

Trabalho de Conclusão do Curso de
Pós-Graduação “Lato Sensu” em Hematologia Avançada.

Academia de Ciência e Tecnologia

Coordenação: Prof.Dr. Paulo Cesar Naoum

Prof.Dr. Flávio Augusto Naoum

Revisão da Literatura:

Célula Espumosa na Arteriosclerose

Carlos Alberto Forato Gonçalves.

São José do Rio Preto - SP, abril de 2012.

Resumo

Na aterosclerose há o acúmulo de grande quantidade de lipídios, extracelular e intracelular, denominadas “células espumosas”. Essas células são derivadas dos macrófagos (macrócitos e linfócitos sanguíneos, e células musculares lisas da parede arterial) que contêm gotículas de gordura, principalmente sob a forma de colesterol livre e esterificado. Este colesterol é derivado do sangue e não produzido no local. No centro da placa fibrosa há uma área de tecido necrótico, cristais de colesterol extracelular, e de cálcio.

A arteriosclerose significa endurecimento das artérias, e engloba uma série de lesões da parede da artéria, produzidos por agentes patogênicos diversos. Quando esses agentes são depósitos gordurosos, principalmente formados por colesterol livre, recebe o termo “aterosclerose”. A doença pode afetar as artérias do cérebro, coração, rins e de outros órgãos vitais, assim como as artérias dos membros superiores e inferiores. Quando a aterosclerose ocorre nas artérias que suprem o cérebro (as artérias carótidas), ela poderá provocar uma isquemia cerebral transitória ou um acidente vascular cerebral (derrame cerebral). Quando a aterosclerose ocorre nas artérias que suprem o coração (artérias coronárias), ela poderá provocar angina, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e morte. Há fatores que aumentam o risco, como: Hiperlipidemia, fumo, diabetes mellitus e hipertensão.

Palavras chave: Arteriosclerose, células espumosas, lipídios, placa fibrosa.

Introdução

Aterosclerose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela formação de ateromas dentro dos vasos sanguíneos. Os ateromas são placas, compostas especialmente por lipídios e tecido fibroso, que se formam na parede dos vasos. O volume dos ateromas aumenta progressivamente, podendo ocasionar obstrução total em algum ponto do vaso. A aterosclerose em geral é fatal quando afeta as artérias do coração ou do cérebro, órgãos que resistem apenas poucos minutos sem oxigênio.

Placas ateroscleróticas (fibrosa) são lesões elevadas e frequentemente opacas de aparência “brancas peroladas”. Ela contém uma capa fibrocelular envolvendo uma região nuclear composta de cristais de colesterol e outras formas de lipídios. Observando desde o lúmen do vaso para a placa, primeiramente nós encontramos células endoteliais, seguida por uma capsula fibrosa e finalmente o núcleo, contendo tecido necrótico e lipídio extracelular (incluindo cristais de colesterol). Depósitos de lipídios estão presentes dentro de células denominadas de “células espumosas” ou “foam cells”. Elas podem ser derivadas das células musculares lisas modificadas (miogênicas). Pela microscopia eletrônica estas aparecem alongadas com numerosos filamentos, retículo endoplasmático rugoso e vasos pinocíticos. Podem também ser derivados de macrófagos (macrofágicos) e neste caso a ME mostra uma célula ovoide com alguns filamentos.

Objetivos

Realizar uma revisão bibliográfica sobre a formação da placa de ateroma pela célula espumosa e suas características.

Fornecer informações gerais sobre a célula espumosa para a sociedade.

Metodologia

Para realização deste trabalho foi utilizada a pesquisa qualitativa, por meio de uma revisão bibliográfica em livros, artigos e periódicos das bases científicas.

Sendo assim, foram abordados os autores de maior relevância do assunto, através da leitura sistemática de artigos que correlacionava os critérios de inclusão, como características e a fisiopatologia para a aterosclerose.

Aterosclerose e Radicais Livres

Os radicais são capazes de reagir com o chamado lipídio de baixa densidade, ou o mau colesterol, que circula no sangue. Essa gordura alterada pelo oxigênio chama a atenção das células imunológicas, os macrófagos, que fazem um serviço de limpeza no organismo, engolindo uma molécula de colesterol atrás da outra. Essas células, contudo, são convocadas para recuperar eventuais machucados na parede dos vasos e, chegando ali, muitas vezes estouram, espalhando o conteúdo oxidado pela lesão. Isso atrai mais macrófagos para o lugar, criando aos poucos um monte de colesterol depositado, que pode impedir o livre trânsito do sangue (aterosclerose). As membranas celulares são constituídas, principalmente, de lipoproteínas. Estes lipídios da membrana celular, após sucessivos ataques de radicais livres, se enrijecem, surgindo "trincas" na membrana celular.

Com a exaustão da proteção antioxidante ocorre a lipoperoxidação. A LDL torna-se uma partícula apodrecida, rancificada, por ação de espécies reativas de oxigênio e derivadas dos lipoperóxidos e oxicolesteróis. A agressão oxidativa sobre a apoproteína B100 resulta em sua fragmentação em múltiplas cadeias pépticas de menor tamanho, desaparecendo o ligante que permite sua ligação ao receptor para LDL. Isso pode ser evidenciado pela antigenicidade alterada, aumento na carga negativa e por se tornar aderente a receptores scavengers.

A captação de LDL pelo receptor para LDL inicia-se com a interação da lipoproteína com os receptores presentes em fossas revestidas (coated pits) de clatrina. O conjunto LDL receptor é englobado, funde-se ao lisossomo, sendo o receptor reciclado e o colesterol liberado para o citoplasma. Esse colesterol exerce down regulation sobre os receptores para LDL, garantindo menor aporte subsequente de colesterol. Isso previne o acúmulo de quantidades excessivas de colesterol.

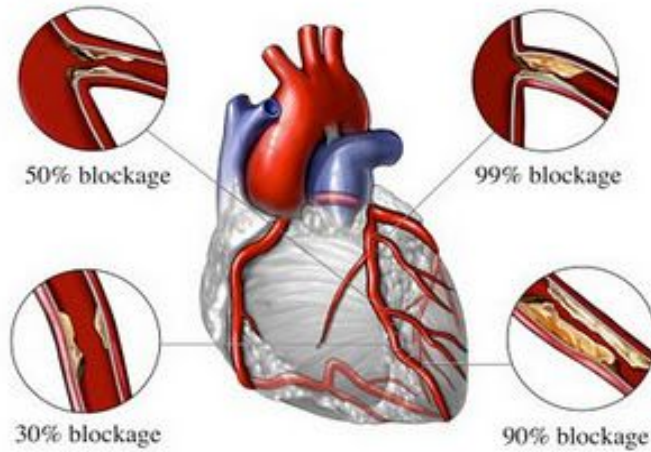
Acontece que, quando LDL é captada por receptores scavengers de macrófagos, não ocorre o feedback negativo, de modo que quantidades fatais de lipídeo se acumula, convertendo o macrófago numa célula espumosa, que é precursora de placas de ateroma.

A oxidação da LDL é feita pelos mesmos mecanismos produtores de radicais livres usados como bactericidas. A LDL oxidada exerce efeito imunológico, recrutando monócitos que são transformados em macrófagos que se tornam residentes nesta que será uma nova estria gordurosa. A remoção da LDL pelos receptores scavengers resulta em acúmulo de colesterol e formação de células espumosas. Além disso, LDL oxidada é citotóxica e causa disfunção do endotélio vascular, alterando seus mecanismos vasodilatadores e anticoagulantes. A necrose de células espumosas e o aparecimento de células como fibroblastos e musculares lisas leva ao surgimento de uma estrutura contendo cristais de colesterol intra e extracelular, células necróticas, fibras musculares lisas em proliferação, lesão essa que faz saliência para a luz do vaso e é revestida por uma capa fibrótica, sobre a qual se encontra endotélio lesado e frequentes trombos.



Desenvolvimento da placa de ateroma

Níveis de espessamento dos vasos



<http://portaldocoracao.uol.com.br/doencas-cardiovasculares.php?id=3>

Tipos de lesões

Lesões Iniciais

Tipo I: Lesão microscópica, invisível a olho nu, que se caracteriza por um aumento no número de macrófago e pelo surgimento das "foam cells", que são macrófagos cheios de gordura, a nível da íntima vascular. Estas lesões são detectáveis antes mesmo do 1º ano de vida.

Tipo II: Conhecida como "estria gordurosa", é a primeira fase visível o olho nu. São compostas por macrófagos células musculares lisas e pequenos grãos de gordura extracelular. Existem 2 subtipos distintos "a" e "b" da lesão tipo II. As lesões do tipo IIa são as menos frequentes, mas com maior potencial mórbido. São derivadas de lesões tipo I com um maior número de macrófagos, possuem maior celularidade e maior quantidade de matriz extracelular. Possuem

preferência por sítios hemodinâmicos específicos e por fim tendem a progredir mais rápido e para formas mais complicadas de lesão aterosclerótica. Assim notamos que precocemente já existem caminhos distintos que resultarão em lesões mais ou menos graves. Lesões tipo II são encontradas antes da 3ª década de vida.

Lesões intermediárias

Tipo III: Chamada de pré-ateroma, origina-se principalmente das lesões tipo IIa e diferem destas por possuir maior quantidade de lipídeo extracelular ocupando parte da matriz de proteoglicanos, formando pequenos núcleos lipídicos visíveis a olho nu. É uma fase de transição para a formação da lesão tipo IV.

Lesões avançadas

Tipo IV: Ateroma. Possui um núcleo lipídico individualizado, formado pela fusão das ilhotas de gordura das lesões tipo III. Este núcleo é também chamado de centro necrótico por possuir além de macrófagos e gordura livre, grande quantidade de debris celulares.

Tipo V: Caracteriza-se pela presença de tecido fibroso envolvendo o núcleo lipídico. Subdivide-se em 3 subtipos "a", "b" e "c".

Lesão Va - Fibroateroma - capa fibrótica envolvendo o núcleo lipídico

Lesão Vb - placa calcificada - presença de cálcio no componente fibrótico ou mesmo no núcleo lipídico

Lesão Vc - placa fibrótica - tecido fibrótico com ausência de núcleo lipídico

Tipo VI: É a placa complicada por trombo, fissura, rotura, hemorragia ou erosão. São a causa dos eventos coronarianos isquêmicos agudos e geralmente são oriundos de placas do tipo IV ou Va. A complicação da placa tem maior chance

de ocorrer quando existe remodelamento positivo do vaso, presença de um núcleo lipídico > 40% da área total da placa, capa fibrótica fina e presença de grande quantidade de células inflamatórias.

Componentes da Placa

Células endoteliais, macrófagos, células musculares lisas, linfócitos T e B, produtos de todos estes elementos celulares.

1. Células Endoteliais

- Numerosas funções e mediadores
- Heterogeneidade das células endoteliais na aterosclerose (células gigantes)
- In vitro mostram aumento da síntese e liberação da proteína PDGF-like que estimulam as células musculares lisas.

2. Plaquetas

Liberam fatores de crescimento que estimula a migração e proliferação de células musculares lisas arteriais.

PDGF-A está contida nos grânulos dos megacariócitos e plaquetas e é secretada durante a reação de liberação.

Ela se liga com alta afinidade a células musculares lisas e fibroblastos, induzindo a fosforilação de várias membranas-associadas e proteínas citoplasmáticas, que podem ter um papel importante na proliferação celular.

Outro efeito é o aumento da formação de diglicerídeo e falência, com liberação de ácido araquidônico livre.

PDGF estimula a formação de prostaglandinas, primeiro pelo aumento da liberação de ácido araquidônico livre, segundo pela formação de novas cicloxigenases pelas células.

Moléculas muito semelhantes ao PDGF são secretadas por inúmeras outras células endoteliais, macrófagos, células musculares lisas.

3. Células Musculares Lisas

Células multifuncionais com fenótipo de modulação desde contractilidade ao estado de síntese.

Apresentam receptores para LDL e fatores de crescimento (incluindo PDGF).

Elas podem migrar em resposta a quimiotaxia específica.

Elas se proliferam, formando grande quantidade de matriz do tecido conjuntivo e acumulam lipídios, formando as células "espumosas".

Elas também secretam uma forma de PDGF.

4. Macrófagos

Macrófagos produzem IL-1, TNF, peróxido de hidrogênio, superóxido.

Conclusão:

Atualmente, as principais formas de tratamento da aterosclerose são: a ingestão de antioxidantes, como a vitamina E, para reduzir a inflamação e frear a formação das placas de gordura; a utilização de bloqueadores de cálcio, para evitar a perda da elasticidade dos vasos afetados e a ativação de reações bioquímicas indesejáveis; e a implantação de balões e malhas metálicas por meio de um cateter no local da lesão, de modo a aumentar o diâmetro interno do vaso e possibilitar a passagem do sangue.

O modo mais eficaz de combater a aterosclerose. Exercícios físicos e alimentação equilibrada diminuem os fatores de risco como alteração na pressão, alteração de colesterol e triglicérides, obesidade e sedentarismo.

Referências:

BATLOUNI M: Hipótese oxidativa da aterosclerose e emprego dos antioxidantes na doença arterial coronária. **Arq Bras Cardiol** 57: 68,1997.

BOGLIOLO, Luigi; BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Patologia**. 6. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2000. xiv, 1328p, il.

FORTI N et al: Fatores de risco para doença arterial coronariana em crianças e adolescentes filhos de coronariopatas jovens. **Arq Bras Cardiol** 66: 119, 1996.

GUIDUGLI-NETO, João. **Elementos de patologia geral**. São Paulo: Santos, 1997. 192 p, il.

HIGUCHI M.L e col. - Anatomia Patológica das Síndromes Miocárdicas Instáveis IN José Carlos Nicolau - **Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis** - Cap.1 pag.3-6 - Atheneu 2001

KOVANEN P.T, PENTIKAINEN M.O. Circulating lipoproteins as proinflammatory and anti-inflammatory particles in atherogenesis. **Curr Opin Lipidol** 2003;14:411-9.

NETO J.R. F e col. - Fatores Predisponentes à instabilização da Placa Aterosclerótica IN José Carlos Nicolau - **Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis** - Cap.2 pag.15-17 - Atheneu 2001.

ROBBINS, Stanley L. (Stanley Leonard) et al. **Patologia: bases patológicas das doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro : Elsevier, 2005. xix, 1592 p, il., 1 CD-ROM. Tradução de: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.

SANCHEZ-QUESADA J.L, CAMACHO M, Electronegative LDL of FH subjects: chemical characterization and induction of chemokine release from human endothelial cells. **Atherosclerosis** 2003; 166:261-70.