

Aterosclerose e Inflamação: Ainda Muito Caminho a Percorrer

Atherosclerosis and Inflammation: Still a Long Way to Go

Ricardo Wang^{1,2,3}, Bruno Ramos Nascimento,^{1,3} Fernando Carvalho Neuenschwander²

Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Cardiologia Intervencionista,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Vera Cruz, Departamento de Cardiologia Intervencionista,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital da UNIMEDBH,³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Desde os trabalhos iniciais de Russell Ross¹ sobre a importância da inflamação no desenvolvimento, na instabilização e ruptura da placa aterosclerótica, que podem resultar na síndrome coronariana aguda (SCA) ou acidente vascular encefálico, houve crescimento das publicações sobre as vias de ativação, ampliação e perpetuação do processo inflamatório, que vai além do simples entendimento fisiopatológico, mas principalmente em encontrar oportunidades de tratamentos específicos, com intuito de diminuir o chamado “risco residual” (eventos cardiovasculares que ocorrem em pacientes mesmo com níveis de LDL colesterol dentro das metas terapêuticas).² Estima-se que aproximadamente 100.000 casos novos de infarto agudo do miocárdio ocorrem por ano no Brasil,³ segundo dados do DATASUS, se consideramos taxas de mortalidade de 5-10%, é de se esperar que aproximadamente 90.000 pacientes por ano vão para prevenção secundária. Se todos os pacientes receberem dose máxima de estatina, mesmo assim, em torno de 40%² ainda apresentam risco residual de eventos, isto é, 36.000 doentes são de alto risco para novos eventos cardiovasculares.

Nesta edição, foi publicado um estudo⁴ sobre o papel da Interleucina-18 (IL-18) e proteína precursora da trombina (TpP) na SCA. A TpP é um marcador da ativação do sistema de coagulação, e neste estudo os autores observaram elevação desta proteína nos pacientes com quadro de SCA, fato que corrobora com a importância do sistema de coagulação neste cenário.^{5,6} Estudos anatomopatológicos de placas demonstraram que a ruptura da capa fibrótica nem sempre é acompanhada de uma SCA,⁶ para uma “tempestade perfeita” é necessário a associação de “placa vulnerável” com “sangue vulnerável” (estado de hipercoagulabilidade).⁵ Este estudo corrobora que a TpP pode ser um biomarcador útil para o diagnóstico de SCA.

As interleucinas são moléculas sinalizadora entre células do sistema inflamatório, podendo induzir, proliferar e perpetuar a inflamação, mas também podem modular e

reduzir a inflamação. A IL-18 é produzida pelos macrófagos, em resposta a ao processo de fagocitose e produzido via sistema de caspases, age nas células Th1 estimulando a produção de interferon- γ (INF- γ) e Interleucina-1 β ,⁷ e sua elevação na aterosclerose está associada a ruptura de placa.⁸ Placas consideradas vulneráveis apresentam núcleo necrótico com presença de grande número de células inflamatórias, principalmente macrófagos. A inflamação age inibindo as células musculares lisas o que acarreta na formação de uma capa fibrosa mais fina, portanto mais propensa à ruptura.

Por ser um estudo transversal, temos a limitação em estabelecer nexos causais, IL-18 causou a SCA ou a SCA causou a elevação da IL-18? Neste contexto, a elevação da IL-18 pode ser secundária a necrose miocárdica como sugerido por Seta et al.,⁹ pois durante o processo de necrose miocárdica e reparo há ativação do sistema inflamatório, incluindo os macrófagos. Outra limitação deste estudo, é relacionado a amostra, que além de pequena, foi por conveniência, o que por si, pode ser uma fonte de viés. O grupo controle pode ser problemático, foi selecionado a partir de pacientes submetidos a coronariografia, esta sem evidências de lesão obstrutiva angiográfica (lembramos que por algum motivo estes foram submetidos a um procedimento invasivo). A coronariografia tem limitações em diagnosticar aterosclerose,¹⁰ pois na fase inicial da aterosclerose ocorre o efeito de remodelamento positivo (efeito Glagov); placas com 70% de área total do vaso, podem se apresentar na angiografia com lesão menos 30%.¹¹ Portanto, a coronariografia não deveria ser utilizada como padrão ouro para afastar aterosclerose. Além disso, é sabido que as placas que mais provocam SCA são placas leves e inflamadas.⁵ Estas limitações poderiam explicar os níveis mais elevados (apesar de estatisticamente não significativos) de IL-18 no grupo controle em comparação com pacientes com doença coronariana estável neste estudo (663,25 pg/mL \pm 993,93 versus 353,81 pg/mL \pm 273,65 respectivamente, p = NS).

O bloqueio da IL-18 deve ser usado na prevenção primária? Ou melhorar o remodelamento ventricular pós infarto? Dada a complexidade do sistema imunológico, e sua importância na contenção de processo infecciosos e no sistema de dano-reparo celular, o seu bloqueio pode ter consequências. No caso da IL-18, que é parte do sistema caspase, responsável pelo combate a infecções intracelulares, poderíamos observar o aumento de infecções tais como a tuberculose. No estudo Cantos (Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerosis Disease), no qual o bloqueio da interleucina 1- β esteve associado com discreto aumento das taxas de infecção (não significativo), artrite e câncer fatal (estatisticamente significativo).¹² Em relação ao

Palavras-chave

Aterosclerose; Inflamação; Interleucina-18; Trombose; Doença da Artéria Coronária.

Correspondência: Ricardo Wang •
Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Cardiologia Intervencionista – Avenida Alfredo Balena 110, CEP 30130-110, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: rwang@terra.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200219>

remodelamento, os resultados são conflitantes, bloqueio da Interleucina 1 β com anakira foi promissor,¹³ mas o bloqueio do fator de necrose tumoral gama aumentou a mortalidade. Em modelos experimentais, ao bloqueio da IL-18, se mostra promissor em melhorar o remodelamento pós infarto.¹⁴

Apesar do entusiasmo inicial com os resultados do uso de colchicina e canakinumab, os benefícios líquidos ainda são tímidos.^{12,15} Por isso da necessidade de investigar outras vias inflamatórias. Ainda temos mais perguntas do que respostas: Qual via bloquear? Quando (prevenção primária ou secundária)? E qual intensidade e por quanto tempo?

Referências

1. Ross R. Atherosclerosis — An inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
2. Ridker Paul M. How common is residual inflammatory risk? *Circ Res*. 2017;120(4):617-9.
3. Wang R, Neuenschwander FC, Lima Filho A, Moreira CM, Santos ES, Reis HJ, et al. Uso de intervenções baseadas em evidências na síndrome coronária aguda. Subanálise do Registro ACCEPT. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(6):319-26.
4. Interleucina- 18, proteína precursora do trombo DAC. Papel da interleucina 18 e da proteína precursora do trombo na doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(4):692-698.
5. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. *Circulation*. 2003;108(14):1664-72.
6. Virmani R, Kolodgie Frank D, Burke Allen P, Farb A, Schwartz Stephen M. Lessons From sudden coronary death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1262-75.
7. O'Brien LC, Mezzaroma E, Van Tassell BW, Marchetti C, Carbone S, Abbate A, et al. Interleukin-18 as a therapeutic target in acute myocardial infarction and heart failure. *Mol Med*. 2014 Jun 12;20:221-9.
8. Blankenberg S, Luc G, Ducimetière P, Arveller D, Ferrières J, Amouyel P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men. *Circulation*. 2003;108(20):2453-9.
9. Seta Y, Kanda T, Tanaka T, Arai M, Sekiguchi K, Yokoyama T, et al. Interleukin 18 in acute myocardial infarction. *Heart*. 2000;84(6):668.
10. Baim D. Coronary Angiography. In: Baim D, ed. *Grossman's Cardiac catheterization, angiography, and intervention*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.p.187-221.
11. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *Engl J Med*. 1987;316(22):1371-5.
12. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with Canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31.
13. Frangogiannis NG. Interleukin-1 in cardiac injury, repair, and remodeling: pathophysiologic and translational concepts. *Discoveries (Craiova)* 2015 Jan-Mar;3(1):e41.
14. Toldo S, Mezzaroma E, Van Tassell BW, Farkas D, Marchetti C, Voelkel NF, et al. Interleukin-1 β blockade improves cardiac remodeling after myocardial infarction without interrupting the inflammasome in the mouse. *Exp Physiol*. 2013;98(3):734-45.
15. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose Myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019; 381(26):2497-505.

