

INFLAMAÇÃO ATEROSCLERÓTICA: O EMPREGO DOS ANTIOXIDANTES NA DOENÇA CORONÁRIA

INFLAMMATION ATHEROSCLEROTIC: EMPLOYMENT OF ANTIOXIDANTS IN CORONARY DISEASE

INFLAMACIÓN AEROSCLERÓTICA: EL USO DE ANTIOXIDANTES EN LA ENFERMEDAD CORONARIA

Ana Carolina Borghi Nassar^{*}, Jairo Pinheiro da Silva^{**}, Larissa Fávoro Marchi^{***}

Resumo

Introdução: Doença cardiovascular ocorre em consequência de uma série complexa de eventos que começam com desequilíbrio homeostático causado por interações anormais do ambiente com alterações genéticas. O processo aterosclerótico é entendido não apenas como decorrência do acúmulo de lipídeos nas paredes dos vasos, mas também como consequência da disfunção endotelial e da ativação do sistema inflamatório. O entendimento da biologia básica da inflamação na aterosclerose proporcionaria um melhor suporte clínico que poderia alterar o caminho da prática da medicina preventiva e propiciar benefícios para a saúde pública. **Objetivos:** Abordar as principais causas da aterosclerose, seu desenvolvimento e prevenção; destacar a papel dos antioxidantes como possível terapia, e evidenciar sua ação e importância na doença coronária, com intuito de enriquecer o conhecimento da população sobre os antioxidantes presentes na alimentação e com isso prevenir de forma consciente a aterosclerose. **Material e Método:** Trata-se de um estudo de revisão literária. **Resultados:** Diante desse cenário, o papel dos antioxidantes como possível terapia aparece em discussão com evidências de sua ação e importância na doença coronária. Os flavonoides podem diminuir a circulação de colesterol LDL, por apresentarem efeitos antitrombóticos, antiaterogênicos e outras atividades que demonstram que o emprego terapêutico de plantas contendo flavonoides é vasto e de grande valor para novos alvos e o futuro de drogas e adjuvantes nutricionais. **Conclusão:** Evidências da hipótese da ação oxidativa na aterosclerose são consistentes.

Palavras-Chave: Aterosclerose. Inflamação. Antioxidantes. Flavonoide.

Abstract

Introduction: Cardiovascular disease occurs as a result of a complex series of events that begin with homeostatic imbalance caused by abnormal interactions of the environment with genetic alterations. The atherosclerotic process is understood not only as a result of the accumulation of lipids in the vessel walls, but also as a consequence of endothelial dysfunction and activation of the inflammatory system. Understanding the basic biology of inflammation in atherosclerosis would provide better clinical support that could alter the path of preventive medicine practice and provide benefits to public health. **Objectives:** To address the main causes of atherosclerosis, its development and prevention; to highlight the role of antioxidants as possible therapy, and to highlight their action and importance in coronary disease, in order to enrich the population's knowledge about the antioxidants present in the diet and thereby consciously prevent atherosclerosis. **Material and Method:** It is a study of literary revision. **Results:** Given this scenario, the role of antioxidants as a possible therapy appears in discussion with evidence of their action and importance in coronary disease. flavonoids may decrease the circulation of LDL cholesterol because they have antithrombotic effects, antiatherogenics and other activities that demonstrate that the therapeutic use of plants containing flavonoids is vast and of great value for new targets and the future of nutritional drugs and adjuvants. **Conclusion:** Evidence of the oxidative action hypothesis in atherosclerosis is consistent.

Keywords: Atherosclerosis. Inflammation. Antioxidants. Flavonoid.

Resumen

Introducción: La enfermedad cardiovascular ocurre como resultado de una compleja serie de eventos que comienzan con un desequilibrio homeostático causado por interacciones anormales del ambiente con alteraciones genéticas. El proceso aterosclerótico se entiende no solo como consecuencia de la acumulación de lípidos en las paredes de los vasos, sino también como consecuencia de la disfunción endotelial y activación del sistema inflamatorio. Comprender la biología básica de la inflamación en la aterosclerosis proporcionaría un mejor apoyo clínico que podría alterar el camino de la práctica de la medicina preventiva y proporcionar beneficios para la salud pública. **Objetivos:** Abordar las principales causas de la aterosclerosis, su desarrollo y prevención; destacar el papel de los antioxidantes como posible terapia, y destacar su acción e importancia en la enfermedad coronaria, con el objetivo de enriquecer el conocimiento de la población sobre los antioxidantes presentes en los alimentos y así prevenir conscientemente la aterosclerosis.

^{*}Biomédica, graduada pelo Centro Universitário Padre Albino, Catanduva-SP.

^{**}Fisioterapeuta, doutor em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), docente nível I no Centro Universitário Barão de Mauá. Contato: jairo_pinheiro@hotmail.com

^{***}Doutora em Bioquímica. Docente da disciplina de Hematologia Clínica e Hemoterapia do curso de Biomedicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP. Contato: larissafavaromarchi@gmail.com

Material y Método: Este es un estudio de revisión literaria. **Resultados:** Ante este escenario, el papel de los antioxidantes como posible terapia aparece en discusión con evidencia de su acción e importancia en la enfermedad coronaria. Los flavonoides pueden disminuir la circulación del colesterol LDL, ya que tienen actividades antitrombóticas, antiaterogénicas y otras que demuestran que el uso terapéutico de plantas que contienen flavonoides es amplio y de gran valor para nuevos objetivos y el futuro de los medicamentos adyuvantes y nutricionales. **Conclusión:** La evidencia de la hipótesis de la acción oxidativa en la aterosclerosis es consistente.

Palabras clave: aterosclerosis. Inflamación. Antioxidantes. Flavonoide.

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre¹.

A patologia afeta artérias elásticas como a aorta, a carótida e as ilíacas, mas pode também comprometer as grandes e médias artérias como a coronária e as poplíteas. Os sintomas são detectados quando ocorrem lesões e os órgãos são afetados, principalmente nas artérias que irrigam o coração, o cérebro, os rins e o intestino delgado. As maiores consequências dessa doença são: infarto do miocárdio, infarto cerebral e aneurisma aórtico¹.

Atualmente está certo de que níveis plasmáticos elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL) constituem fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose. Seu acúmulo pode ser devido a uma dieta desbalanceada rica em gorduras, pela diminuição do catabolismo da LDL pelo fígado e da síntese endógena de colesterol. No entanto esses fatores genéticos estabelecem uma interação com a dieta que determina a concentração da LDL no plasma^{2,3}.

Evidências estudadas sugerem que o acúmulo de LDL modificada pela oxidação (LDLox) é o principal fator envolvido no desencadeamento da lesão no vaso. Todas as células da parede arterial podem dar início a oxidação da LDL³.

As substâncias antioxidantes presentes nas partículas de LDL são muito importantes para sua proteção. Estudos mostram que a oxidação da LDL se inicia após o estresse oxidativo ter esgotado todo o antioxidante celular. Os antioxidantes mais estudados e que foram feitos experimentos tanto em animais como no homem são: Flavonoides, alfa-tocoferol

(Vitamina E), betacaroteno (precursor da vitamina A), ácido ascórbico (Vitamina C), selênio e Zinco. Os antioxidantes são substâncias capazes de inibir os efeitos da oxidação nas artérias⁴.

Informações de investigações experimentais em ratos e coelhos foram fornecidas para o estudo das evidências sobre o papel protetor dos antioxidantes na doença aterosclerótica, o uso de probucol (antioxidante potente que protege a LDL contra modificações oxidativas) nos ratos e coelhos reduziu em 40% a 50% a área coberta por lesões ateroscleróticas⁵.

Assim, tem-se como objetivo principal deste estudo de revisão literária, abordar as principais causas da aterosclerose, seu desenvolvimento e prevenção. Destacar a papel dos antioxidantes como possível terapia, e evidenciar sua ação e importância na doença coronária, com intuito de enriquecer o conhecimento da população sobre os antioxidantes presentes na alimentação e com isso prevenir de forma consciente a aterosclerose.

MATERIAL E MÉTODO

O método utilizado para desenvolver a pesquisa foi o de revisão da literatura. Foram consultadas as bases de dados eletrônicas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Utilizaram-se artigos nacionais e internacionais, publicados na íntegra, no período de 2015 a 2021, localizados pelos descritores: aterosclerose, inflamação, antioxidantes, flavonoides. Excluíram-se dissertações e teses.

RESULTADOS

Esta revisão tem como objetivo descrever os principais mecanismos da aterosclerose, destacando o papel dos flavonoides como possível terapia.

Primeiramente, foi realizado uma revisão sobre a aterosclerose abordando seu surgimento e suas características patológicas. A seguir, apresentamos dados recentes sobre o uso dos antioxidantes, principalmente os flavonoides, para tratamento desta patologia. Esses efeitos favoráveis são exercidos pelos flavonoides, principalmente devido às suas propriedades antioxidantes, que resultam da capacidade de diminuir a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade, melhorando assim o perfil lipídico. O outro efeito positivo exercido sobre o sistema cardiovascular é a capacidade dos flavonoides de produzir vasodilatação e regular os processos apoptóticos no endotélio. As pesquisas sugeriram que esses efeitos, incluindo sua função anti-inflamatória, são consequências das potentes propriedades antioxidantes dos flavonoides.

Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença crônica resultante da interação complexa entre elementos do sangue, distúrbios de fluxo e anormalidade da parede dos vasos, envolvendo vários processos patológicos como inflamação, ativação endotelial, degeneração tecidual com acúmulo de lipídeos, necrose possivelmente relacionada com o efeito citotóxico de lipídeos oxidados, calcificação e trombose com recrutamento de plaquetas e formação de fibrina. As lesões da aterosclerose resultam de uma série de respostas celulares e moleculares específicas que podem no seu conjunto caracterizá-la como uma doença inflamatória. Estas lesões ocorrem principalmente em artérias musculares e elásticas de médio e grande calibre, levando a um espessamento da camada íntima devido ao acúmulo de lipídeos e tecido conectivo. As consequências da aterosclerose são isquemia do coração e cérebro, ou infarto, umas das principais causas de morte no mundo. Estudos epidemiológicos demonstram que as doenças cardiovasculares são responsáveis por aproximadamente

15 milhões de mortes por ano, o que corresponde a 30% dos óbitos nos países desenvolvidos. No Brasil, dentre os grupos de patologias relacionadas com mortes, o mais importante são as doenças cardiovasculares: em 2017, 17 milhões de pessoas morreram em decorrência desta condição, segundo dados divulgados pela Organização Mundial de Saúde⁶.

Estrutura das artérias

As paredes arteriais são primordialmente compostas por três camadas morfológicamente distintas: a íntima, a média e a adventícia. A primeira delas (a camada íntima) é formada por uma camada única e contínua de células endoteliais enquanto as camadas média e adventícia são formadas por células musculares lisas e tecido conjuntivo, respectivamente. As células do endotélio da camada íntima funcionam como uma barreira permeável para as trocas de nutrientes e fluidos entre o plasma e a parede arterial, formando também uma superfície não aderente para leucócitos e plaquetas. Quando o endotélio é lesado, as células endoteliais expressam moléculas de adesão, que são glicoproteínas (integrinas, selectinas, entre outras), possibilitando a aderência de leucócitos e plaquetas na superfície do vaso^{6,7}.

Uma característica crítica do endotélio é a baixa capacidade de regeneração. Frente a lesões pequenas e ocasionais, o "turnover" das células endoteliais pode ser suficiente para reposição das células danificadas. No entanto, se o endotélio for constantemente agredido, podem ocorrer uma redução do número de células endoteliais no local e modificações das suas propriedades fisiológicas, como, por exemplo, na produção de óxido nítrico (NO), uma potente molécula vasodilatadora. Neste caso, as regiões do endotélio lesadas podem se tornar trombogênicas, expressando mais moléculas de adesão, o que contribui para o aumento da área lesada do endotélio^{8,9}.

Características patológicas

Numerosas observações em humanos e animais levam à hipótese de que a disfunção do endotélio é o primeiro passo na aterosclerose. Possíveis causas da disfunção endotelial levando à aterosclerose incluem a

LDL elevada e oxidada, radicais livres oriundos do tabagismo, hipertensão, diabetes mellitus, alterações genéticas, concentrações plasmáticas elevadas de homocisteína, e infecções por microrganismos. Esta disfunção endotelial leva a respostas compensatórias que alteram as propriedades homeostáticas normais do endotélio. As diferentes formas de dano aumentam a capacidade de adesão de leucócitos e plaquetas ao endotélio. Também induzem o endotélio a expressar moléculas pró-coagulantes ao invés de anticoagulantes, e a gerar moléculas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento¹.

A resposta inflamatória estimula a proliferação de células musculares lisas na área inflamada formando uma lesão intermediária. Com relação às células inflamatórias, os granulócitos parecem estar presentes raramente durante qualquer fase da aterogênese. Ao contrário, macrófagos e alguns subtipos de linfócitos T medeiam esta resposta em todos os estágios da aterosclerose. Assim, ciclos de migração e acúmulo celular, proliferação de células musculares e formação de fibrose levam ao alargamento e à reestruturação da lesão, a qual se torna revestida por uma capa fibrosa que por sua vez "cobre" um tecido necrótico associado a um acúmulo lipídico. Nesta fase, tem-se uma lesão avançada, que pode atingir o lúmen e alterar o fluxo sanguíneo¹⁰.

Alguns autores sugeriram papel causal de dietas ricas em proteínas animais na aterogênese (hipótese "metabólica"). Entretanto, outros investigadores acreditam que os lipídeos é que causariam esta doença, sendo introduzida desde então a "teoria colesterol" da aterogênese. A dieta aterogênica leva a níveis aumentados de LDL oxidado e consequentemente a um aumento da expressão de moléculas de adesão que por sua vez, promovem a adesão de monócitos e linfócitos no endotélio. Uma vez aderidos, ocorre a penetração monocitária na parede arterial pela ação de citocinas com propriedades quimioatrativas. Em seguida, o monócito adquire propriedades de macrófago tecidual e há modulação fenotípica na expressão dos receptores removedores de LDL modificado por oxidação. Ocorre a internalização destas partículas de lipoproteínas pelos

macrófagos transformando-os em células espumosas. Estas células modificam o microambiente ao secretar citocinas pró-inflamatórias levando a um aumento da resposta inflamatória local, induzindo também produção de radicais reativos de oxigênio. Além disso, os fagócitos mononucleares estão envolvidos no processo de estabilização e trombose da placa já que a degradação da matriz se faz pelas metaloproteinases e exposição ao fator tecidual (pró-coagulante) produzido por estas células^{10,11}.

Em condições normais o sequestro de LDL modificado constitui passo importante no papel protetor dos macrófagos na resposta inflamatória, minimizando assim os efeitos de LDL sobre as células endoteliais e musculares. Além do efeito citotóxico, LDL é quimiotático para outros monócitos, podendo então explicar a replicação dos macrófagos bem como a sua entrada na lesão¹².

A resposta inflamatória por si só pode promover um efeito no movimento de lipoproteínas dentro da artéria, uma vez que mediadores inflamatórios, como IL-1, TNF- α , aumentam a ligação de LDL ao endotélio e células musculares¹².

A oxidação da LDL causa um efeito tóxico para as artérias, a inflamação crônica e a lesão que a oxidação causa são a chave para a formação de aterosclerose, tal fato pode ser comprovado devido a vários estudos clínicos com níveis elevados em casos de infarto agudo do miocárdio. LDL oxidado ocorre em lesões ateroscleróticas humanas e, em modelos animais de hipercolesterolemia, foi observado que o uso de antioxidantes pode reduzir o tamanho das lesões¹¹⁻¹³.

Quando a LDL é oxidada, ela ativa os leucócitos que são responsáveis por expressarem moléculas de adesão como: molécula de adesão intercelular (ICAM-1), moléculas de adesão vascular (VCAM-1) e a Interleucina-8 (IL-8) que é uma quimiocina muito importante no recrutamento de neutrófilos. Outros fatores que também são importantes no processo inflamatório são as citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. As citocinas que estão ligadas as primeiras fases da aterosclerose são: Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α)¹⁴.

A IL-1 possui a capacidade de aumentar a expressão de moléculas de adesão quando secretada em dose baixa. A IL-6 tem como função o aumento e diferenciação para as células musculares lisas. A MCP-1 é uma quimiocina ligada ao recrutamento de monócitos e também ativa células endoteliais para expressarem moléculas de adesão, que liga os leucócitos ao endotélio no local da inflamação além de ativar a proliferação de células musculares lisas e a produção de IL-6 pelas mesmas^{14,15}.

O endotélio vascular comunica-se com o sítio inflamatório e os leucócitos através da expressão de moléculas de adesão como pela modificação do tônus vascular ocorrido por metabolitos do ácido araquidônico (tromboxane, prostaglandina e leucotieno), óxido nítrico e pelas citocinas¹⁵.

Estresse oxidativo e a aterosclerose

O estresse oxidativo pode contribuir para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Estudos têm apontado à formação de radicais livres e a redução da defesa antioxidante como agentes associados a essa doença. Atualmente acredita-se que o mecanismo mais importante para que o estresse oxidativo altere as funções endoteliais é a inativação de óxido nítrico (NO) pelas lipoproteínas de baixa densidade oxidada (LDLox).

No processo de obtenção de energia pelas células (cadeia respiratória) ocorrem sequências de reações que geram eletronegatividade, e o oxigênio é o acceptor final de elétrons. Essa sequência oxidativa produzem as espécies reativas de oxigênio (ERO)¹⁶.

O termo radical livre é dado quando um átomo ou uma molécula possuem um ou mais elétrons instáveis e que reagem muito rápido com vários alvos celulares. As reações oxidativas são contrabalanceadas pela ação de antioxidantes, tanto endógenos como proveniente da dieta. O organismo humano é programado para manter o equilíbrio entre agentes pró-oxidativos e antioxidante, porém quando o potencial antioxidante é insuficiente para contrabalancear com o aumento das ERO, ocorre danos oxidativos celulares. Com a doença cardiovascular sendo uma das doenças que mais mata

no mundo e tendo o estresse oxidativo como agravante para o desenvolvimento da mesma, o potencial antioxidante pode ser uma medida estratégica promissora no controle de fatores de risco da doença aterosclerótica¹⁶.

Antioxidantes

Os antioxidantes são substâncias capazes de inibir e reduzir as lesões causadas pelas EROs. O organismo possui um sistema antioxidante, onde estudos *in vitro* mostram que a oxidação da LDL se inicia após todo o antioxidante celular ter sido consumido. Em pacientes com doenças cardiovasculares as concentrações de antioxidantes no plasma apresentam-se reduzidas. Em modelos animais de hipercolesterolemia, foi observado que o uso de antioxidantes pode reduzir o tamanho das lesões¹⁷.

As substâncias antioxidantes podem ser de origem exógena como as vitaminas obtidas através da alimentação, ou enzimas endógenas do sistema de defesa antioxidante¹⁷. Os antioxidantes endógenos são produzidos pelas células eucarióticas e possuem eficientes enzimas de defesa antioxidante. São os chamados "Varredores de Radicais Livres", produzindo a sua eliminação ou então impedindo sua transformação em produtos mais tóxicos para as células. As principais enzimas endógenas são: superóxido dismutase (SOD), glutathione redutase (GR), glutathione peroxidase e catalase¹⁷.

Os antioxidantes exógenos são provindos de uma alimentação saudável que inclui basicamente alimentos de origem vegetal. Os antioxidantes exógenos atacam diretamente os radicais de oxigênio. Uma dieta rica em vegetais e frutas pode minimizar o estresse oxidativo e a produção das ERO pelo balanço entre atividades celulares pró-oxidativas e defesas antioxidantes, além de comprovar uma diminuição no risco de doenças cardiovasculares¹⁸.

O mais comum é a vitamina E. A vitamina E especialmente a fração α -tocoferol é a principal vitamina lipossolúvel presente no plasma e na partícula de LDL. Age em conjunto com outros antioxidantes para a proteção da injúria oxidativa, convertendo radicais livres em espécies mais estáveis doando um átomo de

hidrogênio formando produtos menos reativos¹⁹. Há cerca de 30 anos a capacidade antioxidante da vitamina E é estudada contra as doenças cardiovasculares. Também foram desenvolvidos estudos em humanos para verificar a eficácia deste nutriente na prevenção e retardo de doenças que envolvam lipoperoxidação. Muitos dos estudos pesquisados apresentaram resultados positivos para a redução da exposição da LDL a oxidação. Há evidências que o mecanismo protetor do α -tocoferol também aja com funções não antioxidantes, como: inibir a proliferação de células musculares lisas das artérias, agregação plaquetária, adesão de monócitos a parede do endotélio, captação da LDL oxidada e produção de citocinas¹⁹.

A vitamina C ou ácido ascórbico é um antioxidante hidrossolúvel encontrada principalmente nas frutas cítricas e em alguns legumes. É considerado um antioxidante preventivo, pois reage com o oxigênio antes do início da oxidação e participa no processo de regeneração da vitamina E, portanto, é de grande importância para manter o potencial antioxidante no plasma celular. A favor da vitamina C, alguns estudos mostram sua capacidade de reduzir biomarcadores do estresse oxidativo. O betacaroteno é um dos precursores de vitamina A, por isso é chamado de pró-vitamina A. É um antioxidante lipossolúvel transportado no sangue primariamente pelas LDL, são potentes sequestradores de radicais livres, interrompendo a propagação de reações de peroxidação lipídica. Ações como regulação do crescimento celular e modulação da expressão gênica, também podem estar relacionados ao seu papel protetor. Entretanto diferenças nas ações de diversos carotenoides mostram que ainda há dúvidas quanto ao seu papel antioxidante o que reforça a necessidade de mais estudos para esclarecer quais efeitos os carotenoides exercem na saúde humana^{19,20}.

O zinco é um mineral encontrado em maiores quantidades em alimentos como ovos, frango, ostra, marisco, carne vermelha, fígado e miúdos. Está envolvido na proteção celular prevenindo a peroxidação lipídica e na estabilização de membranas estruturais. O zinco como antioxidante se destaca por

dois mecanismos: proteção de grupos sulfidrilas contra oxidação e na inibição de espécies reativas de oxigênio por metais de transição como cobre e ferro. É um metal com papel fundamental no metabolismo orgânico, porém ainda há muitas questões relacionadas às funções do zinco para serem estudadas²¹.

Selênio é um mineral que possui ação protetora aos danos causados pelo estresse oxidativo e reduz a atividade pró-inflamatória. Uma das funções biológicas do selênio é ser um constituinte da glutathione peroxidase, uma enzima que decompõe peróxidos inorgânicos e lipídicos. Porém não está claro o quanto o selênio pode influenciar nas concentrações dos biomarcadores inflamatórios, tanto em situações de doença quanto de saúde^{21,22}.

Produtos naturais: Flavonoides

Nos últimos anos, diversos estudos vêm demonstrando a existência de uma correlação positiva entre o consumo de lipídeos saturados e o alto índice de mortalidade por doenças cardiovasculares²³⁻²⁶. No entanto, foi observado que em uma determinada região da França essa relação não era válida. O fenômeno ficou conhecido como "Paradoxo Francês" e foi posteriormente relacionado com o alto consumo de vinho na dieta local. Na sequência, outros estudos sustentaram a hipótese de que os compostos fenólicos, dentre eles os flavonoides podiam reduzir o risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Assim, as estratégias terapêuticas com compostos anti-inflamatórios e antioxidante podem exercer efeitos benéficos na prevenção da progressão da aterosclerose^{5, 7,8}.

Os flavonoides são metabolitos secundários biossintetizados a partir das vias do acetato e classificados de acordo com sua origem biogenética. São compostos polifenólicos, diversos tanto na estrutura química quanto em suas características; são encontrados somente em plantas e presentes naturalmente nas frutas, vegetais e bebidas como vinho e chá. Dentro dos subgrupos dos flavonoides, a quercetina é o flavonoide que mais frequentemente ocorre nos alimentos, assim como o caemferol, miricetina e as flavonas apigenina e luteolina, encontrados em abundância nas cebolas,

maçãs e brócolis. As flavanonas são principalmente encontradas em frutas cítricas, já as catequinas estão presentes em grande quantidade nos chás verde e preto e no vinho tinto, ao lado das antocianinas que também estão presentes nesses alimentos e em frutas como morango e uvas. As isoflavonas são consumidas em grande quantidade através da soja²⁷.

Dentre os efeitos cardioprotetores dos flavonoides, as pesquisas destacam a atividade destes sobre os lipídeos sanguíneos. Experimentos realizados em ratos mostraram que flavonoides extraídos de beringela (*Solanum melongena*) apresentaram efeito na redução nos níveis sanguíneos de colesterol total e triacilgliceróis. Da mesma forma Sutar et al.²⁸ e Bai et al.²⁹, com o objetivo de avaliar o efeito de extrato de casca de tangerina e mistura dos flavonoides naringina e hesperedina em ratos alimentados com dieta contendo 1% de colesterol, mostraram redução significativa dos níveis de colesterol hepático e plasmático, triacilglicerol hepático e esteróis neutros fecais.

A atividade anti-inflamatória e melhoria da vasodilatação foi verificado por outros estudos realizados por Andrade et al.³⁰ sobre o efeito anti-inflamatório de trinta flavonoides que inibiram significativamente o edema provocado pelo processo de inflamação induzido nas patas de rato. Estudos realizados por Tuli et al.³¹ mostraram que a baicaleína apresenta um forte efeito inibitório sobre a resposta proliferativa de células musculares lisas vasculares estimulada por fator de crescimento derivado de plaquetas. Além do efeito antiproliferativo, esse flavonoide também inibe a enzima lipoxigenase. Já Wang et al.³², além de verificarem atividade antiproliferativa de apigenina, observaram que altas concentrações desse flavonoide relaxam as artérias. Gupta et al.³³ sugerem que inibição por flavonoide isolado de *Artocarpus heterophyllus* e *Artocarpus communis* em macrófagos pode ter valor no tratamento terapêutico ou prevenção nas doenças inflamatórias periféricas associadas com o aumento da produção de NO^{34,35}.

A atividade plaquetária está aumentada em pacientes com fatores de riscos coronarianos, como elevado nível de colesterol-LDL, hipertensão, diabetes, consumo de cigarro. Os flavonóis quercetina e miricetina apresentaram forte efeito inibidor da agregação de plaquetas humanas. Em um modelo de agregação *in vitro*, quercetina e rutina foram capazes de dispersar trombos plaquetários pré-formados, que foram aderidos ao endotélio da aorta de coelho³⁵.

Devido ao impacto significativo do estresse oxidativo na iniciação e desenvolvimento da aterosclerose, muitos estudos recentes foram focados na identificação de abordagens terapêuticas eficazes com base nos efeitos antioxidantes de vários compostos. No entanto, nenhum dos antioxidantes testados pode formar a base da terapia anti-aterosclerose. A eficácia das vitaminas C e E e do ácido fólico contra a aterosclerose não pôde ser demonstrada em estudos clínicos. As possíveis razões dessa falha incluem as diferenças no estresse oxidativo em pacientes que não foram avaliados quanto ao seu "estado de estresse oxidativo"³⁶. Além disso, o modo e a duração da administração da vitamina, sua combinação com outras drogas antioxidantes em potencial e a falta de especificidade de ação também podem ter influenciado o resultado dos ensaios. As terapias comumente usadas para o tratamento da aterosclerose, como as estatinas, os antagonistas do receptor AT1 da angiotensina e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), frequentemente apresentam efeitos antioxidantes pleiotrópicos. Por exemplo, observou-se que as estatinas inibem a ativação da NADPH oxidase e mostram propriedades antioxidantes em modelos pré-clínicos³⁷.

Portanto, a busca por abordagens antioxidantes que possam ser eficazes contra a aterosclerose continua atualmente. O foco é mudado de antioxidantes sistêmicos, como vitaminas C e E, para terapias mais direcionadas que podem lidar com o estresse oxidativo local no local da aterogênese. Outra direção importante das pesquisas é a busca por compostos naturais que possam ser usados para tratamentos prolongados sem causar efeitos adversos significativos. Numerosos compostos naturais foram encontrados com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que

podem ser benéficas para o desenvolvimento de novas abordagens de tratamento da aterosclerose. As propriedades antiaterogênicas da N-acetilcisteína, polifenóis, conjugados de flavonoides e isoquercetina ainda precisam ser testadas. No entanto, resultados promissores foram relatados para preparações de ervas ricas em isoflavonoides³⁸.

CONCLUSÃO

As evidências sobre a hipótese oxidativa da aterosclerose são consistentes. A modificação oxidativa da LDL é importante e, possivelmente, obrigatória no desenvolvimento das lesões ateroscleróticas. Evidências químicas de oxidação lipídica são observadas em todos os estágios da aterogênese. As defesas antioxidantes naturais (endógenas) podem ser insuficientes. Teoricamente, os antioxidantes podem exercer efeitos favoráveis tanto nas lesões iniciais da doença coronariana aguda, como nas lesões intermediárias e avançadas, com as respectivas implicações clínicas, a longo, médio ou curto prazo.

Os flavonoides podem diminuir a circulação de colesterol LDL e oxidação lipídica de membrana ocasionando melhoria da função endotelial e inibição da angiogênese e migração celular, além da proliferação de células vasculares, efeitos antitrombóticos, antiaterogênicos e de outras atividades que demonstram que o emprego terapêutico de plantas contendo flavonoides é vasto e de grande valor para novos alvos para o futuro de drogas e adjuvantes nutricionais. No entanto, alguns dos antioxidantes bem conhecidos, como as vitaminas E e C, não demonstraram eficácia contra o estresse oxidativo associado à aterosclerose em ensaios clínicos, indicando que são necessários medicamentos antioxidantes mais específicos. Uma investigação mais aprofundada das drogas atualmente existentes também pode revelar sua eficácia antioxidante. O aprimoramento dos ensaios que medem a atividade antioxidante e a combinação de várias abordagens analíticas é outra tarefa importante das pesquisas futuras.

Conflitos de interesse: Os autores não têm conflitos de interesse a divulgar.

REFERÊNCIAS

- Dubois-Deruy E, Peugnet V, Turkieh A, Pinet F. Oxidative stress in cardiovascular diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 11(9):2090.
- Delpino MV, Quarleri J. SARS-CoV-2 Pathogenesis: Imbalance in the renin-angiotensin system favors lung fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 12; 10:340.
- Caligiuri G. CD31 as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2020; 126(9):1178-89.
- Yamagata K. Protective effect of epigallocatechin gallate on endothelial disorders in atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020; 75(4):292-8.
- Vallejo-Vaz AJ, Corral P, Schreier L, Ray KK. Triglycerides and residual risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020; 27(2):95-103.
- Finsterer J. Atherosclerosis can be mitochondrial: a review. *Cureus*. 2020; 12(2):e6987.
- Cao H, Jia Q, Shen D, Yan L, Chen C, Xing S. Quercetin has a protective effect on atherosclerosis via enhancement of autophagy in ApoE(-/-) mice. *Exp. Ther. Med*. 2019; 18(4):2451-2458.
- Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Atherosclerosis and inflammation. New therapeutic approaches. *Med Clin (Barc)*. 2020; 155(6):256-62.
- Faconti L, Chowienzyk Pj, Shah Am. Cardiovascular disease, heart failure and COVID-19. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020; 21(2):1470320320926903.
- Gao C, Huang Q, Liu C, Kwong Cht, Yue L, Wan JB, et al. Treatment of atherosclerosis by macrophage-biomimetic nanoparticles via targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines. *Nat Commun*. 2020; 11(1):2622.
- Cheng YC, Sheen JM, Hu WL, Hung YC. Polyphenols and Oxidative Stress in Atherosclerosis-related ischemic heart disease and stroke. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017:8526438.
- Fardoun MM, Maaliki D, Halabi N, Iratni R, Bitto A, Baydoun E, et al. Flavonoids in adipose tissue inflammation and atherosclerosis: one arrow, two targets. *Clin Sci (Lond)*. 2020; 134(12):1403-32.
- Jinnouchi H, Guo L, Sakamoto A, Torii S, Sato Y, Cornelissen A, et al. Diversity of macrophage phenotypes and responses in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*, 2020; 77(10):1919-1932.
- Gazzola K, Reeskamp L, Van Den Born Bj. Ethnicity, lipids and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2017; 28(3):225-30.
- Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci*. 2020; 77(14):2751-69.
- Bucciarelli V, Caterino AL, Bianco F, Caputi CG, Salerni S, Sciomer S, et al. Depression and cardiovascular disease: the deep blue sea of women's heart. *Trends Cardiovasc Med*. 2020; 30(3):170-6.
- Jokinen E. Obesity and cardiovascular disease. *Minerva Pediatr*. 2015; 67(1):25-32.
- Libby P, Everett BM. Novel antiatherosclerotic therapies. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol*. 2019; 39(4):538-45.
- Kahleova H, Levin S, Barnard ND. Vegetarian Dietary Patterns and Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61(1):54-61.
- Myasoedova VA, Kirichenko TV, Melnichenko AA, Orekhova VA, Ravani A, Poggio P, et al. Anti-atherosclerotic effects of a phytoestrogen-rich herbal preparation in postmenopausal women. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(8):1318.
- Li N, Zhang RX, Xie XI, Gu HF. Autophagy in chronic stress induced atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2020; 503:70-5.

22. Negre-Salvayre A, Guerby P, Gayral S, Laffargue M, Salvayre R. Role of reactive oxygen species in atherosclerosis: Lessons from murine genetic models. *Free Radic Biol Med.* 2020; 149:8-22.
23. Jokinen E. Obesity and cardiovascular disease. *Minerva Pediatr.* 2015; 67(1):25-32.
24. Leonard EA, Marshall RJ. Cardiovascular disease in women. *Prim Care.* 2018; 45(1):131-41.
25. Gazzola K, Reeskamp L, Van Den Born BJ. Ethnicity, lipids and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2017; 28(3):225-30.
26. Faconti L, Chowienczyk PJ, Shah AM. Cardiovascular disease, heart failure and COVID-19. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020;21(2):1470320320926903.
27. Martin-Ventura JL, Rodrigues-Diez R, Martinez-Lopez D, Salices M, Blanco-Colio LM, Briones AM. Oxidative stress in human atherothrombosis: Sources, markers and therapeutic targets. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(11):2315.
28. Suntar I, Khan H, Patel S, Celano R, Rastrelli L. An Overview on *Citrus aurantium* L.: Its Functions as Food Ingredient and Therapeutic Agent. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2:7864269.
29. Bai L, Li X, He L, Zheng Y, Lu H, Li J, et al. Antidiabetic potential of flavonoids from traditional chinese medicine: a review. *Am J Chin Med.* 2019; 47(5):933-57.
30. Andrade DM, Borges LL, Torres IM, Conceição EC, Rocha ML. Jabuticaba-Induced Endothelium-Independent Vasodilating Effect on Isolated Arteries. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107(3):223-229.
31. Tuli HS, Aggarwal V, Kaur J, Aggarwal D, Parashar G, Parashar NC, Tuorkey M, Kaur G, Savla R, Sak K, Kumar M. Baicalein: a metabolite with promising antineoplastic activity. *Life Sci.* 2020; 259:118183.
32. Wang M, Firman J, Liu L, Yam K. A Review on Flavonoid Apigenin: Dietary Intake, ADME, Antimicrobial Effects, and Interactions with Human Gut Microbiota. *Biomed Res Int.* 2019; 16:7010467.
33. Gupta AK, Rather MA, Kumar Jha A, Shashank A, Singhal S, Sharma M, Pathak U, Sharma D, Mastinu A. *Artocarpus lakoocha* Roxb. and *Artocarpus heterophyllus* Lam. Flowers: new sources of bioactive compounds. *Plants (Basel).* 2020; 9(10):1329.
34. Yuan WJ, Yuan JB, Peng JB, Ding YQ, Zhu JX, Ren G. Flavonoids from the roots of *Artocarpus heterophyllus*. *Fitoterapia.* 2017; 117:133-7.
35. Fardoun MM, Maaliki D, Halabi N, Iratni R, Bitto A, Baydoun E, Eid AH. Flavonoids in adipose tissue inflammation and atherosclerosis: one arrow, two targets. *Clin Sci (Lond).* 2020; 134(12):1403-32.
36. Perez-Vizcaino F, Fraga CG. Research trends in flavonoids and health. *Arch Biochem Biophys.* 2018; 646:107-12.
37. Wolf MP, Hunziker P. Atherosclerosis: Insights into Vascular Pathobiology and Outlook to Novel Treatments. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020; 13(5):744-57.
38. Prakash V, Jaker S, Burgan A, Jacques A, Fluck D, Sharma P, Fry CH, Han TS. The smoking-dyslipidaemia dyad: A potent synergistic risk for atherosclerotic coronary artery disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2021; 10:2048004020980945.
39. Saigusa R, Winkels HLK. T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(7):387-401.
40. Poznyak AV, Grechko AV, Orekhova VA, Chegodaev YS, Wu WK, Orekhov AN. Oxidative stress and antioxidants in atherosclerosis development and treatment. *Biology (Basel).* 2020; 120(4):713-35.
41. Muhammad K, Ayoub MA, Iratni R. Vascular inflammation in cardiovascular disease: Is Immune system protective or bystander. *Curr Pharm Des.* 2021; 18.