

COMENTÁRIO EDITORIAL

Inflamação, imunidade e infecção na aterotrombose: causa ou consequência

Whady Hueb*

Em uma exaustiva revisão sobre o papel da inflamação, imunidade e infecção na aterotrombose, Libby et al. (1) considerou a hipótese dessas anomalias como a gênese da aterotrombose. Admitida como consequência de uma injúria aguda, exógena e endógena, a inflamação é considerada a via final comum de uma reação complexa no tecido conjuntivo vascularizado. Dessa forma, a inflamação é reconhecida fundamentalmente como uma resposta protetora que o organismo dispõe objetivando “livrá-lo” da causa inicial da lesão. Nesse cenário inclui-se toxinas, micróbios e, das consequências deles, células e tecidos necróticos. Admite-se hipoteticamente que sem esse processo inflamatório, as infecções evoluiriam livremente e as feridas jamais se cicatrizariam. Assim, a inflamação não é uma doença em si mesma e sim, uma resposta necessária contra um agente agressor. A resposta inflamatória está estritamente interligada a um processo de reparação. Dessa forma, a inflamação tem por finalidade destruir, diluir ou inibir o agente lesivo. Em contrapartida, ela dá início uma série de complexas reações destinadas a reparar a lesão. Ainda que, de efeitos tardios, a reparação inicia-se durante as fases iniciais da inflamação concluindo, geralmente, quando a influência nociva for neutralizada. Dessa forma, não é sensato considerar a placa de ateroma, cronicamente estabilizada, como uma condição inflamatória aguda. Ela pode sofrer um processo de agudização. De fato, a placa de ateroma é complexa. Coberta por uma capa fibrosa que consiste em várias camadas de células achatadas e embebidas por matriz extracelular, de tecido conjuntivo denso, proteoglicanos, fibras colágenas, e células musculares lisas, não existindo, nenhuma evidencia inequívoca, histológica, bioquímica ou humoral de que essa placa estável esteja agudamente inflamada (2). Nesse sentido qualquer mudança dessa estabilidade provocaria uma consequente resposta inflamatória. Portanto, o conhecimento do processo de agudização ou instabilidade da

placa é um desafio. Sob a ótica da imunidade, aceita-se que a placa de ateroma por conter, na sua formação, a apolipoproteína-B, células imunes e matriz extracelular, credita-se que as lipoproteínas desenvolvam padrões moleculares a danos, e desencadeiam, inicialmente, uma resposta imune inata dominada por macrófagos-monócitos e posteriormente uma resposta imune adaptativa. Essas respostas inflamatórias tornam-se frequentemente crônicas e estáveis. A resposta imune inata é regulada durante vários estágios, desde a hematopoese até alterações de monócitos e ativação de macrófagos (3). A resposta imune adaptativa e estabilizadora é regulada principalmente por mecanismos que afetam o equilíbrio entre as células T reguladoras e efetoras. Mecanismos relacionados ao colesterol celular, plasticidade fenotípica, metabolismo e envelhecimento desempenham papéis-chave para afetar essas respostas e manter a sua cronicidade (4). Assim, é razoável considerar a estabilidade da placa com um fator estabilizador da “injúria” imune. Por fim, a placa de ateroma, uma formação crônica marcada por disfunção endotelial e acúmulo de lipídios na vasculatura pode, como, qualquer outra estrutura, sofrer “ataques” bacterianos. Assim, ainda que a deposição de lipídios seja considerada a principal fonte do estímulo inflamatório contínuo, um grande número de evidências sugere que agentes infecciosos circulantes podem contribuir para processos de formação da placa aterosclerótica. Isto pode ocorrer, quer por efeitos diretos, através da infecção de células vasculares quer por efeitos indiretos por meio de indução de citocinas e proteínas reagentes de fase aguda por infecção em outros locais. Vários patógenos bacterianos e virais foram associados à gênese da aterosclerose. Quer por estudos soro epidemiológicos, quer por identificação do agente infeccioso em tecido aterosclerótico humano (5). Dessa forma o desafio da compreensão da instabilidade da placa de ateroma permanece vivo e, em constantes mudanças de paradigmas.

*Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

REFERÊNCIAS

1. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: J Am Coll Cardiol. 2018;72:2071-2081.
2. Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, et al. Inflammation and atherosclerosis—revisited. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2014;19:170-8.
3. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. Immunity. 2017;47:621-634.
4. Bekkering S, van den Munckhof I, Nielen T, et al. Innate immune cell activation and epigenetic remodeling in symptomatic and asymptomatic atherosclerosis in humans in vivo. Atherosclerosis. 2016; 254: 228-236.
5. Lee Ann Campbell and Michael E. Rosenfeld. Infection and Atherosclerosis Development. Arch Med Res. 2015; 46:339-350.