

TÓPICO DE REVISÃO SEMANAL DO JACC

Inflamação, imunidade e infecção na aterotrombose



Peter Libby, MD,^a Joseph Loscalzo, MD, PHD,^a Paul M Ridker, MD, MPH,^a Michael E. Farkouh, MD, MSC,^b Priscilla Y. Hsue, MD, PHD,^c Valentin Fuster, MD, PHD,^d Ahmed A. Hasan, MD, PHD,^e Salomon Amar, DDS, PHD^f

RESUMO

Observações sobre a aterosclerose humana e experimental, estudos de biomarcadores e agora um grande ensaio clínico fundamentam a operação de vias imunológicas e inflamatórias nessa doença. Os fatores que incitam respostas imunes adaptativas e inatas implicadas na aterogênese e na complicação da lesão incluem fatores de risco tradicionais, como componentes proteicos e lipídicos da lipoproteína de baixa densidade nativa e modificada, angiotensina II, tabagismo, tecido adiposo visceral e dismetabolismo. Processos infecciosos e produtos do microbioma endógeno também podem modular a aterosclerose e suas complicações, direta ou indiretamente, induzindo respostas locais e sistêmicas que potencializam a expressão da doença. Ensaio clínico com antibióticos não reduziram os eventos cardiovasculares recorrentes, nem as estratégias de vacinação alcançaram tradução clínica. No entanto, intervenções anti-inflamatórias, como terapia com anticiclicina e colchicina começaram a demonstrar eficácia a esse respeito. Assim, mecanismos inflamatórios e imunológicos podem ligar fatores de risco tradicionais e emergentes à aterosclerose e oferecer novos caminhos para a intervenção terapêutica. (J Am Coll Cardiol 2018;72:2071-81) © 2018 The American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

Evidências consideráveis sustentam o papel da inflamação e imunidade na aterosclerose (1, 2). Os autores incluem palestrantes em uma série de oficinas realizadas em cooperação com o National Heart, Lung, and Blood Institute para analisar e avaliar as evidências relacionadas a esses tópicos. Esta discussão condensa os procedimentos dessas múltiplas interações.

Fluxos convergentes de dados convincentes de experimentos com animais, observações em ateromata humano e estudos clínicos de biomarcadores, todos sustentam a importância das vias imunológicas e infla-

matórias na patogênese dessa doença. Durante grande parte do século XX, as pesquisas se concentraram no colesterol e, posteriormente, nas lipoproteínas como o mecanismo principal para o estabelecimento de lesões gordurosas nas artérias (3). O advento de uma abordagem biológica celular foi agregado às descobertas bioquímicas relacionadas ao colesterol na década de 1970 (4-6). Embora a lipoproteína de baixa densidade (LDL) certamente contribua causalmente para a aterotrombose, outras frações de lipoproteínas, variantes genéticas não lipídicas e estilo de vida também influenciam essa doença (7, 8). De fato, quase metade



Ouçã o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



^aDepartment of Medicine, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; ^bPeter Munk Cardiac Centre and the Heart and Stroke Richard Lewar Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; ^cUniversity of California, San Francisco General Hospital, San Francisco, Califórnia, EUA; ^dMount Sinai Medical Center, New York, New York, EUA; ^eThe National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, EUA; e ^fDepartments of Pharmacology, Immunology and Microbiology, New York Medical College, Valhalla, New York, EUA. Dr. Libby recebeu financiamento do National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (HL080472) e do RRM Charitable Fund. Dr. Loscalzo recebeu financiamento do National Institutes of Health (NIH) HL119145, HG007690, GM107618 e HL061795, também do American Heart Association, "Dimensão da computação da predição de interações de proteína medicamentosa". Dr. Farkouh recebeu financiamento do NHLBI (U01HL28606). Dr. Hsue recebeu financiamento do National Institute of Allergy and Infectious Diseases (K24AI112393) e do NIH (R01HL125034). Dr. Amar recebeu financiamento do NHLBI (R01HL076801) e do NIH (R01DE014079). O laboratório do Dr. Libby recebeu financiamento da Novartis; ele é um consultor não pago para a Amgen, AstraZeneca, Esperion Therapeutics, Ionis Pharmaceuticals, Sanofi-Regeneron e XBiotech, Inc.; e membro do conselho de científico para a Corvidia Therapeutics, Olatec Therapeutics e MedImmune. Dr. Ridker recebeu financiamento de pesquisa da Novartis, Kowa, Pfizer e do NHLBI; atuou como consultante para a Novartis, Corvidia, Inflazome e Pfizer; e está listado como coinventor de patentes do Brigham and Women's Hospital quanto a ao uso de biomarcadores inflamatórios da doença cardiovascular e diabetes, que foram licenciados pela AstraZeneca e Seimens. Dr. Farkouh recebeu apoio de pesquisa da Amgen. Dr. Hsue recebeu financiamento da Pfizer; e recebeu honorários da Gilead. Dr. Hasan trabalha para o NHLBI/NIH, mas quaisquer opiniões, achados e conclusões expressos nesta revisão são do autor e não refletem a visão do NHLBI ou do NIH. Dr. Fuster informou não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 25 de junho de 2018; manuscrito revisado recebido em 1º de agosto de 2018, aceito em 6 de agosto de 2018.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****IL** = interleucina**LDL** = lipoproteína de baixa densidade**PCRs** = proteína C reativa de alta sensibilidade**PMAP** = padrão molecular associado a patógeno**Th** = subtipo de célula T auxiliar**TLR** = receptor do tipo Toll

de uma população pode abrigar aterosclerose subclínica sem uma alta carga de fatores de risco tradicionais (9). Assim, níveis elevados de LDL, por si só, não são responsáveis pela carga total da aterosclerose.

O conceito de aterosclerose como uma afecção proliferativa das células arteriais do músculo liso ganhou destaque como uma via patogênica independente do colesterol (10). Esquemas da patogênese da aterosclerose postularam uma lesão do endotélio seguida pela deposição de plaquetas e liberação da proteína do fator de crescimento derivado de plaquetas, que estimularia a migração e proliferação de células do músculo liso (5, 6). A matriz extracelular elaborada por essas células prenderia os lipídios derivados de plasma, dando origem ao ateroma. Alguns consideram a aterosclerose semelhante ao leiomioma, um tumor benigno de células do músculo liso originado por uma via monoclonal ou monotípica (11-13). De fato, as iterações iniciais da hipótese de “resposta à lesão” descreveram a aterosclerose como um processo brando, desprovido de inflamação (5, 6, 14).

O advento da tecnologia de anticorpos monoclonais na década de 1980 permitiu uma identificação mais rigorosa dos tipos de células que se acumulam na placa aterosclerótica humana (15, 16). Esses estudos identificaram as células espumosas na placa aterosclerótica como originados principalmente de fagócitos mononucleares (Figura 1). Ironicamente, dados recentes sugerem que as células do músculo liso podem, de fato, originar células espumosas por metaplasia, com características celulares e moleculares em comum aos fagócitos mononucleares (17). Esse conceito une o conceito de proliferativo de aterogênese com vias inflamatórias.

Logo após a demonstração inequívoca de marcadores de macrófagos em muitas células espumosas na ateromata, o grupo de Hansson e outros descreveram a presença de uma população menor de linfócitos T dentro da placa (16, 18). Embora a população de célula T da placa seja escassa em número, a expressão de antígenos de histocompatibilidade de classe II nas células do músculo liso vizinhas forneceu evidências para a atividade funcional desses linfócitos na placa arterial (19, 20). A indução dessas moléculas, críticas no ramo aferente da resposta imune celular, depende em grande medida do interferon gama, uma citocina característica das células T auxiliares do subtipo Th1 (21). Longe de serem meras “companheiras de viagem”, as células T da placa parecem funcionar imunologicamente. Tais observações morfológicas na placa humana abriram as portas para uma pletera de estudos experimentais que demonstraram que as respostas imunes adaptativas modulam a aterogênese (22-25). Esses e outros estudos

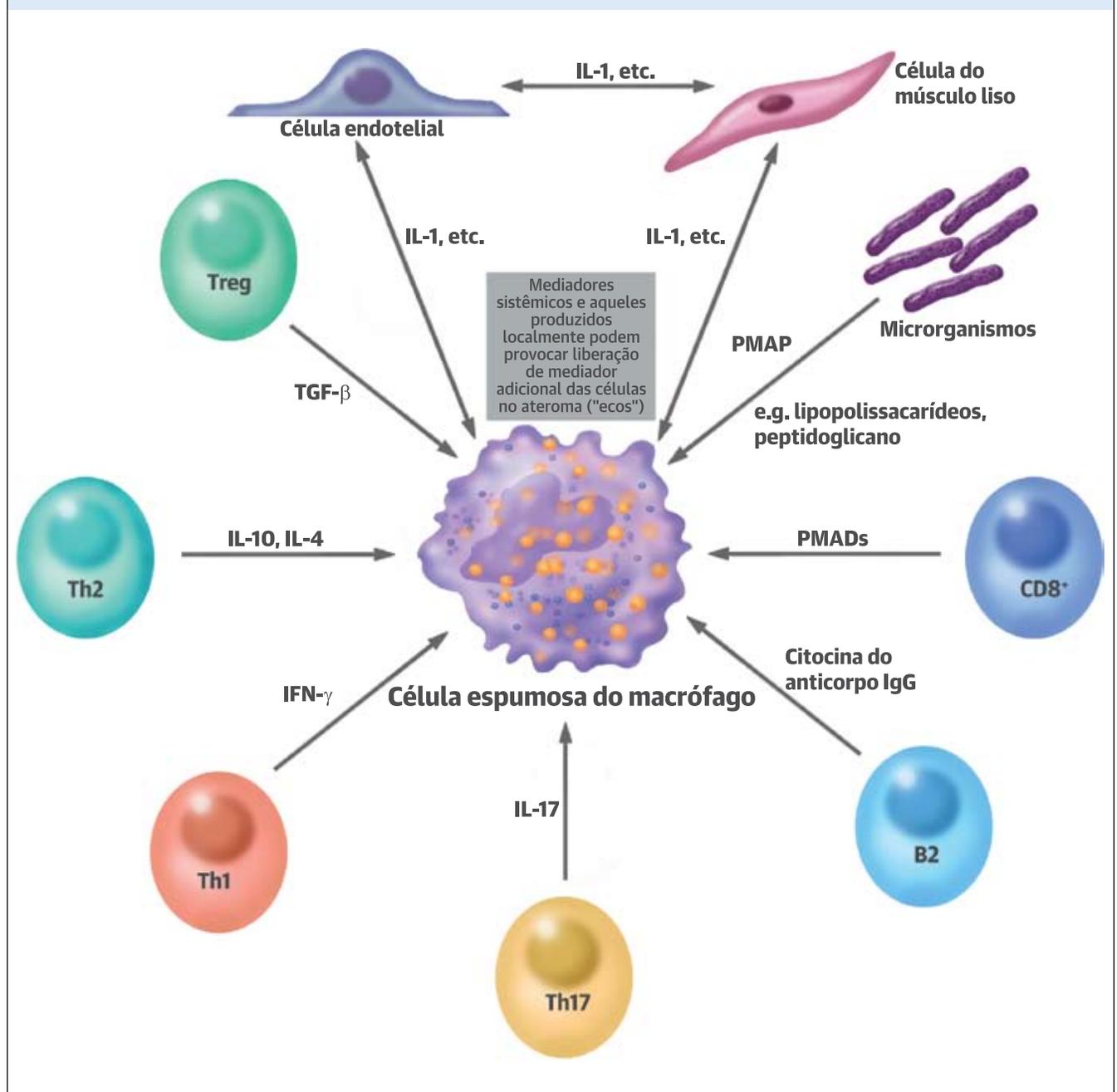
estabeleceram que as células do sistema imune, tanto os membros inatos (macrófagos) como os adaptativos (células T e outros linfócitos), contribuem para a aterosclerose (Figura 1).

Simultaneamente com a identificação de células do sistema imune adaptativo e inato na placa aterosclerótica, a pesquisa progrediu nos sinais trocados entre os invasores de leucócitos na parede arterial e nas células da parede vascular intrínseca: músculo liso e endotélio. Tais interações conectam as células imunes à biologia arterial alterada. Citocinas (mediadoras de proteína de inflamação) medeiam a troca de sinais entre leucócitos e células da parede arterial intrínseca (26, 27). As interleucinas (ILs), assim chamadas porque se acreditava originalmente que mediavam a conversa cruzada entre os leucócitos, também podem se originar do músculo liso vascular e células endoteliais (28, 29). Os leucócitos e as células vasculares da placa constituem os protagonistas da inflamação durante a aterogênese, e as citocinas fornecem o diálogo pelo qual esses atores se comunicam. Um subconjunto de citocinas, as quimiocinas, medeiam a migração de células na placa (30, 31). As quimiocinas participam no recrutamento dos leucócitos e na sua migração dirigida da superfície luminal para a placa; também podem estimular a migração de células do músculo liso.

Hoje reconhecemos que a resposta inflamatória e imune pode operar positivamente, para promover a doença ou, negativamente, para modular a ação deletéria e promover a resolução ou reparo de lesões (Figura 1) (32). Além de subgrupos pró-inflamatórios de fagócitos mononucleares, populações reparadoras ou menos inflamatórias também participam da modulação de aterogênese (33). Análises unicelulares indicam uma complexidade muito maior dos subtipos de leucócitos do que anteriormente reconhecido (34-36). As células T não apenas incitam respostas inflamatórias, mas podem inibi-las (por exemplo, células T reguladoras, linfócitos Th2). Linfócitos B2 tendem a agravar a aterogênese, enquanto os produtos dos linfócitos B1 exercem efeitos antiaterogênicos (37). Uma subclasse reconhecida de linfócitos B conhecida como células B inatas e ativadoras de resposta pode agravar a aterogênese em camundongos, aumentando as respostas Th1, ilustrando as ligações entre as células que participam da imunidade humoral e mediada por células T (38). As citocinas anti-inflamatórias (por exemplo, IL-10, IL-4) tendem a mitigar as ações pró-inflamatórias de citocinas, como IL-1 e interferon gama. Além das respostas anti-inflamatórias adaptativas e inatas, reconhecemos agora que os mediadores de resolução também podem regular a aterogênese (39, 40).

Evidências acumulativas apoiam os papéis das células mieloides na aterosclerose (41). Mutações podem

FIGURA 1 Infecção e imunidade na aterogênese



Esta figura descreve um trio de tipos de células chave do ateroma: endotélio, músculo liso e células espumosas do macrófago, representativas dos leucócitos encontrados nas placas. Essas células encontradas dentro da placa aterosclerótica podem produzir citocinas, notadamente a interleucina (IL)-1, que pode contribuir para um ciclo de retrocontrole positivo, pois a IL-1 pode induzir sua própria expressão gênica na célula fonte, uma via autócrina ou ativar células vizinhas pelas vias justacrinas ou parácrinas. Os mediadores sistêmicos ou essas citocinas produzidas localmente podem estimular liberação do mediador adicional das células no ateroma, produzindo ecos locais da inflamação sistêmica. As células circundantes representam os linfócitos que interagem com as células dentro do ateroma, e alguns mediadores principais pelos quais eles podem modular a resposta inflamatória e imune local dentro da placa. As células T regulatórias (Treg) elaboram o fator de transformação do crescimento-beta (TGF- β), um mediador que exerce ações anti-inflamatórias e pró-fibróticas em muitos tipos de células. Os linfócitos da célula T auxiliar (Th) 2 podem silenciar respostas inflamatórias e promover respostas de resolução ou de cura pela elaboração de IL-10 e IL-4. Os linfócitos Th1 podem liberar interferon gama (IFN- γ) que pode potencialmente produzir funções pró-aterogênicas dos 3 principais tipos de células representadas na placa arterial. A indução de moléculas de histocompatibilidade maiores de classe II na superfície de células de apresentação antigênica na placa, como o macrófago, pode, por sua vez, aumentar sua capacidade de estimular o membro aferente da resposta imune adaptativa. As células Th17 elaboram IL-17, que tem efeitos mistos sobre os ateromas, talvez promovendo a inflamação, mas também aumentando a fibrose. Linfócitos B também podem modular a aterosclerose. Células B1 (não representadas aqui) podem secretar anticorpos naturais para imunoglobulina M, que parecem ser ateroprotetores. Muitos desses anticorpos naturais reconhecem epítopos associados a lipoproteínas. As células B2 podem elaborar citocinas e anticorpos da imunoglobulina G (IgG) que podem estimular a aterogênese, com base em observações em camundongos. Os linfócitos CD8 podem matar as células infectadas por vírus, incluindo aquelas nos padrões moleculares associados ao dano (PMADs) liberador de ateroma que podem aumentar a ativação inflamatória de muitos tipos de células pelo envolvimento dos receptores tipo Toll. Os microrganismos, tal como representados pelo bacilo no diagrama, podem fornecer padrões moleculares associados ao patógeno (PMAPs), como lipopolissacarídeo (LPS) ou peptidoglicanos que ativam células na placa aterosclerótica pelo envolvimento dos receptores do tipo Toll. Essa rede complexa envolve interações entre as vias imunológicas inatas e a imunidade humoral e adaptativa celular.

ocorrer em células-tronco da medula óssea com a idade, que dão origem a clones de leucócitos no sangue periférico. Como esperado, aqueles que têm esses clones de glóbulos brancos mutantes têm maior susceptibilidade ao desenvolvimento de neoplasias hematológicas. Inesperadamente, as pessoas que têm esses clones de leucócitos têm uma incidência marcadamente aumentada de eventos cardiovasculares. Essa entidade, conhecida como hematopoiese clonal de potencial indeterminado (uma vez que poucos desses clones desenvolverão leucemia de fato), constitui um potente fator de risco recentemente reconhecido para doença cardiovascular. Essas descobertas recentes destacam outra ligação entre as células imunes inatas e a aterosclerose (42-44).

Em suma, a vasta evidência sustenta uma série complexa, multilateral e fortemente regulada de respostas imunes e inflamatórias que iniciam a aterosclerose e se envolvem em um “cabo de guerra” durante a fase de progressão da aterosclerose com influências positivas e negativas concorrentes, que contribuem para o período de incubação prolongado da doença. Em última análise, essas vias podem regular aspectos da placa que levam à sua ruptura, proporcionando um ninho para a trombose (45, 46). Os mediadores inflamatórios e imunes também influenciam a coagulação e a fibrinólise, proporcionando outra dimensão à sua capacidade de modular as complicações da aterosclerose (47). Em vez de substituir ou desafiar os fatores de risco tradicionais, as vias de inflamação e de imunidade fornecem explicações mecanicistas que conectam esses fatores de risco ao comportamento alterado das células da parede vascular e que dão origem à doença e suas complicações. Assim, a noção de que inflamação, imunidade e infecção podem contribuir para a aterosclerose ou desencadear eventos ateroscleróticos de forma alguma desafia o conceito de que o colesterol contribui criticamente para o desenvolvimento da doença; em vez disso, acrescenta outra dimensão a um processo patobiológico extraordinariamente complexo.

O QUE DESENCADEIA INFLAMAÇÃO E IMUNIDADE NA ATERTROMBOSE?

A elucidação das vias imunológicas e inflamatórias que funcionam durante a aterosclerose não esclarece os desencadeadores de sua função. O LDL pode ativar as células T, fornecendo uma ligação entre um fator de risco tradicional bem estabelecido e a imunidade adaptativa (48). Embora uma vasta literatura apoie a oxidação do LDL e suas ações pró-inflamatórias, as terapias antioxidantes falharam consistentemente em alterar os resultados em humanos com aterosclerose. Assim, até o momento, o conceito de oxidação do LDL

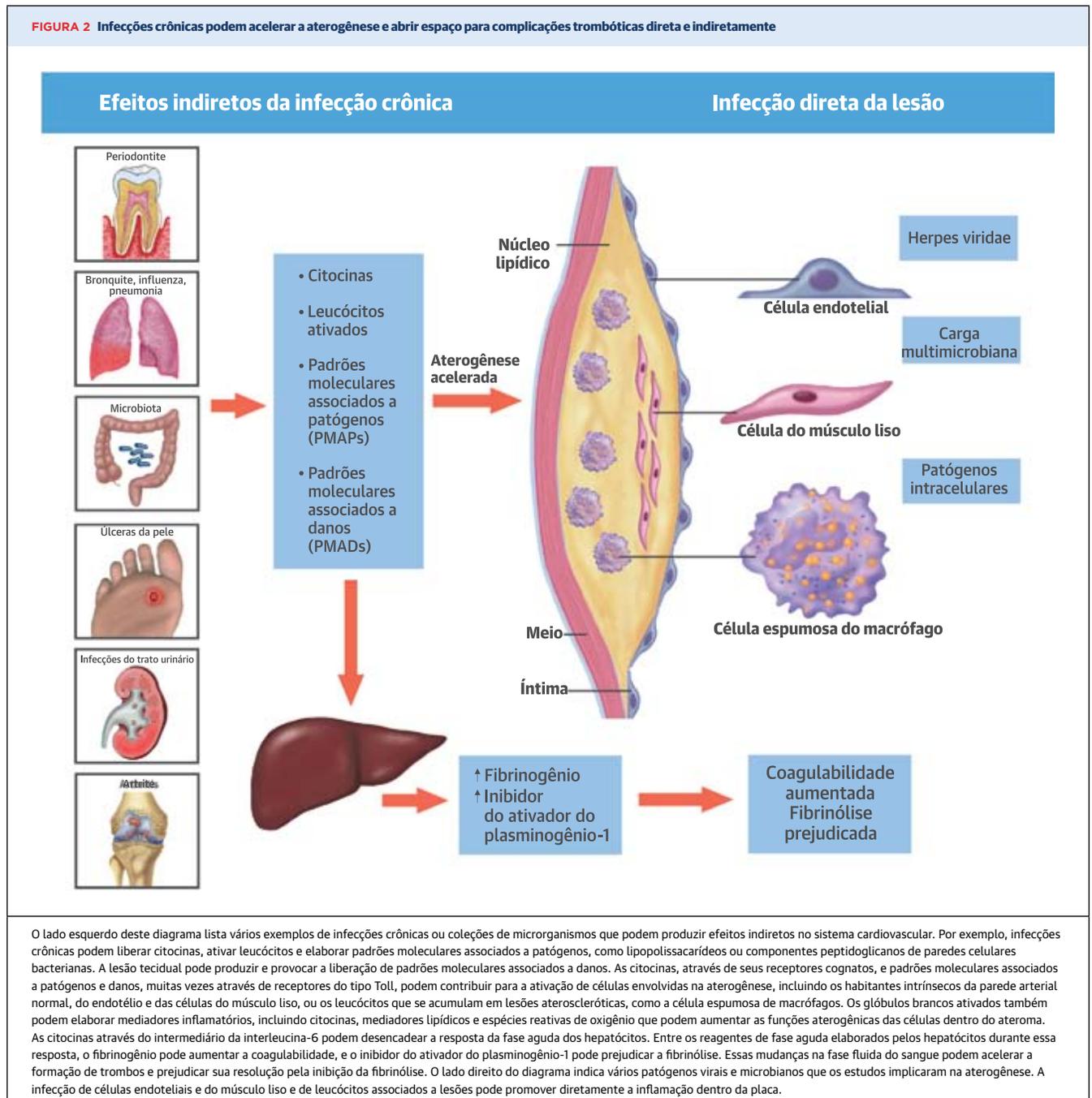
não se mostrou acionável na clínica. A angiotensina II pode atuar como um estímulo pró-inflamatório (49). A imunidade adaptativa também participa da hipertensão experimental, ligando a hipertensão a vias imunológicas e inflamatórias (50). O tecido adiposo visceral fornece outro estímulo potencial à inflamação da placa por meio da elaboração de citocinas pró-inflamatórias (51-53). Essas observações ligam a obesidade e a resistência à insulina a vias inflamatórias na doença arterial (54). Esses exemplos ilustram como os fatores de risco tradicionais podem interagir com os sistemas imunológico e inflamatório de maneira que modulam a aterosclerose.

As respostas inflamatórias e imunes provavelmente evoluíram principalmente para proteger o organismo de agentes infecciosos. Os pesquisadores têm feito esforços consideráveis ao longo das décadas, investigando o possível papel dos agentes infecciosos na aterosclerose e suas complicações (55-58). Esses estudos identificaram marcadores de ácido nucléico e antígenos de patógenos virais e bacterianos dentro das placas ateroscleróticas. Além disso, produtos bacterianos podem estimular a inflamação vascular (59, 60). No exemplo extremo, as endotoxinas bacterianas gram-negativas provocam fortemente respostas inflamatórias das células endoteliais, o que explica grande parte da patogênese do choque séptico (Figura 2) (28). Níveis mais baixos de endotoxemia de fato se associam ao risco cardiovascular (61-63). Estudos soropidemiológicos forneceram evidências de que infecções relacionadas (principalmente com *Chlamydia pneumoniae*) com suscetibilidade a doenças cardiovasculares e complicações ateroscleróticas (57, 64, 65). No entanto, estudos prospectivos e mais bem controlados não sustentaram muitos dos estudos soropidemiológicos observacionais iniciais que ligavam a infecção à aterosclerose (66, 67). Uma onda de estudos clínicos, incluindo investigações rigorosas e suficientemente fortalecidas, examinou se o tratamento antibiótico poderia prevenir eventos cardiovasculares em pacientes com aterosclerose estabelecida. O mais rigoroso e com poder desses estudos não encontrou redução nos eventos cardiovasculares com o tratamento usando macrolídeos, como a azitromicina, ou fluoroquinolonas, como a gatifloxacina, nos pacientes testados (68, 69). Como o uso de macrolídeos pode associar-se com o aumento da morte súbita ou taquiarritmias ventriculares, seu uso indevido para a prevenção cardiovascular pode causar riscos (70).

INFECÇÃO E ATERTROMBOSE: EFEITOS INDIRETOS VS. EFEITOS DIRETOS

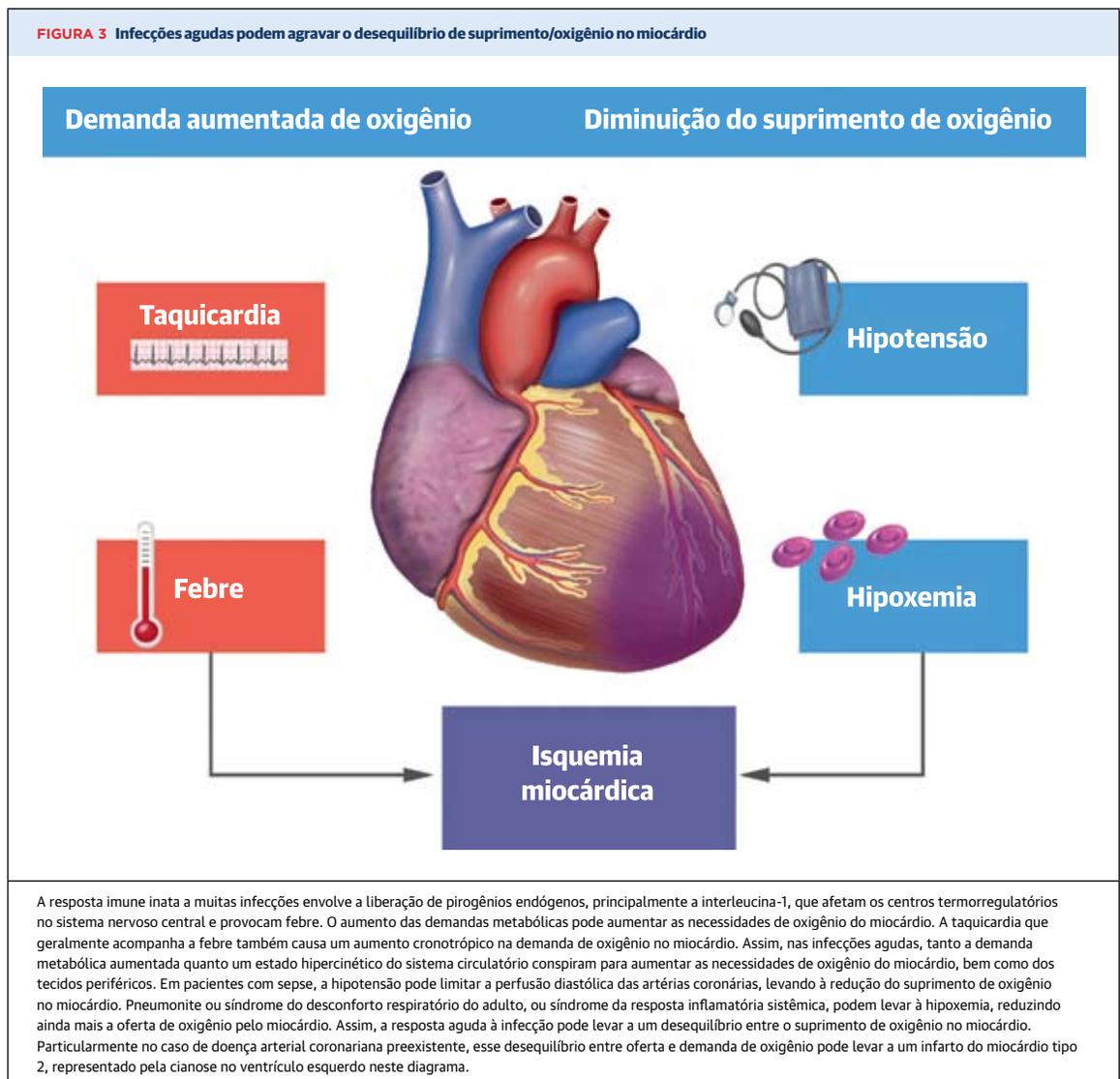
Embora a invasão microbiana direta não pareça fornecer um gatilho acionável para a aterosclerose, a infecção ainda pode desempenhar um papel na preci-

FIGURA 2 Infecções crônicas podem acelerar a aterogênese e abrir espaço para complicações trombóticas direta e indiretamente



pituação de eventos ateroscleróticos. Infecções crônicas em locais extravasculares podem fornecer um estímulo latente que contribui para a carga inflamatória (71). Exemplos incluem periodontite, bronquite, infecção do trato urinário, úlceras cutâneas infectadas em pacientes com doença arterial periférica e diabetes mellitus. A infecção nesses locais poderia fornecer nódulos de inflamação remotos das artérias que poderiam evocar uma resposta sistêmica que, por sua vez, poderia acelerar a aterogênese, refletida, por exemplo, em eleva-

ções modestas da proteína C-reativa (Figura 2) (72-74). *C. pneumoniae* e certos agentes microbianos associados à doença periodontal, em particular, podem desencadear respostas imunes inatas, agravar a aterosclerose experimental e associar-se a eventos cardiovasculares (75-79). A azitromicina, em particular, concentra-se em fagócitos mononucleares, o provável hospedeiro de organismos intracelulares, como espécies de *Chlamydia*, no ateroma. No entanto, o tratamento com antibióticos pode não tratar eficazmente a periodontite bacteriana



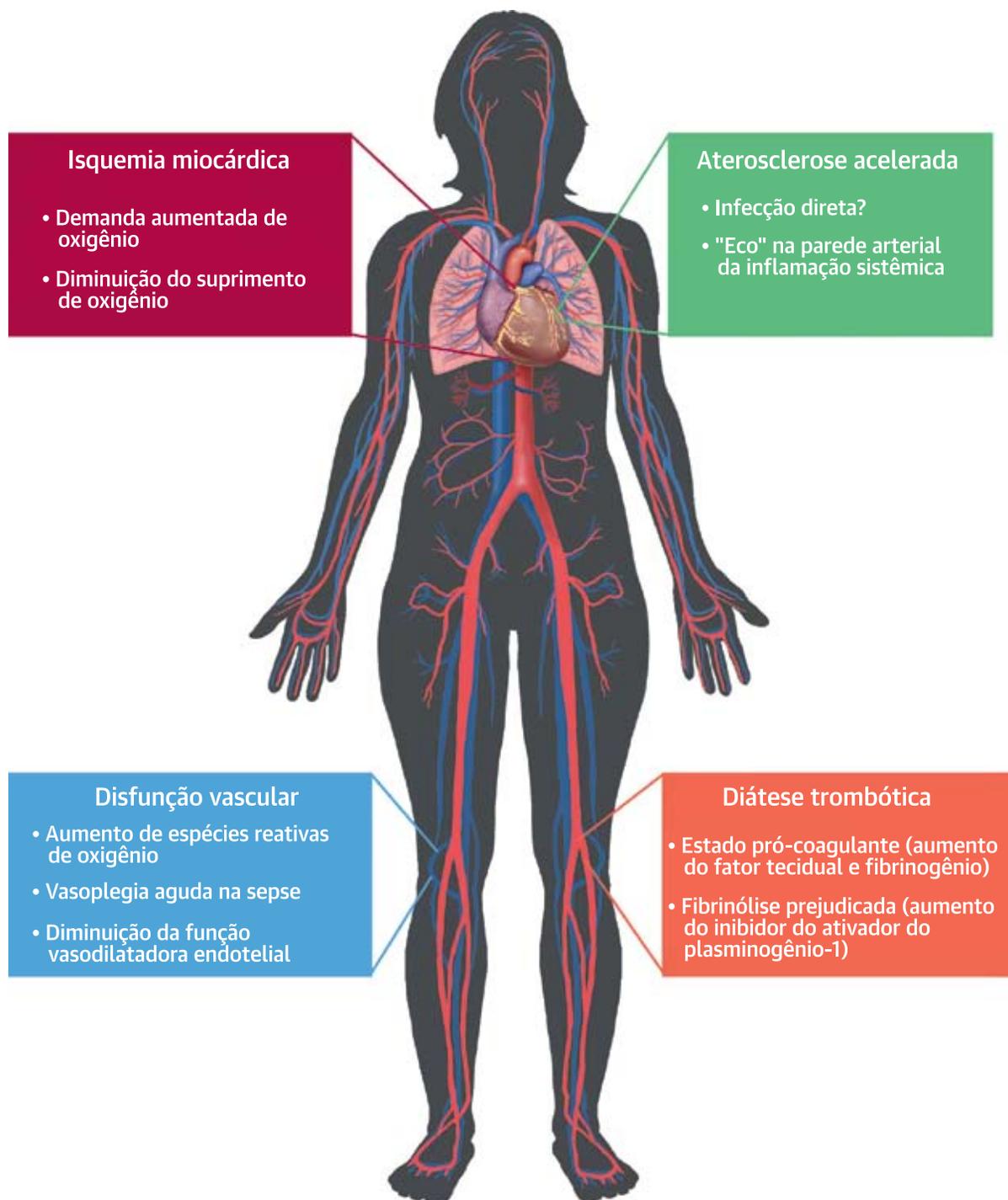
devido à incapacidade de penetrar nos biofilmes elaborados pelos microrganismos orais. A *Helicobacter pylori*, uma bactéria associada à úlcera gástrica e duodenal, não afeta a aterosclerose em camundongos hipercolesterolêmicos, indicando alguma seletividade na potencialização microbiana dos fatores de risco tradicionais (80).

Em alguns casos, produtos bacterianos semeados na circulação sistêmica a partir de locais remotos de infecção podem desencadear uma onda de inflamação aguda por células inflamatórias, bem como por produtos de células vasculares nativas que povoam as lesões arteriais (81). Nós apelidamos esse fenômeno de efeito “eco” (Figuras 1 e 2) (41). O aumento de eventos cardiovasculares e de trombozes em pacientes com pneumonia ilustra como infecções remotas podem afetar tais desfechos (82). Experimentalmente, a resposta inflamatória

arterial local a um estímulo inflamatório sistêmico derivado de organismos infecciosos, como endotoxinas bacterianas, pode fornecer uma resposta local maior nas artérias ateroscleróticas do que nas artérias normais (81). Um exemplo de tal estímulo é a urosepse, com vazamento de endotoxina para a circulação de uma fonte bacteriana no trato genitourinário.

Recentemente, obtivemos uma imensa apreciação da importância da microflora intestinal na doença cardiometabólica (83, 84). O assombroso acúmulo de bactérias e seus produtos no trato gastrointestinal fornece uma rica fonte de produtos bacterianos, como endotoxinas e proteínas de choque térmico, entre outros. Em casos de comprometimento da função da barreira epitelial, os produtos bacterianos podem vazar para a circulação e fornecer outra fonte de estímulos inflamatórios que atingem os leucócitos em espera nos ateromas ou nas

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Isquemia miocárdica



Libby, P. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(17):2071-81.

O lado esquerdo deste diagrama mostra os efeitos de infecções, geralmente agudas, no agravamento da isquemia miocárdica (como detalhado na Figura 3) e na produção de disfunção vascular em artérias sistêmicas e coronárias que podem favorecer o desenvolvimento de eventos cardiovasculares. O lado direito da figura retrata como a infecção direta ou ecos na parede arterial da inflamação sistêmica ou remota (como descrito em detalhes nas Figuras 1 e 2) pode acelerar a aterosclerose. Infecções agudas e crônicas podem aumentar o risco trombótico induzindo um estado pró-coagulante; por exemplo, aumento da produção pró-coagulante do fator tecidual e elaboração do fibrinogênio pelo hepatócito (como mostrado na Figura 2) e prejuízo da fibrinólise pelo aumento da expressão do inibidor do ativador do plasminogênio-1, como parte da resposta da fase aguda. Assim, tanto as infecções agudas quanto as crônicas podem influenciar o risco cardiovascular e infecções distantes da artéria, ou potencialmente dentro da artéria, e podem, assim, aumentar o risco de eventos cardiovasculares.

células endoteliais nos locais de formação da lesão. Tais produtos microbianos, padrões moleculares associados ao patógeno (PMAPs), ativam os receptores imunes inatos, como os receptores do tipo Toll (TLRs), e fornecem estímulos para a ativação de leucócitos e células arteriais dentro dos ateromatoides (Figura 2). Outros produtos microbianos, como o óxido de trimetilamina, também podem potencializar a aterogênese, como sugerido por algumas, mas não todas, observações experimentais e humanas (84, 85).

Alguns estímulos derivados de microrganismos podem ser fortes (por exemplo, a endotoxina envolvendo o TLR4). Outros estímulos podem fornecer uma ativação mais sutil através do envolvimento de outros receptores imunes inatos, como o TLR2. Os peptidoglicanos também podem servir como PMAPs (86, 87). Outros exemplos de PMAPs bacterianos incluem ácido lipoteicoico, que envolve TLR2; DNA viral e bacteriano, que pode envolver o TLR9; peptidoglicanos, que podem envolver o TLR2; e mananos e beta-glucanos associados a fungos, os quais podem ativar TLR2 e TLR4. Os PMAPs também podem ativar os receptores do tipo nucleotídeo de ligação e oligomerização do tipo domínio envolvidos no inflamassoma que convertem pró-IL-1-beta e pró-IL-18 em citocinas ativas (88-91). Assim, embora a infecção direta da lesão arterial possa não conduzir habitualmente à aterogênese, os produtos de bactérias e outros microrganismos em locais remotos podem provocar “ecos” de células dentro de lesões, em uma base latente aguda ou crônica, de uma forma que possa promover a evolução das lesões e sua complicação.

As respostas à infecção também podem precipitar complicações agudas da aterosclerose ou amplificar suas consequências. Por exemplo, durante a sepse, a taquicardia e a febre podem levar a um estado hiperdinâmico que aumenta as demandas de oxigênio e predispõe a síndromes coronarianas agudas do tipo 2 (56). A redução do suprimento de oxigênio devido a hipertensão e hipoxemia durante a sepse pode agravar a lesão isquêmica do miocárdio. Além disso, os reagentes de fase aguda fibrinogênio e inibidor do ativador do plasminogênio podem promover trombose e impedir a fibrinólise endógena (Figura 2). Assim, embora os PMAPs possam promover a evolução da lesão aterosclerótica geralmente de forma crônica, as consequências severas das infecções bacterianas podem aumentar as demandas de oxigênio no miocárdio, diminuir a disponibilidade de oxigênio, promover a formação de coágulos e prejudicar a capacidade do sistema fibrinolítico endógeno de remover trombos ao se formarem. De fato, evidências observacionais e fisiopatológicas consideráveis recentes sustentam a associação entre infecções respiratórias recentes (92-96) ou influenza (97) e eventos ateroscleróticos. De fato, grandes estudos clínicos estão atualmente investigando

a proposição de que a vacinação contra influenza pode prevenir eventos cardiovasculares (98, 99). Limitar as infecções por influenza em populações vulneráveis poderia remover um estímulo que provoca o “eco” inflamatório da inflamação sistêmica na aterosclerose, (Figuras 1 e 2) bem como o aumento da “demanda” que pode precipitar eventos (Figura 3).

CONCLUSÕES

Evidência incontrovertível agora sustenta a importância das vias imunológicas inatas e adaptativas na aterogênese. Além disso, as infecções podem influenciar de forma aguda, crônica e direta ou indireta (Ilustração Central). Embora a modulação da imunidade adaptativa ainda não tenha atingido a maturidade clínica como alvo terapêutico, várias estratégias de vacinação estão sendo investigadas (100). O refinamento das terapias de vacinação para aterosclerose em estudos experimentais continua a sustentar o interesse na aplicação clínica dessa abordagem (101). O direcionamento da imunidade inata está atingindo a maturidade clínica, com grandes ensaios clínicos que avaliam as estratégias de doses baixas de colchicina e anticitoquinina em pacientes com risco de eventos ateroscleróticos (102-106). O CANTOS (Estudo de desfechos de trombose anti-inflamatória de Canakinumab) mostrou que a redução da inflamação pela administração de um anticorpo anti-IL-1 beta em homens e mulheres que tiveram um ataque cardíaco prévio e inflamação residual apesar da terapia padrão pode reduzir eventos recorrentes (107, 108). A terapia anti-inflamatória produziu uma redução significativa de 15% no desfecho primário dos principais eventos cardiovasculares adversos “fortes”.

Biomarcadores da resposta imune e inata, notadamente a proteína C reativa (medida com um ensaio altamente sensível [PCRas]), entraram na prática clínica e têm utilidade comprovada em direcionar terapias aos pacientes de maneira que podem efetivamente reduzir seu risco (109, 110). No estudo de prevenção primária JUPITER (Justificativa para o uso de estatinas na prevenção primária: um ensaio clínico de intervenção que avalia a rosuvastatina), a terapia com estatinas foi alocada com base em um valor de PCRas acima da mediana para a população (>2 mg/L), mas com um nível de LDL <130 mg/dL. O grupo tratado com estatina teve uma redução de 44% nos primeiros eventos cardiovasculares. Na prevenção secundária, o CANTOS alocou o anticorpo anti-IL-1 a pacientes com síndromes coronarianas pós-agudas estáveis que apresentavam um valor de PCRas >2 mg/L, apesar da terapia eficaz com estatinas. Os participantes do CANTOS que obtiveram redução da PCRas para <2 mg/L em resposta à terapia anti-inflamatória tiveram uma redução >30% na mortalidade cardiovas-

cular e por todas as causas. Esses exemplos ilustram o potencial de orientar a terapia de acordo com o estado inflamatório avaliado pelos biomarcadores em ensaios clínicos e na prática clínica. Estudos genéticos humanos contemporâneos fornecem uma forte sustentação para vias imunológicas inatas na aterogênese. Por exemplo, estudos de randomização mendeliana implicam a via da IL-6 como um participante causal na geração de eventos ateroscleróticos (112, 113).

Embora a infecção direta possa não ser um fator comum de aterogênese, infecções remotas e produtos bacterianos de infecções extra-arteriais ou colonização podem promover a aterosclerose em uma base crônica em curso ou episódica (Figura 2). Infecções bacterianas catastróficas agudas, como a sepsis por gram-negativos,

podem precipitar as síndromes coronarianas agudas do tipo 2 (Figura 3). As décadas de pesquisa sobre as vias inflamatórias e imunológicas implicadas na aterosclerose e suas complicações começaram a produzir biomarcadores que informam a prática clínica. A exploração adicional dessas vias pode identificar novos alvos terapêuticos para lidar com a carga inaceitável de risco residual que persiste além do gerenciamento de fatores de risco tradicionais.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Peter Libby, Department of Medicine, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 77 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts, EUA 02115. E-mail: plibby@bwh.harvard.edu. Twitter: @BrighamWomens.

REFERÊNCIAS

1. G.K. Hansson, L. Jonasson. The discovery of cellular immunity in the atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29 (2009), pp. 1714-1717.
2. P. Libby. History of discovery: inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32 (2012), pp. 2045-2051.
3. J.L. Goldstein, M.S. Brown. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*, 161 (2015), pp. 161-172.
4. R. Ross, L. Harker. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science*, 193 (1976), pp. 1094-1100.
5. R. Ross, J.A. Glomset. The pathogenesis of atherosclerosis II. *N Engl J Med*, 295 (1976), pp. 420-425.
6. R. Ross, J.A. Glomset. The pathogenesis of atherosclerosis I. *N Engl J Med*, 295 (1976), pp. 369-377.
7. D.J. Liu, G.M. Peloso, H. Yu, et al. Exome-wide association study of plasma lipids in >300,000 individuals. *Nat Genet*, 49 (2017), pp. 1758-1766.
8. A.V. Khera, C.A. Emdin, I. Drake, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med*, 375 (2016), pp. 2349-2358.
9. L. Fernandez-Friera, V. Fuster, B. Lopez-Melgar, et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 2979-2991.
10. R. Ross, J.A. Glomset. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cells. *Science*, 180 (1973), pp. 1332-1339.
11. E.P. Benditt, J.M. Benditt. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 70 (1973), pp. 1753-1756.
12. E.P. Benditt. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques and some implications. *Circulation*, 50 (1974), pp. 650-652.
13. E.P. Benditt. Implications of the monoclonal character of human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*, 86 (1977), pp. 693-702.
14. R. Ross, J.A. Glomset. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*, 180 (1973), pp. 1332-1339.
15. N.M. Aqel, R.Y. Ball, H. Waldmann, M.J. Mitchinson. Identification of macrophages and smooth muscle cells in human atherosclerosis using monoclonal antibodies. *J Pathol*, 146 (1985), pp. 197-204.
16. L. Jonasson, J. Holm, O. Skalli, G. Bondjers, G.K. Hansson. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*, 6 (1986), pp. 131-138.
17. M.R. Bennett, S. Sinha, G.K. Owens. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res*, 118 (2016), pp. 692-702.
18. T. Tsukada, M. Rosenfeld, R. Ross, A.M. Gown. Immunocytochemical analysis of cellular components in lesions of atherosclerosis in the Watanabe and fat-fed rabbit using monoclonal antibodies. *Arteriosclerosis*, 6 (1986), pp. 601-613.
19. L. Jonasson, J. Holm, O. Skalli, G. Gabbiani, G.K. Hansson. Expression of class II transplantation antigen on vascular smooth muscle cells in human atherosclerosis. *J Clin Invest*, 76 (1985), pp. 125-131.
20. G.K. Hansson, L. Jonasson, J. Holm, L. Claesson-Welsh. Class II MHC antigen expression in the atherosclerotic plaque: smooth muscle cells express HLA-DR, HLA-DQ and the invariant gamma chain. *Clin Exp Immunol*, 64 (1986), pp. 261-268.
21. S.J. Warner, G.B. Friedman, P. Libby. Regulation of major histocompatibility gene expression in cultured human vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis*, 9 (1989), pp. 279-288.
22. P. Libby, G.K. Hansson, A.H. Lichtman. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity*, 38 (2013), pp. 1092-1104.
23. A.H. Lichtman, C.J. Binder, S. Tsimikas, J.L. Witztum. Adaptive immunity in atherosclerosis: new insights and therapeutic approaches. *J Clin Invest*, 123 (2013), pp. 27-36.
24. P. Libby, G.K. Hansson. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res*, 116 (2015), pp. 307-311.
25. M. Nus, Z. Mallat. Immune-mediated mechanisms of atherosclerosis and implications for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol*, 12 (2016), pp. 1217-1237.
26. S.K. Clinton, P. Libby. Cytokines and growth factors in atherogenesis. *Arch Pathol Lab Med*, 116 (1992), pp. 1292-1300.
27. H. Ait-Oufella, S. Taleb, Z. Mallat, A. Tedgui. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31 (2011), pp. 969-979.
28. P. Libby, J.M. Ordovas, K.R. Auger, H. Robbins, L.K. Birinyi, C.A. Dinarello. Endotoxin and tumor necrosis factor induce interleukin-1 gene expression in adult human vascular endothelial cells. *Am J Pathol*, 124 (1986), pp. 179-186.
29. P. Libby, J.M. Ordovas, L.K. Birinyi, K.R. Auger, C.A. Dinarello. Inducible interleukin-1 expression in human vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*, 78 (1986), pp. 1432-1438.
30. I.F. Charo, R.M. Ransohoff. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*, 354 (2006), pp. 610-621.
31. A. Viola, A.D. Luster. Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 48 (2008), pp. 171-197.
32. G.K. Hansson, P. Libby. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*, 6 (2006), pp. 508-519.
33. F.K. Swirski, M. Nahrendorf, P. Libby. Mechanisms of myeloid cell modulation of atherosclerosis. *Microbiol Spectr*, 4 (2016).
34. C. Cochain, E. Vafadarnejad, P. Arampatzi, et al. Single-cell RNA-Seq reveals the transcriptional landscape and heterogeneity of aortic macrophages in murine atherosclerosis. *Circ Res*, 122 (2018), pp. 1661-1674.
35. H. Winkels, E. Ehinger, M. Vassallo, et al. Atlas of the immune cell repertoire in mouse

- atherosclerosis defined by single-cell RNA-sequencing and mass cytometry. *Circ Res*, 122 (2018), pp. 1675-1688.
36. J.E. Cole, I. Park, D. Ahern, et al. Immune cell census in murine atherosclerosis: cytometry by time of flight illuminates vascular myeloid cell diversity. *Cardiovasc Res*, 114 (2018), pp. 1360-1371.
37. D. Tsiantoulas, A.P. Sage, Z. Mallat, C.J. Binder. Targeting B cells in atherosclerosis: closing the gap from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 35 (2015), pp. 296-302.
38. I. Hilgendorf, I. Theurl, L.M. Gerhardt, et al. Innate response activator B cells aggravate atherosclerosis by stimulating T helper-1 adaptive immunity. *Circulation*, 129 (2014), pp. 1677-1687.
39. C.N. Serhan. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J*, 31 (2017), pp. 1273-1288.
40. G. Fredman, I. Tabas. Boosting inflammation resolution in atherosclerosis: the next frontier for therapy. *Am J Pathol*, 187 (2017), pp. 1211-1221.
41. P. Libby, M. Nahrendorf, F.K. Swirski. Leukocytes link local and systemic inflammation in ischemic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 1091-1103.
42. S. Jaiswal, P. Fontanillas, J. Flannick, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*, 371 (2014), pp. 2488-2498.
43. D.P. Steensma, R. Bejar, S. Jaiswal, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*, 126 (2015), pp. 9-16.
44. S. Jaiswal, P. Natarajan, A.J. Silver, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 377 (2017), pp. 111-121.
45. P. Libby. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*, 369 (2013), pp. 2004-2013.
46. G.K. Hansson, P. Libby, I. Tabas. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med*, 278 (2015), pp. 483-493.
47. R. De Caterina, E. D'Ugo, P. Libby. Inflammation and thrombosis—testing the hypothesis with anti-inflammatory drug trials. *Thromb Haemost*, 116 (2016).
48. D.F. Keteluth, G.K. Hansson. Adaptive response of T and B cells in atherosclerosis. *Circ Res*, 118 (2016), pp. 668-678.
49. R. Kranzhofer, M. Browatzki, J. Schmidt, W. Kubler. Angiotensin II activates the proinflammatory transcription factor nuclear factor-kappaB in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 257 (1999), pp. 826-828.
50. W.G. McMaster, A. Kirabo, M.S. Madhur, D.G. Harrison. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res*, 116 (2015), pp. 1022-1033.
51. S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai, M. Rosenbaum, R.L. Leibel, A.W. Ferrante Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 112 (2003), pp. 1796-1808.
52. V.Z. Rocha, E.J. Folco, G. Sukhova, et al. Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circ Res*, 103 (2008), pp. 467-476.
53. V.Z. Rocha, E.J. Folco, C. Ozdemir, et al. CXCR3 controls T-cell accumulation in fat inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34 (2014), pp. 1374-1381.
54. M.Y. Donath, S.E. Shoelson. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 11 (2011), pp. 98-107.
55. D.P. Hajar, C.G. Fabricant, C.R. Minick, J. Fabricant. Virus-induced atherosclerosis. Herpesvirus infection alters aortic cholesterol metabolism and accumulation. *Am J Pathol*, 122 (1986), pp. 62-70.
56. P. Libby, H. Tanaka. The molecular bases of restenosis. *Prog Cardiovasc Dis*, 40 (1997), pp. 97-106.
57. J.B. Muhlestein. Bacterial infections and atherosclerosis. *J Investigative Med*, 46 (1998), pp. 396-402.
58. G.I. Byrne, S.I. Skarlotos, C. Grunfeld, et al. Collaborative Multidisciplinary Workshop Report: interface of lipid metabolism, atherosclerosis, and Chlamydia infection. *J Infect Dis*, 181 (2000), pp. S490-S491.
59. A. Kol, P. Libby. The mechanisms by which infectious agents may contribute to atherosclerosis and its clinical manifestations. *Trends Cardiovasc Med*, 8 (1998), pp. 191-199.
60. A. Kol, P. Libby. Molecular mediators of arterial inflammation: a role for microbial products? *Am Heart J*, 138 (1999), pp. S450-S452.
61. P.J. Pussinen, K. Tuomisto, P. Jousilahti, A.S. Havulinna, J. Sundvall, V. Salomaa. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27 (2007), pp. 1433-1439.
62. M.A. Miller, P.G. McTernan, A.L. Harte, et al. Ethnic and sex differences in circulating endotoxin levels: a novel marker of atherosclerotic and cardiovascular risk in a British multi-ethnic population. *Atherosclerosis*, 203 (2009), pp. 494-502.
63. C.W. McIntyre, L.E. Harrison, M.T. Eldehni, et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6 (2011), pp. 133-141.
64. D.H. Thom, J.T. Grayston, D.S. Siscovick, S.P. Wang, N.S. Weiss, J.R. Daling. Association of prior infection with Chlamydia pneumoniae and angiographically demonstrated coronary artery disease. *JAMA*, 268 (1992), pp. 68-72.
65. J. Danesh, R. Collins, R. Peto. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*, 350 (1997), pp. 430-436.
66. P.M. Ridker, R.B. Kundsinn, M.J. Stampfer, S. Poulain, C.H. Hennekens. Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation*, 99 (1999), pp. 1161-1164.
67. P.M. Ridker. Are associations between infection and coronary disease causal or due to confounding? *Am J Med*, 106 (1999), pp. 376-377.
68. M.V. Kalayoglu, P. Libby, G.I. Byrne. Chlamydia pneumoniae as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA*, 288 (2002), pp. 2724-2731.
69. R. Andrews, J.S. Berger, D.L. Brown. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 293 (2005), pp. 2641-2647.
70. Y.J. Cheng, X.Y. Nie, X.M. Chen, et al. The role of macrolide antibiotics in increasing cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 66 (2015), pp. 2173-2184.
71. R. Sessa, M.D. Pietro, S. Filardo, O. Turriziani. Infectious burden and atherosclerosis: a clinical issue. *World J Clin Cases*, 2 (2014), pp. 240-249.
72. S. Martu, O. Nicolaiciuc, S. Solomon, et al. The evaluation of the C reactive protein levels in the context of the periodontal pathogens presence in cardiovascular risk patients. *Rev Chim*, 68 (2017), pp. 1081-1084.
73. S. Amar, S.C. Wu, M. Madan. Is Porphyromonas gingivalis cell invasion required for atherogenesis? Pharmacotherapeutic implications. *J Immunol*, 182 (2009), pp. 1584-1592.
74. S. Amar, N. Gokce, S. Morgan, M. Loukideli, T.E. Van Dyke, J.A. Vita. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23 (2003), pp. 1245-1249.
75. R. Sorrentino, A. Yilmaz, K. Schubert, et al. A single infection with Chlamydia pneumoniae is sufficient to exacerbate atherosclerosis in ApoE deficient mice. *Cell Immunol*, 294 (2015), pp. 25-32.
76. H. Chi, E. Messas, R.A. Levine, D.T. Graves, S. Amar. Interleukin-1 receptor signaling mediates atherosclerosis associated with bacterial exposure and/or a high-fat diet in a murine apolipoprotein E heterozygote model: pharmacotherapeutic implications. *Circulation*, 110 (2004), pp. 1678-1685.
77. H. Yuan, S. Zelkha, M. Burkatovskaya, R. Gupte, S.E. Leeman, S. Amar. Pivotal role of NOD2 in inflammatory processes affecting atherosclerosis and periodontal bone loss. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110 (2013), pp. E5059-E5068.
78. L. Li, E. Messas, E.L. Batista Jr., R.A. Levine, S. Amar. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation*, 105 (2002), pp. 861-867.
79. R.S. Modh, B. Jathal, S. Gupta, V. Patel, V. Sahayata. Periodontal diseases contribution to cardiovascular disease: an update on the associations and risk. *Res Rev*, 8 (2017), pp. 18-25.
80. F. Mach, G.K. Sukhova, M. Michetti, P. Libby, P. Michetti. Influence of Helicobacter pylori infection during atherogenesis in vivo in mice. *Circ Res*, 90 (2002), pp. E1-E4.
81. J.C. Fleet, S.K. Clinton, R.N. Salomon, H. Loppnow, P. Libby. Atherogenic diets enhance endotoxin-stimulated interleukin-1 and tumor necrosis factor gene expression in rabbit aortae. *J Nutr*, 122 (1992), pp. 294-305.
82. F. Violi, R. Cangemi, C. Calvieri. Pneumonia, thrombosis and vascular disease. *J Thromb Haemost*, 12 (2014), pp. 1391-1400.
83. J. Aron-Wisniewsky, K. Clement. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nat Rev Nephrol*, 12 (2016), pp. 169-181.
84. W.H. Tang, T. Kitai, S.L. Hazen. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res*, 120 (2017), pp. 1183-1196.
85. A.L. Jonsson, F. Backhed. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*, 14 (2017), pp. 79-87.

- 86.** T.H. Mogensen. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defences. *Clin Microbiol Rev*, 22 (2009), pp. 240-273.
- 87.** T.M. Doherty, P.K. Shah, M. Arditi. Lipopolysaccharide, toll-like receptors, and the immune contribution to atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25 (2005), p. e38. author reply e38-9.
- 88.** F.L. van de Veerdonk, M.G. Netea, C.A. Dinarello, L.A. Joosten. Inflammasome activation and IL-1 β and IL-18 processing during infection. *Trends Immunol*, 32 (2011), pp. 110-116.
- 89.** T. Strowig, J. Henao-Mejia, E. Elinav, R. Flavell. Inflammasomes in health and disease. *Nature*, 481 (2012), pp. 278-286.
- 90.** G. Paramel Varghese, L. Folkersen, R.J. Strawbridge, et al. NLRP3 inflammasome expression and activation in human atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*, 5 (2016).
- 91.** T. Prochnicki, E. Latz. Inflammasomes on the crossroads of innate immune recognition and metabolic control. *Cell Metab*, 26 (2017), pp. 71-93.
- 92.** T.C. Clayton, M. Thompson, T.W. Meade. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J*, 29 (2008), pp. 96-103.
- 93.** V.F. Corrales-Medina, K.N. Alvarez, L.A. Weissfeld, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*, 313 (2015), pp. 264-274.
- 94.** M.I. Restrepo, L.F. Reyes. Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology*, 23 (2018), pp. 250-259.
- 95.** C. Feldman, R. Anderson. Community-acquired pneumonia: pathogenesis of acute cardiac events and potential adjunctive therapies. *Chest*, 148 (2015), pp. 523-532.
- 96.** K.S. Ivey, K.M. Edwards, H.K. Talbot. Respiratory syncytial virus and associations with cardiovascular disease in adults. *J Am Coll Cardiol*, 71 (2018), pp. 1574-1583.
- 97.** J.C. Kwong, K.L. Schwartz, M.A. Campitelli, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*, 378 (2018), pp. 345-353.
- 98.** O. Frobert, M. Gotberg, O. Angeras, et al. Design and rationale for the Influenza vaccination After Myocardial Infarction (IAM) trial. A registry-based randomized clinical trial. *Am Heart J*, 189 (2017), pp. 94-102.
- 99.** O. Vardeny, J.A. Udell, J. Joseph, et al. High-dose influenza vaccine to reduce clinical outcomes in high-risk cardiovascular patients: rationale and design of the INVESTED trial. *Am Heart J*, 202 (2018), pp. 97-103.
- 100.** P.K. Shah, K.Y. Chyu, P.C. Dimayuga, J. Nilsson. Vaccine for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 64 (2014), pp. 2779-2791.
- 101.** A. Gistera, A. Hermansson, D. Strodthoff, et al. Vaccination against T-cell epitopes of native ApoB100 reduces vascular inflammation and disease in a humanized mouse model of atherosclerosis. *J Intern Med*, 281 (2017), pp. 383-397.
- 102.** Tardif J-C, L'Allier P. Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). 2017. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551094>. Acessado em 30 de agosto de 2018.
- 103.** B.M. Everett, A.D. Pradhan, D.H. Solomon, et al. Rationale and design of the cardiovascular inflammation reduction trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J*, 166 (2013), pp. 199-207.
- 104.** P.M. Ridker, T. Thuren, A. Zalewski, P. Libby. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J*, 162 (2011), pp. 597-605.
- 105.** Thompson PL. The LoDoCo2 trial: low dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. Disponível em: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=363771>. 2014. Acessado em 30 de agosto de 2018.
- 106.** M. Arditi, P.K. Shah. STOP the TRAFFic and Reduce the Plaque. *J Am Coll Cardiol*, 71 (2018), pp. 543-546.
- 107.** P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*, 377 (2017), pp. 1119-1131.
- 108.** P. Libby. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 2278-2289.
- 109.** P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 359 (2008), pp. 2195-2207.
- 110.** P.M. Ridker. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 712-723.
- 111.** P.M. Ridker, J.G. MacFadyen, B.M. Everett, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*, 391 (2018), pp. 319-328.
- 112.** N. Sarwar, A.S. Butterworth, D.F. Freitag, et al. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*, 379 (2012), pp. 1205-1213.
- 113.** D.I. Swerdlow, M.V. Holmes, K.B. Kuchenbaecker, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet*, 379 (2012), pp. 1214-1224.

PALAVRAS-CHAVE pesquisa básica e translacional