

INFEÇÃO E ATEROSCLEROSE: DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL À ROTURA DA PLACA

Dr. José Antônio Franchini Ramires

Diretor Clínico do Instituto do Coração do HC-FMUSP

Dra. Maria de Lourdes Higuchi

Diretora do Laboratório de Patologia do Instituto do Coração do HC-FMUSP

Há cerca de 150 anos a aterosclerose começou a ser vista como resposta à lesão vascular. Dentre os mecanismos de lesão inferiu-se a infecção como agente desencadeante. Porém, ao longo dos anos, nunca houve uma evidência clara sobre a relação infecção-aterosclerose.

Em 1988, após epidemia de pneumonia por *Chlamydia pneumoniae*, demonstrou-se, pela primeira vez, relação entre a infecção e o aumento do número de casos de infarto agudo do miocárdio e morte por doenças cardiovasculares¹. Desse modo, após esse achado passou-se a admitir que essa associação seria possível, apesar de pouco compreendida.

Os achados atuais revelam que essa relação parece existir tanto de forma direta (ação do próprio agente infeccioso) como indireta, por meio da ação de citocinas, ou de respostas imunológicas, mediada por células inflamatórias ou tipo reação cruzada.

Para facilidade de exposição, o tema será dividido em três partes: disfunção endotelial, aterogênese e progressão da aterosclerose e, finalmente, rotura da placa.

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Hoje está bem estabelecido que a disfunção endotelial (DE) representa uma etapa do desenvolvimento da aterosclerose². Na presença dos fatores de risco clássicos, isto é, tabagismo, diabetes, hiperlipemia, hipertensão arterial e obesidade, pode existir redução da produção de óxido nítrico e, conseqüentemente, disfunção endotelial, determinando menor vasodilatação e menor incremento de fluxo arterial.

Na presença de agentes infecciosos pode ocorrer DE por infecção direta da célula endotelial, aumento da síntese de fator tecidual, maior expressão de moléculas de adesão, liberação de citocinas e diminuição da liberação de prostacilinas.

Além desses mecanismos, relacionou-se a presença de anticorpos (IgG) com maior resistência coronária, observando-se que quanto maior o número de anticorpos para diferentes germes, maior a DE³. Essa relação demonstra que a maior carga patogênica induz a menor vasodilatação coronária, produzindo a primeira fase da evolução da aterosclerose.

ATEROGÊNESE E PROGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE

Estudos recentes demonstraram que a carga patogênica (diferentes títulos de anticorpos) relacionou-se a maior quantidade de obstruções arteriais coronárias e à presença de obstruções mais graves.

Nessa situação, haveria inflamação vascular seja pela presença direta de um ou mais agentes infecciosos ou por lesões produzidas por resposta imunológica, por ação direta do anticorpo sobre a proteína do agente ou reação cruzada ou auto-anticorpo.

Em qualquer mecanismo haveria infiltrado inflamatório com macrófagos e linfócitos T. Em nossos achados⁴, esse processo inflamatório é maior na placa rota, está associado a remodelamento do vaso e é mais intenso na adventícia, formando uma típica pan-arterite⁵. Possivelmente, associação de anticorpos e maior liberação de citocinas poderia ex-

Em 2000 foi demonstrado, pela primeira vez, que a rotura da placa aterosclerótica estava associada a fatores clássicos como capa fibrosa fina e grande lago lipídico, com grande quantidade de bactéria.

plicar essa dilatação focal da artéria coronária, que seria secundária à destruição da lâmina elástica externa e da camada muscular, com perda da resistência localizada do tônus arterial.

ROTURA DA PLACA

Em 2000 foi demonstrado, pela primeira vez, que a rotura da placa aterosclerótica estava associada a fatores clássicos, como capa fibrosa fina e grande lago lipídico, mas também a grande quantidade de bactérias⁵.

As bactérias encontradas foram *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*^{6,7}. Parece

que a primeira chega à coronária pela adventícia, produzindo intenso processo inflamatório que vai penetrando na parede do vaso. Em contrapartida, o *Mycoplasma* concentra-se no lago lipídico, determinando processo inflamatório na íntima e na área rica em colesterol. Fato interessante é que as duas bactérias atuam em conjunto e, possivelmente, a *Chlamydia* é atraída e estimulada pelo *Mycoplasma*, aumentando a carga patogênica local⁸.

Esses achados podem explicar de forma racional por que lesões pequenas, com pouca obstrução, podem evoluir de forma rápida e imprevista para oclusão vascular total.

A comparação entre as alterações observadas numa placa rota e na placa estável (tabela 1) mostra grandes diferenças em relação aos aspectos infecção, reação inflamatória e morfologia.

Tabela 1

Comparação entre achados de infecção, inflamação e morfológicos de placas ateroscleróticas rôtas e estáveis

Tipos de placa	Infecção		Inflamação	
	Rôta	Estável	Rôta	Estável
	Cp / Mp		Cp / Mp	
Íntima	+ +/+ + +	+ / +	+ + +	Raro (fibrose)
Camada muscular	+ + +/+ +	- / -	+ + + + (destruído)	- (normal)
LEE	+ + +/+ +	- / -	+ + + + (destruído)	- (normal)
Adventícia	+ + + +/+ +	+ / -	+ + + +	-
Vasavosorum	+ + + /- +	- / -	aumentado	Normal

Cp = *Chlamydia pneumoniae*, Mp = *Mycoplasma pneumoniae*, - = ausente, LEE = lâmina elástica externa

CONCLUSÃO

Apesar de terem sido identificados vários tipos de IgG ou IgA dentro de placas ateroscleróticas, somente a clamídia e o micoplasma foram identificados, por microscopia eletrônica, como presentes em grande quantidade na placa rota.

Caso esses achados continuem a ser confirmados pode-se supor que a placa rota representa uma pan-arterite infecciosa, com reação inflamatória intensa, implicando profundas mudanças no tratamento das síndromes isquêmicas miocárdicas agudas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saikku P, Leinonen M, Matilla K et al. Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988; 2: 983-6.
2. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation: impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest*, 1995; 95: 1747-55.
3. Prasad A, Zhu J, Halcox JPJ et al. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation*, 2002; 106: 184-90.
4. Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS, Palomino SA, Silvestre JM, Libby P, Ramires, JAF. Atheromas that cause fatal thrombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. *Cardiovasc Pathol*, 2001; 10(4): 189-96.
5. Higuchi ML, Gutierrez PS, Bezerra HG et al. Comparison between adventitial and intimal inflammation of ruptured and non-ruptured atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79: 20-4.
6. Higuchi ML, Castelli JB, Aiello VD, Palomino S, Reis MM, Sambiasi NV, Fukasawa S, Bezerra HG, Ramires, JAF. Great amount of C.pneumoniae in ruptured plaque vessel segments at autopsy. A comparative study with stable plaques. *Arq Bras Cardiol*, 2000; 74(2): 149-51.
7. Higuchi ML, Sambiasi N, Palomino S, Gutierrez P, Demarchi LM, Aiello VD, Ramires, JAF. Detection of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in ruptured atherosclerotic plaques. *Braz J Med Biol Res*, 2000; 33(9): 1023-6.
8. Ramires JAF, Higuchi ML. Mycoplasma pneumoniae y Chlamydia pneumoniae se asocian con la inflamación y la rotura de las placas coronarias ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol*, 2002; 55 (supl 1): 2-9.