



Terapias anti-inflamatórias emergentes para aterosclerose

Emerging anti-inflammatory therapies for atherosclerosis

Nuevas terapias antiinflamatorias para la aterosclerosis

Daniel Pereira Pena¹, Maria Luiza Cota Pereira², Luísa Tristão Sanches³, Jhonatan Talhamento Mariano⁴, Nicole Sfredo⁴, Victoria Cristina Farani Vieira⁵, Carla Manuella Campelo Guerra Queiroz Campos⁶, Luísa Della Líbera Murari⁷, Jaqueline Priscila Davino⁸, Amanda Carolina Zicatti da Silveira⁹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia das terapias anti-inflamatórias emergentes, como os inibidores de interleucina, na redução da progressão da aterosclerose e na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com aterosclerose. **Métodos:** Revisão integrativa através da plataforma de base de dados Pubmed. A pesquisa foi feita através da estratégia de pesquisa: (("Anti-Inflammatory Agents"[MeSH]) OR ("Interleukin Inhibitors"[MeSH])) AND (Atherosclerosis). Foram encontrados um total de 664 artigos na base de dados após a aplicação das estratégias de pesquisa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 60 artigos, sendo removidos 41 artigos após a análise inicial. Isso totalizou 19 artigos para análise completa. **Resultados:** Evidencia-se que as terapias anti-inflamatórias possuem potencial para melhorar o prognóstico de pacientes portadores de aterosclerose, porém ainda existem questões como efeitos colaterais, custo das medicações e eficácia no longo prazo. **Considerações Finais:** Progressos notáveis na compreensão dos mecanismos subjacentes à inflamação na aterosclerose e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas aos mesmos apresentam potencial considerável na redução da progressão da aterosclerose e na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com aterosclerose.

Palavras-chave: Aterosclerose, Agentes anti-inflamatórios, Inibidores de interleucina.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of emerging anti-inflammatory therapies, such as interleukin inhibitors, in reducing the progression of atherosclerosis and preventing cardiovascular events in patients with atherosclerosis. **Methods:** Integrative review using the Pubmed database platform. The search was carried out using the following search strategy: (("Anti-Inflammatory Agents"[MeSH]) OR ("Interleukin Inhibitors"[MeSH])) AND (Atherosclerosis). A total of 664 articles were found in the database after applying the search strategies. After applying the inclusion and exclusion criteria, 60 articles were selected and 41 articles were removed after the initial analysis. This left a total of 19 articles for full analysis. **Results:** It is clear that anti-inflammatory therapies have the potential to improve the prognosis of patients with atherosclerosis, but

¹ Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga - MG.

² Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), Contagem - MG.

³ Centro Universitário Ingá (UNINGÁ), Maringá - PR.

⁴ Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG), Várzea Grande - MT.

⁵ Fundação Técnico Educacional Souza Marques (FTESM), Rio de Janeiro - RJ.

⁶ Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP), Recife - PE.

⁷ Faculdade de Medicina de Catanduva (FAMECA), Catanduva - SP.

⁸ Universidade Anhembí Morumbi (UAM), Piracicaba - SP.

⁹ Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo - SP.

there are still issues such as side effects, the cost of medication and long-term efficacy. **Final considerations:** Notable progress in understanding the mechanisms underlying inflammation in atherosclerosis and in the development of therapeutic strategies targeting them have considerable potential for reducing the progression of atherosclerosis and preventing cardiovascular events in patients with atherosclerosis.

Keywords: Atherosclerosis, Anti-Inflammatory Agents, Interleukin Inhibitors.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia de las terapias antiinflamatorias emergentes, como los inhibidores de la interleucina, para reducir la progresión de la aterosclerosis y prevenir eventos cardiovasculares en pacientes con aterosclerosis. **Métodos:** Revisión integradora utilizando la plataforma de bases de datos Pubmed. La búsqueda se realizó mediante la siguiente estrategia de búsqueda: (("Anti-Inflammatory Agents"[MeSH]) OR ("Interleukin Inhibitors"[MeSH])) AND (Atherosclerosis). Tras aplicar las estrategias de búsqueda, se encontraron 664 artículos en la base de datos. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 60 artículos y se eliminaron 41 artículos tras el análisis inicial. Esto supuso un total de 19 artículos para el análisis completo. **Resultados:** Está claro que las terapias antiinflamatorias tienen el potencial de mejorar el pronóstico de los pacientes con aterosclerosis, pero sigue habiendo problemas como los efectos secundarios, el coste de la medicación y la eficacia a largo plazo. **Consideraciones finales:** Los notables avances en la comprensión de los mecanismos subyacentes a la inflamación en la aterosclerosis y en el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a ellos tienen un potencial considerable para reducir la progresión de la aterosclerosis y prevenir los eventos cardiovasculares en pacientes con aterosclerosis.

Palabras clave: Aterosclerosis, agentes antiinflamatorios, inhibidores de interleucina.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVS) são responsáveis por mais de 25% da mortalidade global, afetando aproximadamente 7,4 milhões de indivíduos no Reino Unido. As DCVS, que incluem infarto agudo do miocárdio (IAM), doença coronariana, angina pectoris e acidentes vasculares cerebrais (AVC), têm visto um aumento na prevalência global. Esse crescimento é atribuído a fatores como obesidade, tabagismo, hipertensão e resistência à insulina, todos associados ao modo de vida sedentário e "ocidentalizado" (CHAN YH, 2020; RAMJI DP, 2020). Entre elas, a aterosclerose está se tornando uma causa cada vez mais predominante de óbitos e debilidades ao redor do globo (SOEHNLEIN O e LIBBY P, 2021).

A aterosclerose, caracterizada pela formação de placas fibrosas no endotélio arterial de grande e médio calibre, está diretamente relacionada às DCVS e à desregulação imunológica. Suas manifestações estão diretamente relacionadas a desregulação imunológica por meio de mediadores inflamatórios, que conduzem a uma disfunção endotelial na parede do vaso e inflamação sistêmica (KHAMBHATI J, et al., 2018). A compreensão desses mecanismos é vital para o desenvolvimento de alvos terapêuticos eficazes, como terapias anti-inflamatórias emergentes, incluindo inibidores da interleucina. No entanto, ainda há necessidade de mais investigação para comprovar a eficácia dessas drogas (GLUBA-BRZÓZKA A, et al., 2021).

Além disso, é necessário implementar mudanças preventivas eficazes, já que os medicamentos disponíveis são ineficazes na prevenção de cerca de 70% das manifestações da patologia. A cessação do tabagismo, controle do peso e atividade física devem ser considerados como intervenções primárias (LIBBY P e EVERETT BM, 2019). No século passado, a aterosclerose era vista como uma patologia de armazenamento de lipídios, mas estudos recentes revelaram a inflamação como a causa principal, alterando o enfoque do tratamento. Portanto, o foco em vias inflamatórias pode representar uma estratégia inovadora para a prevenção e tratamento dessa condição. De fato, evidências clínicas já confirmaram que a regulação da inflamação é eficaz na prevenção de desfechos clínicos adversos associados à aterosclerose (SOEHNLEIN O e LIBBY P, 2021).

Esta revisão se concentrou em avaliar a eficácia das terapias anti-inflamatórias emergentes na redução da progressão da aterosclerose e na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com aterosclerose. O objetivo desta pesquisa é explorar as intervenções terapêuticas atuais e emergentes,

avaliando suas implicações no tratamento da aterosclerose e identificando oportunidades para avanços futuros na área.

MÉTODOS

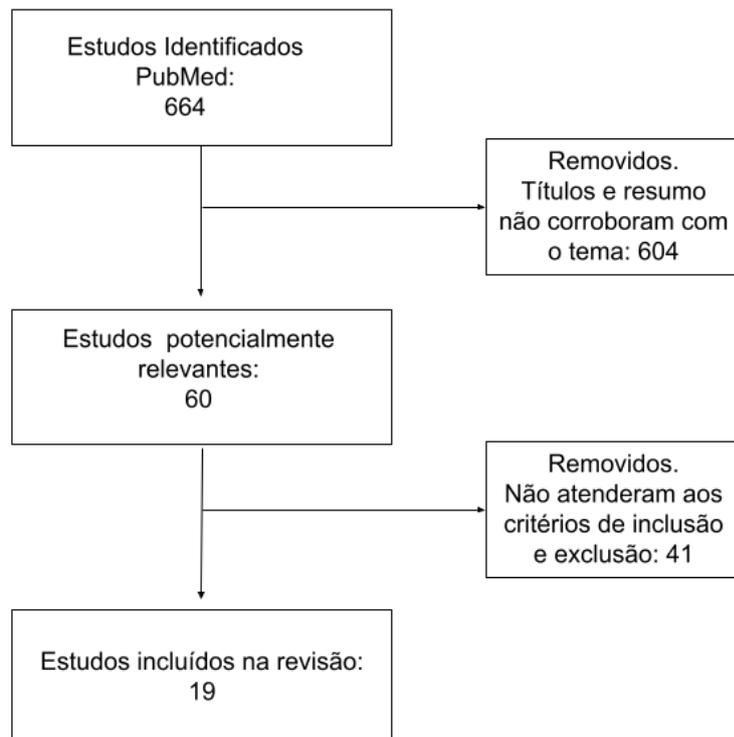
Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PVO, sigla que representa: população ou problema da pesquisa, variáveis e desfecho. Utilizada para a elaboração da pesquisa através de sua questão norteadora: “As terapias anti-inflamatórias emergentes, como os inibidores de interleucina, são eficazes na redução da progressão da aterosclerose e na prevenção de eventos cardiovasculares?”.

As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados os descritores em combinação com o termo booleano “AND” e “OR”: (“Anti-Inflammatory Agents”[MeSH]) OR (“Interleukin Inhibitors”[MeSH]) AND (Atherosclerosis). Desta busca foram encontrados 664 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, espanhol e português; publicados no período de 2023 a 2018 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo ensaio clínico, revisão sistemática, coortes e artigos originais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados um total de 19 artigos para compor o presente estudo.

RESULTADOS

Após a associação dos descritores utilizados na base pesquisada, foram encontrados um total de 664 artigos na base de dados após a aplicação das estratégias de pesquisa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 60 artigos, sendo removidos 41 artigos após a leitura e análise inicial. Isso totalizou 19 artigos para análise completa, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Critérios e resultados de seleção dos estudos.



Fonte: Pena DP, et al., 2023.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre o tema.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Biomedicine & Pharmacotherapy	GONG C, et al. (2021)	O estudo investigou os efeitos do parecoxib na progressão da aterosclerose usando camundongos Apo E ^{-/-} , divididos em dois grupos: um tratado com parecoxib e outro com solução salina, ambos com dieta ocidental. O grupo parecoxib apresentou melhorias notáveis, incluindo aumento de células musculares lisas vasculares e colágeno nas artérias, sugerindo placas ateroscleróticas mais estáveis. Houve também redução de macrófagos inflamatórios nas artérias, indicando menor inflamação. Níveis de moléculas inflamatórias e metaloproteinases da matriz diminuíram no grupo parecoxib. Embora a infiltração lipídica não tenha diferido entre os grupos, os resultados indicam que o parecoxib pode ser uma estratégia terapêutica para melhorar a estabilidade das placas ateroscleróticas, com benefícios potenciais para a saúde cardiovascular.
Revista Española de Cardiologia	HERVÁS SM e NAVARRO HG (2019)	O estudo resume estratégias anti-inflamatórias e mecanismos moleculares avaliados em estudos pré-clínicos ou clínicos sobre DCV. Terapias atuais modificam fatores de risco, mas não previnem eventos isquêmicos recorrentes. Estratégias anti-inflamatórias estão sendo testadas em ensaios clínicos, usando doses menores de medicamentos existentes. Outras investigações avaliam a incidência de DCV em doenças inflamatórias ou usam testes pré-clínicos e vacinas.
Current Atherosclerosis Reports	STERPETTI AV (2020)	Nesta análise, foram apresentados os fundamentos que respaldam a terapia anti-inflamatória personalizada. É possível modificar o desenvolvimento da aterosclerose por meio de medicamentos anti-inflamatórios. Com um conhecimento mais aprofundado dos mecanismos que regulam a ligação entre inflamação e aterosclerose, é provável que surjam opções de tratamento anti-inflamatório mais eficazes e direcionadas.
Journal of Interferon & Cytokine Research	LIU W, et al. (2018)	O estudo sugeriu que a IL-23 possa representar um alvo inovador no tratamento da aterosclerose. A IL-23 pode ser considerada como alvo de intervenção para equilibrar a resposta pró-inflamatória e anti-inflamatória, oferecendo uma nova abordagem na prevenção e tratamento da aterosclerose.
Chemical Communications Journal	GAO W, et al. (2019)	Foram desenvolvidas nanopartículas biomiméticas EC-BSA-MnO ₂ para controlar a sinalização inflamatória ligada à integrina. Os resultados mostraram que essas nanopartículas acumularam-se eficazmente em placas ateroscleróticas, suprimindo a formação de placas e sinalização inflamatória, sem toxicidade in vivo.
Toxicology and Applied Pharmacology	YU J, et al. (2019)	Este estudo forneceu evidências adicionais do efeito inibitório do H007 na regulação da inflamação endotelial, através de investigação in vitro. O H007 demonstrou inibir a adesão e migração de monócitos para células endoteliais. Além disso, foi identificado como um repressor das vias de sinalização NF-κB e JNK/AP1, revelando um mecanismo molecular subjacente à sua atuação. Conclui-se que o H007 regula negativamente a inflamação endotelial, atuando por meio da inibição dessas vias de sinalização.
Journal of the American Heart Association	CHEN S, et al. (2020)	O estudo apresentou a primeira evidência de que o tranilast facilita a ubiquitinação da NLRP3 e restringe sua oligomerização, inibindo a montagem do inflamassoma NLRP3. Além disso, observou-se que o tranilast suprime a ativação do inflamassoma NLRP3 em macrófagos deficientes em receptor de lipoproteína de baixa densidade e apolipoproteína E. O tranilast também foi identificado como um limitador direto da ativação do inflamassoma NLRP3 por meio de experimentos com células do rim embrionário humano.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Biomedicine & Pharmacotherapy	ALLAM G, et al. (2018)	Esta revisão abordou os papéis da IL-17 na aterosclerose, destacando suas ações aterogênicas e ateroprotetoras, bem como suas interações com outras citocinas. Também destaca o potencial de desenvolver novas abordagens terapêuticas baseadas nas ações da IL-17. Alguns estudos indicam um papel protetor da IL-17 na aterosclerose e sugerem investigações futuras sobre medicamentos que afetam sua sinalização. Inibir a IL-17 com anticorpos ou antagonistas do seu receptor pode ser uma estratégia terapêutica promissora para doenças cardiovasculares. A pesquisa contínua nessa área pode levar a novas estratégias de tratamento para condições cardiovasculares.
Cytokine	MCCURDY S, et al. (2019)	Foram avaliadas as propriedades anti-inflamatórias que a IL-37 possui sobre a aterosclerose e doença cardíaca isquêmica. São reconhecidos seus efeitos mediante a modulação da progressão da doença, da inflamação, do metabolismo lipídico e da apoptose.
Clinical Reviews Allergy & Immunology	KOUSHKI K, et al. (2021)	Discutiu-se os estudos contraditórios dos efeitos da estatina sobre o inflamassoma NLRP3 e as vias TLR, se os inibem ou os ativam. Na opinião dos autores, as estatinas possuem efeitos imunomoduladores benéficos para a aterosclerose.
Journal of Medicinal Food	GASPAROTTO, FM, et al. (2019)	Avaliou-se os efeitos das folhas de <i>E. grandiflorus</i> (ESEG) sobre o desenvolvimento de aterosclerose em coelhos, com resultado de uma administração oral de ESEG reduzir significativamente os níveis de lipídios séricos em coelhos alimentados com dieta rica em colesterol. É sugerido, por fim, que o ESEG pode ser um novo fitoterápico que pode ser aplicado diretamente no tratamento e prevenção da doença aterosclerótica.
Circulation	JEON S, et al. (2020)	A expressão de Ninj1 em macrófagos aórticos relaciona-se com as lesões ateroscleróticas em humanos e camundongos. O tratamento com peptídeos miméticos (sNinj1, ML56 e PN12) reduziu a expressão pró-inflamatória em macrófagos humanos e camundongos, diminuindo a migração de monócitos. O mPN12 também reduziu a aterosclerose em camundongos, inibindo o recrutamento de monócitos e características inflamatórias, independente de Ninj1. Em suma, Ninj1 é substrato da metaloproteinase 9 da matriz em macrófagos, e sNinj1 é uma proteína secretada que controla a inflamação e o recrutamento de monócitos na aterosclerose, com efeitos similares em humanos e camundongos.
European Heart Journal	GEORGAKIS MK, et al. (2022)	O artigo abordou o papel do eixo CCL2–CCR2 na aterosclerose e destaca dados de estudos pré-clínicos, genética humana, estudos populacionais e análises de placas ateroscleróticas humanas, indicando essa via como um potencial alvo terapêutico em doenças cardiovasculares. Além disso, explora os esforços passados e atuais para intervir no eixo CCL2–CCR2, ressaltando oportunidades e desafios no direcionamento farmacológico dessa via. O artigo conclui com uma visão geral do caminho para a tradução clínica e destaca as lacunas de conhecimento que devem ser abordadas antes de avançar para ensaios clínicos visando o eixo CCL2–CCR2 na aterosclerose humana.
International Immunopharmacol	MENG Q, et al. (2021)	Neste estudo, o hidrato de morina mostrou potencial para inibir a progressão da aterosclerose e promover autofagia em células endoteliais vasculares de camundongos com deficiência de apolipoproteína E (ApoE) alimentados com dieta rica em gordura. Além disso, o hidrato de morina apresentou efeitos anti-inflamatórios em células humanas, reduzindo a adesão de monócitos induzida por lipopolissacarídeos (LPS) e a expressão de moléculas pró-inflamatórias. Esse efeito anti-inflamatório foi associado à inibição de vias de sinalização específicas e à indução da autofagia. Isso sugere que o hidrato de morina tem potencial terapêutico na inibição da aterosclerose e no controle da inflamação vascular.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
European Journal of Pharmacology	LUO P, et al. (2021)	O estudo avaliou o efeito do Bazedoxifeno na progressão da aterosclerose em camundongos ApoE ^{-/-} . A administração de Bazedoxifeno reduziu as placas ateroscleróticas, níveis de IL-6 e fosforilação de STAT3. Também inibiu a proliferação de células musculares vasculares, aumentou a cobertura endotelial e não afetou o crescimento das células endoteliais. A falta de receptor de IL-6 em células endoteliais foi observada em comparação com células musculares vasculares. O estudo sugere que o Bazedoxifeno pode ser uma terapia promissora para doenças ateroscleróticas, possivelmente regulando a via de sinalização IL-6/IL-6R/STAT3.
ACS nano	WANG Y, et al. (2018)	O estudo investigou o potencial da nanopartícula TPCD NP para tratar a aterosclerose, uma doença vascular grave. A TPCD NP possui propriedades antioxidantes, eliminando espécies reativas de oxigênio (ROS) associadas à inflamação e estresse oxidativo na aterosclerose. Usando camundongos propensos à doença, a pesquisa demonstrou que a TPCD NP reduziu o estresse oxidativo e a inflamação em células vasculares e macrófágicas. Após administração intravenosa, a TPCD NP se acumulou nas áreas das lesões ateroscleróticas. Os efeitos terapêuticos incluíram estabilização das placas, redução de acúmulo de colesterol e diminuição da inflamação. A TPCD NP surge como uma promissora abordagem para tratar a aterosclerose ao combater o estresse oxidativo e inflamação, fatores cruciais na doença.
Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics	KOTTOOR SJ, et al. (2018)	A revisão demonstrou que 40% dos sobreviventes de ataques cardíacos continuam em risco de eventos cardiovasculares, destacando a importância da inflamação na aterotrombose além do colesterol. O estudo CANTOS mostrou que citocinas desempenham papéis centrais na via inflamatória e podem afetar os resultados cardiovasculares. Novas classes de medicamentos, como canakinumab, colchicina e metotrexato, visam tratar a inflamação e têm potencial impacto na medicina cardiovascular. A acessibilidade a esses medicamentos é uma preocupação, especialmente para grupos socioeconômicos mais baixos. A compreensão das vias inflamatórias na aterosclerose é fundamental para desenvolver tratamentos mais eficazes.
International Journal of Molecular Sciences	PIOTR WACINSKI, et al. (2021)	Investigou-se a eficácia de um sistema de liberação local de medicamentos usando microestruturas de PLA (ácido polilático) carregadas com sinvastatina em ratos Wistar com lesões vasculares. Os principais achados indicaram que as microesferas SVPLA (Microestruturas de Poli(L,L-lactídeo) Carregadas com Simvastatina) com sinvastatina reduziram a reação inflamatória nas paredes endoteliais e vasculares após o tratamento local. Além disso, a sinvastatina administrada por meio das microesferas SVPLA mostrou efeitos anti-inflamatórios e concentrações significativas do medicamento foram observadas na parede vascular. A abordagem foi considerada segura, sem efeitos colaterais locais ou sistêmicos. Esses resultados sugerem que a liberação local de sinvastatina por meio das microesferas SVPLA pode ser uma estratégia promissora para alcançar efeitos terapêuticos específicos em áreas com lesões vasculares.
Intern Journal of Molecular Sciences	POZNYAK AV, et al. (2021).	O estudo destacou a inflamação como um fator chave no desenvolvimento da aterosclerose, com citocinas desempenhando papéis cruciais em seus diferentes estágios. Foi revisada a orientação dos alvos moleculares inflamatórios mais estudados, como PCR, IL-1 β , IL-6, IFN- γ e TNF- α . Embora terapias anti-inflamatórias tenham se mostrado eficazes em estudos com modelos animais, a competência dos dados clínicos é limitada, dificultando a criação de tratamentos eficazes para aterosclerose. No entanto, os indícios sugerem que a terapia anti-inflamatória pode ser parte de um tratamento mais amplo para a aterosclerose, direcionando múltiplos aspectos da sua formação, apesar das atuais limitações no conhecimento sobre sua patogênese.

Fonte: Pena DP, et al., 2023.

DISCUSSÃO

A aterosclerose, em um contexto global, ressalta-se como o vetor primordial para a eclosão de doenças cardiovasculares (DCV), catalisando uma elevação na morbidade e mortalidade dos indivíduos afetados (KOTTOOR SJ e ARORA RR, 2018).

Consoante Allam G, et al. (2018), as DCV culminam em mais de 17,3 milhões de óbitos anuais. De modo específico, cerca de 17,5 milhões de vidas foram ceifadas em 2015 por tais enfermidades, e estima-se uma ascensão deste número para aproximadamente 23,6 milhões até o ano de 2030 (ALLAM G, et al., 2018). A disfunção endotelial é engendrada por fatores variados como tabagismo, hipertensão, hiperglicemia, resistência à insulina, obesidade, estado inflamatório corpóreo e dieta rica em lipídios. Estes elementos, aliados ao incremento e acúmulo de LDL (lipoproteína de baixa densidade) na camada íntima do vaso sanguíneo, desencadeiam a patogênese da aterosclerose.

Este fenômeno engloba uma inflamação crônica da parede arterial, com engajamento do sistema imune e uma proliferação celular muscular nas paredes vasculares, fatores estes que podem conduzir à instabilidade da placa ateromatosa formada (KOTTOOR SJ e ARORA RR, 2018; ALLAM G, et al., 2018; KOUSHKI K, et al., 2021; GEORGAKIS MK, et al., 2022; JEON S, et al., 2020). Esta sequência de eventos patológicos sublinha a imperatividade de estratégias terapêuticas robustas para mitigar a progressão da aterosclerose e, conseqüentemente, reduzir o ônus das DCV.

As moléculas de LDL, quando capturadas pelos macrófagos, transmutam-se em células espumosas, culminando em disfunção celular, apoptose e necrose, processos delineados por McCurdy S, et al. (2019). Este fenômeno não é isolado, mas encontra-se imbricado na ação sinérgica da imunidade inata e adaptativa, mediada por uma constelação de fatores pró e anti-inflamatórios. A vanguarda da resposta imunológica humana frente a um fator causal/agressivo é pavimentada pela imunidade inata, que decifra padrões específicos (PRRs) através de seus receptores perspicazes.

O tapeçário inflamatório que adorna a aterosclerose é intrincadamente entrelaçado aos receptores do tipo NOD (NLRs) e receptores do tipo Toll (TLRs), conforme elucidado por Hervás SM e Navarro HG (2019). Estes receptores, agindo como sentinelas bioquímicas, identificam cristais de colesterol, catalisando a ativação de um conglomerado bioquímico denominado inflamassoma, o qual, por sua vez, ativa a caspase-1 (enzima proteolítica). Este desencadeamento resulta na clivagem de citocinas pró-inflamatórias, como pró-IL-1 β e pró-IL-18, fomentando a continuação e exacerbamento da aterosclerose. Este carrossel molecular é um testemunho da complexidade e da meticulosa regulação que preside o processo aterosclerótico. Além disso, a interação entre as células imunes, os lipídios e os receptores celulares desempenha um papel cardinal na modulação da resposta inflamatória que, por sua vez, impacta a progressão da aterosclerose. Este quadro destaca a necessidade de investigações adicionais que possam desvendar os meandros desta intrincada rede de interações moleculares e celulares, abrindo portas para estratégias terapêuticas inovadoras que possam atenuar a severidade e a progressão da aterosclerose.

Pacientes diagnosticados com afecções cardiovasculares, tal como a síndrome coronariana aguda, apresentam placas de ateroma com características distintivas, incluindo a presença de tecido necrótico enriquecido com lipídios e células emblemáticas da imunidade inata (macrófagos) e adquirida, como os linfócitos T. Estas células são galvanizadas por um espectro de citocinas inflamatórias, como IL1, IL2, IL6 e TNF-alfa. Além disso, um mecanismo adicional de ativação de citocinas é catalisado pelo ambiente acidificado, uma seqüela promovida pelo acúmulo de ácido lático excretado pelas células ateroscleróticas. Esta condição acidificante requisita um consumo amplificado de oxigênio na região afetada, culminando em uma hipóxia local.

As citocinas inflamatórias, atuando como maestros bioquímicos, orquestram o transporte de lipídios para o seio da placa aterosclerótica e ativam o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o qual desempenha papéis cruciais como a engenharia de novos vasos sanguíneos. Entretanto, estes neovasos, apresentando uma capa fina e frágil, são susceptíveis ao rompimento sob o estresse hemodinâmico, precipitando hemorragias intraplacas e adquirindo atributos trombogênicos. Estas manifestações podem evoluir para uma

obstrução arterial, um evento delineado por Sterpetti AV (2020). O mecanismo descrito destaca a complexidade e a multifatorialidade da aterosclerose e suas repercussões cardiovasculares. Ademais, este cenário enfatiza a importância de um entendimento aprofundado das interações moleculares e celulares que norteiam a patogênese da aterosclerose, a fim de pavimentar o caminho para estratégias terapêuticas inovadoras que possam abordar não somente os sintomas, mas as causas raiz desta condição debilitante.

A intrincada cascata inflamatória é composta por uma miríade de citocinas, como IL-1 β , IL-12, IL-18, IL-22, TNF-alfa e IFN-gama, que possuem um papel preponderante na patogênese da aterosclerose. Em contrapartida, citocinas como IL-10, IL-19, IL-33 e TGF-beta são catalogadas como ateroprotetoras, delineando um papel benéfico na modulação da resposta inflamatória. Distintivamente, a classe de Interleucinas IL-1 abriga a IL-37, que, em contraste com a maioria dos seus homólogos desta família de citocinas, é dotada de propriedades anti-inflamatórias. No cenário atual, a abordagem terapêutica prevalente ancora-se na redução dos níveis de colesterol e na mitigação dos fatores de risco associados à progressão da aterosclerose. No entanto, pesquisas em andamento estão explorando terapias anti-inflamatórias emergentes que visam modular as interleucinas envolvidas na cascata inflamatória (MCCURDY S, et al., 2019).

Essas pesquisas emergentes desvelam o potencial de terapias focadas na modulação da resposta inflamatória como um complemento ou mesmo uma alternativa às estratégias convencionais de gestão da aterosclerose. O entendimento profundo das funções e interações das citocinas na aterosclerose pode abrir portas para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes e direcionadas. Por exemplo, a neutralização ou modulação de citocinas pró-aterogênicas e o fomento de citocinas ateroprotetoras podem oferecer uma estratégia promissora para o manejo da aterosclerose. Ademais, o advento de terapias que podem atuar de maneira sinérgica com as estratégias hipolipemiantes existentes, ou que podem oferecer benefícios em casos onde as terapias convencionais são ineficazes ou mal toleradas (MCCURDY S, et al., 2019).

O mecanismo de ação das terapias anti-inflamatórias emergentes é desenhado para inibir, ocupar o mesmo sítio de ligação do receptor, engajar-se na mesma via inflamatória ou fomentar a redução de citocinas inflamatórias. Dentro deste espectro, a interleucina-6 (IL-6) emerge como uma citocina inflamatória potencial, cuja presença exacerbada está correlacionada a um risco elevado de doenças cardiovasculares (DCV). Terapias contemporaneamente empregadas em patologias como a doença de Crohn e artrite reumatóide utilizam anticorpos anti-receptores de IL-6, como o tocilizumabe (TCZ) e atlizumabe, com o objetivo de inibir a inflamação. No entanto, investigações recentes revelam que o tocilizumabe pode precipitar um incremento nos níveis de lipídios, ressaltando, assim, a necessidade de investigações mais aprofundadas neste aspecto (ALLAM G, et al., 2018).

A interleucina IL-1 também apresenta propriedades inflamatórias e aterotrombóticas. O Canaquinumabe, utilizado para o tratamento de artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil sistêmica, por exemplo, atua interferindo na inflamação como um anticorpo humano monoclonal. Esse mecanismo demonstrou redução da inflamação, mas não interferiu nos níveis de LDL do paciente (ALLAM G, et al., 2018). Atuante na inflamação, a Interleucina 17 (IL-17) é produzida por células como TH17, células natural killer (NK), células linfóides, macrófagos, neutrófilos e mastócitos hematopoiéticos. Quando combinada com diferentes citocinas, promove o aumento da cascata inflamatória, bem como a duração do evento aterotrombótico. O bloqueio desta interleucina é estudado com anticorpos anti-IL17 (ALLAM G, et al., 2018).

Foi observado que a sinvastatina, quando administrada por via oral, é rapidamente eliminada da corrente sanguínea devido à captação hepática, não atingindo o endotélio vascular em concentrações suficientes. Diante disso, foi desenvolvido um novo sistema de micropartículas de poli(L,L-lactídeo) biodegradáveis carregadas com sinvastatina (SVPLA) com o objetivo de testar a administração local, diretamente na parede vascular (WACINSKI P, et al., 2021; POZNYAK AV, et al., 2021). Notou-se também que a sinvastatina administrada localmente, não alterou os níveis de colesterol no plasma, mas reduziu a proteína C-reativa (PCR) e a interleucina 6. Outra droga analisada foi a Rosuvastatina, que conseguiu reduzir significativamente o LDL e a PCR (POZNYAK AV, et al., 2021).

Para analisar o comportamento das partículas durante a administração local, foi utilizado densilhidrazina, que não interferiu no tamanho e distribuição das partículas de SVPLA. Após microscopia eletrônica de varredura e microscopia de fluorescência, constatou-se que as microesferas foram rapidamente internalizadas pela estrutura do endotélio vascular, excedendo os níveis alcançados por doses de 80 mg/dia administradas por via oral. Além disso, possuem liberação local mais lenta, sendo mais duradoura e evitando efeitos colaterais (WACINSKI P, et al., 2021).

Em modelos experimentais, a histopatologia do fígado, coração, pulmão e rim dos, após administração intra-arterial e intravenosa de SVPLA, não foram observadas alterações patológicas. A análise quantitativa de macrófagos da parede vascular após 24 horas da administração da dispersão de SVPLA mostrou-se significativamente menor, indicando uma importante redução inflamatória. No entanto, a administração de SVPLA não mostrou grande redução dos níveis séricos de colesterol ou triglicerídeos, concluindo-se que os efeitos antiinflamatórios da sinvastatina administrada localmente não podem ser explicados por sua ação no perfil lipídico (WACINSKI P, et al., 2021).

Já em relação ao IFN- γ , uma citocina Th1 prototípica presente em lesões ateroscleróticas, estudos em camundongos mostraram que a ausência dos receptores de IFN- γ e IL-6, especificamente a sortilina, resultou em uma diminuição do tamanho da lesão aterosclerótica. Embora a utilização de citocinas como alvo terapêutico seja promissora, o conhecimento atual sobre a patogênese da aterosclerose ainda é insuficiente para o desenvolvimento de um tratamento verdadeiramente eficaz. No entanto, o uso de anti-inflamatórios pode ser uma adição valiosa a essa terapia complexa (POZNYAK AV, et al., 2021).

Foi observado que o Paracoxibe, um inibidor seletivo da COX-2, não mostrou diferenças significativas nos níveis de lipídios sanguíneos nem na formação de lesões ateroscleróticas e células espumosas. Contudo, o Paracoxibe conseguiu reduzir os danos na placa aterosclerótica, tornando-a mais estável. Quanto às metaloproteinases, especialmente as liberadas por macrófagos, que têm a capacidade de modificar citocinas e regular a migração, proliferação e morte celular, foi constatado que o tratamento com Paracoxibe pode reduzir a produção de MMPs-1, 2, 9 e 13 na placa aterosclerótica, contribuindo para sua estabilização. No entanto, como outras drogas analisadas, o Paracoxibe não reduziu os níveis de lipídios e colesterol total e aumentou os triglicerídeos hepáticos (GONG C, et al., 2021).

Estudos indicam que a Canaquimabe, um anticorpo monoclonal contra a interleucina (IL)-1 β , pode reduzir significativamente o risco de inflamação na aterosclerose ao inibir a IL-1 β , que é principalmente sintetizada por macrófagos. O Tranilast mostrou bons resultados ao aumentar a ubiquitinação do NLRP3, um complexo proteico que regula a inflamação, tornando a placa aterosclerótica mais estável (CHEN S, et al., 2020).

O Hidrato de Morin (MO) foi associado a vários benefícios, incluindo a redução de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e CCL2 (MENG Q, et al., 2021). Finalmente, estudos sobre as propriedades antiateroscleróticas de *Echinodorus grandiflorus* (ESEG), uma planta medicinal da América do Sul, estão em andamento, com resultados preliminares promissores. Após análises laboratoriais e intraluminais, constatou-se que o ESEG foi eficaz na redução dos níveis lipídicos séricos e exibiu um efeito antioxidante arterial, resultando em uma diminuição das lesões ateroscleróticas. O estudo concluiu que os metabólitos secundários do ESEG são os principais responsáveis pelas atividades hipolipemiantes e antioxidantes que atenuam os processos inflamatórios e controlam a progressão da aterosclerose (GASPAROTTO FM, et al., 2019).

As terapias anti-inflamatórias emergentes têm sido objeto de intensa pesquisa em cardiologia, visando retardar a progressão da aterosclerose e prevenir eventos cardiovasculares graves. O Bazedoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM), tem mostrado potenciais efeitos anti-inflamatórios e antiateroscleróticos, particularmente na modulação da via IL-6/IL-6R/STAT3 (LUO P, et al., 2021). Nanopartículas de TPCD (polissacarídeo cíclico γ -ciclodextrina) demonstraram eficácia na eliminação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e na redução da inflamação e da formação de placas ateroscleróticas. Estudos in vivo preliminares indicam que essas nanopartículas são seguras para administração intravenosa a longo prazo e eficazes na inibição da resposta inflamatória induzida por ROS (WANG Y, et al., 2018).

Em estudos experimentais o desenvolvimento de aterosclerose em camundongos foi eficazmente retardado após a administração intravenosa de nanopartículas de TPCD (NPs de TPCD). Além disso, o tratamento com NPs de TPCD resultou em uma redução significativa de cristais de colesterol, menores núcleos necróticos, capas fibrosas mais espessas e menor presença de macrófagos, em comparação com os modelos ateroscleróticos que não receberam essa terapia. Embora a técnica de nanoprecipitação utilizada seja simples e bem estabelecida, ela permite uma liberação controlada do agente terapêutico. Os efeitos benéficos das NPs de TPCD foram alcançados principalmente pela redução do estresse oxidativo, tanto local quanto sistêmico, e pela diminuição da inflamação e infiltração de células inflamatórias. Estudos preliminares *in vivo* indicam que as NPs de TPCD são seguras para administração intravenosa a longo prazo. Portanto, as NPs de TPCD representam uma abordagem nanoterapêutica antiaterosclerótica promissora que merece investigação adicional. A eficácia *in vivo* de tais nanopartículas pode ser ainda mais aprimorada através da engenharia de superfície com ligantes que direcionam especificamente as placas ateroscleróticas (WANG Y, et al., 2018).

Outro mecanismo emergente de ação anti-inflamatória é o inflamassoma, um complexo multiproteico intracelular que desempenha um papel central na ativação da resposta inflamatória. A inibição dessa via tem sido explorada como uma estratégia potencial para reduzir a inflamação e a progressão da aterosclerose (GLUBA-BRZÓZKA A, et al., 2021).

Uma abordagem promissora para o tratamento da aterosclerose é o desenvolvimento de fármacos que inibem componentes-chave do inflamassoma, como a proteína NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3). Essa proteína é crucial para a ativação do inflamassoma. Estudos recentes indicam que inibidores desta via podem reduzir a formação de placas ateroscleróticas e a inflamação arterial. Exemplificando, os inibidores da proteína PCSK9, como evolocumabe e alirocumabe, são anticorpos monoclonais que diminuem os níveis de LDL-colesterol ao potencializar a capacidade hepática de remoção do colesterol sanguíneo. Esses fármacos são particularmente úteis em pacientes com hipercolesterolemia familiar ou que não respondem adequadamente às estatinas.

Além disso, inibidores da enzima ATP Citrato-Lisasa (ACL) também estão sob investigação. A ACL é fundamental na síntese de ácidos graxos e colesterol, e sua inibição pode atenuar a formação de placas ateroscleróticas. Contudo, as pesquisas ainda estão em fases iniciais, e mais estudos são necessários para avaliar a eficácia e segurança desses inibidores (GLUBA-BRZÓZKA A, et al., 2021).

Outras estratégias terapêuticas incluem Moduladores Seletivos de Receptores de Estrogênio (SERMs), como o bazedoxifeno, e terapias com Peptídeo semelhante ao GLP-1. Ambas têm mostrado efeitos benéficos sobre a inflamação e o metabolismo lipídico. A terapia com RNA de Interferência (RNAi), como o inclisirano, também está sendo explorada para reduzir os níveis de LDL-colesterol. No entanto, é crucial ressaltar que a pesquisa nessa área ainda está em estágios preliminares (GLUBA-BRZÓZKA A, et al., 2021).

O ziltivekimab é um anticorpo monoclonal em estudo como terapia anti-inflamatória inovadora, que atua inibindo a interleucina-6 (IL-6). Esta citocina pró-inflamatória é fundamental na resposta imunológica e na inflamação crônica, estando associada a diversas patologias, incluindo aterosclerose (RIDKER PM, 2021).

É importante ressaltar que os efeitos colaterais, a eficácia a longo prazo e os custos desses medicamentos ainda precisam ser cuidadosamente avaliados. Este fato sublinha a complexidade e os desafios associados ao desenvolvimento de terapias anti-inflamatórias eficazes e seguras para a gestão da aterosclerose. A modulação da resposta inflamatória, embora promissora, deve ser meticulosamente balanceada para evitar efeitos colaterais indesejados que podem, paradoxalmente, exacerbarem o risco cardiovascular. Além disso, a interação entre a modulação da resposta inflamatória e o perfil lipídico ressalta a importância de uma abordagem integrada no manejo da aterosclerose, que considere tanto a inflamação quanto a dislipidemia. Ademais, o advento de novas tecnologias e técnicas de investigação, juntamente com estudos clínicos robustos, será crucial para elucidar os benefícios e limitações das terapias anti-inflamatórias emergentes no contexto da aterosclerose e outras doenças cardiovasculares correlatas (ALLAM G, et al., 2018; GLUBA-BRZÓZKA A, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A aterosclerose continua sendo um dos principais desafios na saúde cardiovascular global, contribuindo significativamente para a morbidade e mortalidade associadas a doenças cardiovasculares. A análise abrangente dos avanços no campo das terapias anti-inflamatórias emergentes revela um panorama promissor, com progressos notáveis na compreensão dos mecanismos subjacentes à inflamação na aterosclerose e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas. Os estudos demonstram melhorias substanciais nas abordagens terapêuticas, particularmente com o advento de inibidores de citocinas inflamatórias, inibidores do inflamassoma e outras terapias direcionadas. Essas intervenções têm mostrado potencial na redução da inflamação, estabilização de placas ateroscleróticas e, conseqüentemente, na prevenção de eventos cardiovasculares graves. Além disso, novas estratégias, como a administração local de medicamentos, representam avanços significativos no campo, permitindo uma entrega mais eficaz e direcionada de agentes terapêuticos. No entanto, apesar dos progressos alcançados, existem áreas que ainda carecem de investigação aprofundada. A eficácia a longo prazo e os potenciais efeitos colaterais dessas terapias emergentes precisam ser rigorosamente avaliados para garantir sua segurança e viabilidade clínica. A identificação de biomarcadores específicos para orientar a seleção de pacientes e monitorar a resposta terapêutica continua sendo um desafio crucial. Para avançar na pesquisa nesta área, é fundamental direcionar esforços para investigações adicionais que abordem questões cruciais, como a otimização das terapias anti-inflamatórias emergentes, a identificação de subgrupos de pacientes que mais se beneficiarão dessas intervenções e o desenvolvimento de estratégias de combinação terapêutica. Sendo assim, imperativo a continuidade do desenvolvimento de pesquisas sobre a interação entre o perfil lipídico e a inflamação na progressão da aterosclerose, bem como a exploração de possíveis novos alvos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

1. ALLAM G, et al. The pleiotropic role of interleukin-17 in atherosclerosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018; 106: 1412-1418.
2. CHAN YH e RAMJI DP. A perspective on targeting inflammation and cytokine actions in atherosclerosis. *Future Med Chem*, 2020;12(7):613-626.
3. CHEN S, et al. Novel Role for Tranilast in Regulating NLRP3 Ubiquitination, Vascular Inflammation, and Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(12):e015513.
4. GAO W, et al. Reductively dissociable biomimetic nanoparticles for control of integrin-coupled inflammatory signaling to retard atherogenesis. *Chem Commun (Camb)*. 2019 Sep 24;55(77):11535-11538.
5. GASPAROTTO FM, et al. Antiatherosclerotic Properties of *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli: From Antioxidant and Lipid-Lowering Effects to an Anti-Inflammatory Role. *J Med Food*, 2019;22(9):919-927.
6. GEORGAKIS MK, et al. Targeting the CCL2-CCR2 axis for atheroprotection. *Eur Heart J*, 2022;43(19):1799-1808.
7. GLUBA-BRZÓZKA A, et al. Emerging anti-atherosclerotic therapies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(22), 12109.
8. GONG C, et al. Parecoxib improves atherosclerotic plaque stability by suppressing inflammation and inhibiting matrix metalloproteinases production. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021; 138: 111423.
9. HERVÁS SM e NAVARRO HG. Anti-inflammatory Therapies for Cardiovascular Disease: Signaling Pathways and Mechanisms. *Revista Española de Cardiología*, 2019; 72: 767-773.
10. JEON S, et al. Anti-Inflammatory Actions of Soluble Nintedanib Ameliorate Atherosclerosis. *Circulation*, 2020; 142(18):1736-1751.
11. KHAMBHATI J, et al. Immunotherapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: Promise and possibilities. *Atherosclerosis*. 2018 Sep;276:1-9.
12. KOTTOOR SJ e ARORA RR. The utility of anti-inflammatory agents in cardiovascular disease: a novel perspective on the treatment of atherosclerosis. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 2018; 23(6), 483-493.

13. KOUSHKI K, et al. Anti-inflammatory Action of Statins in Cardiovascular Disease: the Role of Inflammasome and Toll-Like Receptor Pathways. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021;60(2):175-199.
14. LIBBY P e EVERETT BM. Novel Antiatherosclerotic Therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(4):538-545.
15. LIU W, et al. Interleukin-23: A New Atherosclerosis Target. *Journal of interferon & cytokine research*, 2018; 38(10), 440-444.
16. LUO P, et al. Bazedoxifene exhibits anti-inflammation and anti-atherosclerotic effects via inhibition of IL-6/IL-6R/STAT3 signaling. *European Journal of Pharmacology*, 2021; 893:173822.
17. MCCURDY S, et al. Potential role of IL-37 in atherosclerosis. *Cytokine*, 2019;122:154169.
18. MENG Q, et al. Morin hydrate inhibits atherosclerosis and LPS-induced endothelial cells inflammatory responses by modulating the NFκB signaling-mediated autophagy. *International Immunopharmacol*, 2021; 100:108096.
19. POZNYAK AV, et al. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: focusing on cytokines. *International journal of molecular sciences*, 2021; 22(13), 7061.
20. RIDKER PM. From Rescue to Zeus: will interleukin-6 inhibition with ziltivekimab prove effective for cardiovascular event reduction? Published on behalf of the European Society of Cardiology, 2021; 117, e138–e140.
21. SOEHNLEIN O e LIBBY P. Targeting inflammation in atherosclerosis—from experimental insights to the clinic. *Nature reviews Drug discovery*, 2021; 20(8), 589-610.
22. STERPETTI AV. Inflammatory Cytokines and Atherosclerotic Plaque Progression. Therapeutic Implications. *Curr Atheroscler Rep*, 2020; 22:75: 1-12
23. WACINSKI P, et al. Anti-Inflammatory Effect of Very High Dose Local Vessel Wall Statin Administration: Poly(L,L-Lactide) Biodegradable Microspheres with Simvastatin for Drug Delivery System (DDS). *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22(14), 7486.
24. WANG Y, et al. Targeted therapy of atherosclerosis by a broad-spectrum reactive oxygen species scavenging nanoparticle with intrinsic anti-inflammatory activity. *ACS nano*, 2018; 12.9 : 8943-8960.
25. YU J, et al. IMM-H007, a novel small molecule inhibitor for atherosclerosis, represses endothelium inflammation by regulating the activity of NF-κB and JNK/AP1 signaling. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019 Oct 15;381:114732.