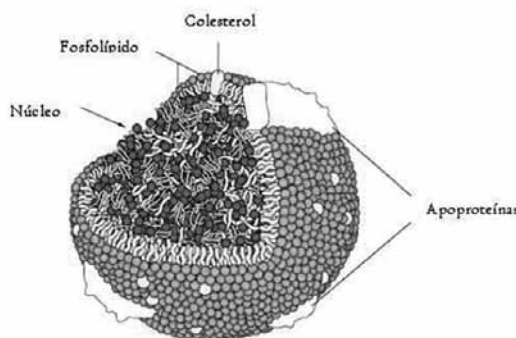


Figura 2 - Lipoproteína

Fonte: Moriguchi (2001)

O núcleo apolar é envolvido numa substância polar constituída por fosfolípidos, colesterol livre e por um componente proteico, denominado por apolipoproteína ou apoproteína (apo) (MORIGUCHI, 2001).

As lipoproteínas podem ser classificadas em 5 categorias (MORIGUCHI, 2001), tal como se pode observar no Quadro 2:

Quadro 2 - Classificação das lipoproteínas

TIPO DE LIPOPROTEÍNA	CARACTERÍSTICAS E FUNÇÃO
Quilomicrons	É a lipoproteína de maiores dimensões e a menos densa; Transporta triacilglicéridos exógenos na corrente sanguínea.
VLDL (<i>very low density lipoprotein</i>)	Transporta triacilglicéridos endógenos.
IDL (<i>intermediate density lipoprotein</i>)	Formada na transformação de VLDL em LDL.
LDL (<i>low density lipoprotein</i>)	Principal transportadora de colesterol; Excesso de concentração no sangue, aumenta o <u>risco</u> de enfarte agudo do miocárdio.
HDL (<i>high density lipoprotein</i>)	Retira o colesterol da circulação; Níveis elevados no sangue estão associados a uma diminuição do risco de enfarte agudo do miocárdio.

Fonte: Moriguchi (2001)

O colesterol proveniente da alimentação é absorvido no intestino delgado, sendo depois transportado para o fígado, onde é metabolizado, seguindo depois para os tecidos através da circulação sanguínea. Esse transporte tem relação dependente com duas lipoproteínas plasmáticas, a HDL e a LDL (KENNEDY, 1997).

Essas lipoproteínas têm a sua origem nas gorduras alimentares, sendo o resultado do seu metabolismo e transformação, reações que ocorrem no fígado. As HDL recolhem o colesterol presente na circulação, transportando-o até ao fígado, onde ele é metabolizado ou excretado. As LDL transportam o colesterol do fígado para todos os outros órgãos e tecidos do corpo, de modo a ser utilizado. Caso ocorra um excesso de LDL no sangue, o colesterol pode depositar-se nas paredes das artérias, formando placas e originando aterosclerose. Assim, é importante não só o controle dos níveis de colesterol no sangue, mas também os níveis de HDL e de LDL (KENNEDY, 1997).

Assim, a aterosclerose pode afetar as artérias de vários órgãos vitais, como o cérebro, o coração e os rins, assim como as artérias dos membros superiores e inferiores. Quando a aterosclerose ocorre nas artérias carótidas pode gerar uma isquemia cerebral transitória ou um acidente vascular cerebral e quando ocorre nas artérias coronárias pode provocar angina do peito, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e morte (SOUZA et al., 2005; JORGE, 1997).

Fatores de risco e causas

O surgimento e a evolução da aterosclerose estão relacionados com a presença dos fatores de risco cardiovascular: hipertensão arterial, dislipidemias, tabagismo, diabetes mellitus, obesidade, sedentarismo, estresse psicossocial e o envelhecimento. Além disso, o histórico familiar positivo para a aterosclerose também é um importante fator de risco (GONÇALVES et al., 2012; SILVA e LACERDA, 2012; GERBER et al., 1997; CARVALHO FILHO et al., 1996; GAGLIARD et al., 1995).

Na hipercolesterolemia familiar, outra doença hereditária, níveis sanguíneos de colesterol extremamente altos estimulam a formação de ateromas nas artérias coronárias, muito mais do que nas demais artérias do organismo. Desta forma, a hipercolesterolemia familiar é uma doença em que a pessoa herda genes defeituosos para a formação do receptor de LDL nas superfícies das membranas celulares do corpo, sendo considerada uma doença autossômica dominante com predomínio de 1 a cada 500 pessoas. Geralmente ocorre um defeito que reduz drasticamente o número de receptores de LDL funcionais, o que faz com que o fígado não seja capaz de absorver as lipoproteínas de baixa densidade nem as de densidade intermediária. Sem essa absorção, o mecanismo do colesterol das células hepáticas se descontrola, produzindo novo colesterol e deixando de responder a inibição que foi desencadeada pela presença de uma grande quantidade de colesterol plasmático. O resultado disso é que o número de lipoproteínas de muito baixa densidade é liberado pelo fígado para o plasma em uma quantidade enorme. Isso pode gerar acúmulo de placas ateromatosas nas paredes dos vasos, gerando a aterosclerose, além de poder gerar outros problemas graves como infarto do miocárdio (ENCICLOPÉDIA LIVRE WIKIPÉDIA, 2012).

Além disso, a literatura aponta que homens no início da vida adulta são mais propícios a desenvolver a doença, sugerindo que talvez os hormônios masculinos possuam mais envolvimento na doença ou também que os hormônios femininos tenham alguma função protetora. Somado a isso, um nível elevado de ferro no sangue pode levar à aterosclerose, muito provavelmente pela formação de radicais livres que lesam as paredes vasculares (ENCICLOPÉDIA LIVRE WIKIPÉDIA, 2012).

Com o intuito de verificar qual das frações do colesterol sanguíneo, HDL ou LDL, é mais expressiva para o desenvolvimento da aterosclerose das artérias carótidas (AC), uma pesquisa foi realizada e constou de 125 indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 45 e 75 anos, incluídos aleatoriamente. Foi feita a dosagem sanguínea do colesterol total e das frações HDL e LDL e um estudo ultrassonográfico das artérias. Os resultados mostraram que a presença de ateroma, com ou sem estenose nas AC, é inversamente proporcional aos níveis de HDL e também se constatou que existe uma associação entre a presença de placa aterosclerótica na AC e níveis sanguíneos elevados de LDL: quanto maiores os níveis de LDL, maior a proporção de indivíduos com placas. Esses resultados sugerem que níveis baixos de HDL são mais aterogênicos para as AC

comparativamente a níveis elevados de LDL (GAGLIARDI et al., 1995).

Ainda que os fatores de risco para aterosclerose estejam presentes na infância, não são muitos os estudos destinados a avaliá-los na idade pediátrica.

Nesse sentido, um estudo foi realizado em uma amostra populacional pediátrica da cidade de Bento Gonçalves, RS, almejando obter o perfil do colesterol sérico para a identificação de grupos com risco potencial aumentado para doença cardíaca coronária (DAC). Os fatores de risco para a aterosclerose avaliados foram o colesterol total e frações, os triglicerídeos, a hipertensão arterial, a obesidade, a história familiar e o nível socioeconômico. Verificou-se que os fatores de risco para a aterosclerose e DAC são prevalentes na infância, sendo o de maior prevalência a hipercolesterolemia isolada; a colesterolemia total dentro da normalidade não exclui alteração nas lipoproteínas. Na amostra estudada é possível afirmar que o nível socioeconômico influenciou significativamente na prevalência de hipercolesterolemia e de aumento de LDL-colesterol, o que não ocorreu em relação aos triglicerídeos, HDL-colesterol, obesidade e história familiar. Apesar da presença de uma história familiar positiva de morte súbita, dislipidemia e doença isquêmica ter mostrado uma associação significativa com hipercolesterolemia, sua ausência não elimina a possibilidade da existência de fatores de risco para a aterosclerose na infância. Devido às diferenças regionais, há a necessidade de serem desenvolvidos outros estudos populacionais dos fatores de risco para a aterosclerose na idade pediátrica, visando sua detecção precoce (GERBER et al., 1997).

Desta forma, a aterosclerose inicia quando os monócitos migram da corrente sanguínea para a parede da artéria, transformando-se em células que acumulam gordura. No decorrer do tempo, esses monócitos gordurosos acumulam-se e provocam um espessamento em forma de placas no revestimento interno da artéria (CARVALHO FILHO et al., 1996; GAGLIARDI et al., 1995).

É importante ressaltar que cada placa aterosclerótica é composta especialmente por lipídios, tecido fibroso e células do tecido conjuntivo. Os ateromas podem localizar-se em artérias de médio e grande calibre, mas geralmente se formam nos locais de ramificação das artérias, supostamente porque a constante turbulência do sangue nessas áreas lesa a parede arterial tornando-as mais susceptíveis à formação dos ateromas (GERBER et al., 1997).

As artérias afetadas pela aterosclerose perdem sua elasticidade e, à medida que os ateromas crescem, tornam-se mais estreitas. Com o passar do tempo, os ateromas acumulam depósitos de cálcio, podem se tornar frágeis e se romper. Então, o sangue pode penetrar em um ateroma rompido, aumentando seu tamanho e diminuindo ainda mais a luz arterial. O ateroma também pode liberar seu conteúdo gorduroso iniciando a formação de um trombo, processo conhecido como acidente da placa de ateroma. O coágulo pode diminuir ainda mais a luz da artéria ou mesmo obstruí-la, e ainda pode desprender-se e produzir uma oclusão em um segmento distal da circulação. O aumento da LDL é o fator principal para a doença. A LDL se eleva pela ingestão

elevada de gorduras altamente saturadas na dieta diária, por obesidade e inatividade física (GERBER et al., 1997; CARVALHO FILHO et al., 1996).

De acordo com Gerber et al. (1997) e Carvalho Filho et al. (1996), as HDL são capazes de absorver cristais de colesterol que começam a ser depositados nas paredes das artérias. Quando a pessoa apresenta uma elevada concentração de HDL em proporção a LDL, as chances de desenvolver aterosclerose são muito reduzidas.

Sinais e sintomas

Geralmente, a aterosclerose não causa sintomas até ter produzido um estreitamento significativo da artéria ou até provocar uma obstrução súbita. Os sintomas dependem do local de desenvolvimento da aterosclerose, podendo refletir problemas no coração, cérebro, membros inferiores ou em praticamente qualquer região do corpo. Quando a aterosclerose afeta uma artéria de forma relevante pode ocasionar uma isquemia tecidual, na qual as áreas do corpo supridas por estas artérias podem não receber uma quantidade suficiente de sangue, o qual é responsável pelo transporte de oxigênio para os tecidos (JORGE, 1997; CARVALHO FILHO et al., 1996).

Esses sintomas costumam se desenvolver gradualmente, conforme a aterosclerose vai evoluindo e estreitando a luz da artéria. Quando ocorre o acidente da placa de ateroma os sintomas surgem de forma aguda. Angina do peito instável, infarto do miocárdio, isquemia cerebral transitória e o derrame cerebral são consequências comuns desse processo agudo (JORGE, 1997; CARVALHO FILHO et al., 1996).

Prevenção e tratamento

Para prevenir o surgimento da aterosclerose deve-se combater os fatores de risco modificáveis: dislipidemias, hipertensão arterial, tabagismo (YUGAR-TOLEDO et al., 2002), diabetes mellitus, obesidade, sedentarismo e estresse psicossocial. Também é de suma importância ter uma dieta rica em gordura insaturada e com baixo teor de colesterol. O alcançar desses objetivos acaba auxiliando a atingir os outros, como por exemplo: exercícios ajudam o indivíduo a perder peso, o que por sua vez auxilia a reduzir o nível de colesterol, glicemia e a pressão arterial (GONÇALVES et al., 2012; GERBER et al., 1997; KENNEDY, 1997; CARVALHO FILHO et al., 1996; GAGLIARD et al., 1995).

Em relação ao tabagismo, de acordo com a Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculare (2007), os indivíduos que fumam têm o risco nove vezes maior de desenvolver a aterosclerose que a população não fumante.

A nicotina estimula a liberação de catecolaminas, estimula as lesões no endotélio arterial e promove a aterogênese. Radicais livres e compostos aromáticos diminuem a síntese de óxido nítrico no endotélio, prejudicando o relaxamento dependente do endotélio nas artérias, sinal precoce da disfunção endotelial. Desta forma, os tabagistas apresentam alteração tanto no balanço vascular biológico, propiciando a trombogênese,

por meio de efeitos nas plaquetas e fatores de coagulação, como no balanço do tônus vascular, favorecendo a vasoconstrição. O aumento da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade em fumantes tem efeito sinérgico na adesão e na migração de monócitos. O tabagismo também potencializa a trombose na disfunção endotelial, por meio do aumento da concentração plasmática de fibrinogênio e de alterações na atividade plaquetária. Embora em menor extensão, todos esses efeitos pró-aterogênicos do tabagismo nas lesões endoteliais também são observados em tabagistas passivos. A disfunção endotelial está envolvida tanto no desenvolvimento da lesão aterosclerótica como em sua desestabilização. A transformação de uma placa estável para instável envolve degradação da capa fibrosa da lesão aterosclerótica e complexa interação entre linfócitos, macrófagos e células endoteliais (YUGAR-TOLEDO et al., 2002).

Além disso, o tabagismo aumenta o nível de monóxido de carbono no sangue, o que eleva o risco de lesões do revestimento da parede artéria, pois o fumo contrai as artérias já estreitadas pela aterosclerose, comprometendo ainda mais o volume sanguíneo que chega aos tecidos. O fumo também aumenta a tendência do sangue de coagular e o risco de doença arterial periférica, doença arterial coronariana, derrame cerebral e obstrução de um enxerto arterial, após uma intervenção cirúrgica. Nesse sentido, a interrupção do tabagismo também ajuda a aumentar o nível do colesterol HDL e o controle da pressão arterial. Os indivíduos que abandonam o fumo apresentam uma redução de 50% do risco em 2 anos em comparação àqueles que continuam a fazê-lo. O abandono do tabagismo também diminui o risco de morte após uma cirurgia de revascularização miocárdica (cirurgia de ponte de safena) ou após um infarto do miocárdio. Além disso, o abandono do tabagismo diminui a incidência da doença e o risco de morte em indivíduos com aterosclerose em artérias distintas daquelas que suprem o coração e o cérebro (CARVALHO FILHO et al., 1996; GAGLIARD et al., 1995).

A respeito da obesidade, o índice de massa corpórea (IMC) acima de 25 kg/m² está associado a um maior risco de desenvolvimento de doença aterosclerótica (SBC, 2007). Destaca-se que os danos à saúde advindos do excesso de peso são muitos. A obesidade confere um risco aumentado para o desenvolvimento de uma série de doenças, que podem ser divididas em seis grandes grupos: doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão, aterosclerose e acidente vascular cerebral; distúrbios metabólicos como dislipidemia e diabetes mellitus; doenças respiratórias, mais especificamente apneia do sono; certos tipos de câncer; calculose biliar e doenças osteoarticulares (GONÇALVES et al., 2012).

O emprego de drogas no tratamento preventivo é utilizado e se dá por drogas que reduzem os lipídeos plasmáticos e o colesterol. Geralmente são necessários medicamentos, tais como anti-hipertensivos, hipoglicemiantes orais e insulina, medicamentos hipolipemiantes, medicamentos para auxiliar na perda de peso e na cessação do tabagismo, medicamentos para o combate do estresse e da depressão, entre outros (GERBER et al., 1997; CARVALHO FILHO et al., 1996; GAGLIARD et al., 1995).

Nesse contexto, a maior parte do colesterol formada no fígado é convertida em ácidos biliares, os quais em sua maioria são reabsorvidos no íleo e usados na bile. Assim, agentes que se combinem com os ácidos biliares e impeçam sua reabsorção na circulação, podem diminuir o número total de ácidos biliares que estão circulando no sangue, ocasionando uma maior conversão do colesterol hepático em novos ácidos biliares. Nesse sentido, a ingestão de alimentos que se liguem aos ácidos biliares, como cereais matinais, diminui o colesterol circulante. As drogas mais comumente usadas são as resinas de troca, que justamente se ligam aos ácidos biliares, aumentam sua excreção fecal e conseqüentemente reduzem a síntese de colesterol pelo fígado. Outro grupo comum são as estatinas, que inibem competitivamente a *hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase*, uma enzima que limita a síntese de colesterol e aumenta os receptores de LDL no fígado, gerando uma redução de 25 a 50% nos níveis plasmáticos de LDL (ENCICLOPÉDIA LIVRE WIKIPÉDIA, 2012).

As vastatinas são medicamentos que comprovadamente possuem a capacidade de regredir o processo de aterosclerose. Para os indivíduos que exibem um risco elevado de cardiopatia, o tabagismo é particularmente perigoso, pois o fumo diminui o nível HDL-colesterol e aumenta o nível de LDL-colesterol (KENNEDY, 1997).

Conclusão

A aterosclerose tem sido estudada sob os mais variados enfoques. Os estudos relativos ao metabolismo das lipoproteínas talvez sejam os que mais tenham se desenvolvido. Avançam os conhecimentos sobre a estrutura dos receptores, variantes genéticas das apolipoproteínas e anormalidades das enzimas em diversas situações clínicas e reavaliam-se o efeito das dietas, dos antioxidantes e a influência das gorduras mono e poli-insaturadas, sobre os níveis de LDL e HDL plasmático. Os principais radicais livres observados são superóxido ($O_2\bullet^-$), a hidroxila ($OH\bullet$), o hidroperóxido ($HO_2\bullet$), o óxido nítrico ($NO\bullet$) e o dióxido de nitrogênio ($NO_2\bullet$). Dentre estes, o radical hidroxila é o mais reativo na indução de lesões nas moléculas celulares e o peróxido de hidrogênio possui a capacidade de atravessar a membrana nuclear e induzir danos na molécula de DNA.

Os novos conhecimentos sobre as doenças cardiovasculares demonstram que os esforços devem estar direcionados, em termos de saúde pública, aos processos educativos e à vigilância sobre os grupos que estão expostos aos fatores de risco ou que já foram afetados pela doença, evitando-se novos eventos dela decorrentes.

Nesse sentido, é válido pensar que a reversão da célula endotelial, parcial ou total, seria o processo mais importante para se promover a estabilização da placa mole de aterosclerose, restaurar a produção de NO e prevenir o vasoespasmos e a trombose, com repercussão sobre a ocorrência dos eventos clínicos. Atualmente, sabe-se que é possível obter uma redução na incidência de complicações da aterosclerose com a adoção de um

estilo de vida saudável e com o tratamento medicamentoso. Todavia, não há consenso sobre em que fase da vida e de que forma a prevenção deve ser implantada. À proporção que os mecanismos de origem e desenvolvimento da doença aterosclerótica estão sendo compreendidos, forma-se o conceito de que este tratamento deve começar na infância.

Referências

ALI, S. S.; KASOJU, N.; LUTHRA, A.; SINGH, A.; SHARANABASAVA, H.; SAHU, A.; BORA, U. Indian medicinal herbs as sources of antioxidants. *Food Research International*, v. 41, p. 1–15, 2008.

ANDERSON D. Antioxidant defences against reactive oxygen species causing genetic and other damage. *Mutation Research*, v. 350, p. 103-8, 2000.

ARUOMA, O.I. Methodological considerations for characterizing potential antioxidant action of bioactive components in plant foods. *Mutation Research*, v. 523, p. 9-20, 2003.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova*, v. 29, n. 1, 113-123, 2006.

CARDOSO, L. M.; LEITE, J. P. V.; PELUZIO, M. C. G. Efeitos biológicos das antocianinas no processo aterosclerótico. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, v. 40, n. 1, p. 116-138, 2011.

CARVALHO FILHO, E. T; ALENCAR, Y. M. G; LIBERMAN, S. Fatores de risco de aterosclerose na mulher após a menopausa. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 66, n. 1, p. 37-45, jan. 1996.

DEGÁSPARI, C. H. *Propriedades Antioxidantes e antimicrobianas dos frutos da aroeira (Schinus terebinthifolius RADDI)*. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba – PR, 2004. 104 p.

ENCICLOPÉDIA LIVRE WIKIPÉDIA. *Aterosclerose*. Disponível em: <<http://pt.wikipedia.org/wiki/Aterosclerose>>. Acesso em: 17 nov. 2012.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 43, n. 1, p. 61-8, 1997.

GAGLIARDI, R. J.; SANCHES, M.; RASSLAN, Z.; GUEDES, M. L. S. Comparação das frações HDL e LDL colesterol como fatores de risco para a aterosclerose carotídea. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 53, n. 4, p. 730-6, dez. 1995.

GERBER, Z. R. S.; ZIELINSKY, P. Fatores de risco de aterosclerose na infância: um estudo epidemiológico. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 69, n. 4, p. 231-236, 1997.

GONÇALVES, R. C.; FARIA, K. R. M.; SILVA, P. I.; FILHO, R. M.; MALAFAIA, G. Perfil lipídico e os fatores de risco para a doença aterosclerose em metalúrgicos de Quirinópolis-GO. *Enciclopédia Biosfera*, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.8, n.14, p. 1615, 2012.

- HALLIWELL, B. The wanderings of a free radical. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 46, p. 531–542, 2009.
- HAMALAINEN, M.; NIEMINEN, R.; VUORELA, P.; HEINONEN, M.; MOILANEN, E. Anti-inflammatory effects of flavonoids: Genistein, Kaempferol, Quercetin, and Daidzen inhibit STAT-1 and NF-kB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators of Inflammation*, v.1, p. 1-10, 2007.
- HUANG, G. C.; CHOW, J. M.; SHEN, S. C.; YANG, L. Y.; LIN, C. W.; CHEN, Y. C. Wogonin but not Nor-wogonin inhibits lipopolysaccharide and lipoteichoic acid-induced iNOS gene expression and NO production in macrophages. *International Immunopharmacology*, v. 7, p. 1054–1063, 2007.
- JORGE, P. A. R. Endotélio, Lípidos e Aterosclerose. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 68, n. 2, 1997.
- KATSUNG, B. G. *Farmacologia básica & clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- KENNEDY, D. *Tratamentos Naturais, Saúde e Bem-Estar: O Seu Coração*. Lisboa: Selecções do Reader's Digest, 1997.
- LUZ, L. M. Radicais Livres: química e saúde. *Mundo Vestibular*, 31 dezembro 2007. Disponível em: <<http://www.mundovestibular.com.br/articles/1084/1/RADICAIS-LIVRES/Paacutegina1.html>>. Acesso em: 23 dez. 2010.
- MARIOD, B. A.; IBRAHIM, R. M.; ISMAIL, M.; ISMAIL, N. Antioxidant activities of phenolic rich fractions (PRFs) obtained from black mahlab (*Monechma ciliatum*) and white mahlab (*Prunus mahaleb*) seedcakes. *Food Chemistry*, v. 118, p.120–127, 2009.
- MORIGUCHI, E. Metabolismo das Lipoproteínas. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul*, n. 2, p. 12-18, 2001.
- PUSKA, P. Possibilities of a preventive approach to coronary heart disease starting in childhood. *Acta Paediat Scand*, v. 318(suppl), p. 229-33, 1986.
- RANG, H. P.; DALLE, M. M.; RITTER, J. M. *Farmacologia*. Tradução de Amaury José da Cruz Júnior. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
- REIS, C. N.; FREITAS, W. R.; VENTURA, T. L. B.; KANASHIRO, M. M.; MUZITANO, M. F.; OLIVEIRA, D. B. Inibição da Produção de Óxido Nítrico e Efeito Citotóxico de Extrato Aquoso de *Annona muricata L.* *Perspectivas Online – Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 1, n. 2, p. 1- 8, 2011.
- SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v.10, p. 308-313, 2004.
- SHAMI, N. J. I.; MOREIRA, E. A. M. Licopeno como agente antioxidante. *Revista de Nutrição*, v. 17, p. 227-236, 2004.
- SILVA, D.; LACERDA, A. P. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease. *Rev Port Cardiol.*, v. 31, n. 11, p. 733-745, 2012.

SIMIONESCU N.; SIMIONESCU M. *Endothelial Cell Biology in Health and Disease*. New York, Plenum Press, 1988.

SOARES, S. E. Phenolic acids as antioxidants. *Revista de Nutrição*, v. 15, p. 71-81, 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGICA. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 88, Supl. I, 2007.

SOUZA, L. V.; CASTRO, C. C.; CERRI, G. G. Avaliação da aterosclerose carotídea por intermédio de ultra-sonografia e ressonância magnética. *Radiologia Brasileira*, v. 38, n. 2, p. 81-94, 2005.

SPADA, P. D. S.; DE SOUZA, G. G. N.; BORTOLINI, G. V.; HENRIQUES, J. A. P. & SALVADOR, M. Antioxidant, mutagenic, and antimutagenic activity of frozen fruits. *Journal Of Medicinal Food*, v. 11, n. 1, p. 144-151, 2008.

VICENTINO A. R. R.; MENEZES F. S. Atividade antioxidante de tinturas vegetais, vendidas em farmácias com manipulação e indicadas para diversos tipos de doenças pela metodologia do DPPH. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 17, p. 384-387, 2007.

WEBSTER, N.R.; GALLEY, H.F. Inflammation and immunity. *British journal of anaesthesia*, v.3, n.2, p.54-58, 2003.

YOUNG, I. S.; WOODSIDE, J. V. Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*, v. 54, p. 176-186, 2001.

YUGAR-TOLEDO, J. C.; MORENO JÚNIOR, H. Implicações do tabagismo ativo e do tabagismo passivo como mecanismos de instabilização da placa aterosclerótica. *Revista da Sociedade de Cardiologia*, Estado de São Paulo, v. 12, n. 4, p. 595-605, jul./ago. 2002.

VAZQUEZ-MEDINA, J.P.; ZENTENO-SAVIN, T.; ELSNER, R.; ORTIZ, R.M. Coping with physiological oxidative stress: a review of antioxidant strategies in seals. *J. Comp. Physiol.*, 2012.

Artigo recebido em: 1 ago. 2011

Aceito para publicação em: 20 fev. 2013