

INTERVENÇÃO INFLAMATÓRIA NA ATEROSCLEROSE: ATUALIZAÇÕES EM TERAPÊUTICA CARDIOVASCULAR

André de Caires Milet;
Diego Viana Sepulveda;
José Vicente Tonin Jr;
João Victor Scardini Moreira;
Lilian Cavalheiro de Almeida;
Natália Raissa Dias de Oliveira;
Rosecleide Meneses dos Santos Vitorini;
Wesley de Farias Silva;
Angela Cristina Ramos Guimarães de Faria;
Roberto de Oliveira Junior.

Resumo A aterosclerose, tradicionalmente compreendida como uma doença lipídica, tem sido cada vez mais reconhecida como um processo inflamatório crônico que envolve mecanismos imunológicos complexos. Essa mudança de paradigma tem impulsionado o desenvolvimento e a investigação de terapias anti-inflamatórias como estratégias complementares ao controle lipídico. Nos últimos anos, ensaios clínicos como o CANTOS, que avaliou o canakinumabe – um anticorpo monoclonal contra a interleucina-1 β – demonstraram redução significativa em eventos cardiovasculares maiores independentemente da redução de LDL-colesterol, consolidando o papel da inflamação como alvo terapêutico. Outros agentes, como a colchicina em baixas doses, mostraram-se eficazes na redução de desfechos isquêmicos em pacientes com doença coronariana estável ou após infarto agudo do miocárdio, como evidenciado pelo estudo LoDoCo2. A segurança relativa, o baixo custo e a disponibilidade da colchicina a tornam particularmente atrativa na prática clínica, embora efeitos colaterais gastrointestinais e o risco de interações medicamentosas exijam atenção. Além disso, inibidores da IL-6 e antagonistas do receptor da IL-1 estão sendo investigados em fases mais precoces da aterosclerose. A abordagem personalizada da terapia anti-inflamatória, baseada em marcadores como a proteína C-reativa de alta sensibilidade, tem potencial para otimizar os benefícios clínicos e reduzir riscos. Esses avanços reforçam a necessidade de incorporar a avaliação do estado inflamatório na estratificação de risco cardiovascular e nas decisões terapêuticas. No entanto, a definição dos perfis ideais de pacientes, o tempo de tratamento e a segurança a longo prazo ainda são desafios em aberto. O futuro da terapêutica anti-inflamatória na aterosclerose parece promissor, mas exige integração cuidadosa com as diretrizes já consolidadas de prevenção e tratamento cardiovascular.

Palavras-chave: Aterosclerose. Anti-inflamatórios. Inflamação. Doenças cardiovasculares. Terapêutica medicamentosa.

1. UMA VISÃO GERAL DA ATEROSCLEROSE

A aterosclerose contribui para o aparecimento e desenvolvimento de várias formas de doença cardiovascular (DCV), incluindo doença arterial coronariana (DAC) e doença arterial periférica (DAP)¹⁻³. É caracterizada pelo espessamento das artérias causado pela formação de placas constituídas por ácidos graxos, colesterol, cálcio, fibrina, detritos celulares e resíduos no subendotélio. Isso leva a vários graus de estenose arterial (EA), que podem obstruir completamente o fluxo sanguíneo, causando hipóxia em órgãos vitais como coração, cérebro, rins, pelve, braços e membros inferiores⁴⁻⁷.

À medida que as placas crescem, elas se tornam instáveis e podem se romper, levando à coagulação do sangue no local da ruptura e ocluindo ainda mais as veias ou artérias a jusante, uma condição comumente conhecida como trombose⁷⁻¹⁰. Conforme a aterosclerose progride, as células mieloides aumentam ainda mais o risco de ruptura da placa, levando a infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC). Esses eventos patológicos representam as principais complicações da aterosclerose, com taxas mundiais de mortalidade alarmantes¹¹⁻¹³. A maioria das placas coronárias que se rompem e causam IM não são as mais estenóticas, mas possuem características que as tornam mais vulneráveis, como capas fibrosas finas e alto teor de macrófagos ativados¹⁴.

Em um exame recente de placas carotídeas humanas de três coortes diferentes, a avaliação histológica e microscópica eletrônica revelou que as rupturas da placa ocorreram principalmente nas regiões mais estenóticas e proximais das placas carotídeas. Essas regiões também apresentaram maior vulnerabilidade à placa, trombose e proporção de células inflamatórias em comparação com regiões distais. Posteriormente, técnicas de ponta, incluindo sequenciamento de RNA em massa e espacial, foram realizadas em cada região, e os resultados indicaram genes diferencialmente expressos nas regiões proximal e estenótica em comparação com as regiões distais¹⁵.

Esses genes diferencialmente expressos foram associados a rupturas de placas e à degradação/remodelação da matriz extracelular (MEC) nas regiões proximal e estenótica. Entre eles, constava o MMP9/MMP-9, cujo nível de expressão era alto em regiões estenóticas. Além disso, as análises de randomização mendeliana mostraram que os polimorfismos rs3918249 e rs11699481 do gene MMP9 foram associados aos níveis circulatórios mais elevados de MMP-9 e ao risco de aterosclerose coronariana. Assim, as análises transcriptômicas específicas do local das placas carotídeas podem revelar genes/transcriptomas ligados ao risco de ruptura da placa¹⁵.

O colesterol é o principal componente lipídico acumulado nas formas livre e esterificada nas placas ateroscleróticas, como lipoproteína de baixa densidade (LDL)^{16,17}. Assim, a aterosclerose é classificada como uma doença de armazenamento de colesterol causada pela retenção de LDL nas artérias íntimas. Após o acúmulo na parede arterial, o LDL sofre modificações antes de ser absorvido pelos macrófagos por meio de receptores eliminadores, um processo conhecido como fagocitose, e outros mecanismos, levando ao seu acúmulo nos macrófagos e impulsionando a formação de placas¹⁸⁻²¹. Como consequência, o aumento dos níveis de colesterol e LDL no plasma está relacionado ao desenvolvimento da aterosclerose^{23,24}. O LDL é o transportador predominante de colesterol no plasma, fornecendo colesterol ao fígado e outros tecidos. Mecanicamente, o receptor de LDL (LDLR) nos hepatócitos reconhece e se liga à apoB-100 (apolipoproteína B-100) e apo-E (apolipoproteína E) no LDL, mediando assim a captação de LDL. Este processo é conhecido como endocitose²⁴. Por isso, defeitos genéticos ou a ablação de LDLR (Ldlr-/-) ou APOE (ApoE-/-) em camundongos leva à aterosclerose, aumentando os níveis de LDL no sangue²⁵.

Um dos principais eventos na aterogênese é a oxidação cumulativa do LDL agregado dentro da placa^{26,27}. A oxidação do LDL promove sua captação pelos macrófagos na camada íntima²⁸. Embora os macrófagos possam captar LDL via micropinocitose, o LDL oxidado agregado (oxLDL) e os cristais de colesterol são absorvidos principalmente pela fagocitose. Como resultado, o influxo excessivo de oxLDL e outras lipoproteínas contendo ApoB leva à formação de gotículas lipídicas intracelulares, transformando os macrófagos em células carregadas de colesterol, denominadas "células espumosas". As células espumosas liberam citocinas pró-inflamatórias que induzem o recrutamento de células mielóides e a ignição de respostas imunes inflamatórias dentro da placa. Assim, além dos eventos primários, a inflamação desempenha um papel decisivo na exacerbação da placa e na progressão da aterosclerose²⁹.

As placas estáveis são caracterizadas por inflamação crônica de baixo grau, enquanto as placas instáveis exibem inflamação ativa, o que promove ainda mais a ruptura e a vulnerabilidade da placa ao afinar a capa fibrosa²⁹. Clinicamente, a infiltração de macrófagos, a polarização M1 e a expressão de citocinas anti/pró-inflamatórias foram elevadas no tecido adiposo epicárdico de pacientes com DAC, sugerindo uma ligação entre aterosclerose coronariana e macrófagos inflamatórios. Esses achados reforçam o papel da inflamação na progressão da aterosclerose³⁰.

2. ATHEROSCLEROSE E INFLAMAÇÃO

Lesões ateroscleróticas surgem de uma doença imunoinflamatória crônica sistêmica lipídica, que afeta a camada mais interna das artérias e está associada a fatores de risco cardiovascular bem conhecidos, como hipertensão, diabetes, tabagismo e hipercolesterolemia³¹⁻³⁵. Tradicionalmente, a patogênese da aterosclerose tem sido atribuída ao acúmulo de lipídios nas paredes arteriais. De fato, a presença de uma estria gordurosa devido ao acúmulo de células espumosas é um estágio inicial desse processo. Embora essa alteração seja observada em indivíduos jovens, seu curso subsequente é imprevisível, pois pode permanecer como uma lesão quiescente ou progredir para uma placa ateromatosa³⁴.

As células mielóides desempenham um papel importante no desenvolvimento da aterosclerose. Após o recrutamento por meio do endotélio danificado, os monócitos sofrem diferenciação em células dendríticas e macrófagos pró-inflamatórios dentro do subendotélio^{31,36}.

As células dendríticas atuam como um elo intermediário entre a resposta imune inata inicial e a resposta imune adaptativa subsequente, desencadeada pela apresentação de antígenos encontrados dentro das placas ateroscleróticas³⁷.

Os macrófagos contribuem para a progressão da doença, produzindo enzimas proteolíticas, acumulando lipídios intracelulares e secretando citocinas. A formação de um núcleo necrótico observado no ateroma ocorre devido ao acúmulo de macrófagos não fagocitados e seus detritos, tornando a lesão mais suscetível à ruptura^{34,36}. Outras células que promovem a progressão da placa, desestabilização e trombose são os neutrófilos. Eles conseguem isso com a liberação de armadilhas extracelulares de neutrófilos, da secreção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e de sua capacidade de atrair monócitos pró-inflamatórios para a parede arterial^{37,38}.

Outra via que tem sido estudada nos últimos anos é a formação do inflamossomo NLRP3 (NACHT, LRR e domínios PYD contendo proteína-3) em macrófagos, após a ativação de lipídios modificados, levando à produção de IL-1 β madura, uma etapa fundamental no processo de sinalização inflamatória³⁹. Os linfócitos também orquestram um estágio importante da resposta imune no ateroma por meio da resposta Th1. Essa resposta é caracterizada pela produção de citocinas como IFN- γ e TNF- α , que induzem a ativação de macrófagos e a liberação de fatores vasoativos (por exemplo, óxido nítrico) e mediadores pró-inflamatórios³⁴. Existem outros subtipos de células T (Th2, Th17 e Treg) que participaram da aterosclerose, mas seus papéis são menos bem definidos³⁶.

As citocinas também têm um papel relevante na patogênese da aterosclerose. Várias células imunes mencionadas, quando ativadas, secretam citocinas inflamatórias como interferon- γ , interleucina-1 β e fator de necrose tumoral- α . Essas citocinas, por sua vez, estimulam a produção de quantidades substanciais de interleucina-6 (IL-6). A IL-6 cria um ambiente que favorece a produção em larga escala de reagentes de fase aguda pelo fígado, como proteína C-reativa (PCR), amiloide A sérico e fibrinogênio^{31,33}.

Indivíduos com síndrome metabólica e obesidade normalmente apresentam uma produção aumentada de adipocinas, o que também pode potencializar a resposta inflamatória do corpo. Esse ambiente inflamatório hostil pode ter efeitos prejudiciais nas lesões ateroscleróticas, levando à sua desestabilização, ruptura de placa, trombose e eventos isquêmicos subsequentes³¹.

Durante décadas, houve um interesse significativo no estudo do uso de biomarcadores para avaliar processos inflamatórios. Altos níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs-CRP) e IL-6 demonstraram estar fortemente associados a eventos vasculares⁴⁰. No entanto, a PCR é produzida pelo fígado e provavelmente representa a via final de ativação de IL-1/IL-6. Por isso, é improvável que contribua diretamente para a ocorrência de eventos como síndrome coronariana aguda (SCA)³⁵. Apesar disso, a hs-CRP surgiu como um biomarcador relevante e tem sido estudada como um complemento na previsão do risco geral de DCV^{41,42}.

Dados de um estudo mostraram que em uma população de pacientes com alto risco de ou com aterosclerose, a hs-CRP foi um preditor mais forte de eventos cardiovasculares, morte cardiovascular e morte por todas as causas do que o risco de colesterol residual (medido pelo colesterol de lipoproteína de baixa densidade). Isso destaca a utilidade potencial da hs-CRP como uma ferramenta prognóstica na avaliação do risco cardiovascular em DAC. Porém, é importante observar que, embora biomarcadores circulantes mensuráveis, como a hs-CRP, forneçam informações valiosas, eles são inerentemente de uso limitado em relação à localização e extensão da aterosclerose⁴³.

3. POTENCIAIS VIAS DE SINALIZAÇÃO RELACIONADAS À INFLAMAÇÃO

Uma dieta com baixo teor de gordura e medicamentos para reduzir os níveis de colesterol são os tratamentos mais comuns da aterosclerose. No entanto, os resultados clínicos de seu uso não têm sido ideais. O principal fator que limita o avanço dos atuais medicamentos anti-aterosclerose é sua falta de especificidade. Sabe-se que o metabolismo alterado do colesterol, o estresse oxidativo, a hipóxia, a apoptose e a necrose celular têm papéis significativos no desenvolvimento da aterosclerose dentro de seu microambiente imunológico. Assim, remodelar o microambiente aterosclerótico pode reduzir a aterosclerose⁴⁴.

3.1 Vias inflamatórias

3.1.1 Via de sinalização da proteína 3

A EA é uma doença inflamatória crônica cuja iniciação e progressão são influenciadas por vários mediadores inflamatórios. A identificação de alvos para reduzir eficazmente a

inflamação pode auxiliar no desenvolvimento de novas técnicas para reduzir a incidência de eventos cardiovasculares e os riscos associados às paredes dos vasos ateroscleróticos⁴⁴.

A ativação aberrante do inflamossomo e a liberação de IL-1 β aceleram o desenvolvimento de lesões de aterosclerose em camundongos. Essas lesões podem ser bastante reduzidas pela inibição farmacológica de NLRP3 e IL-1 β . Tumurkhuu et al⁴⁵ mostraram que a IL-1 β induzida pelo inflamossomo NLRP3 suprime o efluxo de colesterol mediado pelo transportador de cassete de ligação de ATP A1 (ABCA1) ao regular negativamente o receptor Gpr109a, que controla a expressão de ABCA1. A IL-1 é composta de duas citocinas primárias, IL-1 α e IL-1 β ; sendo esta última um importante mediador pró-inflamatório da aterosclerose.

O inflamossomo NLRP3 serve como uma plataforma para ativação da pró-caspase-1 para caspase-1 e facilita o processamento de seus substratos, incluindo a pró-IL-1 β . Subsequentemente, a IL-1 β bioativa madura é liberada. Nos estágios iniciais da inflamação sistêmica, a IL-1 β é a citocina pró-inflamatória que desencadeia a produção de vários outros mediadores inflamatórios, como IL-6 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Por isso, ao direcionar o inflamossomo NLRP3, IL-1 β , e seus mediadores inflamatórios a jusante (IL-6 e TNF- α), a progressão da aterosclerose pode ser inibida. Existem três estratégias principais que podem ser usadas para ajudar a prevenir a progressão da aterosclerose, sendo a primeira a redução do nível de IL-1 β reprimindo o inflamossomo NLRP3 dinâmico. Essa estratégia terapêutica direcionada à via de sinalização do inflamossomo representa um passo importante em direção à aplicação clínica. O estudo CANTOS confirmou que a ativação do inflamossomo é uma causa e não uma consequência da trombose aterosclerótica. À medida que os medicamentos que têm como alvo a IL-1 entram em ensaios clínicos, os pesquisadores se deparam com novos desafios e oportunidades⁴⁶.

A segunda estratégia é a inibição dos receptores de IL-1 para restringir ou cancelar a atividade da IL-1 β , enquanto a terceira corresponde à supressão da atividade de fatores pró-inflamatórios secundários (IL-6, TNF- α), para diminuir as respostas inflamatórias nas células. Por exemplo, o ziltivekimab é um anticorpo monoclonal totalmente humano que reduz a inflamação em todo o corpo ao inibir a IL-6. Os resultados do ensaio clínico de fase II randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, RESCUE, indicaram que o ziltivekimab reduziu significativamente vários biomarcadores inflamatórios associados à aterosclerose⁴⁷.

3.1.2 Reguladores moleculares da inflamação *Proteína Convertase Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9)*

PCSK9 é um membro da família da pró-proteína convertase e suporta funções aterogênicas autonomamente, por meio de seus efeitos regulatórios nos níveis de lipídios plasmáticos. O catabolismo da lipoproteína de baixa densidade (LDL) é inibido, e os níveis plasmáticos de colesterol LDL são aumentados à medida que a PCSK9 circulante se liga ao receptor de LDL (LDLR) e o direciona para a degradação lisossomal dentro das células. Como resultado, esforços foram feitos para aumentar a expressão de LDLR e diminuir os níveis plasmáticos de LDL-C, usando PCSK9 como um alvo terapêutico. Estratégias para inibir PCSK9 incluem silenciamento de genes e o uso de peptídeos miméticos e anticorpos monoclonais⁴⁸.

Em 2015, a FDA aprovou o uso clínico de dois anticorpos monoclonais totalmente humanizados: evolocumabe e alirocumabe. Desde então, os anticorpos monoclonais PCSK9 têm mostrado uma tendência crescente e agora incluem 1B20, bococizumabe, JS002 e frovocimabe/LY3015014. Entre eles, os anticorpos bococizumabe e frovocimabe demonstraram reduzir os níveis de LDL-C da mesma maneira que o alirocumabe e o evolocumabe⁴⁹. Inclisiran, uma classe de inibidor baseado em siRNA, foi encontrado para atingir a degradação do mRNA da PCSK9 e reduzir os níveis de PCSK9. Ele recebeu aprovação da FDA em 2021 para redução do colesterol por injeção subcutânea⁵⁰.

Além disso, o MK-0616 (Merck), um inibidor de peptídeo macrocíclico oral para o tratamento da hipercolesterolemia, demonstrou reduzir com segurança e eficácia os níveis de colesterol LDL plasmático em pacientes com hipercolesterolemia de maneira dose-dependente em ensaios clínicos de Fase II⁵¹.

Receptores Ativados por Protease

A sinalização celular em placas ateroscleróticas pode ser mediada por receptores ativados por protease (PARs) e, até o momento, quatro isoformas foram descobertas (PAR1-4). A trombina e o fator X ativado são duas proteases que podem ativar o PAR tanto sistemicamente quanto em locais de lesão. Após ativar o PAR e sua sinalização a jusante, essas proteases podem causar vários efeitos, incluindo efeitos pró-inflamatórios e hipercoagulabilidade, dependendo do tipo de protease, PAR ativado e localização da ativação. As reações pró-

inflamatórias são observadas principalmente após a ativação do PAR1 e PAR2, enquanto a hipercoagulabilidade é mediada principalmente pelo PAR1 e PAR4. Com base nesse papel fisiopatológico e suas contribuições para a aterosclerose, as vias de sinalização do PAR podem ser inibidas para ajudar a evitar eventos cardiovasculares⁵².

3.2 Alvos terapêuticos celulares

3.2.1 Células endoteliais

Os principais eventos nos estágios iniciais da aterosclerose incluem disfunção endotelial e estimulação inflamatória das células endoteliais (CE). Por meio da produção de mediadores como ativador do plasminogênio tecidual, prostaciclina, NO e antitrombina III, as CEs servem como guardiãs da homeostase vascular, pois previnem a coagulação sanguínea, ativação plaquetária e aderência e infiltração de leucócitos. O equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição é perturbado quando as CEs são danificadas, resultando em eventos que podem piorar a aterosclerose. Ao considerar CEs ativadas em placas ateromatosas, os alvos ativos disponíveis podem incluir moléculas de adesão expressas, como E-selectinas, molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1)⁵³.

3.2.2 Monócitos

O início da imunidade adaptativa e a regulação das respostas imunes inatas são mediados por populações de monócitos circulantes e dinâmicas, que são mais fáceis de atingir terapêuticamente do que as células imunes residentes no tecido. A dupla quimiocina/receptor de quimiocina proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1)/receptor de quimiocina CC-2 é necessária para o recrutamento vascular de monócitos inflamatórios. Além disso, os monócitos secretam MCP-1, cujo nível de expressão é alto em placas ateroscleróticas⁵⁴.

O desenvolvimento de estratégias terapêuticas para inibir a secreção de MCP-1, inibindo assim a quimiotaxia de monócitos, pode ser uma abordagem terapêutica eficaz para aterosclerose. Yin et al⁵⁵ prepararam microcápsulas derivadas de levedura para a administração de bindarit, um inibidor sintético específico de MCP-1, para o tratamento de aterosclerose. Além disso, Leuschner et al⁵⁶ suprimiram CCR2 expresso em células inflamatórias, usando siRNA carregado com lipossomas, enquanto a exclusão da linha germinativa de CCR2 ou MCP-1 melhora a doença. O número de monócitos e macrófagos no local das placas ateroscleróticas diminuiu drasticamente após três semanas de injeção de camundongos ApoE -/- e o tamanho das lesões da raiz aórtica foi diminuído.

3.2.3 Macrófagos

A maioria dos tecidos do corpo contém macrófagos residentes no tecido, e a diversidade dos ambientes teciduais nos quais eles residem leva à heterogeneidade fenotípica e funcional. Os macrófagos M1 ativados são ativados por citocinas derivadas do tipo 1 do T auxiliar, como o interferon (IFN)- γ e o lipopolissacarídeo. Eles produzem citocinas pró-inflamatórias, como IL-12, IL-23 e TNF- α , bem como quimiocinas (CCL5, CXCL9, CXCL10 e CXCL5), que aumentam o estado inflamatório. Os macrófagos surgiram como alvos principais nas terapias de aterosclerose, devido ao seu papel no desenvolvimento e remissão de lesões ateroscleróticas⁵⁷.

3.2.4 Células apoptóticas

A apoptose é um tipo de morte celular programada, e as células apoptóticas no corpo são removidas principalmente por fagócitos, principalmente macrófagos, via eferocitose. A eferocitose completa e eficaz pode remover células apoptóticas do organismo em tempo hábil, o que é importante para manter a homeostase em condições fisiológicas normais e restaurá-la em condições de doença. Embora a morte celular programada aumente durante a aterosclerose, as células apoptóticas nos estágios iniciais da aterosclerose podem ser removidas com eficiência pelo sistema de eferocitose⁵⁸.

No entanto, à medida que a doença progride, esse equilíbrio é perturbado e os macrófagos doentes são incapazes de remover as lesões e as células apoptóticas das placas ateroscleróticas. Embora os mecanismos que impulsionam essa patologia continuem sendo uma área de pesquisa ativa, dados sugerem que as alterações na expressão de moléculas de sinalização associadas à eferocitose são o mecanismo predominante que leva à disfunção da eferocitose. Por exemplo, Prakash et al. determinaram uma função mecanicista para o músculo 2 da piruvato quinase específica do mielóide no controle da inflamação dos macrófagos,

eferocitose, provavelmente via LRP-1 e, portanto, aterosclerose. Visar o PKM2 nuclear pode, portanto, ser uma estratégia viável para retardar o crescimento de lesões ateroscleróticas⁵⁹.

3.3 MicroRNAs (miRNAs)

Os miRNAs desempenham um papel na fisiopatologia da aterosclerose por meio da regulação de genes relacionados, bem como da regulação pós-transcricional da expressão gênica. Assim, ao influenciar os níveis de proteínas sintetizadas dentro das células, eles podem desempenhar um papel importante na promoção da desregulação que afeta as CEs, os glóbulos brancos e as células musculares lisas, iniciando e aumentando assim o crescimento de placas ateroscleróticas. A necessidade do desenvolvimento de novos métodos para combater a aterosclerose chamou a atenção para os meios pelos quais regulamos a inflamação das CEs e ajudou a identificar novos alvos terapêuticos possíveis para a aterosclerose. Estes incluem miR-31 e miR-17-3p que regulam a ativação das CEs, inibindo diretamente a produção de E-selectina e ICAM-1⁶⁰.

Além disso, os miRNAs são reguladores-chave na homeostase do colesterol, regulando mediadores inflamatórios e prevenindo a ruptura da placa. Por exemplo, miR-33a e miR-33b atuam como inibidores pós-transcricionais da expressão ABCA1 e ABCG1 em macrófagos, resultando em um efluxo reduzido de colesterol para HDL⁶⁰.

4. TERAPIAS ANTI-INFLAMATÓRIAS QUE REDUZEM OS DESFECHOS CARDIOVASCULARES

4.1 Canakinumabe

O primeiro grande estudo a questionar a inflamação e seu impacto nos desfechos cardiovasculares rígidos em um grande coletivo clínico foi o Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS). Nele, mais de 10.000 pacientes na fase estável após uma síndrome coronária aguda – representando uma população de risco muito alto – foram rastreados para inflamação residual após inicializar um tratamento médico padrão, incluindo terapia de redução de lipídios de moderada a alta intensidade⁶¹.

Pacientes que excederam o limite de 2 mg/L hs-CRP foram randomizados para placebo ou receberam várias doses do anticorpo, canakinumabe. Este anticorpo neutraliza o produto proteico do inflamassoma NLRP3, IL-1 β . A intervenção com canakinumabe levou a uma redução significativa no desfecho primário composto por IM não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular em cerca de 15%⁶¹.

Em uma análise post hoc mostrou que entre o coletivo de aproximadamente 4.000 pacientes que normalizaram seus níveis de hs-CRP após a primeira dose, o canakinumabe resultou em uma redução muito maior de eventos, incluindo uma diminuição de 30% na mortalidade geral⁶². O estudo CANTOS também revelou uma redução significativa de até 60% da incidência de câncer de pulmão fatal⁶¹.

4.2 Colchicina

A princípio, a colchicina foi contava propriedades ateroprotetoras. Em estudo inicial, o ensaio Low-Dose Colchicine (LoDoCo), Nidorf et al⁶³ mostraram em um pequeno coletivo de 532 pacientes, com DAC preexistente, que o tratamento com colchicina resultou em uma redução do desfecho primário de SCA, parada cardíaca fora do hospital ou AVC isquêmico não cardioembólico em um acompanhamento médio de 3 anos.

A colchicina passou por uma nova fase após mostrar seus efeitos no tratamento de condições inflamatórias como a pericardite. Ela não apenas inibe a montagem dos microtúbulos, mas também atua como um agente anti-inflamatório ao inibir o inflamossomo NLRP3, resultando em uma diminuição dos níveis de proteína IL-1 β e outros mediadores inflamatórios⁶⁴.

Dois grandes ensaios clínicos investigando a colchicina em coletivos cardiovasculares de alto risco apresentaram resultados positivos, garantindo sua aplicação clínica. No estudo LoDoCo2, os pesquisadores objetivaram confirmar os efeitos benéficos do estudo LoDoCo em uma coorte maior com maior risco. Um total de 5.522 pacientes com síndrome coronariana crônica foram randomizados para receber 0,5 mg de colchicina diariamente ou placebo. Após um acompanhamento mediano de 28,6 meses, o grupo colchicina registrou uma redução significativa de 31% do desfecho composto primário de IM, AVC, revascularização coronária e morte cardiovascular. Porém, esse estudo não mediu valores de pressão arterial, níveis de lipídios, PCR e outros parâmetros que limitam a exploração do mecanismo subjacente desse efeito benéfico⁶⁵.

No Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT), 4.745 pacientes, que sofreram um IM há menos de 30 dias, também foram randomizados para colchicina na dose de 0,5 mg por dia ou para placebo. Após um acompanhamento mediano de 22,6 meses, a colchicina reduziu significativamente o desfecho primário composto de morte por causas cardiovascular, parada cardíaca ressuscitada, IM, AVC ou hospitalização urgente por angina, levando à revascularização coronária em 22%. Isso foi impulsionado por uma redução de 50% nas admissões hospitalares, que exigiram revascularização urgente e quase não proporcionou eventos adversos. Os níveis de PCR não caíram mais rapidamente no grupo colchicina em comparação ao grupo placebo. Mas, os níveis basais de PCR foram elevados, devido à recuperação do IM, e a resolução da elevação aguda de PCR pode obscurecer uma ação anti-inflamatória da colchicina⁶⁶.

5. TERAPIAS ANTI-INFLAMATÓRIAS SEM EFEITOS CARDIOVASCULARES BENÉFICOS

5.1 Metotrexato

O metotrexato é um metabólito antifolato usado como quimioterápico, e a terapia de baixa dose é usada para imunomodulação, por exemplo, em pacientes com artrite reumatoide. Nesse mesmo coletivo, análises retrospectivas mostraram eventos cardiovasculares reduzidos⁶⁷. O estudo Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT)⁶⁸ buscou determinar se a terapia de baixa dose de metotrexato pode atingir benefício cardiovascular semelhante ao observado no CANTOS. Um grupo de pacientes de alto risco foi investigado, com diabetes tipo 2 adicional ou síndrome metabólica. Porém, os pacientes não foram pré-selecionados para hs-CRP elevado residual. Ao contrário do CANTOS, nenhum efeito no desfecho composto primário de IM não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular foi observado.

Considerando que a hs-CRP no CIRT foi em média de apenas 1,6 mg/L (vs. 4,2 mg/L no CANTOS) e que o tratamento não reduziu os níveis de IL-1 β , IL-6 ou PCR (ao contrário do CANTOS), a falta de um efeito benéfico pode estar relacionada à baixa inflamação basal na coorte investigada e/ou ao direcionamento insuficiente das vias inflamatórias responsáveis pela redução do risco cardiovascular⁶⁸.

5.2 Corticosteroides

Os corticosteroides têm sido investigados desde a década de 1960, uma vez que sua função imunossupressora geral foi hipotetizada para suprimir a inflamação em pacientes com IM agudo. No entanto, uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados e controlados relatou que a mortalidade não foi melhorada pelo tratamento com esteroides e a preocupação com a terapia com corticosteroides nesses pacientes foi referente a uma cicatrização inibida do miocárdio infartado, além do aumento do risco de ruptura cardíaca⁶⁹.

Em outro pequeno estudo, pacientes com artrite reumatoide ativa foram randomizados para prednisolona ou nenhuma prednisolona, e a espessura íntima-média da carótida, a prevalência de placas ateroscleróticas e a função endotelial não foram diferentes entre os grupos⁷⁰. Por outro lado, um ensaio clínico randomizado, com 375 pacientes que receberam implante de stent coronário com ou sem tratamento concomitante com corticosteroides, apresentou uma melhora na sobrevida livre de eventos de morte cardiovasculares, IM e revascularização do vaso-alvo em 1 ano⁷¹.

5.3 Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides

O interesse nos efeitos dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) na doença cardíaca aterosclerótica evoluiu na década de 2000. Mas, com exceção da aspirina, todos os AINEs testados não diminuíram, até aumentaram, o risco de IM. Por exemplo, uma análise de um registro nacional na Dinamarca, envolvendo quase 100.000 pacientes com primeiro IM identificou um risco aumentado de IM ou morte coronária durante 5 anos de acompanhamento naqueles administrados com AINEs vs. não usuários de AINEs⁷².

Esse fenômeno pode estar relacionado ao fato de que a aspirina inibe não seletivamente a ciclooxigenase (COX) I e II, incluindo assim a inibição da COX I nas plaquetas, resultando em menos produção de tromboxano A₂ e, portanto, inibição da agregação plaquetária. Em contraste, os inibidores seletivos da COX II inibem apenas a COX II, o que reduz a produção endotelial de prostaciclina e não afeta a agregação plaquetária. Assim, exceto pela aspirina, os AINEs não são recomendados para tratamento de dor de longo prazo em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica⁷².

5.4 Antagonistas do TNF- α

A sinalização do TNF- α está envolvida na iniciação e progressão da aterosclerose. Agentes antagonizando o TNF- α são usados como terapias eficazes em doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal. Uma revisão sistemática avaliou o efeito dos bloqueadores do TNF- α na progressão da aterosclerose subclínica em pacientes com artrite inflamatória. A análise sugere que antagonizar o TNF- α foi eficaz na prevenção ou mesmo na reversão da espessura íntima-média nesta coorte de pacientes. Em modelos murinos de aterosclerose, o tratamento com o receptor TNF I solúvel recombinante ou o anticorpo monoclonal infliximabe reduziu o tamanho da lesão da placa e/ou melhorou a função endotelial^{73,74}.

Apesar da inibição bem-sucedida da inflamação sistêmica, o tratamento com um anticorpo monoclonal anti-TNF- α aumentou a carga da placa e a inflamação vascular e diminuiu os marcadores de estabilidade da placa⁷⁵. Dados de ensaios clínicos randomizados, que avaliaram os resultados cardiovasculares em resposta ao bloqueio do TNF- α , ainda não estão disponíveis, deixando o uso potencial desta abordagem terapêutica em aberto. O pouco interesse em testar esta estratégia anti-inflamatória pode estar relacionada à observação de maiores taxas de mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca no estudo ATTACH, especialmente no grupo que estava recebendo a dose mais alta de infliximabe⁷⁶.

6. Novos alvos futuros

6.1 Inibição da sinalização de IL-6

Dados pré-clínicos e clínicos sugerem que medicamentos que visam a sinalização de IL-1 β /IL-6 alcançam resultados positivos. Estudos piloto sugerem que a intervenção específica da sinalização de IL-6 e, portanto, a jusante de IL-1 β também pode gerar efeitos cardiovasculares benéficos. No estudo RESCUE, 264 indivíduos com hs-CRP elevado e DRC, uma população com alto risco cardiovascular, foram randomizados para receber o anticorpo monoclonal bloqueador de IL-6 totalmente humanizado, ziltivekimab ou placebo. Após 12 e 24 semanas, o grupo ziltivekimab mostrou biomarcadores de inflamação e trombose significativamente reduzidos relevantes para a aterosclerose⁴⁷.

Com base nesses dados, a condução de um estudo de resultados cardiovasculares em larga escala, avaliando o efeito do ziltivekimab em pacientes com DRC, aumento de hs-CRP e DCV estabelecida já foi anunciada. No estudo ASSessing the effect of Anti-IL-6 treatment in MI (ASSAIL-MI), 199 pacientes com IM agudo foram aleatoriamente submetidos a tratamento com tocilizumabe (antagonista do receptor de IL-6; infusão única imediata de 280 mg) ou tratamento com placebo. O índice de salvamento miocárdico, medido por ressonância magnética e definido como a proporção do miocárdio em risco salva pelo tratamento após intervenção coronária percutânea, foi significativamente melhorado pelo tratamento com tocilizumabe⁷⁷.

Em uma análise de subgrupo pré-especificada, foi descoberto que pacientes com episódios isquêmicos com duração superior a 3 horas antes da intervenção coronária percutânea tiveram um efeito mais significativo com tocilizumabe. Embora a redução do índice de salvamento miocárdico tenha sido bastante pequena e a coorte tenha sido limitada em tamanho, os resultados desses dois ensaios, que avaliaram os efeitos da interferência da IL-6, podem prever uma expansão promissora da intervenção anti-inflamatória como uma estratégia de tratamento de pacientes coronários estáveis para isquemia miocárdica aguda, uma área de considerável relevância clínica. Embora os mecanismos de ação possam ser diferentes entre a SCA e crônica, esses resultados devem promover ensaios clínicos em larga escala, investigando o efeito da interferência da IL-6 em desfechos cardiovasculares rígidos⁷⁷.

6.2 Inibição de NLRP3

Estudos pré-clínicos em modelos animais de grande porte estão disponíveis sobre a inibição específica do inflamossomo NLRP3. O MCC950 é um novo inibidor seletivo de inflamossomo NLRP3 de molécula pequena⁷⁸. Comparado com placebo, o tratamento com MCC950 reduziu o tamanho do infarto e preservou a função cardíaca em um estudo translacional randomizado e cego, realizado em porcos landrace, submetidos a 75 minutos de oclusão transitória por balão, seguido por 7 dias de reperfusão⁷⁹. Esses dados estão de acordo com o conceito de que a intervenção anti-inflamatória atenua o dano miocárdico em resposta à isquemia-reperfusão e sugere que a inibição do NLRP3 pode ser outra abordagem anti-inflamatória promissora para atenuar a carga da DCV⁸⁰.

6.3 Vacinação contra aterosclerose

A resposta inflamatória na aterosclerose atrai células da imunidade inata, mas também adaptativa, para as placas, incluindo células T e células B, indicando a existência de um componente de autoimunidade na patogênese da aterosclerose⁸¹. Como a aterosclerose é acompanhada por anticorpos de imunoglobulina G contra LDL, LDL oxidado e apoB, e como uma população de células T com fenótipos ainda distintos reconhece apoB-100 em partículas de LDL oxidadas, a apoB como uma proteína central do colesterol LDL parece ser o antígeno conhecido mais proeminente na aterosclerose^{82,84}.

Outros antígenos, como proteínas de choque térmico, vírus distintos e antígenos ainda não identificados, foram propostos para desempenhar um papel na aterogênese^{85,86}. O aumento das interações entre células T e células apresentadoras de antígeno dentro da placa, da maturação de células T em células T experientes em antígeno e a expansão clonal de células T lesionais também indicam a presença de vários antígenos no interior da placa^{87,88}. Com base na descoberta de um componente autoimune na aterosclerose, o conceito evoluiu de que a imunização com LDL ou com peptídeos de apoB pode prevenir a aterosclerose, induzindo ou mantendo as características da imunidade protetora contra ApoB⁸⁹.

Parte da resposta autoimune transmite efeitos ateroprotetores, incluindo células T reguladoras (Tregs) que secretam IL-10 anti-inflamatória, TGF- β estabilizador de placa e que suprimem a proliferação de células T efectoras pró-inflamatórias⁹⁰⁻⁹². Foi relatado que um efeito protetor da vacinação com LDL exerce efeitos ateroprotetores em uma variedade de espécies, além de usar várias preparações, vias e adjuvantes distintos de LDL^{86,93}.

As respostas imunes consideradas responsáveis por esses efeitos protetores incluem Tregs e secreção de IL-10. Dados sugerem que o sistema imunológico humano reconhece fragmentos de apoB100 já na ausência de aterosclerose manifesta, evidenciado por uma resposta imune que inclui Tregs protetores. Embora esses Tregs sejam mantidos de forma semelhante, mesmo após o início da aterosclerose, uma proliferação de células T TH1 patogênicas pode alimentar o desenvolvimento de placas ateroscleróticas. Por isso, uma estratégia válida pode residir na tentativa de manter o sistema imunológico tolerogênico em relação a esses epítomos aterogênicos⁸².

Atualmente, a tradução da vacinação em humanos é complicada pela definição de uma forma e dose apropriadas de aplicação da vacina, falta de dados sobre segurança e respostas imunes desejáveis em humanos e identificação de indivíduos que podem se beneficiar mais da vacinação antiaterosclerótica. No entanto, essa abordagem pode representar uma estratégia terapêutica futura com potenciais efeitos de longo prazo para reduzir a carga da aterosclerose⁸⁹.

7. GESTÃO DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Aumento da inflamação e imunidade alterada são mecanismos fundamentais que contribuem para a aterogênese. Intervenções anti-inflamatórias ou imunomoduladoras representam estratégias terapêuticas clinicamente aplicáveis e eficazes para reduzir a progressão e complicações da aterosclerose. Dado que os fatores de risco tradicionais impulsionam a inflamação – entre outros mecanismos patogênicos –, a gestão intensiva de fatores de risco é fundamental para atenuar a inflamação e o risco de complicações ateroscleróticas⁹⁴.

Considerando que os fatores de risco individuais são distribuídos de forma desigual entre as pessoas, a estratificação de risco individual é uma etapa inicial integral para decisões terapêuticas, seguida por terapia personalizada de fatores de risco individuais. As estratégias recomendadas pelas diretrizes gerais incluem mudanças no estilo de vida, terapia antitrombótica e terapia de redução de lipídios de alta intensidade, preferencialmente usando estatinas⁹⁴.

No caso de diabetes mellitus tipo 2, que é uma doença inflamatória de baixo grau e pode, portanto, representar uma classe própria de risco cardiovascular, novos medicamentos antidiabéticos, como inibidores do transportador ligado a glicose-sódio 2 (SGLT2i) ou agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA), para os quais resultados cardiovasculares benéficos foram demonstrados, devem ser administrados⁹⁴.

De fato, o GLP-1RA, e também o SGLT2i, demonstrou mitigar diretamente a inflamação vascular e a aterosclerose, incluindo mecanismos como interferência no inflamossomo NLRP3, diminuição da sinalização do TNF, aumento da biodisponibilidade do NO, diminuição da infiltração de leucócitos vasculares, promoção da polarização de macrófagos em direção a um fenótipo anti-inflamatório, atenuação do estresse oxidativo vascular e diminuição da expressão de moléculas de adesão vascular, entre outros mecanismos^{95,96}.

No caso de DRC, a administração de SGLT2i é capaz de reduzir desfechos renais rígidos em indivíduos com ou sem diabetes, e o tratamento de indivíduos com hipertensão deve ser iniciado com o uso de um bloqueador do sistema renina-angiotensina, em combinação com um bloqueador do canal de cálcio ou diurético. 7475 O início dessas terapias padrão deve ser seguido pela avaliação do risco residual individual, usando biomarcadores ou medições de metabólitos para permitir uma terapia de redução de risco personalizada e ótima. Se os níveis de LDL alvo não foram alcançados, ou seja, o risco lipídico residual permanece, a adição de inibidores de PCSK9 reduzirá ainda mais os níveis de LDL, demonstrando reduzir eventos cardiovasculares quando administrados em adição à terapia com estatina^{97,98}.

Além disso, os níveis aumentados restantes de triglicerídeos devem ser reduzidos abaixo de 150 mg/dL. A terapia específica de níveis aumentados de Lp(a) representa outra meta razoável, uma vez que essas intervenções tenham se mostrado eficazes em ensaios clínicos de fase III. Terapia antiplaquetária dupla prolongada, usando aspirina e ticagrelor, e terapia de baixa dose, usando novos anticoagulantes orais – a exemplo de rivaroxabana 2,5 mg, duas vezes ao dia – podem ser consideradas para gerenciar o risco trombótico residual, embora nenhum biomarcador ou pontuação simples esteja atualmente disponível para indicar tal risco residual^{97,98}.

Um risco inflamatório residual está presente se os níveis de hs-CRP permanecerem maiores que 2 mg/L, apesar do tratamento de outros fatores de risco. Com base nas evidências disponíveis, isso pode justificar uma intervenção anti-inflamatória específica, com o uso de colchicina ou imunomodulação com agentes inibidores de IL, como canakinumabe⁹⁹. A vacinação contra a aterosclerose é uma abordagem atraente para o futuro gerenciamento de risco cardiovascular¹⁰⁰.

REFERÊNCIAS

1. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med.* 2013;11:1–13.
2. Pothineni NVK, Subramany S, Kuriakose K, Shirazi LF, Romeo F, Shah PK, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38:3195–201.
3. Yarchoan M, Xie SX, Kling MA, Toledo JB, Wolk DA, Lee EB, et al. Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias. *Brain.* 2012;135:3749–56.
4. Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2013;12:1106–14.
5. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:C7–C12.
6. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res.* 2009;335:191–203.
7. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114:1852–66.
8. van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture—pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res.* 1999;41:334–44.
9. Wolberg AS, Rosendaal FR, Weitz JI, Jaffer IH, Agnelli G, Baglin T, et al. Venous thrombosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:1–17.
10. Holvoet P, Collen D. Thrombosis and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1997;8:320–8.
11. Dutta P, Courties G, Wei Y, Leuschner F, Gorbakov R, Robbins CS, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature.* 2012;487:325–9.
12. Mattila K, Valtonen V, Nieminen MS, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis.* 1998;26:719–34.

13. Koltsova EK, Hedrick CC, Ley K. Myeloid cells in atherosclerosis: a delicate balance of anti-inflammatory and proinflammatory mechanisms. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24:371–80.
14. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res.* 2014;114:1867–79.
15. Sun J, Singh P, Shami A, Kluza E, Pan M, Djordjevic D, et al. Spatial transcriptional mapping reveals site-specific pathways underlying human atherosclerotic plaque rupture. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81:2213–27.
16. Lu Y, Cui X, Zhang L, Wang X, Xu Y, Qin Z, et al. The functional role of lipoproteins in atherosclerosis: novel directions for diagnosis and targeting therapy. *Aging Dis.* 2022;13:491.
17. Chen Z, Ichetovkin M, Kurtz M, Zycband E, Kawka D, Woods J, et al. Cholesterol in human atherosclerotic plaque is a marker for underlying disease state and plaque vulnerability. *Lipids Health Dis.* 2010;9:1–8.
18. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res.* 2016;118:547–63.
19. Pentikäinen M, Öörni K, Ala-Korpela M, Kovanen P. Modified LDL—trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *J Intern Med.* 2000;247:359–70.
20. de Winther MP, van Dijk KW, Havekes LM, Hofker MH. Macrophage scavenger receptor class A: A multifunctional receptor in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:290–7.
21. de Villiers WJ, Smart EJ. Macrophage scavenger receptors and foam cell formation. *J Leukoc Biol.* 1999;66:740–6.
22. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, García-Ruiz JM, Mendiguren J, et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2979–91.
23. Drexel H, Amann FW, Beran J, Rentsch K, Candinas R, Muntwyler J, et al. Plasma triglycerides and three lipoprotein cholesterol fractions are independent predictors of the extent of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1994;90:2230–5.
24. Pirahanchi Y, Sinawe H, Dimri M. Biochemistry, LDL Cholesterol. *StatPearls*; 2018.
25. Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA, Maeda N. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science.* 1992;258:468–71.
26. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans.* 2001;29:358–62.
27. Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. *Clin Chim Acta.* 2010;411:1875–82.
28. Boullier A, Bird DA, Chang MK, Dennis EA, Friedman P, Gillotte-Taylor K, et al. Scavenger receptors, oxidized LDL, and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;947:214–23.
29. Nahrendorf M. Myeloid cell contributions to cardiovascular health and disease. *Nat Med.* 2018;24:711–20.
30. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, Motoki T, Akaike M, Nishio C, et al. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:248–55.
31. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685–95.
32. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation.* 2012;125:1147–56.

33. Ruparelia N, Choudhury R. Inflammation and atherosclerosis: What is on the horizon? *Heart*. 2020;106:80–5.
34. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013;34:719–28.
35. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, et al. Targeting cardiovascular inflammation: Next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021;42:113–31.
36. Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, Mauriello A. Role of inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med*. 2007;48:1800–15.
37. Engelen SE, Robinson AJB, Zurke YX, Monaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: How to proceed? *Nat Rev Cardiol*. 2022;19:522–42.
38. Tucker B, Ephraums J, King TW, Abburi K, Rye KA, Cochran BJ. Impact of impaired cholesterol homeostasis on neutrophils in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43:618–27.
39. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis—From experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20:589–610.
40. Koenig W. Persistent inflammatory residual risk despite aggressive cholesterol-lowering therapy: Further evidence fueling the dual target concept. *Eur Heart J*. 2020;41:2962–4.
41. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973–9.
42. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129–38.
43. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: A collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023;401:1293–301.
44. Kriszbacher I, Koppán M, Bódis J. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;353(4):429–30.
45. Tumurkhuu G, Dagvadorj J, Porritt RA, Crother TR, Shimada K, Tarling EJ, Erbay E, Arditi M, Chen S. Chlamydia pneumoniae Hijacks a Host Autoregulatory IL-1 β Loop to Drive Foam Cell Formation and Accelerate Atherosclerosis. *Cell Metab*. 2018;28(3):432–448.e4.
46. Weber C, von Hundelshausen P. CANTOS Trial Validates the Inflammatory Pathogenesis of Atherosclerosis: Setting the Stage for a New Chapter in Therapeutic Targeting. *Circ Res*. 2017;121(10):1119–1121.
47. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, Lo L, Kling D, Pergola P, Raj D, Libby P, Davidson M; RESCUE Investigators. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2060–2069.
48. Momtazi-Borojeni AA, Jaafari MR, Banach M, Gorabi AM, Sahraei H, Sahebkar A. Pre-Clinical Evaluation of the Nanoliposomal antiPCSK9 Vaccine in Healthy Non-Human Primates. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(7):749.
49. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, Flather M, et al. SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1527–1539.

50. Lamb YN. Inclisiran: First Approval. *Drugs*. 2021;81(9):1129.
51. Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, Garcia R, Rosenstock J, Rodgers A, Mendizabal G, Mitchel Y, Catapano AL. Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(16):1553-1564.
52. Borissoff JI, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1746-60.
53. Howe KL, Cybulsky M, Fish JE. The Endothelium as a Hub for Cellular Communication in Atherogenesis: Is There Directionality to the Message? *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:888390.
54. Georgakis MK, Malik R, Björkbacka H, Pana TA, Demissie S, Ayers C, Elhadad MA, Fornage M, Beiser AS, Benjamin EJ, Boekholdt SM, Engström G, Herder C, Hoogeveen RC, Koenig W, Melander O, Orho-Melander M, Schiopu A, Söderholm M, Wareham N, Ballantyne CM, Peters A, Seshadri S, Myint PK, Nilsson J, de Lemos JA, Dichgans M. Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Risk of Stroke: Meta-Analysis of Population-Based Studies Involving 17 180 Individuals. *Circ Res*. 2019;125(8):773-782.
55. Yin L, Peng C, Tang Y, Yuan Y, Liu J, Xiang T, Liu F, Zhou X, Li X. Biomimetic oral targeted delivery of bindarit for immunotherapy of atherosclerosis. *Biomaterials Science*. 2020; 8(13):3640–3648.
56. Leuschner F, Dutta P, Gorbato R, Novobrantseva TI, Donahoe JS, Courties G, Lee KM, Kim JI, Markmann JF, Marinelli B, Panizzi P, Lee WW, Iwamoto Y, Milstein S, Epstein-Barash H, Cantley W, Wong J, Cortez-Retamozo V, Newton A, Love K, Libby P, Pittet MJ, Swirski FK, Koteliansky V, Langer R, Weissleder R, Anderson DG, Nahrendorf M. Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice. *Nature biotechnology*. 2011;29:1005-1010.
57. Rhee I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment. *Arch Pharm Res*. 2016;39(11):1588-1596.
58. Morioka S, Maueröder C, Ravichandran KS. Living on the Edge: Efferocytosis at the Interface of Homeostasis and Pathology. *Immunity*. 2019;50(5):1149-1162.
59. Doddapattar P, Dev R, Ghatge M, Patel RB, Jain M, Dhanesha N, Lentz SR, Chauhan AK. Myeloid Cell PKM2 Deletion Enhances Efferocytosis and Reduces Atherosclerosis. *Circ Res*. 2022;130(9):1289-1305.
60. Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, Parathath S, Fitzgerald ML, Tamehiro N, Fisher EA, Moore KJ, Fernández-Hernando C. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *Science*. 2010;328(5985):1570-3.
61. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJCANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390(10105): 1833–1842.
62. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373 (9670):1175–1182.
63. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(04):404–410.
64. Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J* 2021;42 (28):2745–2760.
65. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;383(19):1838–1847.

66. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381 (26):2497–2505.
67. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(02):295–307.
68. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al; CIRT Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2019;380(08):752–762.
69. Giugliano GR, Giugliano RP, Gibson CM, Kuntz RE. Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91(09):1055–1059.
70. Hafström I, Rohani M, Deneberg S, Wörnert M, Jogestrand T, Frostegård J. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis—a randomized study. *J Rheumatol* 2007;34(09):1810–1816.
71. Ribichini F, Tomai F, De Luca G, et al; CEREDES investigators. Immunosuppressive therapy with oral prednisone to prevent restenosis after PCI. A multicenter randomized trial. *Am J Med* 2011;124(05):434–443.
72. Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126(16):1955–1963.
73. Brånén L, Hovgaard L, Nitulescu M, Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Inhibition of tumor necrosis factor- α reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(11):2137–2142.
74. Tuleta I, França CN, Wenzel D, et al. Hypoxia-induced endothelial dysfunction in apolipoprotein E-deficient mice; effects of infliximab and L-glutathione. *Atherosclerosis* 2014;236(02):400–410.
75. Oberoi R, Vlacil AK, Schuett J, et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy increases plaque burden in a mouse model of experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2018;277:80–89.
76. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res* 2015;116(07):1254–1268.
77. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, et al. Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2021;77 (15):1845–1855.
78. Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nat Med* 2015;21(03):248–255.
79. van Hout GP, Bosch L, Ellenbroek GH, et al. The selective NLRP3- inflammasome inhibitor MCC950 reduces infarct size and preserves cardiac function in a pig model of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2017;38(11):828–836.
80. Zahid A, Li B, Kombe AJK, Jin T, Tao J. Pharmacological inhibitors of the NLRP3 inflammasome. *Front Immunol* 2019;10:2538.
81. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986;6(02): 131–138.
82. Wolf D, Gerhardt T, Winkels H, et al. Pathogenic autoimmunity in atherosclerosis evolves from initially protective apolipoprotein B100-reactive CD4⁺ T-regulatory cells. *Circulation* 2020;142(13): 1279–1293.

83. Kimura T, Kobiyama K, Winkels H, et al. Regulatory CD4⁺ T cells recognize major histocompatibility complex class II molecule-restricted peptide epitopes of apolipoprotein B. *Circulation* 2018; 138(11):1130–1143.
84. Kimura T, Tse K, Sette A, Ley K. Vaccination to modulate atherosclerosis. *Autoimmunity* 2015;48(03):152–160.
85. Campbell LA, Rosenfeld ME. Infection and atherosclerosis development. *Arch Med Res* 2015;46(05):339–350.
86. Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ Res* 2019;124(02):315–327.
87. Paulsson G, Zhou X, Törnquist E, Hansson GK. Oligoclonal T cell expansions in atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(01):10–17.
88. Koltsova EK, Garcia Z, Chodaczek G, et al. Dynamic T cell-APC interactions sustain chronic inflammation in atherosclerosis. *J Clin Invest* 2012;122(09):3114–3126.
89. Kobiyama K, Saigusa R, Ley K. Vaccination against atherosclerosis. *Curr Opin Immunol* 2019;59:15–24.
90. Pinderski Oslund LJ, Hedrick CC, Olvera T, et al. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(12):2847–2853.
91. Robertson AK, Rudling M, Zhou X, Gorelik L, Flavell RA, Hansson GK. Disruption of TGF- β signaling in T cells accelerates atherosclerosis. *J Clin Invest* 2003;112(09):1342–1350.
92. Foks AC, Lichtman AH, Kuiper J. Treating atherosclerosis with regulatory T cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(02): 280–287.
93. Gisterå A, Hermansson A, Strodthoff D, 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* 2017;281(04):383–397.
94. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(04): 311–322.
95. Liu L, Ni YQ, Zhan JK, Liu YS. The role of SGLT2 inhibitors in vascular aging. *Aging Dis* 2021;12(05):1323–1336 73 Ma X, Liu Z, Ilyas I, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. *Int J Biol Sci* 2021;17(08):2050–2068.
96. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436–1446.
97. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021–3104.
98. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376 (18):1713–1722.
99. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16): 1489–1499.

99. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377(12):1119–1131.
100. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2019;322(14):1381–1391.