

## Influência do Sistema Imunológico nas Doenças Cardiovasculares

### *Influence of the Immune System on Cardiovascular Disease*

Mariana Gatto,<sup>1</sup> Gustavo Augusto Ferreira Mota,<sup>1</sup> Marina Politi Okoshi<sup>1</sup>

Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (UNESP),<sup>1</sup> Botucatu, SP – Brasil

O sistema imunológico reage a diversos estímulos como corpos estranhos e dano tecidual. A inflamação é a resposta fisiológica inata do organismo às injúrias teciduais desencadeadas por agentes físicos, químicos e biológicos como infecção, trauma, toxina, e necrose tecidual. Uma vez iniciado, o processo somente cessa com a eliminação ou neutralização do agente agressor e a regeneração do tecido danificado.<sup>1</sup>

O processo inflamatório decorre de complexa reação desencadeada por eventos moleculares e bioquímicos que envolvem células imunes, células do tecido conjuntivo, moléculas inflamatórias e vasos sanguíneos.<sup>1,2</sup> Na inflamação aguda, células residentes e células imunes presentes na lesão liberam histaminas, quimiocinas, interleucinas (IL), e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) que aumentam a permeabilidade vascular permitindo a infiltração tecidual de fluidos e células imunes como monócitos e neutrófilos. Consequentemente, ocorre a eliminação de patógenos, células necróticas e debris celulares. Finalmente, há inibição das vias inflamatórias e o reparo tecidual ou a substituição do tecido lesado por fibrose.<sup>2</sup>

A amplitude da resposta inflamatória depende do tipo, tempo e intensidade da injúria tecidual. Se o estímulo agressor não for eliminado, o processo inflamatório evolui para fase crônica caracterizada, principalmente, por inflamação aguda persistente e destruição tecidual. Os linfócitos participam ativamente da inflamação crônica, facilitando a sinalização entre vários tipos celulares e a secreção de citocinas inflamatórias.<sup>3</sup>

Doenças cardiovasculares como aterosclerose, insuficiência cardíaca, e hipertensão arterial sistêmica constituem as principais causas de óbito no mundo.<sup>4</sup> A inflamação participa ativamente da patogênese dessas doenças. Neste Editorial, vamos comentar sobre o envolvimento da inflamação nas doenças cardiovasculares com ênfase em artigos recentemente publicados nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

A fisiopatologia da aterosclerose é complexa e multifatorial, caracterizada localmente por inflamação crônica, infiltração celular e alterações da coagulação sanguínea. A formação de placas ateroscleróticas na íntima das artérias leva a redução

crônica do fluxo sanguíneo. Agudamente, pode ocorrer desestabilidade da placa com ruptura, formação de trombos e oclusão do vaso sanguíneo.<sup>5</sup>

O índice imuno-inflamatório sistêmico (IIS) tem sido avaliado como um biomarcador facilmente acessível e de baixo custo para estratificar a gravidade da doença arterial coronariana.<sup>6-8</sup> O IIS é calculado de acordo com a fórmula: (neutrófilo x plaqueta)/linfócito. Em pacientes com infarto agudo do miocárdio, com ou sem elevação do segmento ST, ou angina, valores elevados de IIS foram associados a maior extensão da lesão aterosclerótica e do dano tecidual, e aumento do tempo de hospitalização.<sup>6</sup> Adicionalmente, o índice foi preditor independente para eventos adversos maiores em pacientes com infarto agudo e elevação do segmento ST submetidos a intervenção coronária percutânea.<sup>7</sup> O índice foi particularmente útil quando combinado com tradicionais fatores de risco.<sup>7</sup>

Macrófagos são células especializadas que podem se diferenciar em dois fenótipos. Os macrófagos M1 são células com maior atividade inflamatória e alta capacidade para fagocitose e secreção de mediadores pró-inflamatórios como TNF- $\alpha$  e IL-6.<sup>9</sup> Ambas as citocinas participam da aterogênese promovendo inflamação vascular, oxidação lipídica, ativação de células endoteliais, proliferação celular, e acúmulo de lipídios por macrófagos.<sup>10</sup> Por outro lado, os macrófagos M2 possuem menor atividade inflamatória, podendo induzir redução do tamanho de placas ateroscleróticas.<sup>9</sup> Macrófagos presentes em placas ateroscleróticas acumulam maior quantidade de lipídios quando submetidos a concentração plasmática elevada de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e, neste caso, se diferenciam em células espumosas. O papel dos macrófagos na indução de inflamação em placas ateroscleróticas foi bem ilustrado no estudo de Castro et al.,<sup>11</sup> A estimulação *in vitro* de macrófagos com LDL oxidado (ox-LDL) aumentou a secreção de IL-6 e TNF- $\alpha$ , que foi proporcional à quantidade de ox-LDL no macrófago.<sup>11</sup>

A ativação imunológica ocorre não somente em placas ateroscleróticas, mas também no miocárdio após infarto agudo ou outras formas de agressão cardíaca. A estimulação do sistema imune, iniciada no miocárdio estruturalmente alterado, se estende para o restante do organismo e pode ser detectada pela presença de marcadores inflamatórios no plasma.<sup>12</sup>

Enquanto a inflamação exacerbada e crônica contribui para pior prognóstico de doenças cardiovasculares,<sup>13</sup> alguns subtipos de linfócitos, como os TCD4<sup>+</sup> auxiliares, e mediadores anti-inflamatórios contribuem para reduzir o tamanho e a progressão de placas ateroscleróticas. A IL-10 e o fator de crescimento transformador tipo beta são exemplos de citocinas anti-inflamatórias que atenuam a lesão causada por inflamação; em elevadas concentrações plasmáticas, associam-se a melhor prognóstico da doença

### Palavras-chave

Aterosclerose/fisiopatologia; Insuficiência Cardíaca; Hipertensão; Mortalidade; Infarto do Miocárdio; Sistema Imunológico

**Correspondência:** Marina Politi Okoshi •

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu – Rua Prof. Armando Alves, S/N. CEP 18618-687, Rubião Junior, Botucatu, SP – Brasil  
E-mail: marina.okoshi@unesp.br

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20230398>

arterial coronariana.<sup>14</sup> Ainda no cenário de mecanismos anti-inflamatórios, a IL-35 é uma citocina com propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, capaz de suprimir funções deletérias dos linfócitos TCD4+ e induzir diferenciação de células regulatórias. Recentemente, Oflar et al.,<sup>15</sup> sugeriram que, em pacientes com doença arterial coronariana, baixa concentração plasmática de IL-35 pode estar associada a maior extensão da doença.

Nas últimas décadas, a comunidade científica mostrou que ativação do sistema imunológico participa ativamente da homeostase cardiovascular em situações fisiológicas e patológicas. Entretanto, ainda há necessidade de melhor entendimento sobre o envolvimento da inflamação na fisiopatologia das doenças cardiovasculares para que se possa conduzir terapêuticamente o sistema imunológico para o tratamento de pacientes.

## Referências

1. Akhmerov A, Parimon T. Extracellular vesicles, inflammation, and cardiovascular disease. *Cells*. 2022; 11(14):2229. doi: 10.3390/cells11142229.
2. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(17):2071-81. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043.
3. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep*. 2014; 16(9):435. doi: 10.1007/s11883-014-0435-z.
4. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, Anderson CA, Arora P, Avery CL, et al. Heart disease and stroke statistics—2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023; 147(8):e93-621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123.
5. Pellegrini C, Martelli A, Antonioli L, Fornai M, Blandizzi C, Calderone V. NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases: pathophysiological and pharmacological implications. *Med Res Ver*. 2021; 41(4):1890-926. doi: 10.1002/med.21781.
6. Gur DO, Efe MM, Alpsoy S, Akyüz A, Uslu N, Çelikkol A, et al. Systemic immune-inflammatory index as a determinant of atherosclerotic burden and high-risk patients with acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(3):382-90. doi: 10.36660/abc.20210416.
7. Saylik F, Akbulut T. Systemic immune-inflammation index predicts major cardiovascular adverse events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(1):14-22. doi: 10.36660/abc.20210412.
8. Adali MK, Buber I, Sen G, Yilmaz S. Relationship between systemic immune-inflammation index and coronary collateral circulation in patients with chronic total occlusion. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(1):69-75. doi: 10.36660/abc.20210414.
9. Yang S, Yuan HQ, Hao YM, Ren Z, Qu SL, Liu LS, et al. Macrophage polarization in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2020; 501:142-6. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.034.
10. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2021; 128(11):1728-46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077.
11. Castro CA, Buzinari TC, Lino RL, de Araújo HS, Aníbal FF, Verzola RM, et al. Profile of IL-6 and TNF in foam cell formation: an improved method using fluorescein isothiocyanate (FITC) probe. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(4):533-41. doi: 10.36660/abc.20210682.
12. Martinez PF, Bonomo C, Guizoni DM, Oliveira Jr SA, Damatto RL, Cezar MD, et al. Modulation of MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways by antioxidant therapy in skeletal muscle of heart failure rats. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 39(1):371-84. doi: 10.1159/000445631.
13. Pinheiro LF, Garzon S, Mariani Jr J, Prado GF, Caixeta AM, Almeida BO, et al. Inflammatory phenotype by OCT coronary imaging: specific features among de novo lesions, in-stent neointima, and in-stent neo-atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(6):931-7. doi: 10.36660/abc.20220045.
14. Anguera I, Miranda-Guardiola F, Bosch X, Filella X, Sitges M, Marín JL, et al. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. *Am Heart J*. 2002; 144(5):811-7. doi: 10.1067/mhj.2002.124831.
15. Oflar E, Sahin MH, Demir B, Ertugrul AS, Oztas DM, Beyaz MO, et al. Interleukin-35 levels in patients with stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 118(2):400-8. doi: 10.36660/abc.20200945.

