



ARTIGO DE REVISÃO

ESTADO DA ARTE DO MECANISMO AUTOFÁGICO COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NA CARDIOLOGIA**STATE OF THE ART OF THE AUTOPHAGIC MECHANISM AS THERAPEUTIC STRATEGY IN CARDIOLOGY**

Ercília Ramalho¹
Vânia Olivon²
Waleska Kerllen Martins³

RESUMO

A autofagia desempenha um papel fundamental na manutenção da função cardíaca e da homeostase vascular, além de se destacar também na patogênese de diversas doenças cardiovasculares (DCV). No entanto, a dinâmica do fluxo autofágico difere de acordo com o tipo de DCV, estando intrinsecamente associada a sinais autofágicos distintos (protetor ou patogênico). Aqui, discutimos abordagens de sucesso voltadas à regulação da iniciação da autofagia para abordar a terapia direcionada às doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Autofagia. Doença cardiovascular. Inibição/Ativação da Autofagia.

ABSTRACT

Autophagy plays a fundamental role in maintaining cardiac function and vascular homeostasis. Besides, it gives an insight into the pathogenesis of several cardiovascular diseases (CVD). However, the autophagy flux dynamic differs according to the CDV's type being intrinsically associated with distinct autophagic signals (protective or pathogenic). Here, we discuss successful approaches aimed at regulating the autophagy machinery to address therapeutic endeavors for cardiovascular diseases.

Keywords: Autophagy. Cardiovascular disease. Autophagy Inhibition/Activation.

INTRODUÇÃO

Macroautofagia é um importante processo celular responsável pela degradação intracelular, sendo imprescindível para a manutenção da homeostase bioenergética, sobrevivência, diferenciação, desenvolvimento e regulação da morte celular (1). O comprometimento da macroautofagia (referida

¹Enfermeira, Mestranda em Farmácia Profissional – Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN-SP). E-mail: erciliaramalho@gmail.com.

²Farmacêutica, Doutora em Ciências, – Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN-SP). Email: vania.olivon@anhanguera.com.

³Farmacêutica, Doutora em Oncologia, Docente-pesquisadora - Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN-SP). E-mail: wkerllenmartins@gmail.com.



aqui como autofagia) favorece vários processos patológicos devido a alterações na via de degradação lisossômica, por exemplo, insuficiência, hipertrofia e disfunção cardiovascular (2,3). Praticamente todos os tipos de células que constituem o sistema cardiovascular (por exemplo, cardiomiócitos, células endoteliais e células musculares lisas arteriais) dependem do maquinário autofágico para suas funções fisiológicas (4). Assim, a autofagia desempenha um papel fundamental na manutenção da função cardíaca e da homeostase vascular, além de se destacar também na patogênese de doenças cardiovasculares (DCV). No entanto, a dinâmica do fluxo de autofagia parece diferir em cada um dos tipos de DCV, cuja patogênese pode estar intrinsecamente associada a sinais autofágicos distintos (efeito protetor ou deletério) (5). Aqui, discutiremos abordagens de sucesso voltadas à regulação da iniciação da autofagia para abordar a terapia direcionada às doenças cardiovasculares.

As DCV são a principal causa de morte no mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que 17,9 milhões de pessoas morreram devido a essas doenças em 2016, representando 31% de todas as mortes em nível global. Dentre seus principais fatores de risco estão hipertensão, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, tabagismo, diabetes e histórico familiar (6). Dentre as DCV destaca-se a doença arterial coronariana (DAC), um processo patológico caracterizado pelo acúmulo de placa aterosclerótica nas artérias epicárdicas, podendo ser ou não obstrutivas (7) (Figura 1).

Uma atualização recente nas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), redefiniu a apresentação clínica da DAC, a qual pode ser categorizada como síndrome coronária aguda (SCA) ou síndrome coronária crônica (SCC) (7,8). Apesar das diferentes formas clínicas de SCA, todos seus aspectos fisiopatológicos iniciais são iguais em relação à formação da placa aterosclerótica, ruptura e consequentemente trombose que leva à isquemia miocárdica. A causa mais comum de SCA fatal se associa aos mecanismos de trombose coronária por ruptura da placa de ateroma (Figura 2). Neste processo há formação de uma capa fibrosa a qual recobre a placa ateromatosa rica em depósito lipídico. Essa capa fica entre o lúmen do vaso sanguíneo e o núcleo lipídico, sendo uma parte dessa placa preenchida com material trombogênico. Nessa estrutura que recobre a placa há colágeno sintetizado principalmente pelas células do músculo liso arterial, conforme (9).

Aterosclerose é a forma mais comum da arteriosclerose, a qual está relacionada ao espessamento e perda da elasticidade da parede arterial, sendo responsável por acarretar DCV, incluindo DCA e doença cerebrovascular. A aterosclerose decorre de um processo crônico-inflamatório que acomete a íntima de artérias de grande e médio calibre, como a aorta, as carótidas, as artérias periféricas de membros e as artérias coronarianas (9). Disfunções endoteliais por mecanismos



químicos, mecânicos ou imunológicos, desencadeiam uma cascata de reações inflamatórias, liberando citocinas, fatores quimiotáticos, fatores de crescimento, entre outras substâncias capazes de desencadear ainda mais lesões vasculares. Quando as células endoteliais são ativadas por mediadores inflamatórios, estas passam a expressar uma série de moléculas de adesão, recrutando assim os leucócitos, que quando ligados às partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidadas formam as células espumosas que são precursoras do ateroma. Quando esse efeito inflamatório não é cessado ocorre complicações como erosões, rupturas e trombose (10). Tal processo inflamatório na artéria aterosclerótica pode levar ao aumento dos níveis sanguíneos de citocinas inflamatórias e outros reagentes de fase aguda que sugerem o início de SCA e SSC (11). Para fornecer antecedentes e examinar evidências sobre o estado da arte sobre a modulação da autofagia como alvo terapêutico para DCVs, realizou-se uma revisão narrativa.

METODOLOGIA

Os descritores foram selecionados a partir dos vocabulários controlados Health Sciences Descriptors (DeCS) e Medical Subject Heading Terms (MeSH), já disponibilizam acesso a artigos indexados disponibilizados na base de dados PubMed (12). Para a seleção dos artigos empregaram-se descritores DeCS e operadores booleanos, usando-se PubMed e bancos de dados acadêmicos: "*autophagy*" AND "*cardiovascular disease*" AND "*inhibition OR activation*". Concentrou-se a seleção de artigos publicados a partir de 2010. A busca ocorreu de novembro de 2020 a janeiro de 2021. Artigos também foram selecionados a partir das referências de artigos revisados. Foram excluídos estudos publicados em revistas predatórias, sem texto completo ou acesso gratuito, ou que não contemplavam a temática proposta.

O MECANISMO AUTOFÁGICO

A ativação da maquinaria autofágica ocorre comumente em condições específicas (por exemplo, privação de nutrientes, infecção ou estresse extrínseco celular). Portanto, a via autofágica tem se envolvido nos processos patológicos de muitas doenças crônicas, tal como a doença cardiovascular. Em condições fisiológicas, a autofagia atua como um processo catabólico regulado pelos dois principais sensores celulares para nutrição e energia, as quinases mTOR e AMPK, respectivamente (13).



Em uma condição nutricional favorável, mTORC1 inibe autofagia ao mediar várias fosforilações inibitórias nos membros do complexo ULK1 (composto por ULK1, ATG13, ATG101 e FIP200) que é o primeiro complexo que estimula a biogênese de autofagossomas, vesículas de dupla-membrana. Por outro lado, quando mTORC1 é suprimido devido a sinais de energia e estresse metabólico (por exemplo, fome, falta de fatores de crescimento ou diminuição dos níveis de ATP) o complexo ULK1 não é mais reprimido, com conseqüente iniciação da autofagia. Além disso, a inibição de mTORC1 desencadeia a expressão de vários genes relacionados à via autofagia/biogênese lisossomal pela translocação nuclear do fator de transcrição TFEB (14). Assim como mTOR, a quinase PI3K atua como modulador negativo da maquinaria autofágica ao ativar PDK1 e AKT (Figura 3).

PI3K constitui uma família de fosfatidil-inositol quinase composta por três classes diferentes: Classe I, Classe II e Classe III. Os PI3Ks classe I são quinases compostas por uma subunidade catalítica p110 (α , β , γ ou δ) e uma subunidade regulatória (p85 α , p85 β , p55 γ , p101 ou p84). Com base nas subunidades catalíticas, PI3Ks classe I são ainda mais subdivididas em classe IA (PI3K α , PI3K β , PI3K δ), e classe IB (PI3K γ). Ao contrário da Classe I PI3K, a Classe II compreende três isoformas PI3K2 α , PI3K2 β e PI3K2 γ (15). Ambas as classes I e II PI3Ks são efeitos a jusante de receptores tirosina-quinases (por exemplo, IGF1R), e ainda de receptores acoplados a proteína G (por exemplo, GLP1R). A classe III PI3K é uma quinase composta por uma subunidade catalítica tipo 3 (PIK3C3 ou VPS34) e uma subunidade regulatória 4 (PIK3R4 ou VPS15/P150), que participa da nucleação de autofagia (complexo PI3K I) e maturação de autofagossomas (complexo PI3K II) (15–17). Em resposta à ativação de receptores tirosina-quinase ou receptores acoplados à proteína G, há ativação do processo de sinalização PI3K classe I/AKT capaz de modular positivamente a via de mTORC1, com conseqüente inibição da autofagia (Figura 3).

Além de mTOR, AMPK também modula a atividade de ULK1, embora de forma positiva (13,18,19). AMPK é composto por uma subunidade α catalítica e duas moléculas regulatórias, as subunidades β e γ . Em condições de baixa energia, LKB1/ STK11 são fosforilados com conseqüente ativação de AMPK, que por sua vez regula processos anabólicos celulares e catabólicos, como o processo autofágico. AMPK quando funcional fosforila diretamente o complexo ULK1, ativando-o. Além disso, AMPK promove também a atividade do ULK1 por ativação do efeito inibitório de TSC1/TSC2 sob Rheb, regulador positivo da atividade de mTORC1 (13,18,19) (Figura 3).

Uma vez ativado por AMPK, o complexo ULK1 transloca para a membrana do retículo endoplasmático (ER), onde recruta o complexo PI3K I (ATG14L, Beclin 1, VPS34, VPS15) iniciando a nucleação do autofagossoma, no qual o AMBRA1 desempenha um papel fundamental na interação



do Beclin 1 com a porção lipídica de VPS34 (Figura 4). À medida que o processo de nucleação evolui, os agregados PI3P mediados pelo complexo PI3K são reconhecidos por proteínas de ligação PI3P, como as proteínas WIPI (principalmente WIPI1 e WIPI2) e DFCP1 (19–21). O agrupamento de PI3P com essas proteínas leva às mudanças na membrana ER no local de iniciação, formando uma pequena estrutura chamada omegassoma. Por conseguinte, o omegassoma é ainda mais alongado em uma estrutura de dupla membrana, denominada fagóforo, a qual emerge no citoplasma através da mediação de muitas proteínas ATG (proteínas relacionadas à autofagia) (19,20). A proteína multi-transmembranar ATG9 também é recrutada para o local de forma dependente de ULK1. Acredita-se que o recrutamento essencial de vesículas ATG9 positivas forneça componentes de membrana ao fagóforo (22,23) (Figura 4).

Durante o alongamento da membrana, e após a clivagem mediada por ATG4B, LC3-I é lipidado com fosfatidiletanolamina (LC3-II) e ancorado em membranas autofagossomais através de uma série de reações semelhantes à ubiquitina envolvendo ATG7, ATG3 e o complexo ATG5-ATG12-ATG16L. LC3-II é essencial para a biogênese, expansão e fechamento da membrana autofagossomal, mas também desempenha um papel fundamental no reconhecimento seletivo de carga, bem como nos eventos de fusão com lisossomas (19,24,25). A membrana de isolamento alonga ainda mais e envolve organelas e macromoléculas, amadurecendo em uma vesícula de dupla membrana, chamada de autofagossoma. Sabe-se que maioria dos receptores relacionados à autofagia (por exemplo, BNIP3, NBR1, NDP52/CALCOCO2, OPTN, P62/SQSTM1, TRIM5 e TAX1BP1) têm evolutivamente uma região conservada que lhes permite interagir com LC3-II e, por sua vez, faz com que substratos específicos sejam engolfados em autofagossomas (26). Eventualmente, os autofagossomas se fundem a lisossomas para degradar o material autofagocitado pela ação de hidrolases lisossômicas dependentes de ácido, por exemplo, catepsinas, lipases e hidrolases (Figura 4).

AUTOFAGIA E SUA MODULAÇÃO NA DOENÇA CARDIOVASCULAR

A regulação da homeostase do tecido cardíaco é influenciada pela via mTOR (27), e estudos pré-clínicos sugerem o uso de rapamicina inibidora de mTORC1 para melhorar a função cardíaca e regredir a hipertrofia cardíaca (ou seja, o aumento do tamanho celular do miócito) sob sobrecarga de pressão (ou seja, constrição aórtica ascendente) (28,29). Macrófagos desestabilizam a formação de placas ateroscleróticas, causando SCA e morte inesperada (30). No entanto, o tratamento da aterosclerose pode ser seguido por restenose, que é comumente uma recorrência que requer angioplastia repetida, cirurgia de *bypass* ou radiação intravascular. Alguns estudos clínicos têm



investigado a eficácia da rapamicina e rapalogs na redução ou prevenção da restenose, provavelmente devido aos seus efeitos inibitórios no crescimento de células musculares lisas (31). Assim, o papel protetor da autofagia continua a ser um tema de investigação através da intervenção farmacológica utilizando inibidores de mTOR (por exemplo, everolimus), que podem remover seletivamente macrófagos de placas ateroscleróticas sem alterar células musculares lisas (32,33).

A indução de autofagia pode prevenir a remodelação cardíaca e a hipertrofia após o infarto do miocárdio (34). Neste sentido, o antidepressivo indatralina é capaz de suprimir o crescimento de células musculares lisas, inibir hiperplasia neo-intimal, e assim aliviar a restenose em ensaios pré-clínicos *in vivo* (35). Enquanto a droga indatralina ativa autofagia via AMPK/mTOR (35), o rapalog biolimus é capaz de mitigar restenose ao ativar autofagia via supressão da sinalização de mTORC1 (36). Recentemente, a terceira geração de inibidores de mTORC1, RapaLink-1, mostrou efeitos superiores, resultando na ativação da autofagia e proteção contra aterosclerose, síndrome antifosfolípida (APS) e Acidente Vascular Cerebral (AVC) (37). RapaLink-1 potencialmente suprime a formação de placas de trombo na APS, com diminuição na extensão da infiltração de macrófagos e ativação do processo de autofagia tanto *in vitro* quanto *in vivo* (37).

Em vez de mTORC1, a participação do mTORC2 no envelhecimento cardíaco permanece incerta, no entanto, um estudo recente surgiu uma nova regulação da autofagia no modelo de envelhecimento cardíaco em drosófila, mostrando interação entre TGF β 1/activina e mTORC2 (38). Um estudo anterior demonstrou que a sinalização de TGF β desempenha um papel importante em várias doenças (39), sendo seu membro INHB/activina um alvo emergente para o tratamento de DCV relacionadas à idade devido ao seu papel regulatório na função mTORC2 (38).

Ao todo, rapalogs ou reguladores de sinalização AMPK/mTOR têm sido destacados como uma via atraente e favorável para tratar ou prevenir infarto, disfunção cardíaca ou aterosclerose. A droga metformina ao ativar a mitofagia via PINK1-AMPK ameniza a cardiomiopatia, diminui a hipertrofia de fibrose e de cardiomiócito, além de suprimir a degeneração em corações de camundongos δ -Sarcoglycan-deficientes (40). Além disso, essa droga pode aliviar a cardiomiopatia diabética, regulando a autofagia via AMPK em camundongos OVE26, um modelo estabelecido de diabetes tipo 1 (41). No entanto, a maioria dos achados são baseados em estudos pré-clínicos e ainda são objeto de investigação clínica em seres humanos.

Há um consenso na hipertrofia cardíaca de que a autofagia é um processo complexo controlado por vários estímulos além da via PI3K/AKT/mTOR (42), que está ligada à super expressão do receptor IGF1R de forma dependente de PI3K (p110 α), com consequente inibição autofágica (43).



No caso da isquemia miocárdica, Rheb tem sido considerado um regulador negativo crítico da autofagia (44). A re-expressão da proteína ATG7 e a inibição de mTORC1 levam a um aumento do teor de ATP celular e à redução do estresse mediado por retículo endoplasmático, com consequente redução de morte de cardiomiócitos mediada por Rheb (44).

Ao aumentar o fluxo autofágico, o composto natural espermidina prolonga a vida útil de camundongos devido ao seu efeito cardioprotetor, incluindo a redução da hipertrofia cardíaca e a preservação da função diastólica (45). Em humanos, altos níveis de espermidina obtidos a partir da dieta controlam a pressão arterial, diminuindo então a incidência de DCV (45). Embora os detalhes mecanísticos até então não são claros, as propriedades de espermidina se devem principalmente à sua capacidade de modular positivamente a autofagia, de forma a preservar a função e a estrutura dos cardiomiócitos (45). Na disfunção cardíaca causada pelo infarto do miocárdio, espermidina protege induzindo a autofagia através da regulação da via AMPK (46). A irisina atenua a hipertrofia cardíaca induzida pela sobrecarga de pressão mediada por angiotensina II (Ang II) ou fenilefrina (PE) através da ativação da autofagia protetora via ativação AMPK-ULK1, independentemente da sinalização AKT/MAPK/mTOR (47,48). Ginsenoside Rg3 é capaz de atenuar o infarto do miocárdio induzido por isoproterenol no modelo de lesão cardíaca em rato, ativando a autofagia via sinalização AMPK/mTOR (49). Já melatonina pode também ativar autofagia através do eixo AMPK/mTOR/ULK1, que está associado a uma diminuição na deposição de cálcio, diferenciação osteogênica, estresse oxidativo e apoptose, suprimindo assim completamente a calcificação das células musculares lisas vasculares (50). Em condições de estresse celular, a ativação da autofagia pode ser favorável, pois melhora a remoção de proteínas não-funcionais ou agregadas, além das mitocôndrias danificadas relacionadas à inflamação cardíaca (51). Como revelado por estudos pré-clínicos, os medicamentos sulfafenazol (52) e clorafenicol (53) podem promover a cardioproteção por ativação da autofagia, com a consequente redução do dano do miocárdio durante a isquemia-reperfusão (I/R). Parece que o clorafenicol ou seus derivados podem induzir ou facilitar a cardioproteção, a qual parece depender da formação de autofagossomas (54). O dissacarídeo trealose reduz a indução da remodelagem cardíaca após o infarto do miocárdio e a disfunção, através da ativação da autofagia e da regulação do fator de transcrição TFEB (55), que também alivia a carga da placa aterosclerótica (56). O selênio também tem efeitos positivos no coração (por exemplo, contribui para a remodelagem cardíaca após insuficiência cardíaca crônica ou protege os cardiomiócitos contra danos cardíacos induzidos por hiperglicemia e aumento da disfunção cardíaca) (57–60), e esses efeitos parecem estar relacionados à regulação da autofagia protetora (61).



A autofagia contribui para a hidrólise do efluxo do colesterol celular e do éster de colesterol (CE), processos que quebram gotículas lipídicas (62,63). A restauração do fluxo autofágico pela nicotina-curcumina pode aliviar a aterosclerose (63). CTRP9 é um agonista do receptor de adiponectina 1 (ADIPOR1) que exibe uma função regulatória no metabolismo lipídico. Sendo sua administração recombinante (rCTRP9) capaz de proteger contra aterosclerose, ao promover efluxo de colesterol e reduzir as células de gordura através da indução de autofagia via de sinalização AMPK/mTOR (64). Assim, rCTRP9 pode ser usado para aliviar aterosclerose e DCV através da regulação da autofagia, contudo, mais esforços científicos devem ser feitos a fim de se investigar melhor essa premissa.

Além dos indutores de autofagia, os inibidores farmacológicos também são usados para tratar doenças cardíacas. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o inibidor de histona deacetilases trichostatina A (TSA) alivia a hipertrofia cardíaca suprimindo a autofagia. De forma a reduzir a remodelagem cardíaca patológica durante a sobrecarga de pressão severa (65) ou após o infarto do miocárdio (66). Os efeitos de TSA provavelmente estão relacionados a um aumento na acetilação STX17, levando à supressão da maturação de autofagossomas (67). Já o composto natural aicina também atenua a hipertrofia cardíaca no modelo de constrição aórtica abdominal através da ativação da sinalização PI3K/AKT/mTOR e MAPK/ERK/mTOR, resultando em alívio da autofagia exacerbada no miocárdio (68).

Miostatina (MSTN) é uma proteína responsável pela regulação negativa do crescimento muscular e tem sido destacada como um protetor atraente da função cardíaca, cuja expressão foi encontrada regulada em cardiomiócitos após infarto (69). MSTN também pode controlar a sensibilidade à insulina, uma vez que regula negativamente os níveis de AMPK em tecidos periféricos (70). Recentemente, verificou-se que o MSTN alivia significativamente a disfunção cardíaca e a hipertrofia patológica, ao reduzir autofagia aumentada em cardiomiócitos através da supressão do miR-128/PPAR γ /NF- κ B e AMPK/mTOR (71). Assim, abordagens farmacológicas (por exemplo, drogas agonistas) ou biotecnológicas (por exemplo, proteínas recombinantes) que visam a regulação de MSTN podem ser úteis no tratamento da disfunção cardíaca após hipertrofia patológica ou infarto. No entanto, os estudos devem levar em conta os potenciais efeitos colaterais relacionados à regulação de MSTN, já que pode ocorrer atrofia muscular esquelética (72).

Através da modulação prejudicial do estágio inicial do fluxo autofágico relacionado à inibição da expressão de Beclin 1, o anestésico propofol reduz a morte celular causada por lesão de I/R miocárdio associada à desativação da sinalização mTOR e ativação acentuada da autofagia (73). Além



disso, pode prevenir a ativação da autofagia desencadeada pela isquemia cerebral e a morte celular através da via de sinalização NF- κ B/p53 (74). Recentemente, propofol foi reportado reduzindo significativamente os níveis séricos de LC3-II, com consequente inibição da autofagia em células miocárdicas de ratos com diabetes mellitus tipo 2 (75). Contrariando o reportado recentemente em calcificação vascular (50), melatonina via inibição de AMPK foi capaz de suprimir autofagia, a qual se encontrava superativada em cardiomiócitos. De forma a amenizar a isquemia cardíaca/lesão por reperfusão (76). O mesmo foi observado para berberina (77). Os medicamentos anti-isquêmicos amplamente utilizados trimetazidina e hesperidina são capazes de atenuar isquemia/reperfusão do miocárdio (MI/R) relacionados à autofagia excessiva através da ativação da sinalização AKT/mTOR (78,79).

CONCLUSÃO

Apesar das intervenções farmacológicas ou genéticas descritas à luz da modulação autofágica se mostrarem promissoras, uma compreensão extensiva da sua maquinaria no contexto cardíaco torna-se ainda necessária para contornar prováveis efeitos cardíacos-adversos que possam surgir. Os principais obstáculos são a ausência de especificidade das drogas atuais que têm sido utilizadas para modular autofagia, incluindo aquelas que abordam a via PI3K/AKT/mTOR e AMPK. Além disso, pesquisas futuras sobre doenças cardiovasculares podem depender mais de uma visão mais ampla de base em "*biologia de sistemas*". Para isso, seria necessário enfatizar a interação de múltiplos fatores como estressores, condição metabólica, microbiota, predisposição genética, respostas inflamatórias e imunes, acúmulo de agregados proteicos ou organelas danificadas, e outras anomalias bioquímicas. Assim, embora permaneçam elusivas quanto a um benefício comprovadamente eficaz do ponto de vista clínico, os achados pré-clínicos podem embasar estudos futuros de forma a beneficiar os pacientes com DCV.

REFERÊNCIAS

1. Yang Y, Klionsky DJ. Autophagy and disease : unanswered questions. *Cell Death Differ.* 2020;
2. Nishida K, Otsu K. Autophagy during cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;95:11–8.
3. Xu L, Brink M. mTOR, cardiomyocytes and inflammation in cardiac hypertrophy. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2016;1863(7):1894–903.

4. Bravo-San Pedro JM, Kroemer G, Galluzzi L. Autophagy and Mitophagy in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2017;120(11):1812–24.
5. Gatica D, Chiong M, Lavandero S, Klionsky DJ. Molecular Mechanisms of Autophagy in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2015 Jan 30;116(3):456–67.
6. Doenças cardiovasculares - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde.
7. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, Agewall S, Barbato E, Bax JJ, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–77.
8. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, de Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436–539.
9. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med.* 2013;368(21):2004–13.
10. Avezedo S, Victor EG, Oliveira DC de. Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral: [revisão]. *Rev Soc Bras Clín Méd.* 2010;
11. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. Vol. 352, n engl j med. 2005.
12. BIREME/OPAS/OMS. Descritores em Ciências da Saúde: DeCS [Internet]. Internet. 2017 [cited 2021 Nov 9]. Available from: <http://decs.bvsalud.org>
13. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan K-L. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol.* 2011 Feb 23;13(2):132–41.
14. Di Malta C, Cinque L, Settembre C. Transcriptional Regulation of Autophagy: Mechanisms and Diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7(July):1–10.
15. Jean S, Kiger AA. Classes of phosphoinositide 3-kinases at a glance. *J Cell Sci.* 2014;127(5):923–8.
16. Ohashi Y, Tremel S, Williams RL. VPS34 complexes from a structural perspective. *J Lipid Res.* 2019;60(2):229–41.
17. Yu L, Chen Y, Tooze SA. Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms. *Autophagy.* 2018;14(2):207–15.
18. Zachari M, Ganley IG. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation. *Essays Biochem.* 2017 Dec 12;61(6):585–96.
19. Grasso D, Renna FJ, Vaccaro MI. Initial steps in Mammalian autophagosome biogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2018;6(OCT):1–10.
20. Itakura E, Mizushima N. Characterization of autophagosome formation site by a hierarchical analysis of mammalian Atg proteins. *Autophagy.* 2010 Aug 16;6(6):764–76.

21. Axe EL, Walker SA, Manifava M, Chandra P, Roderick HL, Habermann A, et al. Autophagosome formation from membrane compartments enriched in phosphatidylinositol 3-phosphate and dynamically connected to the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol.* 2008 Aug 25;182(4):685–701.
22. Orsi A, Razi M, Dooley HC, Robinson D, Weston AE, Collinson LM, et al. Dynamic and transient interactions of Atg9 with autophagosomes, but not membrane integration, are required for autophagy. Klumperman J, editor. *Mol Biol Cell.* 2012 May 15;23(10):1860–73.
23. Karanasios E, Walker SA, Okkenhaug H, Manifava M, Hummel E, Zimmermann H, et al. Autophagy initiation by ULK complex assembly vesicles. *Nat Commun.* 2016;7:1–17.
24. Shpilka T, Mizushima N, Elazar Z. Ubiquitin-like proteins and autophagy at a glance. *J Cell Sci.* 2012;125(10):2343–8.
25. Mohan J, Wollert T. Human ubiquitin-like proteins as central coordinators in autophagy. *Interface Focus.* 2018;8(5).
26. Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, Boya P, Bravo-San Pedro JM, Cecconi F, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J.* 2017;36(13):1811–36.
27. North BJ, Sinclair DA. The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2012 Apr 13;110(8):1097–108.
28. Shioi T, McMullen JR, Tarnavski O, Converso K, Sherwood MC, Manning WJ, et al. Rapamycin attenuates load-induced cardiac hypertrophy in mice. *Circulation.* 2003;107(12):1664–70.
29. McMullen JR, Sherwood MC, Tarnavski O, Zhang L, Dorfman AL, Shioi T, et al. Inhibition of mTOR signaling with rapamycin regresses established cardiac hypertrophy induced by pressure overload. *Circulation.* 2004;109(24):3050–5.
30. Martinet W, Verheye S, De Meyer GRY. Selective depletion of macrophages in atherosclerotic plaques via macrophage-specific initiation of cell death. *Trends Cardiovasc Med.* 2007 Feb;17(2):69–75.
31. Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: Drug-eluting stents: Part I. *Circulation.* 2003;107(17):2274–9.
32. Verheye S, Martinet W, Kockx MM, Knaapen MWM, Salu K, Timmermans JP, et al. Selective Clearance of Macrophages in Atherosclerotic Plaques by Autophagy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):706–15.
33. Martinet W, De Loof H, De Meyer GRY. mTOR inhibition: a promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis.* 2014 Apr;233(2):601–7.
34. Buss SJ, Riffel JH, Katus HA, Hardt SE. Augmentation of autophagy by mTOR-inhibition in myocardial infarction: When size matters. *Autophagy.* 2010;6(2):304–6.
35. Cho YS, Yen CN, Shim JS, Kang DH, Kang SW, Liu JO, et al. Antidepressant indatraline

induces autophagy and inhibits restenosis via suppression of mTOR/S6 kinase signaling pathway. *Sci Rep.* 2016;6(September):1–9.

36. Kim Y, Park JK, Seo JH, Ryu HS, Lim KS, Jeong MH, et al. A rapamycin derivative, biolimus, preferentially activates autophagy in vascular smooth muscle cells. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–13.

37. Mu F, Jiang Y, Ao F, Wu H, You Q, Chen Z. RapaLink-1 plays an antithrombotic role in antiphospholipid syndrome by improving autophagy both in vivo and vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Apr;525(2):384–91.

38. Chang K, Kang P, Liu Y, Huang K, Miao T, Sagona AP, et al. TGFB-INHB/activin signaling regulates age-dependent autophagy and cardiac health through inhibition of MTORC2. *Autophagy.* 2020 Oct 2;16(10):1807–22.

39. Akhurst RJ, Hata A. Targeting the TGF β signalling pathway in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2012 Oct 24;11(10):790–811.

40. Kanamori H, Naruse G, Yoshida A, Minatoguchi S, Watanabe T, Kawaguchi T, et al. Metformin Enhances Autophagy and Provides Cardioprotection in δ -Sarcoglycan Deficiency-Induced Dilated Cardiomyopathy. *Circ Hear Fail.* 2019;12(4):1–13.

41. Xie Z, He C, Zou MH. AMP-activated protein kinase modulates cardiac autophagy in diabetic cardiomyopathy. *Autophagy.* 2011;7(10):1254–5.

42. Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;97:245–62.

43. McMullen JR, Shioi T, Huang WY, Zhang L, Tarnavski O, Bisping E, et al. The Insulin-like Growth Factor 1 Receptor Induces Physiological Heart Growth via the Phosphoinositide 3-Kinase(p110 α) Pathway. *J Biol Chem.* 2004;279(6):4782–93.

44. Sciarretta S, Zhai P, Shao D, Maejima Y, Robbins J, Volpe M, et al. Rheb is a Critical Regulator of Autophagy During Myocardial Ischemia. *Circulation.* 2012 Mar 6;125(9):1134–46.

45. Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, Primessnig U, Stekovic S, Pendl T, et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nat Med.* 2016;22(12):1428–38.

46. Yan J, Yan J, Wang Y, Ling Y, Song X, Wang S, et al. Spermidine-enhanced autophagic flux improves cardiac dysfunction following myocardial infarction by targeting the AMPK/mTOR signalling pathway. *Br J Pharmacol.* 2019 Jul 17;bph.14706.

47. Li RL, Wu SS, Wu Y, Wang XX, Chen HY, Xin J juan, et al. Irisin alleviates pressure overload-induced cardiac hypertrophy by inducing protective autophagy via mTOR-independent activation of the AMPK-ULK1 pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2018;121(July):242–55.

48. Li R, Wang X, Wu S, Wu Y, Chen H, Xin J, et al. Irisin ameliorates angiotensin II-induced cardiomyocyte apoptosis through autophagy. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):17578–88.

49. Sun GZ, Meng FJ, Cai HQ, Diao XB, Zhang B, Bai XP. Ginsenoside Rg3 protects heart against isoproterenol-induced myocardial infarction by activating AMPK mediated autophagy. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020;10(2):153–60.
50. Chen WR, Yang JQ, Liu F, Shen XQ, Zhou YJ. Melatonin attenuates vascular calcification by activating autophagy via an AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway. *Exp Cell Res.* 2020;389(1):111883.
51. Yamaguchi O. Autophagy in the heart. *Circ J.* 2019;83(4):697–704.
52. Huang C, Liu W, Perry CN, Yitzhaki S, Lee Y, Yuan H, et al. Autophagy and protein kinase C are required for cardioprotection by sulfaphenazole. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298(2):H570–9.
53. Sala-Mercado JA, Wider J, Reddy Undyala VV, Jahania S, Yoo W, Mentzer RM, et al. Profound cardioprotection with chloramphenicol succinate in the swine model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Circulation.* 2010;122(11 SUPPL. 1):179–85.
54. Giricz Z, Varga Z V., Koncsos G, Nagy CT, Görbe A, Mentzer RM, et al. Autophagosome formation is required for cardioprotection by chloramphenicol. *Life Sci.* 2017 Oct;186(1):11–6.
55. Sciarretta S, Yee D, Nagarajan N, Bianchi F, Saito T, Valenti V, et al. Trehalose-Induced Activation of Autophagy Improves Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May;71(18):1999–2010.
56. Evans TD, Jeong SJ, Zhang X, Sergin I, Razani B. TFEB and trehalose drive the macrophage autophagy-lysosome system to protect against atherosclerosis. *Autophagy.* 2018;14(4):724–6.
57. Alexanian I, Parissis J, Farmakis D, Pantziou C, Ikonomidis I, Paraskevaidis I, et al. Selenium contributes to myocardial injury and cardiac remodeling in heart failure. *Int J Cardiol.* 2014 Sep;176(1):272–3.
58. Chen J. An original discovery: Selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21(3):320–6.
59. Steinbrenner H, Speckmann B, Klotz LO. Selenoproteins: Antioxidant selenoenzymes and beyond. *Arch Biochem Biophys.* 2016;595:113–9.
60. Liu ZW, Zhu HT, Chen KL, Qiu C, Tang KF, Niu XL. Selenium attenuates high glucose-induced ROS/TLR-4 involved apoptosis of rat cardiomyocyte. *Biol Trace Elem Res.* 2013;156(1–3):262–70.
61. Chen X, Xu J, Liu D, Sun Y, Qian G, Xu S, et al. The aggravating effect of selenium deficiency on T-2 toxin-induced damage on primary cardiomyocyte results from a reduction of protective autophagy. *Chem Biol Interact.* 2019;300(November 2018):27–34.
62. He J, Zhang G, Pang Q, Yu C, Xiong J, Zhu J, et al. SIRT6 reduces macrophage foam cell formation by inducing autophagy and cholesterol efflux under ox-LDL condition. *FEBS J.* 2017;284(9):1324–37.

63. Gu HF, Li HZ, Tang YL, Tang XQ, Zheng XL, Liao DF. Nicotinate-curcumin impedes foam cell formation from THP-1 cells through restoring autophagy flux. *PLoS One*. 2016;11(4):1–15.
64. Zhang L, Liu Q, Zhang H, Wang XD, Chen SY, Yang Y, et al. C1q/TNF-Related Protein 9 Inhibits THP-1 Macrophage Foam Cell Formation by Enhancing Autophagy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;72(4):167–75.
65. Cao DJ, Wang Z V, Battiprolu PK, Jiang N, Morales CR, Kong Y, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors attenuate cardiac hypertrophy by suppressing autophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(10):4123–8.
66. Wang Y, Chen P, Wang L, Zhao J, Zhong Z, Wang Y, et al. Inhibition of Histone Deacetylases Prevents Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction by Restoring Autophagosome Processing in Cardiac Fibroblasts. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(5):1999–2011.
67. Shen Q, Shi Y, Liu J, Su H, Huang J, Zhang Y, et al. Acetylation of STX17 (syntaxin 17) controls autophagosome maturation. *Autophagy*. 2020 Apr 15;0(0):1–13.
68. Ba L, Gao J, Chen Y, Qi H, Dong C, Pan H, et al. Allicin attenuates pathological cardiac hypertrophy by inhibiting autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR and MAPK/ERK/mTOR signaling pathways. *Phytomedicine*. 2019;58(November 2017):1–10.
69. Sharma M, Kambadur R, Matthews KG, Somers WG, Devlin GP, Conaglen J V., et al. Myostatin, a transforming growth factor- β superfamily member, is expressed in heart muscle and is upregulated in cardiomyocytes after infarct. *J Cell Physiol*. 1999;180(1):1–9.
70. Zhang C, McFarlane C, Lokireddy S, Bonala S, Ge X, Masuda S, et al. Myostatin-deficient mice exhibit reduced insulin resistance through activating the AMP-activated protein kinase signalling pathway. *Diabetologia*. 2011;54(6):1491–501.
71. Qi H, Ren J, Ba L, Song C, Zhang Q, Cao Y, et al. MSTN Attenuates Cardiac Hypertrophy through Inhibition of Excessive Cardiac Autophagy by Blocking AMPK /mTOR and miR-128/PPAR γ /NF- κ B. *Mol Ther - Nucleic Acids*. 2020;19(March):507–22.
72. Ebner N, Sliziuk V, Scherbakov N, Sandek A. Muscle wasting in ageing and chronic illness. *ESC Hear Fail*. 2015;2(2):58–68.
73. Noh HS, Shin IW, Ha JH, Hah Y-S, Baek SM, Kim DR. Propofol protects the autophagic cell death induced by the ischemia/reperfusion injury in rats. *Mol Cells*. 2010 Nov;30(5):455–60.
74. Cui DR, Wang L, Jiang W, Qi AH, Zhou QH, Zhang XL. Propofol prevents cerebral ischemia-triggered autophagy activation and cell death in the rat hippocampus through the NF- κ B/p53 signaling pathway. *Neuroscience*. 2013 Aug 29;246:117–32.
75. Wang Y, Zhang K, Qi X, Yang G, Wang H, Zhang Z, et al. Effects of propofol on LC3II and mTOR/p-mTOR expression during ischemia-reperfusion myocardium injury in rats with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2020 Feb 7;2441–8.
76. Chen WR, Liu H Bin, Chen YD, Sha Y, Ma Q, Zhu PJ, et al. Melatonin attenuates myocardial

ischemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy via an AMPK/mTOR Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2018;47(5):2067–76.

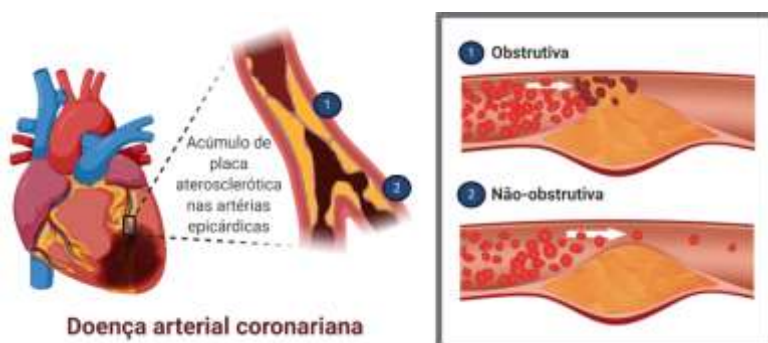
77. Huang Z, Han Z, Ye B, Dai Z, Shan P, Lu Z, et al. Berberine alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy in cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol.* 2015;762:1–10.

78. Wu S, Chang G, Gao L, Jiang D, Wang L, Li G, et al. Trimetazidine protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy. *J Mol Med.* 2018;96(8):791–806.

79. Li X, Hu X, Wang JiH, Xu W, Yi C, Ma R, et al. Inhibition of autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR pathway contributes to the protection of hesperidin against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Int J Mol Med.* 2018;42(4):1917–24.

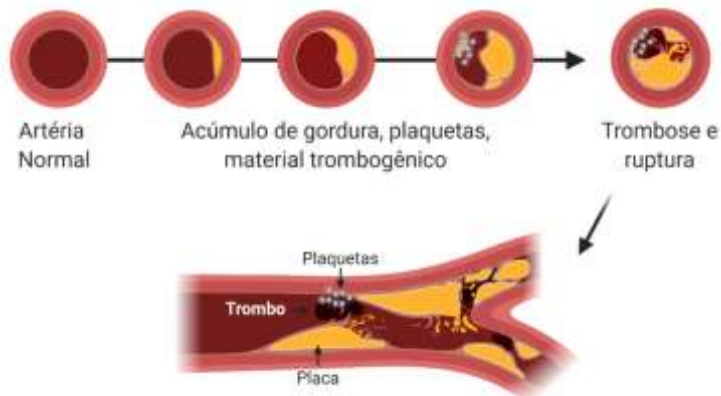
FIGURAS

Figura 1 - Esquema do processo patológico da doença arterial coronariana.



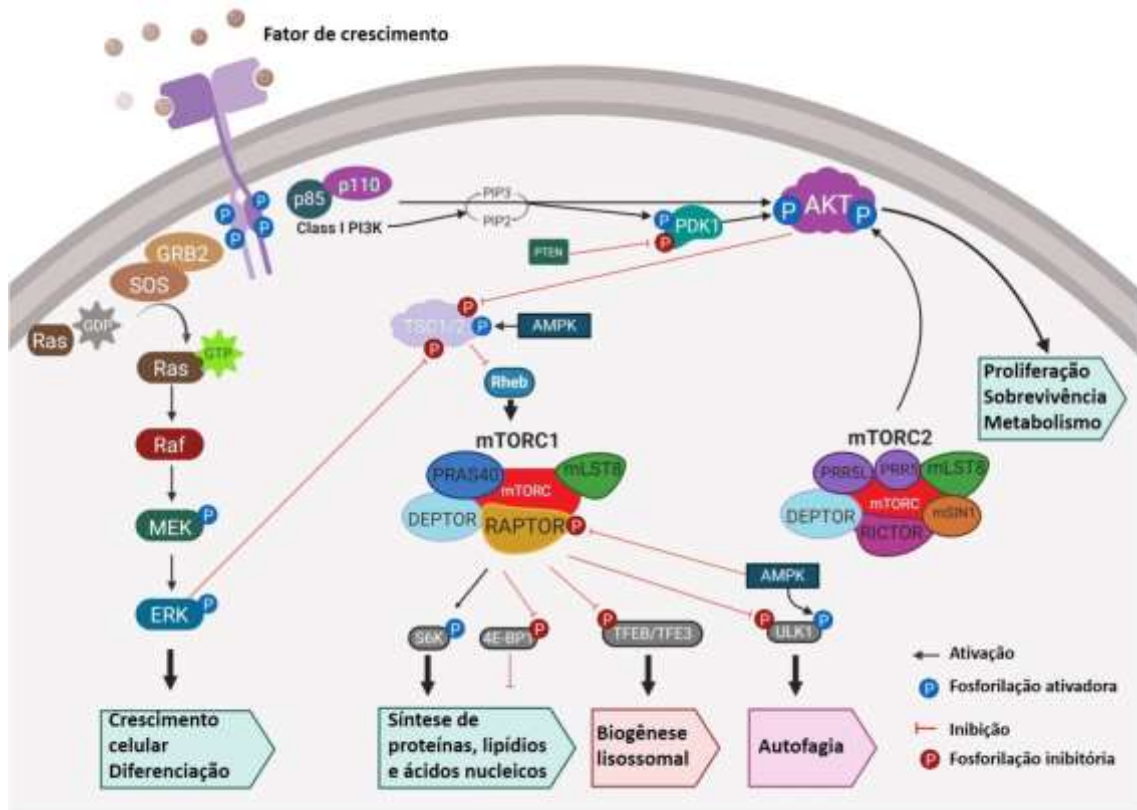
Fonte: Figura criada com BioRender.com.

Figura 2 - Ruptura da placa nas arteriais coronárias.



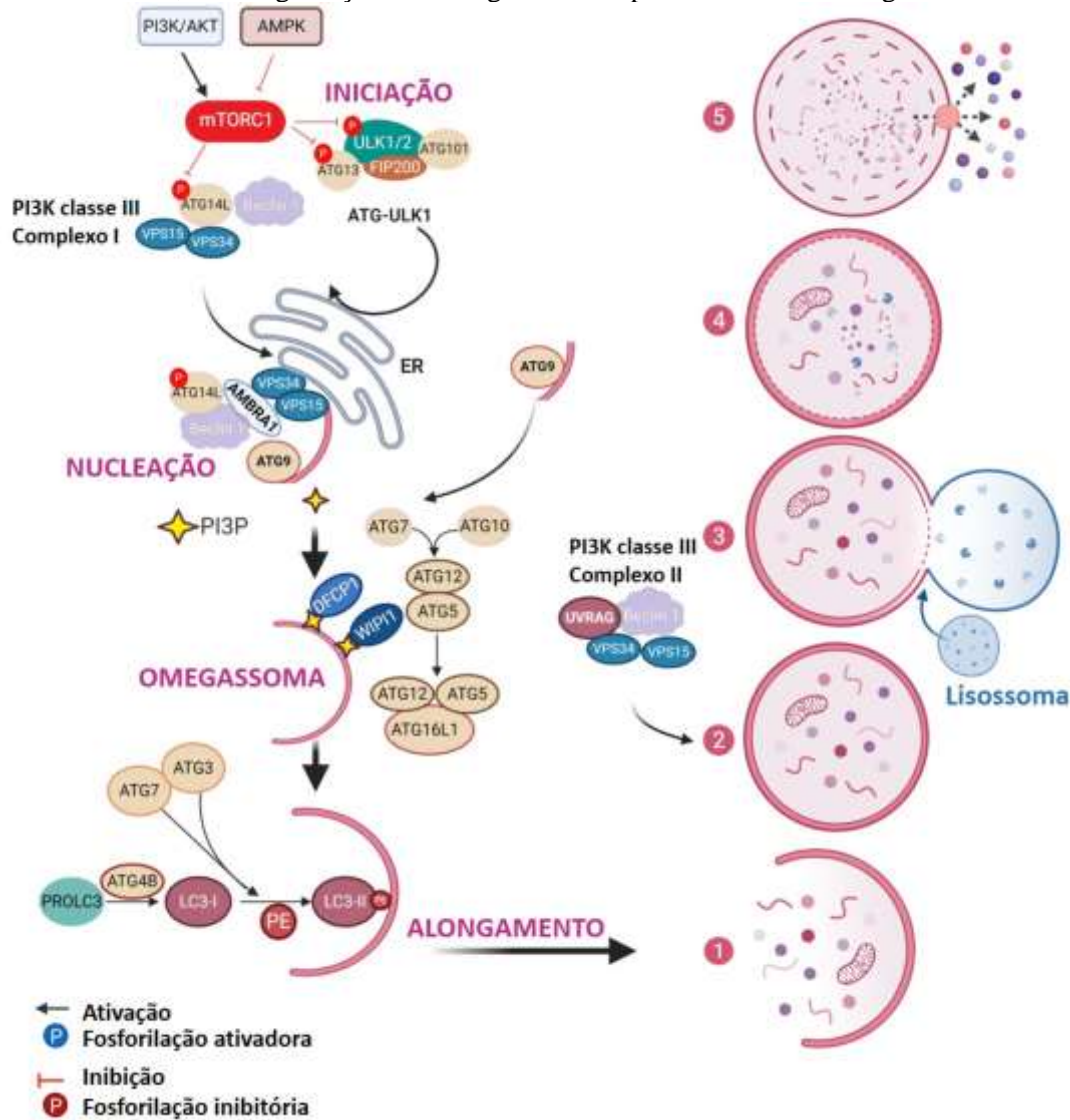
Fonte: Figura criada com BioRender.com.

Figura 3 - Visão geral das vias reguladoras da autofagia.



Fonte: Figura criada com BioRender.com.

Figura 4 - A via de sinalização da autofagia. A fosforilação mTORC1 por Rheb resulta em inibição dos iniciadores autofágicos ULK1/2 e ATG13. O complexo de quinase serina/treonina ULK1 (ULK1, ULK2) atua a jusante da sinalização mTORC1. ULK1/2 forma um grande complexo com as proteínas FIP200, ATG101 e ATG13. Em células de mamíferos, PI3K classe III (VPS34) forma dois complexos conhecidos como complexos PI3K I e II. O Complexo I é composto por VPS34, VPS15, Beclin 1 e ATG14L, enquanto o complexo II tem UVRAG em vez de ATG14L. Considerando que o complexo PI3K I é necessário para iniciação da autofagia, o complexo II promove a maturação do autofagossoma e o tráfico endocítico. O alongamento da membrana do fagóforo é impulsionado por dois sistemas de conjugação semelhantes à ubiquitina: o sistema de conjugação ATG5-ATG12-ATG16L e o sistema de conjugação LC3-PE. Eventualmente, as vesículas autofágicas transitam em direção a lisossomas onde a carga é degradada (passos 1 a 5). 1: Formação de fagóforo; 2: Formação e maturação autofagossoma; 3: Fusão autofagossoma com lisossomas; 4: Formação e maturação de autolisossomas; e 5: Degradação e reciclagem de componentes celulares engolfados.



Fonte: Figura criada com BioRender.com.