

Aterosclerose, inflamação e infecção

Roberto Esporcatte¹, Denílson Campos de Albuquerque², Ricardo Mourilhe Rocha³, Fernando Oswaldo Dias Rangel⁴

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

Palavras-chave: Aterosclerose, Fisiopatologia, Inflamação, Proteína C-reativa, Infecção

Resumo

Inúmeros estudos demonstram que a aterosclerose é resultante de um complexo processo que envolve múltiplos fatores deflagradores, em especial forças físicas e químicas, como a fração oxidada do colesterol LDL. Entretanto, as ações de diversos mediadores habitualmente relacionados a processos inflamatórios têm sido documentadas, estando a inflamação envolvida não apenas no início e na progressão da placa, mas também no processo de degeneração e na instabilização, responsáveis últimas pelas síndromes coronarianas agudas. Na prática clínica, marcadores inflamatórios como a proteína C-reativa, apesar de inespecífica, tem demonstrado papel preditivo e prognóstico em várias formas de doença cardiovascular. A presença de microorganismos em placas ateroscleróticas e níveis séricos elevados de vários antígenos relacionados pressupõem importante contribuição de agentes infecciosos, porém ensaios terapêuticos com antibióticos não obtiveram resultados consistentes que possam recomendar a sua utilização clínica.

Introdução

Por muitos anos, a aterosclerose foi considerada um processo de simples deposição de lipídios, acometendo várias camadas da parede vascular de forma sistêmica porém irregular, e por mecanismos hidráulicos passivos determinando graus variáveis de estenose. Com bases experimentais e clínicas bastante sólidas, esta visão passiva da aterogênese e da placa aterosclerótica tem sido revista em favor de um processo muito mais dinâmico em que inúmeros mediadores habitualmente relacionados à inflamação têm sido identificados como diretamente relacionados não apenas à instalação e progressão, mas também com a instabilização da doença aterosclerótica^{1,2}. Evidências bastante contundentes mostram diversos marcadores biológicos, envolvendo inflamação e aterosclerose que podem também contribuir com informações de valor preditivo e prognóstico de grande relevância clínica.

A inflamação é uma resposta endógena observada nos distúrbios da homeostase de órgãos ou tecidos. Em situações clássicas de resposta inflamatória, como infecção ou artrite gotosa, os fatores deflagradores são hoje bem conhecidos (microorganismos, cristais de urato), mas na aterosclerose isto é menos preciso. A aterosclerose tem sido considerada uma resposta à injúria, sendo esta injúria representada por perda do revestimento endotelial da parede vascular^{3,4}. Entretanto, estudos demonstram que a camada endotelial está intacta

¹ Professor Assistente de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)
Coordenador médico da Unidade Coronariana do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

² Chefe do Serviço/Disciplina de Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

³ Médico do Serviço de Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)
Médico da Unidade Coronariana do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

⁴ Médico da Unidade Coronariana do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

em lesões iniciais⁵. A lesão ou o(s) fator(es) de desestabilização que iniciam o processo inflamatório permanecem desconhecidos, especulando-se o papel do LDL oxidado (LDLoxi), lesão mecânica, lesão imunológica, homocisteína e vírus⁶. A Figura 1 revela a seqüência resumida de eventos que produzem a estria gordurosa⁷.

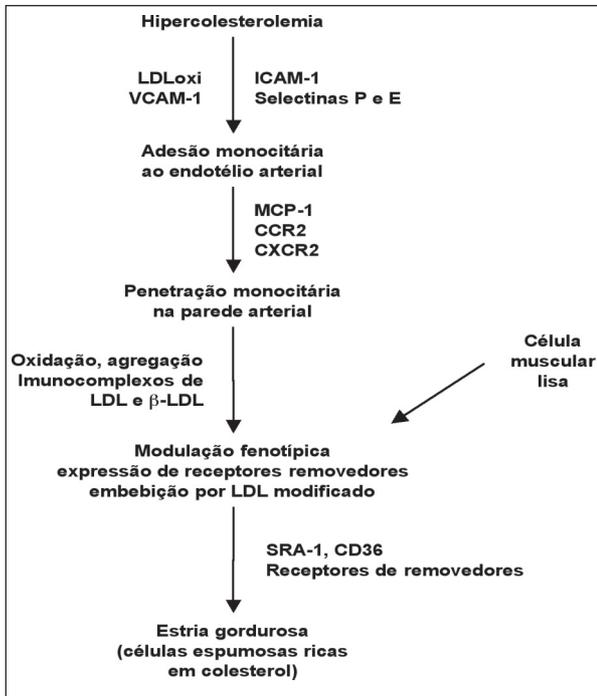


Figura 1

Seqüência linear de eventos que geram a estria gordurosa⁷.

ICAM-1, molécula de adesão intracelular-1; VCAM-1, molécula de adesão de célula vascular-1; MCP-1, proteína quimioatraente de monócito1; CCR2, receptor-2 de quimiocinas CC; CXCR2, receptor-2 de quimiocina CX

Os múltiplos efeitos biológicos do LDLoxi⁷ conferem-lhe condições de ser o fator desencadeante do processo (Quadro 1). Embora outros fatores estejam envolvidos na aterosclerose, é pouco provável que sejam ativos na ausência de hipercolesterolemia.

Desde as fases mais precoces do processo aterosclerótico fica bastante clara a relevância da inflamação. Dieta aterogênica é capaz de induzir a expressão de moléculas de adesão presentes nas células endoteliais arteriais, propiciando a ligação de várias classes de leucócitos, observando-se particularmente a adesão de monócitos e linfócitos T à molécula de adesão celular vascular-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1). Atualmente sabe-se que as regiões propensas ao desenvolvimento de lesões ateroscleróticas, como aquelas de fluxo turbilhonar, são áreas de menor produção endotelial de óxido nítrico⁸ o qual, além de sua potência vasodilatadora, tem propriedades antiinflamatórias

Quadro 1

Funções do LDLoxi e seus produtos, fosfolipídeos oxidados e oxisteróis⁷

- Induz a adesão monocitária ao endotélio
- Efeitos semelhantes aos do fator ativador de plaquetas
- Aumenta a atividade do fator tecidual
- Aumenta a expressão de fator estimulante de colônias de macrófagos e de proteína monocitária quimioatraente
- Aumenta a expressão de VCAM-1
- Induz a apoptose mediada por Fas
- Induz a expressão de interleucinas 1 e 8
- Inibe a liberação e ação do óxido nítrico
- Aumenta a síntese de colágeno pela célula muscular lisa
- Aumenta o cálcio intracelular
- Ativa o fator nuclear K β
- Induz a expressão de metaloproteinase tipo 1

e pode reduzir a expressão de VCAM-1 e outras moléculas de adesão⁹. Maior estresse parietal também induz a produção de proteoglicanos pelas células musculares lisas, determinando a retenção de partículas como lipoproteínas, e contribuindo para a piora do processo oxidativo local¹⁰.

Mecanismos de quimioatração, transmigração e transformação funcional leucocitária¹¹

Uma vez aderidos ao endotélio, os leucócitos penetram na íntima por diapedese através das junções entre as células endoteliais. Citocinas com propriedades quimioatrativas (quimiocinas), como a proteína quimioatrativa do monócito (*monocyte chemoattractant protein*) MCP-1, apresentam grande expressão em ateromas com o conseqüente recrutamento celular. A expressão de marcadores de ativação como HDL-DR, receptor de IL-2, antígeno de ativação muito tardia (*very late antigen*, VLA), interleucinas, fragmento de fatores de complemento e fator de necrose tumoral também aumentam a adesividade e a quimioatração monocitária, amplificando o recrutamento de mais células para a lesão¹².

A liberação de mitógenos como o fator de crescimento derivado do macrófago pode participar da migração e subseqüente proliferação de células lisas musculares¹³. Residente na íntima, o monócito adquire propriedades de macrófago tecidual, expressando receptores removedores e gerando a internalização de partículas de lipoproteínas modificadas por oxidação e glicação. Várias fases

desta transformação funcional do monócito em macrófago parecem diretamente relacionadas ao fator estimulante de colônias de macrófagos. No citoplasma, estas gotículas de lipídios são responsáveis pelo aspecto microscópico que identifica as células espumosas. Estas células modificam sobremaneira o microambiente ao secretar citocinas pró-inflamatórias que magnificam a resposta inflamatória local, assim como induzindo a produção dos radicais de oxigênio reativo. Além disso, os fagócitos mononucleares estão diretamente relacionados ao processo de instabilização e trombose da placa visto que a degradação da matriz extracelular se faz pela ação das metaloproteinases e exposição ao fator tecidual (altamente pró-coagulante), ambos produtos destas células.

Inflamação e trombose: papel da plaquetas

Os processos inflamatórios determinam um desequilíbrio entre as propriedades homeostáticas do endotélio que podem levar à estimulação local da cascata de coagulação e a um estado pró-trombótico local e sistêmico (Quadro 2)¹⁴.

Quadro 2

Efeitos da inflamação sobre a trombose e hemostasia
(adaptado de Tousoulis D, et al 2003)

1. Citocinas inflamatórias modulam as propriedades hemostáticas do endotélio;
2. Ação local das células inflamatórias na digestão da capa fibrosa leva à ruptura da placa e à formação de trombo;
3. Inflamação pode afetar a atividade hemostática sistêmica por estímulos mediados pela IL-6 sobre hepatócitos com produção de reagentes de fase aguda (proteína C-reativa, amiloide sérico A, inibidor-1 do ativado do plasminogênio, fatores de coagulação);
4. Maior interação CD40L-CD40 promove atividade trombótica ao elevar expressão de fator tecidual em macrófagos e regulação direta da atividade pró-coagulante endotelial;
5. Plaquetas ativadas podem modular a instalação de leucócitos na matriz subendotelial sob estresse físico local;
6. LDLoxi induz à expressão de fator tecidual em macrófagos e reduz a atividade anticoagulante endotelial por interferência com a expressão de trombomodulina e inativação do inibidor da via do fator tecidual;
7. Reagentes de fase aguda estão associados ao maior risco de eventos cardiovasculares mediados por trombose aguda (proteína C-reativa, fibrinogênio, fator VIII).

O fator de necrose tumoral- α (TNF α), uma das primeiras citocinas liberadas no sítio de infecção, é um potente indutor dos mecanismos de defesa imunológica e mediador do recrutamento leucocitário. Ele promove um estado pró-coagulante ao inibir a síntese da proteína C e incrementar a produção do fator tecidual do endotélio e monócitos. Interessante observar que em situações como sepse grave experimental ocorre uma fase inicial de curta duração onde predomina um efeito antitrombótico, que não é mediado pelo TNF α plaquetário, mas pela NOSintase indutível estimulada pelo receptores TNF α da parede vascular. Como consequência, ocorre a liberação do óxido nítrico que é um potente inibidor da ativação plaquetária, situação particularmente desejável neste momento de disseminação de infecção e recrutamento leucocitário, quando a formação de trombos plaquetários poderia ser bastante deletéria¹⁵.

Em ratos hipercolesterolêmicos Apo-E deficientes, as plaquetas aderem ao endotélio carotídeo nos estágios iniciais da aterosclerose¹⁶. Anticorpos contra a glicoproteína Ib α são capazes de atenuar a formação da lesão aterosclerótica¹⁷, sugerindo que outros mediadores, como o fator de von Willebrand, possam participar do desenvolvimento aterosclerótico.

Uma vez recrutadas para a lesão aterosclerótica, as plaquetas contêm diversas moléculas que podem estimular a quimioatração leucocitária (fator ativador plaquetário, proteína inflamatória do macrófago-1 α , proteínas catiônicas), estimular a proliferação de células musculares lisas e de fibroblastos (fator transformador de crescimento- β , fator de crescimento derivado da plaqueta, serotonina), e promover a síntese de colágeno¹⁵. Além disso, plaquetas ativadas assim como lesões ateroscleróticas geram grande expressão do ligante CD40 solúvel¹⁸ (renomeado CD 154), o qual tem ação importante na progressão e instabilização da aterosclerose ao interagir com o CD40. Nesta linha fisiopatológica, estudos experimentais demonstram que a ligação do CD40 às células associadas ao ateroma, especialmente células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos, mediam funções cruciais ao processo de aterogênese como expressão de citocinas, quimioquinas, fatores de crescimento, metaloproteinases e pró-coagulantes¹⁹.

Infecção e aterosclerose: aceleração e instabilização da doença

Estudos experimentais e clínicos sugerem associação expressiva entre a cardiopatia isquêmica e várias doenças infecciosas, tanto bacterianas como virais. Infecção por *Helicobacter pylori* pode

influenciar a aterogênese por induzir um estado inflamatório de baixa amplitude, porém persistente²⁰. Vários autores demonstram a presença não apenas de *H. pylori*, mas também de *Chlamydia pneumoniae* e *cytomegalovirus* em parede vascular acometida por aterosclerose. Postula-se que estes microrganismos possam ativar leucócitos ou induzir a transformação de células endoteliais ou muscular lisa vascular.

Em placas rotas de segmentos arteriais de pacientes falecidos por infarto agudo do miocárdio, detectou-se co-infecção por *C. pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* mais exuberante quando comparado com outros segmentos sem rotura de placa, cardiomiopatia não-aterosclerótica ou morte não por infarto, sugerindo que aterosclerose e rotura de placa possam ser complicações infecciosas da parede vascular e não processos puramente degenerativos²¹.

Neste estudo, observou-se a correlação entre o número de *C. pneumoniae* e de células inflamatórias. Parece haver ativa participação de micoplasmas nas placas vulneráveis que, ao penetrarem no espaço subendotelial, criariam condições propícias para o acúmulo de gordura, a disfunção da resposta imunológica e endotelial, a proliferação de clamídias, a inflamação e o aumento de apoptose, ingredientes fundamentais para a ruptura da placa.

Para outros autores, o papel destes agentes infecciosos estaria mais relacionado com a aceleração da doença ou aos efeitos sistêmicos por persistência de infecção, do que por precipitação súbita de infarto por infecção aguda²².

A infecção por *C. pneumoniae* pode ter um efeito nocivo direto na parede vascular, podendo iniciar e acelerar o processo aterosclerótico. Alternativamente, *C. pneumoniae* pode induzir secreção ou expressão de outros fatores inflamatórios, oxidantes ou trombóticos. Antibióticos como macrolídeos, quinolonas, tetraciclina e tuberculostáticos podem alterar a coronariopatia por uma ação anticlamídica (bactericida ou bacteriostática), por outros fatores (antiinflamatório, antioxidante ou antitrombótico), por efeito direto, ou uma combinação destes²³.

Diversos estudos analisam o valor da antibioticoterapia, em especial dos macrolídeos que são bastante ativos contra *C. pneumoniae*, na redução de eventos cardiovasculares, seja na coronariopatia crônica ou nas síndromes coronarianas agudas. O tratamento por curto período de tempo de pacientes com doença coronariana e sorologia positiva para *C. pneumoniae*

não reduziu de maneira significativa os eventos cardiovasculares. Os resultados de ensaios mais robustos como o ACES (*Azithromycin and Coronary Events Study*)²⁴ poderão esclarecer se a antibioticoterapia por um tempo maior pode reduzir eventos. Nas síndromes coronarianas agudas, pequenos estudos sugerem que os antibióticos podem ser úteis, independentemente da sorologia para *C. pneumoniae*. A quinolona gatifloxacina está sendo avaliada em mais de 4.000 pacientes com coronariopatia aguda e hipercolesterolemia no estudo PROVE IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*)²⁵.

Atualmente entende-se que os níveis séricos dos agentes infecciosos são insuficientes para identificar candidatos ao uso de antibióticos e especula-se que a análise conjugada com outros marcadores inflamatórios possa ter maior valor preditivo. Ações antiinflamatórias são observadas com o uso de macrolídeos e talvez esta seja a via determinante dos benefícios. A combinação de antibióticos, incluindo terapia tripla ou seu uso prolongado podem prover maior ação bactericida e antiinflamatória. Recomenda-se que o tratamento com antibióticos, tanto para a coronariopatia crônica como para a aguda, não seja implementado até que novos estudos tragam informações de maior significância.

Inflamação, infecção e síndrome coronariana aguda

As chamadas HSP (*heat shock protein*), anteriormente conhecidas como proteínas de estresse, pertencem à família de proteínas chaperonas, e estão presentes na maioria das células, desempenhando funções citoprotetoras frente a diversas agressões, incluindo choque térmico, LDLoxi, infecções, estresse mecânico ou cirúrgico e estimulação por citocinas²⁶. Com forte perfil antigênico, dados sugerem que as HSP possam estar envolvidas nos mecanismos patogênicos de diversas doenças, representando uma ligação entre infecção, inflamação e síndromes coronarianas agudas (SCA). Anticorpos HSP65 contra microbactérias correlacionam-se com espessamento carotídeo²⁷ e HSP60 mostrou associação com cardiopatia isquêmica^{28,29}. Anticorpos antiproteína HSP60 produzida pela *C. pneumoniae* (Cp-HSP60) são altamente prevalentes em SCA e ausentes em indivíduos-controle³⁰. Com mecanismo causal indefinido, a soropositividade para Cp-HSP60 é muito sensível e específica para SCA e independente dos títulos de anticorpo IgG para *C. pneumoniae*, dos níveis de proteína C-reativa ou de troponina T³¹.

Papel dos marcadores inflamatórios na prática clínica: proteína C-reativa

Como virtualmente todos os estágios da aterogênese envolvem citocinas, diversas outras moléculas bioativas e ainda células características de inflamação, muitas são potencialmente úteis como marcadores da evolução destas respostas, como também preditores de eventos clínicos cardiovasculares^{32,33}. Estes alvos potenciais para a aplicação clínica incluem fatores de risco pró-inflamatórios tais como LDLoxi, citocinas (IL-1, IL-18, FNT α , etc), moléculas de adesão (intercelular, vascular, selectinas), mediadores inflamatórios com ações hepáticas (IL-6), ou produtos da estimulação hepática como os reagentes de fase aguda amiloide sérico Ae a proteína C-reativa (PCR). Outros indicadores de resposta celular à inflamação como leucocitose ou elevação da velocidade de hemossedimentação também podem ser observados. Destes, a PCR tem atualmente o maior conteúdo de informações com valor clínico agregado significativo.

A PCR é um reagente de fase aguda que se eleva muito durante a resposta inflamatória desencadeada por injúria tecidual ou infecções^{33,34}. Sintetizada primariamente no fígado, esta pentraxina de longa meia-vida plasmática tem sua liberação estimulada pela IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias. Muitos estudos têm demonstrado o valor da PCR como mediador, mas também ações diretas sobre a patogénia da aterotrombose^{35,36}. A PCR ativa o complemento, aumenta a lesão endotelial mediada por células T, induz a expressão de moléculas de adesão, estimula a produção de fator tecidual pelos macrófagos, reduz a produção de óxido nítrico, eleva a expressão e atividade do inibidor-1 do ativador do plasminogênio nas células endoteliais, inibe a angiogênese e promove espessamento médio-intimal em crianças.

Em diversas populações sem antecedentes cardiovasculares e de forma independente dos fatores de risco cardiovascular normalmente avaliados, a PCR elevada pode prever eventos como infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, arteriopatia periférica ou mesmo a morte súbita³⁷⁻⁴⁰. Pacientes com angina estável ou instável⁴¹⁻⁴³, infarto agudo do miocárdio⁴⁴ ou submetidos à intervenção coronariana⁴⁵ apresentam mais isquemia recorrente e óbito quando os níveis séricos de PCR estão elevados.

A dosagem da PCR pode ser utilizada como uma ferramenta adicional na decisão acerca de estratégias diagnósticas ou terapêuticas, não sendo recomendada para pacientes de risco cardiovascular reconhecidamente elevado (>20% em 10 anos)³². Seu emprego com o objetivo de monitorar tratamentos

ou aferir a atividade da doença não é recomendado. O método a ser utilizado deve ser o método de alta sensibilidade, em que valores <1,0mg/L caracterizam baixo risco; 1,0mg/L a 3,0mg/L, risco intermediário e >3,0mg/L, risco elevado. Para atenuar variações, duas medidas em intervalo de 2 semanas são sugeridas e caso a média seja >10mg/L, fontes de infecção devem ser pesquisadas.

PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors), inflamação e aterosclerose⁴⁶

PPARs são receptores nucleares ativados pelos ácidos graxos e derivados, mediadores da ação dos fibratos (PPAR α) e receptores das glitazonas (PPAR γ). Os receptores PPAR β têm elevada expressão em tecidos como o fígado, os músculos, os rins e o coração, onde estimulam a degradação β -oxidativa dos ácidos graxos. Os três PPARs agem no metabolismo dos triglicerídios, assim como sobre o efluxo e o transporte reverso de colesterol. Além disso, estes receptores regulam a expressão de proteínas cruciais envolvidas em vários estágios da aterosclerose, como o recrutamento de monócitos e linfócitos, formação de células espumosas, inflamação vascular e trombose. A Figura 2 resume as importantes ações dos PPARs sobre a aterogênese e aterotrombose, justificando o crescente interesse científico sobre estes receptores. Ao regular os genes relacionados, estes receptores interferem em vários estágios da aterogênese, incluindo recrutamento e ativação celulares, acúmulo lipídico intraplaca, resposta inflamatória local e trombose.

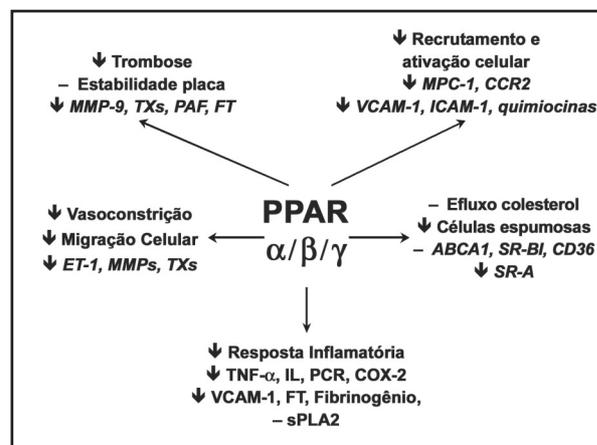


Figura 2 Modulação da aterogênese e aterotrombose pelos PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors)⁴⁶

ABCA1= proteína ATP-binding cassette A1; ET-1= endotelina-1; FT= fator tecidual; ICAM-1= molécula de adesão intracelular-1; MCP-1= proteína quimioatrativa monocitária-1; MMP= metaloproteinase; PAF= fator ativador plaquetário; PCR= proteína C-reativa; SR= receptor removedor; TXs= tromboxane sintase; e VCAM-1= molécula de adesão vascular-1.

Novas Perspectivas

Os resultados heterogêneos observados com o uso de antibióticos são insuficientes para que se recomende o seu emprego, tanto no tratamento da aterosclerose quanto na prevenção primária ou secundária dos eventos cardiovasculares. Entretanto, são aguardados resultados com a vacinação em massa contra os principais patógenos identificados em vários momentos da evolução da placa aterosclerótica e suas complicações.

Em futuro próximo, deve ser possível a conjugação clínica de múltiplos marcadores do processo inflamatório como estratégia suficientemente sensível e custo-eficaz para diagnóstico e acompanhamento dos estágios iniciais da aterosclerose e, ao mesmo tempo, adequadamente específica para identificar antecipada e precocemente os pacientes vulneráveis aos mecanismos de instabilização e complicação dos processos degenerativos da parede vascular.

Espera-se que drogas atualmente utilizadas como o ácido acetil-salicílico, o clopidogrel, os inibidores da enzima conversora do angiotensinogênio, as estatinas, e quaisquer outras que apresentem discretas modulações antiinflamatórias como valor agregado ao seu mecanismo principal de ação, sejam substituídas por verdadeiros mediadores com ações pontuais na cascata pontificada pelo trinômio inflamação, aterosclerose e trombose.

Referências bibliográficas

- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998;97:2000-02.
- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. Part I. *N Engl J Med* 1976;295:369-77.
- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. Part II. *N Engl J Med* 1976;295:420-25.
- Davies, PF, Reidy MA, Goode TB, Bowyer DE. Scanning electron microscopy in the evaluation of endothelial integrity of the fatty lesion in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1976;25:125-30.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-09.
- Steinberg D. Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nature Medicine* 2002;8:1211-217.
- Topper JN, Cai J, Falb D, et al. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:10417-422.
- De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995;96:60-68.
- Lee RT, Yamamoto C, Feng Y, et al. Mechanical strain induces specific changes in the synthesis and organization of proteoglycans by vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2001;276:13847-851.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
- Davies MJ, Woolf N, Rowles P, et al. Lipid and cellular constituents of unstable human aortic plaques. *Basic Res Cardiol* 1994;89:33-39.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:242-50 /310-18.
- Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, et al. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003;89:993-97.
- Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2131-137.
- Massberg S, Brand K, Gruner S, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med* 2002;196:887-96.
- Romo GM, Dong JF, Schade AJ, et al. The glycoprotein Ib-IX-V complex is a platelet counterreceptor for P-selectin. *J Exp Med* 1999;190:803-14.
- Andre P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, Phillips DR. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:896-99.
- Schönbeck U, Libby P. CD40 Signaling and Plaque Instability. *Circ Res* 2001;89:1092-103.
- Pasceri V, Cammarota G, Patti G, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic disease. *Circulation* 1998;97:1675-679.
- Higuchi ML, Reis MM, Sambiase NV, et al. Co-infecção por *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* em placas rotas associadas a infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 2003;81:1-11.
- Maass M, Jahn J, Gieffers J, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* within peripheral blood monocytes of patients with unstable angina or myocardial infarction. *J Infect Dis* 2000;181(suppl 3):S449-51.
- Higgins JP. *Chlamydia pneumoniae* and coronary artery disease: the antibiotic trials. *Mayo Clin Proc* 2003;78:321-32.

24. Jackson LA. Description and status of the Azithromycin and Coronary Events Study (ACES). *J Infect Dis* 2000;181(suppl3):S579-81.
25. Cannon CP, McCabe CH, Belder R, Breen J, Braunwald E. Design of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)-TIMI 22 trial. *Am J Cardiol* 2002;89:860-61.
26. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1547-559.
27. Xu Q, Kiechl S, Mayr M, et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis: clinical significance determined in a follow-up study. *Circulation* 1999;100:1169-174.
28. Zhu J, Quyyumi AA, Rott D, et al. Antibodies to human heat-shock protein 60 are associated with the presence and severity of coronary heart disease. *Circulation* 2001;103:1071-75.
29. Huittinen T, Leinonen M, Tenkanen L, et al. Autoimmunity to human heat shock protein 60, Chlamydia pneumoniae infection, and inflammation in predicting coronary risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:431-37.
30. Ciervo A, Visca P, Petrucca A, et al. Antibodies to 60-kilodalton heat shock protein and outer membrane protein 2 of Chlamydia pneumoniae in patients with coronary heart disease. *Clin Diag Lab Immunol* 2002;9:66-74.
31. Biasucci LM, Liuzzo G, Ciervo A, et al. Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:3015-17.
32. Pearson TA, Mensah GA, Alexander W, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
33. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. A critical review of the evidence. *JAMA* 2003;290:932-40.
34. Gabay C, Irving K. Mechanisms of disease: acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
35. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-69.
36. Shishehbor MH, Bhatt DL, Topol EJ. Using C-reactive protein to assess cardiovascular disease risk. *Cleve Clin J Med* 2003;70:634-40.
37. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-79.
38. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
39. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-485.
40. Albert CM, Ma J, Rifai N, et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105:2595-599.
41. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-66.
42. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-60.
43. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-542.
44. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, et al. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:145-49.
45. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105:1412-415.
46. Barbier O, Torra IP, Duguay Y, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:717-26.