

---

## ATEROSCLEROSE CORONARIANA: LIPÍDIOS, INFLAMAÇÃO E INFECÇÃO

MARIA DE LOURDES HIGUCHI  
FRANCISCO A. H. FONSECA

O presente capítulo resume os achados fundamentais que implicam os lipídios no desenvolvimento da aterosclerose e sua relação com a inflamação da placa. Aborda as características morfológicas das placas quanto à vulnerabilidade: as placas estáveis se associam a remodelamento negativo do vaso, capa fibrótica ampla, menor conteúdo de gordura e menor inflamação, enquanto as placas rotas se associam a remodelamento positivo do vaso, placas volumosas e gordurosas e inflamação, principalmente da camada adventícia. É enfatizado que a inflamação na placa está associada com a oxidação de lipídios, que pode estar ligada à presença de vários agentes infecciosos, tais como *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*. São discutidos dados de literatura que falam a favor de que a co-infecção influencia o desenvolvimento de diferentes tipos de placa e que a imunodepressão, como, por exemplo, no pós-transplante cardíaco ou na AIDS, pode estar favorecendo a proliferação desses agentes e o desenvolvimento da aterosclerose acelerada presente nessas situações. Finalmente é mencionado um achado recente sobre uma terceira classe de microorganismo, as arqueias, que poderia explicar a inter-relação entre oxidação, injúria do colágeno e ruptura da placa. As arqueias são os microorganismos mais primitivos já descritos na natureza, com acentuadas propriedades oxirredutoras, até hoje considerados não-patogênicos, mas que podem estar favorecendo o crescimento de microorganismos patogênicos.

**Palavras-chave:** lipídios, aterosclerose, inflamação, infecção, oxidação.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;3:206-14)  
RSCESP (72594)-1661

---

### INFLAMAÇÃO E DIFERENTES EVOLUÇÕES DA LESÃO ATEROSCLERÓTICA

A aterosclerose é uma doença inflamatória das artérias, que ocorre em associação com a disfunção endotelial. Permite a entrada de lipídios no subendotélio, onde os lipídios se tornam oxidados, gerando principalmente a lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada (LDLox). A LDL, em seu estado nativo, não é aterogênica. Entretanto, a LDL modificada quimicamente é rapidamente internalizada por macrófagos por meio da via de receptores “scavenger”.<sup>1</sup> A presença de metais e de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio resulta em modificação da LDL, formando a LDLox, que serve como ligante para a via do

receptor “scavenger”.<sup>2</sup> Essas partículas lipídicas oxidadas são fagocitadas por macrófagos, que se transformam em células xantomatosas (“foam cells”), originando as chamadas “estrias lipóídicas” (lesões iniciais da aterosclerose).

As estrias lipóídicas podem progredir com a formação de um centro lipídico e uma capa de fibrose formando as placas de ateroma propriamente ditas. Estas podem sofrer complicações, como ruptura e trombose, que, na artéria coronária, levam a manifestações clínicas denominadas de angina instável ou infarto agudo do miocárdio. A inflamação, as espécies reativas de oxigênio<sup>3</sup> e o aumento da vascularização da adventícia parecem ser importantes eventos na aterogênese. Infiltrado inflamatório na adventícia está usualmente ausente nos ateromas iniciais, mas presente em 22% a 69%

das placas avançadas e em 79% das placas rotas. A formação do ateroma depende de neovascularização que cresce da adventícia para a placa<sup>4</sup>, comunicando “vasa vasorum” com microvasos da placa (Fig. 1).

As placas associadas a infarto agudo do miocárdio usualmente são rotas e trombosadas, têm maior volume, e apresentam inflamação tanto da íntima como da adventícia, além de maior quantidade de gordura na placa, características usualmente associadas a remodelamento positivo.<sup>5</sup> Este corresponde a uma distensão segmentar do vaso, de forma que uma placa de ateroma volumosa pode não causar grande obstrução da luz<sup>6</sup>. Placas estáveis tendem a ser mais fibróticas, com menor inflamação e associadas a remodelamento negativo, possivelmente correspondendo às placas associadas à angina estável. Estas, ao contrário das placas rotas, com frequência estão associadas a remodelamento negativo do vaso, que leva à obstrução do lúmen mesmo em presença de placa de pequeno volume.

## O ELO ENTRE COLESTEROL E ATEROGÊNESE

As primeiras observações da relação entre o colesterol e a aterogênese remontam ao início do século passado, quando Nikolai Anitschkow<sup>7</sup>, um jovem patologista do exército russo, induziu aterosclerose em aortas de coelhos por meio de dieta rica em colesterol. Foi também o primeiro a descrever as células na íntima vascular rica em lipídios (denominadas mais tarde como células espumosas). Entretanto, pouca importância foi dada a essa notável descoberta, considerando-se a utilização de um animal herbívoro cujos resultados não poderiam ser transpostos aos humanos.

A percepção da relação entre hipercolesterolemia e doença coronariana foi mostrada por Carl Müller<sup>8</sup>, em um congresso europeu de medicina interna em 1937. Ao examinar famílias com hipercolesterolemia familiar, esse médico norueguês relacionou a angina de peito a xantomas, estabelecendo pela primeira vez a relação entre hipercolesterolemia e doença coronariana.

Contribuição notável foi dada por Ancel Keys, nos anos 50, quando idealizou o ambicioso Estudo dos Sete Países em que foram comparados os hábitos alimentares, os níveis de colesterol plasmático e a mortalidade cardiovascular. Enquanto no Japão o consumo de gorduras saturadas representava menos de 2,5% do valor calórico total, na Finlândia o consumo de gorduras saturadas representava aproximadamente 20% do valor calórico total. No Japão, o nível médio de colesterol sérico obtido foi de 162 mg/dl, enquanto na Finlândia

esse valor foi de 265 mg/dl. Após dez anos de acompanhamento, a mortalidade por doença coronariana observada no Japão foi de 5/1.000 homens e na Finlândia, de 70/1.000 homens<sup>9</sup>.

O “Program On the Surgical Control of the Hyperlipidemia (estudo POSCH)<sup>10</sup> foi idealizado na década de 1970, quando ainda não havia terapia hipolipemiante efetiva. Pacientes com infarto do miocárdio prévio e hipercolesterolemia foram sorteados para uma intervenção cirúrgica destinada a reduzir a absorção de colesterol e sais biliares. Assim, por meio de uma cirurgia (“bypass” ileal parcial), obteve-se redução considerável (-38%) do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol). Após 14,7 anos de seguimento, os pacientes alocados no braço da cirurgia tinham obtido menor mortalidade total (-25%), menor mortalidade cardiovascular (-34%) e menor necessidade de revascularização percutânea ou cirúrgica (-59%).

Com o advento das estatinas, metanálise<sup>11</sup> dos principais estudos revelou que quanto maior a redução obtida maiores as chances de sobrevivência livre dos principais desfechos coronarianos ou mesmo vasculares, incluindo o acidente vascular cerebral. Mais recentemente, foi demonstrado que a redução mais efetiva do colesterol pode impedir a progressão anatômica da aterosclerose ou determinar sua regressão.

Entretanto, é preciso reconhecer a natureza inflamatória da aterosclerose, desde o início da formação das primeiras lesões até sua desestabilização. Vários mecanismos inflamatórios são disparados quando os fatores de risco não estão controlados, incluindo-se hipercolesterolemia, diabetes, tabagismo, obesidade e hipertensão arterial. Além disso, em indivíduos com doenças reumáticas, tem sido descrita maior precocidade no desenvolvimento da aterosclerose, num espectro que abrange do lúpus eritematoso à artrite reumatóide. Os estados inflamatórios e as infecções determinam comprometimento de etapas cruciais do metabolismo lipídico, estabelecendo maior potencial aterogênico. Como exemplo, as lipoproteínas de alta densidade (HDL) mudam seu fenótipo, perdendo várias de suas características antiaterogênicas. Assim, ocorre perda de seu potencial antioxidante via paraoxonase (PON) ou via PAF-acetil hidrolase, perda de sua efetividade na remoção de colesterol tecidual, e perda de sua capacidade restauradora da função endotelial ou mesmo de suas propriedades inibitórias da inflamação, pois a presença de processo inflamatório resulta no deslocamento de componentes de superfície da HDL, levando à perda de apo A1, PON-1 e PAF-acetil hidrolase, entre outros, passando a incorporar na proteína amilóide A sérica (SAA), na ceruloplasmina, etc.

Recentemente, foi descrito que alguns polimorfismos de uma glicoproteína que participa do catabolismo do receptor da LDL estavam associados à redução do LDL-colesterol (variando de 15% a 28%). Essas reduções discretas a moderadas no LDL-colesterol foram associadas a reduções de 50% a 88% na ocorrência dos principais desfechos coronarianos do estudo “Atherosclerosis Risk In Communities” (ARIC)<sup>12</sup>, um grande estudo observacional realizado nos Estados Unidos, com quinze anos de seguimento, que envolveu homens e mulheres de etnia caucasiana ou afro-americana. Esses resultados foram obtidos mesmo após ajuste para os principais fatores de risco, sugerindo um papel crucial dos níveis plasmáticos de colesterol na ocorrência das principais complicações da aterosclerose.

Percebe-se, assim, o forte elo que existe entre aterogênese, inflamação e colesterol. O papel das infecções ainda é controverso, mas pode contribuir para o desenvolvimento das lesões, pois o agravamento da resposta inflamatória pode superar os mecanismos celulares destinados a diminuir o ateroma ou limitá-lo a uma menor porção da íntima arterial.

Nos dias atuais, devemos considerar a aterosclerose como uma doença multifatorial, em que fatores genéticos predisponentes encontram um meio ambiente extremamente favorável a seu desenvolvimento, uma vez que o estilo de vida moderno concorre para o consumo de alimentos industrializados, rico em gorduras saturadas e colesterol, e em que o exercício regular de atividade física parece uma condição cada vez mais distante.

Toda a evolução de nosso genoma foi baseada em consumo de uma variedade de alimentos naturais, aliado à atividade física. Num passado muito recente, mudamos nossa rotina. A obesidade e o diabetes poderão nos próximos anos determinar um desenvolvimento ainda mais marcante da aterosclerose, sobretudo nos países mais pobres, a despeito do melhor controle da hipertensão arterial, da redução dos níveis médios de colesterol ou, ainda, da diminuição do tabagismo.

Ainda nesse contexto, o papel real das infecções estará sendo mais bem estudado. E mesmo que resultados negativos com a terapia antimicrobiana tenham sido descritos, existe espaço para a contribuição das infecções na aterosclerose. Como explicar, por exemplo, a diminuição de mortes por doença coronariana em pacientes idosos que fizeram uso de vacinas para gripe?<sup>13</sup>

### ATEROSCLEROSE, INFLAMAÇÃO E INFECCÃO

A aterosclerose é um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade, cujo maior fator

de risco é a idade. A longevidade pode contribuir para a maior exposição aos fatores de risco dependentes do tempo, como, por exemplo, risco aumentado de infecções e reativação das mesmas.

A hipótese de que agentes infecciosos podem induzir ou agravar a aterosclerose foi estabelecida principalmente a partir de achados de lesões do tipo aterosclerose em galinhas com infecção pelo herpesvírus da doença de Marek, que não estava presente nos animais não-infectados, independentemente de dieta rica em colesterol.<sup>14</sup>

Outro importante fato que reacendeu a tese de infecção na aterosclerose foi o achado de aumento de anticorpos contra *Chlamydia pneumoniae* em indivíduos com infarto agudo do miocárdio.<sup>15</sup> A despeito de muitas evidências experimentais favoráveis, os resultados de estudos clínicos sobre o papel da infecção na aterogênese não são consistentes. Além disso, estudos multicêntricos com o uso de antibióticos não demonstraram redução de eventos a longo prazo em pacientes com doença arterial coronária. A possível existência de vários agentes infecciosos poderia explicar essa aparente inconsistência. Diferentes espécies de microorganismos conferem aumento de virulência a cada uma das espécies.<sup>16</sup> As placas de ateroma apresentam múltiplas seqüências gênicas de bactérias, levantando a hipótese de que biofilmes infecciosos possam estar presentes, justificando em parte os resultados insatisfatórios com antibioticoterapia habitual na prevenção de eventos isquêmicos a longo prazo nos estudos multicêntricos.<sup>17</sup>

Co-infecção por *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*<sup>18</sup> foi descrita em placas de ateroma rotas e trombosadas de indivíduos que faleceram por infarto agudo do miocárdio, em associação com inflamação na íntima, na média e na adventícia, caracterizando uma pan-arterite, freqüentemente com remodelamento positivo (Fig. 2, A). As placas estáveis com graus semelhantes de obstrução apresentavam menos inflamação, placas menores e fibróticas, e menor quantidade de agentes infecciosos. As técnicas de detecção desses agentes incluíram: imunoistoquímica para detecção dos antígenos, hibridização “in situ” para DNA e microscopia eletrônica para identificação morfológica dos agentes, na placa (Fig. 2, B e C) e na adventícia. Nesta última região, encontrou-se correlação entre a intensidade da inflamação e a quantidade de antígenos de *Chlamydia pneumoniae*<sup>19,20</sup> (Fig. 2, D e E).

O “vasa vasorum” da adventícia pode ser a principal porta de entrada para monócitos infectados entrarem na parede vascular, alcançando a camada íntima durante o processo de aterogênese. Em artérias ateroscleróticas de placas vulneráveis, monócitos e macrófagos portadores de microorganismos,

como, por exemplo, *Chlamydia pneumoniae*, estão presentes na adventícia (Fig. 3, A e B).<sup>21</sup>

Dados experimentais têm fortalecido a tese de que os agentes infecciosos podem agravar a aterosclerose. Camundongos apoE “knockout” inoculados por *Mycoplasma pneumoniae* e/ou *Chlamydia pneumoniae* desenvolveram placas de aterosclerose, e os animais com dieta rica em colesterol apresentaram agravamento da lesão, principalmente com a *Chlamydia pneumoniae*.<sup>22</sup> Entretanto, apesar do agravamento induzido por esses agentes infecciosos, nenhum dos grupos apresentou placa rota com trombose.

A escassa positividade para antígenos e DNA de *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* nas artérias sem aterosclerose sugere que fatores como colesterol ou imunodepressão favorecem a proliferação dos mesmos, com conseqüente aumento da inflamação. Aortas de coelhos freqüentemente apresentam antígenos de *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*, sobretudo na camada adventícia. O fornecimento de dieta com 1% de colesterol aumenta esses antígenos de forma proporcional ao crescimento das placas de ateroma, em associação com inflamação. Além disso, em placas humanas iniciais em aorta relacionou-se fibrose e estabilidade da lesão com maior proporção de *Mycoplasma pneumoniae* em relação à *Chlamydia pneumoniae*, ocorrendo o inverso em relação à progressão da placa. Isso sugere uma possível ação protetora do *Mycoplasma pneumoniae*<sup>23</sup>, o que estaria de acordo com o achado de que pacientes com infarto agudo do miocárdio e níveis sorológicos elevados anti-*Mycoplasma pneumoniae* apresentam melhor evolução clínica.<sup>24</sup> A co-infecção parece ser importante no agravamento da aterosclerose, pois antígenos de *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* estão aumentados nas placas instáveis. Em estudo sorológico, a positividade para ambos os agentes, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, e não para *Chlamydia pneumoniae* isoladamente, se relacionou a maior incidência de aterosclerose e de infarto agudo do miocárdio.<sup>25</sup>

Alguns estudos em transplante cardíaco também demonstraram que pacientes que desenvolveram aterosclerose acelerada a médio prazo (um ano após a cirurgia) freqüentemente apresentavam níveis aumentados de IgA anti-*Chlamydia pneumoniae*.<sup>26</sup> Por outro lado, níveis elevados de IgG anti-*Chlamydia pneumoniae* correlacionaram-se com a gravidade da aterosclerose pós-transplante cardíaco.<sup>27</sup> Necropsias demonstraram antígenos de *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* em 100% dos pacientes que faleceram no pós-operatório imediato de transplante cardíaco, além

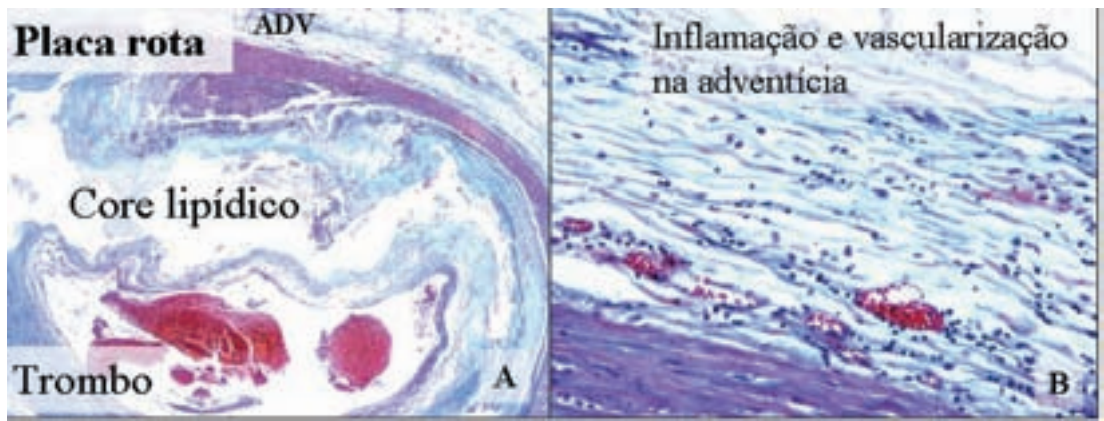
de aumento significativo de *Chlamydia pneumoniae* e não de *Mycoplasma pneumoniae* nos que faleceram mais tardiamente, correlacionados com a intensidade da aterosclerose e da inflamação. O desenvolvimento de aterosclerose acelerada do transplante pode estar relacionado à proliferação de *Chlamydia pneumoniae* induzida pela imunossupressão<sup>28</sup>.

A terapia anti-retroviral tem modificado a progressão da doença e reduzido a mortalidade e a morbidade de pacientes infectados por HIV (“human immunodeficiency vírus”), porém com graves efeitos colaterais, como dislipidemia, resistência à insulina e lipodistrofia. Aterosclerose acelerada e maior incidência de infarto do miocárdio ocorrem em pacientes infectados por HIV, sobretudo em mulheres.<sup>29</sup> Essa complicação poderia estar ligada à proliferação de micoplasmas, uma vez que têm sido apontados como co-fatores do HIV na progressão para a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Nos pacientes com AIDS, a sorologia positiva para *Mycoplasma penetrans* é mais freqüente (40%) que nos pacientes infectados por HIV assintomáticos (20%), sendo praticamente negativa nos indivíduos sem o vírus (0,3%).<sup>30</sup>

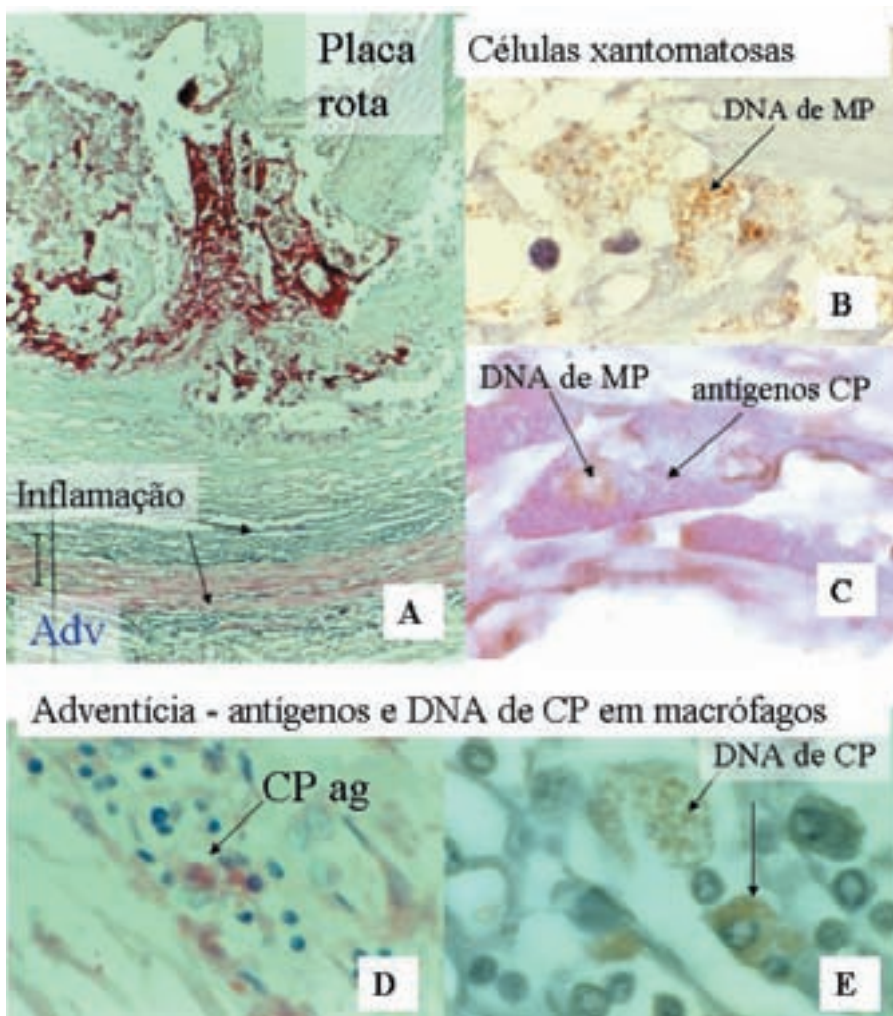
#### INFECÇÕES, METABOLISMO DE LIPÍDIOS E ESTRESSE OXIDATIVO NAS PLACAS DE ATEROMA

Durante os estágios iniciais da oxidação de LDL “in vitro”, pode ocorrer modificação da LDL na ausência de mudanças na apoB-100. Essa LDL modificada tem sido também chamada de LDL minimamente modificada e induz a síntese da proteína-1 quimiotática para monócitos a partir de células musculares lisas e endoteliais, resultando no recrutamento de células inflamatórias. Esse passo parece ser fundamental para o desenvolvimento de aterosclerose, pois camundongos sem o receptor para essa proteína são resistentes à aterosclerose.<sup>31</sup> A LDL mais intensamente modificada por oxidação, também chamada de LDLox, é quimiotática para monócitos e linfócitos T<sup>32</sup>, estimula a proliferação de células musculares lisas e é imunogênica, induzindo a produção de auto-anticorpos e imunocomplexos que facilitam a internalização das LDL pelo macrófago.

A LPS da *Chlamydia pneumoniae* é capaz de induzir a formação de macrófagos xantomatosos e o componente “heat shock protein” (cHSP60), as modificações oxidativas.<sup>33</sup> A cHSP60 induz expressão de moléculas de adesão e produção de citocinas por células vasculares humanas e macrófagos, por meio de sinalização de CD14 e proteína quinase mitógeno ativada (MAPK p38) junta-



**Figura 1.** A – Corte histológico de placa rota exibindo núcleo lipídico, trombose na luz e inflamação na parede (Masson, 2,5x). B – Detalhe da adventícia (ADV) demonstrando neovascularização e inflamação a mononucleares (10x).

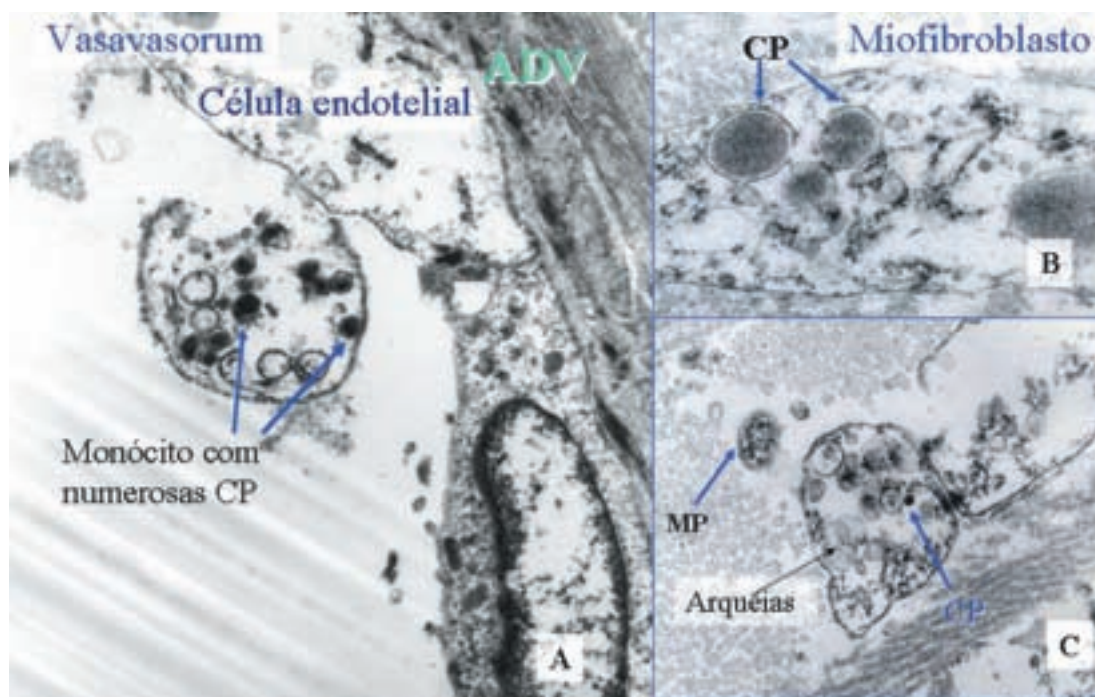


**Figura 2.** Aspectos microscópicos da placa rota. A – Ruptura da capa de fibrose e infiltração de sangue no interior da área gordurosa da placa. As setas indicam a presença de inflamação na adventícia (Adv), que se estende até a base da placa (pentacrômico de Movat, 5x). B e C – Detalhe de área gordurosa da placa exibindo macrófagos xantomatosos positivos para DNA de *Mycoplasma pneumoniae* (MP) (B, hibridização “in situ”; 100x) e concomitante presença de DNA de *Mycoplasma pneumoniae* e antígenos da *Chlamydia pneumoniae* (CP) (C, hibridização “in situ” para *Mycoplasma pneumoniae* em marrom, e imunistoquímica com fosfatase alcalina para *Chlamydia pneumoniae* em vermelho; 100x). D e E – Infiltrado inflamatório crônico na adventícia com positividade para *Chlamydia pneumoniae* em macrófagos (D, reação de imunistoquímica com fosfatase alcalina em vermelho; E, DNA da *Chlamydia pneumoniae* pela hibridização “in situ” em marrom; 100x).

mente com a LPS de bactéria.<sup>34</sup> A estimulação de monócitos e macrófagos por lipoproteínas de micoplasmas pode induzir a produção de numerosas citocinas, por meio de ativação da via MAPK.<sup>35</sup>

Dentro do contexto de um biofilme mais virulento, identifica-se, nas placas vulneráveis, um ter-

ceiro agente infeccioso com características compatíveis com arqueia. As arqueias são os mais antigos seres vivos existentes na natureza, cuja constituição particular originou uma modificação na filogenia dos seres vivos, com a nova separação dos reinos: arqueia, procarionte e eucarionte. Uma



**Figura 3.** Aspectos ultra-estruturais da adventícia (ADV) de placa rota. A – “Vasa vasorum” com monócito na luz exibindo corpos elementares de *Chlamydia pneumoniae* (CP). B – Miofibroblasto com numerosos corpos elementares de *Chlamydia pneumoniae* no citoplasma. C – Macrófagos na adventícia contendo elementos redondos, claros, circundados por membrana, compatíveis com arqueias, e microorganismo envolto por uma única membrana, compatível com *Mycoplasma pneumoniae* (MP) no extracelular.

característica das arqueias é a capacidade de oxirredução, pela qual elas obtêm energia.<sup>36</sup> Considerados ainda como microorganismos não-patogênicos, estudo realizado por Higuchi e colaboradores sugere pioneiramente que arqueias podem aumentar a patogenicidade de outros agentes infecciosos presentes no local pela produção de estresse oxidativo e liberação de metaloproteases. Assim, placas instáveis estão associadas à presença concomitante dos agentes infecciosos e seus produtos: clamídia, micoplasma e arqueias detectados por microscopia eletrônica (Fig. 3, C) e técnica de PCR.<sup>37</sup>

Muitas são as evidências de implicação de es-

pécies reativas de oxigênio (ROS) e de nitrogênio (RNS) na aterogênese. As principais fontes são: NAD(P)H oxidases<sup>38</sup>, eNOS, mieloperoxidases, lipoxigenases, etc. Em várias das circunstâncias, metais como ferro e cobre livres são fortes catalisadores das reações de oxidação, e podem estar sendo, por exemplo, fonte energética das arqueias<sup>39</sup>. A toxicidade que se observa em ambientes biológicos está freqüentemente relacionada a uma ou duas elétrons-reduções de dioxigênio para superóxido ou peróxido de hidrogênio, levando a uma série de subseqüentes reações coletivamente conhecidas como estresse oxidativo.<sup>40</sup>

---

## CORONARY ATHEROSCLEROSIS: LIPIDS, INFLAMMATION, AND INFECTION

MARIA DE LOURDES HIGUCHI  
FRANCISCO A H FONSECA

The present chapter summarizes fundamental data that implicate lipid in the development of atherosclerosis and its relationship with the inflammation in the plaque. Focuses on the morphological characteristics of the plaques regarding their vulnerability: stable plaques are usually associated with negative vessel remodeling, wide fibrous cap, low fat content and low inflammation. The ruptured plaques usually are associated with positive vessel remodeling, large plaque volume with high fat content and severe inflammation mainly in the adventitial layer. It is emphasized that inflammation in the plaque is associated with lipid oxidation that may be linked with the presence of several infectious agents, such as *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*. Literature data favoring the hypothesis of co-infection favoring development of different kinds of atheroma plaque are discussed, and also how the immunodepression as for example in the follow up of heart transplantation or AIDS may be favoring proliferation of infectious agents and the development of accelerated atherosclerosis observed in these situations. Finally, it is mentioned a recent finding of a third class of microorganism that might explain the relationship between oxidation, collagen injury and plaque rupture, that is the archaea. These are the most primitive microbe already described in the nature, with important oxireductive properties, until now considered as non pathogenic, but that may be favoring the growth of pathogenic microorganisms.

**Key words:** lipids, atherosclerosis, inflammation, infection, oxidation.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;3:206-14)  
RSCESP (72594)-1661

---

### REFERÊNCIAS

1. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. Proc Natl Acad Sci USA. 1979;76:333-7.
2. Heariksen T, Mahoney EM, Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins. Proc Natl Acad Sci USA. 1981;78:6499-503.
3. Rey FE, Pagano PJ. The reactive adventitia. Fibroblast oxidase in vascular function. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:1962-71.
4. Moreno PR, Fuster V, Trusczyngskah KR, Sharma SK, Badimon JJ, O'Connor WN. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. Circulation. 2004;14:2032-8.
5. Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS, Palomino SA, Silvestre JML, Libby P, et al. Atheromas that cause fatal thrombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. Cardiovasc Pathol. 2001;10(4):189-96.
6. Glagov S, Welisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med. 1987;316:1371-5.
7. Steinberg D. Thematic review series: The

- Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretative history of the cholesterol controversy. Part I. *J Lip Res.* 2004;45:1583-93.
8. Steinberg D. Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretative history of the cholesterol controversy. Part II. *J Lip Res.* 2005; 46:179-90.
  9. Buschwald H, Richard V, Boen J, Stanley W, Hansen B, Campos C, et al. Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity. Five-year post trial follow-up report from the POSCH. *Arch Int Med.* 1998;158:1253-61.
  10. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.
  11. Cohen J, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264-72.
  12. Kuller LH. Nutrition, lipids, and cardiovascular disease. *Nutr Rev.* 2006;64:S15-S27.
  13. Gurfinkel EP, de la Fuente RL. Two-year follow-up of the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Registry. *Tex Heart Inst J.* 2004;31:28-32.
  14. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minick CR. Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med.* 1978;148(1):335-40.
  15. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, et al. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, RWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet.* 1988;2(8618):983-6.
  16. Hansen SK, Rainey PB, Haagensen JA, Molin S. Evolution of species interactions in a biofilm community. *Nature.* 2007;445(7127):533-6.
  17. Ott SJ, El Mokhtari NE, Musfeldt M, Hellmig S, Freitag S, Rehman A, et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. *Circulation.* 2006;113:929-37.
  18. Higuchi ML, Reis MM, Sambiase NV, Palomino SA, Castelli JB, Gutierrez PS, 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.
  19. Vink A, Pasterkamp G, Poppen M, Shoneveld AH, Kleijn DPV, Roholl PJM, et al. The adventitia of atherosclerotic coronary arteries frequently contains *Chlamydia pneumoniae*. *Atherosclerosis.* 2001;157:117-22.
  20. Higuchi ML, Sambiase N, Palomino S, Gutierrez P, Demarchi LM, Aiello VD, et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in ruptured atherosclerotic plaques. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:1023-6.
  21. Laine P, Kaartinen M, Penttila A, Panula P, Kavanen PT. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct related coronary artery. *Circulation.* 1999;99:361-9.
  22. Van Nerom A, Ducatelle R, Charlier G, Haesebrouck F. Interaction between turkey monocytes and avian *Chlamydia psittaci* in the presence of *Mycoplasma sp.*: the importance of nitric oxide. *Dev Comp Immunol.* 2000;24(4):417-32.
  23. Gois JM, Higuchi ML, Reis MM, Diament J, Sousa JM, Ramires JAF, et al. Infectious agents, inflammation and growth factors. How do they interact in the progression or stabilization of mild human atherosclerotic lesions? *Ann Vasc Surg.* 2006;20:638-45.
  24. Arleevskiy IP, Chernova OA, Saphin IN, Trushin MV, Chernov VM. Acute myocardial infarction in patients with mycoplasma infection. *Arq Bras Cardiol.* (2007, in press).
  25. Momiyama Y, Ohmori R, Taniguchi H, Nakamura H, Ohsuzu F. Association of *Mycoplasma pneumoniae* infection with coronary artery disease and its interaction with chlamydial infection. *Atherosclerosis.* 2004;176(1):139-44.
  26. Wittwer T, Pethig K, Heublein B, Teebken OE, Harringer W, Haverich A, et al. Impact of chronic infection with *Chlamydia pneumoniae* on incidence of cardiac allograft vasculopathy. *Transplantation.* 2000;69(9):1962-4.
  27. Subranian AK, Quinn TC, Kicler TS, Kasper EK, Tucker PC. Correlation of *Chlamydia pneumoniae* infection and severity of accelerated graft arteriosclerosis after cardiac transplantation. *Transplantation.* 2002;73(5):761-4.
  28. Sambiase N, Higuchi ML, Reis MM, Palomino AS, Ramires JAF, Oliveira AS. Increased density of *Chlamydia pneumoniae* but not of *Mycoplasma pneumoniae* in graft coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(Suppl A):150A.
  29. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grispoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin*



- Endocrinol Metab. 2007;92:2508-12.
30. Brenner C, Neyrolles O, Blanchard A. *Mycoplasmas* and HIV infection: from epidemiology to their interaction with immune cells. *Front Biosci.* 1996;1:e42-e54.
31. Gosling J, Slaymarker S, Gu L, Tseng S, Zlot CH, Young SG, et al. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *J Clin Invest.* 1999;103:773-8.
32. Roland S, Keaney Jr JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004;84:1381-478.
33. Kalayoglu MV, Byrne GI. *Chlamydia pneumoniae* component that induces macrophage foam cell formation is chlamydial lipopolysaccharide. *Infect Immun.* 1998;66:5067-72.
34. Kol A, Lichtman AH, Finberg RW, Libby P, Kurt-Jones EA. Cutting edge: heat shock protein (HSP) 60 activates the innate immune response: CD14 is an essential receptor for HSP 60 activation of mononuclear cells. *J Immunol.* 2000;164:13-7.
35. Rawadi G, Ramez V, Lemercier B, Roman-Roman S. Activation of mitogen-activated protein kinase pathways by *Mycoplasma fermentans* membrane lipoproteins in murine macrophages: involvement in cytokine synthesis. *J Immunol.* 1998;160:1330-9.
36. Amend JP, Shock EL. Energetics of overall metabolic reactions of thermophilic and hyperthermophilic archaea and bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2001;25(2):175-243.
37. Higuchi ML, Santos MH, Roggerio A, Kawakami JT, Bezerra HG, Canzian M. A role for archaeal organisms in development of atherosclerotic vulnerable plaques and myxoid matrices. *Clinics.* 2006;61:473-8.
38. Pagano PJ, Ito Y, Tormheim K, Gallop PM, Tauber AI, Cohen RA. An NADPH oxidase superoxide-generating system in the rabbit aorta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1995;268:H2274-H2280.
39. Kurtz DM. Microbial detoxification of superoxide: the non-heme iron reductive paradigm for combating oxidative stress. *Acc Chem Res.* 2004;37:902-8.
40. Valentine JS, Wertz DL, Lyons TJ, Liou LL, Goto JJ, Gralla EB. The dark side of dioxygen biochemistry. *Curr Opin Chem Biol.* 1998;2:253-62.