

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXV

Capítulo 1

MARCADORES INFLAMATÓRIOS COMO PREDITORES DO RISCO CARDIOVASCULAR REAL: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

BENÍCIO VARGAS DA ROSA¹
CAROLINA BACK HOFFMANN¹
CECÍLIA PARISENTI BADALOTTI¹
DAVI DUARTE BARRETO FERREIRA¹
JOÃO PEDRO SCHAFER RUBIN¹
JÚLIA MARIA RIBEIRO CARDOSO¹
MARIA LUIZA MINELLA¹
RAFAEL SILVESTRE LOZANO MEDINA¹
PHELIPE DOS SANTOS SOUZA²

1. Discente – Medicina na Universidade do Vale do Itajaí.

2. Docente – Departamento de Clínica Médica da Universidade do Vale do Itajaí.

Palavras-chave: Biomarcadores; Risco Cardiovascular; Inflamação.

DOI

10.59290/0152152112

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) continuam a ser a principal causa de mortalidade em escala global. No ano de 2022, alcançou 19,8 milhões de óbitos, o que representa cerca de 32% de todas as mortes no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2025). No Brasil, o cenário é igualmente alarmante, com mais de 400 mil mortes anuais atribuídas a essas causas, destacando a DCV como um dos maiores desafios de saúde pública do país (BRASIL, 2023). A gravidade desses dados exige uma constante evolução nas estratégias de prevenção e na capacidade de estratificação de risco para identificar e intervir precocemente em indivíduos vulneráveis.

Tradicionalmente, a avaliação de risco cardiovascular tem se ancorado em fatores clássicos como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, tabagismo, obesidade e histórico familiar (MACH *et al.*, 2020). Apesar da validade desses parâmetros na prática clínica, a aplicabilidade de escores de risco internacionais na população brasileira possui limitações reconhecidas, reforçando a necessidade de marcadores complementares para uma predição precisa (SBC, 2017). Essa lacuna, aliada à observação de que uma parcela considerável de eventos cardiovasculares ocorre em indivíduos com baixo risco pelos modelos tradicionais, impulsionou a literatura científica a investigar o chamado "risco residual" (LIBBY, 2002).

Essa nova perspectiva estabeleceu que a formação e a progressão da placa aterosclerótica não são meramente um processo passivo de depósito de gordura, mas um ciclo inflamatório ativo, mediado por células imunes e citocinas (LIBBY, 2002). Essa compreensão aprofundada do papel da inflamação abriu um novo caminho para a estratificação de risco. A medição de biomarcadores de inflamação crônica subclíni-

ca tornou-se uma ferramenta promissora para identificar indivíduos com risco não detectado pelos modelos tradicionais (RIDKER, 2003). Nesse contexto, a proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us) emergiu como um preditor independente de eventos cardiovasculares, mesmo em pacientes com níveis de colesterol LDL controlados, e é o marcador mais bem validado clinicamente. Outros biomarcadores, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o índice neutrófilo-linfócito (NLR), também têm sido investigados por seu potencial preditivo (LIBBY & HANSSON, 2021).

O papel causal e terapêutico da inflamação foi validado por ensaios clínicos revolucionários. O estudo JUPITER demonstrou que a rosuvastatina reduziu significativamente eventos cardiovasculares em indivíduos com colesterol normal, mas com PCR-us elevada, reforçando a importância do componente anti-inflamatório das estatinas (RIDKER *et al.*, 2008). Mais recentemente, o estudo CANTOS forneceu a prova definitiva ao mostrar que a inibição seletiva da inflamação com canakinumab, um anticorpo anti-IL-1 β , reduziu o risco cardiovascular independentemente dos níveis de colesterol (RIDKER *et al.*, 2017). A validação dessa abordagem terapêutica continuou com o estudo LoDoCo2, que comprovou a eficácia de um agente anti-inflamatório mais acessível, a colchicina, na prevenção secundária de eventos em pacientes com doença arterial coronariana crônica (NIDORF *et al.*, 2020).

Diante da consolidação dessas evidências, a discussão sobre o papel dos marcadores inflamatórios transcende a teoria e se torna crucial para a prática clínica (LIBBY & HANSSON, 2021). Portanto, esta revisão narrativa tem como objetivo analisar criticamente o papel dos principais marcadores inflamatórios na predição e estratificação do risco cardiovascular real.

Serão abordadas a fisiologia desses marcadores, sua relevância diagnóstica e as implicações dos principais ensaios clínicos, visando fornecer uma visão abrangente sobre a inflamação como um alvo tanto para aprimorar o diagnóstico quanto para guiar estratégias terapêuticas na cardiologia contemporânea.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada entre julho e setembro de 2025, por meio de pesquisas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, *Web of Science*, SciELO e LILACS. Foram utilizados os descritores “marcadores inflamatórios”, “*inflammatory markers*”, “risco cardiovascular”, “*cardiovascular risk*”, “proteína C-reativa ultrasensível”, “IL-6”, “TNF- α ” e “IL-1 β ”, combinados pelos operadores booleanos “AND” e “OR”. Foram incluídos artigos em português, inglês e espanhol, publicados entre 1999 e 2025, do tipo artigos originais, revisões e ensaios clínicos, disponíveis na íntegra. Excluíram-se duplicados, editoriais, cartas e relatos de caso. Após a seleção, os estudos foram analisados criticamente e organizados em categorias temáticas: (a) inflamação e aterosclerose; (b) principais biomarcadores inflamatórios; (c) evidências clínicas; e (d) implicações terapêuticas e prognósticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inflamação como componente principal da aterosclerose

A aterosclerose, principal substrato patológico das doenças cardiovasculares, deixou de ser compreendida apenas como um distúrbio do metabolismo lipídico para ser reconhecida como uma doença inflamatória crônica da parede arterial, na qual a resposta imune inata e adaptativa atua desde a fase inicial até a ruptura da placa (LIBBY, 2002; LIBBY & HANSSON,

2021). O processo tende a iniciar com a disfunção endotelial, frequentemente induzida por fatores de risco clássicos, como hipertensão, dislipidemia, tabagismo e hiperglicemia. Essa disfunção aumenta a permeabilidade endotelial e a expressão de moléculas de adesão (por exemplo, VCAM1 e ICAM1), além de quimiocinas como MCP1, facilitando o recrutamento de monócitos para a íntima arterial. No subendotélio, esses monócitos diferenciam-se em macrófagos e internalizam lipoproteínas de baixa densidade modificadas, em especial LDL oxidada, formando células espumosas. O acúmulo de lipídios, células inflamatórias e mediadores bioquímicos estabelece um microambiente pró-inflamatório que amplifica a resposta imune e favorece a progressão e a instabilidade (LIBBY & HANSSON, 2021).

Fatores de risco cardiometabólicos e sua relação com a inflamação aterosclerótica

Diversos fatores de risco, como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e obesidade, não apenas contribuem para alterações metabólicas, mas também desempenham papel ativo na ativação da resposta inflamatória vascular. Essa conexão é amplamente reconhecida na literatura atual, que posiciona esses estados como gatilhos para a disfunção endotelial e a progressão da aterosclerose (LIBBY & HANSSON, 2021; AJOO LABADY *et al.*, 2024).

A dislipidemia aterogênica, caracterizada por aumento de LDLc e triglicerídeos e redução de HDLc, favorece a oxidação lipídica e o recrutamento de macrófagos, que internalizam essas partículas e formam células espumosas, perpetuando o ciclo inflamatório (FALUDI *et al.*, 2017; GONDIM *et al.*, 2016).

A obesidade visceral, por sua vez, é reconhecida como um estado de inflamação crônica de baixo grau. O tecido adiposo secreta adipocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF α , e

reduz a produção de adiponectina, contribuindo para a disfunção endotelial e o risco cardiovascular aumentado (PRADO *et al.*, 2009; TYLUTKA *et al.*, 2024). Esses fatores, isolados ou combinados, intensificam a inflamação sistêmica e local, reforçando a necessidade de abordagens que considerem o componente inflamatório na estratificação e no manejo da aterosclerose (LIBBY & HANSSON, 2021; AJOOLABADY *et al.*, 2024).

Mecanismos de ativação inflamatória

A ativação de vias de sinalização intracelular, como o fator nuclear kappa B (NFκB), é central para sustentar a inflamação vascular. O contato do endotélio com lipoproteínas modificadas e o estresse oxidativo induz a transcrição de genes pró-inflamatórios, elevando a expressão de moléculas de adesão, quimiocinas e citocinas. Isso promove um ciclo de retroalimentação no qual células do sistema imune (macrófagos, linfócitos T) e células vasculares (endoteliais e musculares lisas) se ativam mutuamente, contribuindo para a formação de um núcleo necrótico, afinamento da capa fibrosa e maior propensão à ruptura da placa (LIBBY & HANSSON, 2021).

Principais citocinas envolvidas no processo inflamatório

Entre os mediadores inflamatórios mais relevantes destacam-se a interleucina 1 beta (IL-1β), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNFα). A IL-1β atua como gatilho inicial da resposta inflamatória, estimulando células endoteliais e musculares lisas a produzirem outras citocinas e moléculas de adesão e promovendo o recrutamento celular. A IL-6 constitui um elo entre a inflamação local e a resposta sistêmica, induzindo a síntese hepática de proteínas de fase aguda, em especial a proteína

C-reativa (PCR). O TNFα, por sua vez, amplifica a resposta inflamatória, aumenta a expressão de moléculas de adesão, modula a apoptose e participa do remodelamento vascular que torna a placa mais vulnerável (LIBBY & HANSSON, 2021; POZNYAK *et al.*, 2021; TYLUTKA *et al.*, 2024).

PCR e PCR-US como marcadores com síntese hepática mediada por IL-6

A PCR, sobretudo na sua forma ultrassensível (PCRus), é o biomarcador inflamatório mais bem validado clinicamente para estratificação de risco cardiovascular. Produzida pelos hepatócitos em resposta à IL-6 e, em menor grau, à IL-1β e ao TNFα, a PCRus detecta níveis baixos, porém clinicamente relevantes, de inflamação subclínica. Evidências pioneiras demonstraram que a PCRus prediz infarto, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular independentemente do colesterol LDL e de outros fatores de risco clássicos (RIDKER, 2003). Ridker *et al.* (2008) reforçaram essa noção ao mostrar que indivíduos com LDL em faixas consideradas normais, mas com PCRus elevada, obtiveram redução significativa de eventos cardiovasculares com rosuvastatina.

Conceito de risco residual inflamatório

Esse conjunto de evidências levou à consolidação do conceito de risco residual inflamatório, que descreve a persistência de risco cardiovascular elevado mesmo após o controle adequado de fatores clássicos, como LDL colesterol. O estudo CANTOS forneceu prova causal ao demonstrar que a inibição seletiva da IL-1β com canakinumab reduziu eventos cardiovasculares independentemente de alterações nos níveis lipídicos (RIDKER *et al.*, 2017). Em paralelo, o ensaio LoDoCo2 mostrou que a colchicina, um anti-inflamatório de baixo custo, reduziu significativamente os eventos em pacientes

com doença arterial coronariana crônica (NIDORF *et al.*, 2020). Revisões recentes reforçam que a modulação da inflamação, seja por agentes biológicos ou pequenas moléculas, representa um caminho promissor para complementar as estratégias tradicionais (AJOOLABADY *et al.*, 2024; TYLUTKA *et al.*, 2024).

Proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-US) na prática clínica

A literatura científica apresenta evidências consistentes de que níveis elevados de proteína C-reativa (PCR), particularmente quando mensurados por métodos de alta sensibilidade (hs-CRP), estão fortemente associados ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, tanto em indivíduos assintomáticos quanto em pacientes com histórico prévio de infarto agudo do miocárdio (IAM) (RIDKER, 2025). Estudos de coorte e meta-análises conduzidos em populações assintomáticas demonstram que o risco relativo (RR) para eventos coronarianos cresce de maneira proporcional à elevação dos níveis séricos de PCR. Indivíduos com valores superiores a 3 mg/L apresentam RR de 1,58 (IC 95%: 1,37–1,83) para doença coronariana, em comparação àqueles com níveis abaixo de 1 mg/L, mesmo após ajustes para fatores de risco tradicionais (BUCKLEY *et al.*, 2009). A associação é linear, sendo que cada aumento de 1 mg/L corresponde a um incremento do RR de 1,18 para doença cardiovascular e de 1,07 para acidente vascular cerebral (YANG *et al.*, 2021).

Os pontos de corte mais aceitos para a estratificação de risco são: <1 mg/L (baixo risco), entre 1-3 mg/L (risco intermediário) e >3 mg/L (alto risco) (RIDKER, 2025; BUCKLEY *et al.*, 2009). Diretrizes norte-americanas ressaltam que a incorporação da PCR em algoritmos de estratificação melhora a acurácia preditiva, sobretudo em indivíduos classificados inicialmente como de risco intermediário, impactando

decisões clínicas, como a introdução de terapia com estatinas (GOFF JUNIOR *et al.*, 2014). O estudo JUPITER reforçou essa perspectiva ao evidenciar que indivíduos aparentemente saudáveis, com LDL-C <130 mg/dL e PCR >2 mg/L, obtiveram redução significativa de eventos cardiovasculares com o uso de rosuvastatina. Esses achados demonstram que a PCR pode identificar subgrupos de pacientes com risco elevado, mesmo na ausência de dislipidemia significativa (RIDKER, 2025; GOFF JUNIOR *et al.*, 2014).

No contexto pós-IAM, níveis persistentemente elevados de PCR estão relacionados a pior prognóstico, enquanto pacientes que alcançam valores <2 mg/L após tratamento com estatinas apresentam melhores desfechos clínicos, independentemente da redução do LDL-C (GOLDSTEIN *et al.*, 2006). Assim, a PCR se consolida não apenas como biomarcador inflamatório e de risco, mas também como possível alvo terapêutico no manejo da aterosclerose e suas complicações.

Interleucina-6, TNF-alfa e interleucina-1 beta na prática clínica

Conforme a idade avança, a resposta imune adaptativa enfraquece, ao mesmo tempo que o sistema imunológico inato se torna cronicamente ativado e promove um nível mais elevado de citocinas pró-inflamatórias. Nesse sentido, a IL-6, tem-se demonstrado um potencial marcador inflamatório diagnóstico de pacientes com alto risco cardiovascular (TYLUTKA *et al.*, 2024).

Idosos com múltiplas comorbidades tendem a registrar níveis significativamente mais elevados de IL-6 do que idosos sem doenças coexistentes. A IL-6 pode ser útil tanto na avaliação da progressão da doença como na otimização do tratamento (TYLUTKA *et al.*, 2024).

A IL-6 expõe uma relevante função na fisiopatologia da doença vascular, já que está associada tanto à formação de placas de ateromas quanto à indução de inflamação nas placas, tornando-as mais propensas à ruptura. Dentre as doenças cardiovasculares, o valor preditor de risco da IL-6 está mais fortemente associado com doenças como aterosclerose, insuficiência cardíaca e calcificação da valva aórtica (MEHTA *et al.*, 2024).

No entanto, ao avaliar o marcador inflamatório TNF α , aponta-se para um ruim marcador de preditor de alto risco cardiovascular. A maior parte dos estudos analisados não encontrou diferença estatística significativa entre idosos comórbidos e idosos sem comorbidades. Também se avalia a IL-1 β mas revela-se que a utilidade diagnóstica dessa citocina não pode ser concluída no momento e necessita de mais pesquisas (TYLUTKA *et al.*, 2024).

Ademais, indaga-se a possibilidade da via de imunidade inata da interleucina-1 β e interleucina-6 atuar como um novo potencial alvo terapêutico na prevenção de eventos primários em pacientes com alto risco cardiovascular. O estudo de Ridker (2017) demonstrou uma redução significativa na taxa de incidência para o desfecho primário (infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte cardiovascular) em pacientes que utilizaram 150 mg de Canakinumab em relação ao grupo placebo após 3,7 anos de observação.

Implicações clínicas e estratégias de intervenção

A inserção de marcadores inflamatórios na prática clínica ainda é um campo em evolução, mas com avanços significativos nos últimos anos. A estratificação de risco cardiovascular tradicionalmente se apoia em escores relacionados a fatores clássicos, como o Framingham e o ASCVD *Risk Score*. No entanto, há muitos

eventos ocorrendo em indivíduos de baixo risco ou risco intermediário; nesse sentido, estimulou a busca por biomarcadores que aprimorem a predição. Portanto, a proteína C-reativa ultras-sensível (PCR-us) é o marcador mais consolidado, podendo ser utilizada como ferramenta complementar em indivíduos de risco intermediário para refinar a decisão sobre início de terapias preventivas, como estatinas (MACH *et al.*, 2020; RIDKER, 2003).

Do ponto de vista terapêutico, a modulação da inflamação tornou-se alvo de estratégias inovadoras. Estatinas, tradicionalmente utilizadas pelo seu efeito hipolipemiante, possuem também ação anti-inflamatória, exemplificada pela redução de PCR-us independentemente da queda do colesterol LDL. O estudo JUPITER demonstrou que esse efeito se traduz em benefício clínico mesmo em pacientes com LDL dentro da faixa normal, mas com PCR-us elevada (RIDKER *et al.*, 2008). Esses achados redefiniram o papel das estatinas, posicionando-as como agentes com impacto duplo: lipídêmico e inflamatório.

Terapias anti-inflamatórias direcionadas foram avaliadas em ensaios clínicos de grande porte. O estudo CANTOS demonstrou que o bloqueio da interleucina-1 β com canakinumabe reduziu significativamente a incidência de eventos cardiovasculares recorrentes, fornecendo evidência causal do papel da inflamação na aterotrombose (RIDKER *et al.*, 2017). No entanto, questões como alto custo, necessidade de injeções subcutâneas e risco aumentado de infecções limitaram a aplicabilidade ampla desse fármaco. Em contrapartida, o estudo LoDoCo2 mostrou que a colchicina, um anti-inflamatório de baixo custo e amplamente disponível, reduz eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana crônica, com perfil de segurança mais favorável e viabilidade prática

superior (NIDORF *et al.*, 2020). Esses resultados consolidaram a colchicina como uma opção promissora para prevenção secundária em cenários selecionados.

Apesar dos avanços, esses achados para diretrizes e prática clínica de rotina ainda enfrentam desafios. Um deles é a heterogeneidade dos estudos, com populações distintas e *endpoints* variados, o que dificulta a padronização das recomendações. Além disso, a maioria dos marcadores emergentes, como IL-6, TNF- α , NLR e GlycA, permanece restrita ao âmbito da pesquisa, sem disponibilidade ou custo-efetividade comprovada para uso em larga escala. Outro ponto crítico é definir em quais contextos clínicos a dosagem de biomarcadores realmente altera a tomada de decisão, evitando a medicalização desnecessária de indivíduos assintomáticos (LIBBY & HANSSON, 2021).

Assim, a principal implicação clínica atual é reconhecer a inflamação como componente central da aterosclerose e integrar esse conceito tanto na estratificação de risco quanto no manejo terapêutico. O futuro da área dependerá de estratégias que combinem a validação de novos biomarcadores com o desenvolvimento de terapias acessíveis e seguras, capazes de impactar de forma significativa a saúde cardiovascular em larga escala.

Limitações e controvérsias na literatura

A utilização dos biomarcadores inflamatórios na estratificação do risco cardiovascular, apesar de ser academicamente considerada valiosa, é permeada por desafios e controvérsias que merecem uma análise aprofundada. A natureza multifacetada da aterosclerose e a falta de uniformidade metodológica em estudos clínicos contribuem para um debate científico contínuo. Uma das principais limitações está na ausência de padronização consensual dos valores de corte. Embora existam faixas de risco bem

estabelecidas (<1,0 mg/L para baixo risco, 1,0-3,0 mg/L para risco intermediário e >3,0 mg/L para alto risco), a aplicabilidade desses valores pode ser limitada por variações analíticas e populacionais (JABS *et al.*, 2020). As diretrizes da *American College of Cardiology* e da *American Heart Association* (ACC/AHA) de 2013, por exemplo, recomendam a dosagem da proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us) principalmente em pacientes de risco intermediário, quando a informação adicional pode ser decisiva na escolha por uma terapia com estatina, reconhecendo a incerteza em sua utilidade universal (GOOF JUNIOR *et al.*, 2014).

A discussão sobre o papel como marcador inflamatório para a análise do paciente é um dos eixos centrais da controvérsia. Por muito tempo, a PCR-us foi considerada como um indicador passivo da inflamação sistêmica subjacente à aterosclerose. Contudo, ensaios clínicos randomizados recentes, como o CANTOS, forneceram evidências de que a inflamação é um alvo terapêutico para a redução de eventos cardiovasculares. O estudo demonstrou que a terapia anti-inflamatória direcionada à interleucina-1 β (IL-1 β) com canakinumabe reduziu significativamente a incidência de eventos cardiovasculares maiores, estabelecendo a inflamação como um fator causal e a PCR-us como um biomarcador que reflete a atividade da doença (RIDKER *et al.*, 2017).

Em suma, embora a literatura tenha progressivamente confirmado o papel da inflamação como um componente fundamental da aterosclerose, as limitações relacionadas à padronização, a complexidade em distinguir o papel causal e as diferenças entre populações impõem a necessidade de uma interpretação criteriosa. Tais controvérsias não invalidam a utilidade da PCR-us, mas a situam como um elemento de um conjunto mais amplo de dados clínicos e de

imagem para uma avaliação de risco individualizada.

CONCLUSÃO

Os achados discutidos neste trabalho evidenciam que a inflamação exerce papel fundamental na fisiopatologia da aterosclerose, estando presente desde a disfunção do endotélio, onde recruta monócitos e forma macrófagos e células espumosas, criando um microambiente pró-inflamatório que contribui para a ruptura da placa. Ademais, ao analisar os fatores que são avaliados para estratificação de risco cardiovascular, como o diabetes mellitus tipo 2, que ativa as vias pró-inflamatórias NFκB, IL-6, TNFα e PCR; a dislipidemia, que favorece a oxidação lipídica e o recrutamento de macrófagos, gerando a formação de células espumosas; e a obesidade visceral, na qual o tecido adiposo secreta IL-6 e TNFα, além de reduzir a produção de adiponectina, favorecendo a disfunção endotelial e aumentando o risco cardiovascular, observa-se que tais fatores atuam como gatilhos pró-inflamatórios que aceleram a aterogênese. A NFκB, por sua vez, tem papel central na transcrição de genes pró-inflamatórios, formando um ciclo de retroalimentação inflamatória entre células imunes e vasculares, resultando na formação de núcleo necrótico, afinamento da capa fibrosa e maior risco de ruptura.

As principais citocinas envolvidas nesse processo são a IL-1β, que desencadeia a resposta inflamatória inicial ao induzir a produção de citocinas e moléculas de adesão; a IL-6, que conecta a inflamação local à resposta sistêmica e estimula a síntese hepática de proteínas de fase

aguda, principalmente a proteína C-reativa (PCR); e o TNFα, que amplifica a inflamação, modula a apoptose e contribui para o remodelamento vascular, aumentando a vulnerabilidade da placa. Tanto a PCR quanto sua forma ultrasensível (PCR-us) configuram-se como biomarcadores consolidados na estratificação de risco cardiovascular, com capacidade de prever eventos independentemente dos níveis de LDL ou de outros fatores clássicos, como demonstrado em ensaios clínicos como o JUPITER.

Na prática clínica, a avaliação de marcadores inflamatórios vai além da estratificação de risco. A IL-6 tem se mostrado relevante sobretudo em idosos, associando-se não apenas ao risco de aterosclerose, mas também à insuficiência cardíaca e à calcificação da valva aórtica. Por outro lado, o TNFα apresenta baixo valor preditivo e a IL-1β, apesar de seu potencial como alvo terapêutico, ainda carece de maior validação científica para uso rotineiro.

Do ponto de vista terapêutico, o reconhecimento da inflamação como componente central da aterosclerose abriu caminho para novas estratégias. As estatinas, além do efeito hipolipemiante, reduzem os níveis de PCR independentemente da queda de LDL, reforçando seu papel duplo. O estudo CANTOS demonstrou benefício clínico do bloqueio seletivo da IL-1β com canakinumabe, enquanto o ensaio LoDoCo2 evidenciou que a colchicina, um anti-inflamatório de baixo custo, também reduz eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana crônica. Esses achados consolidam a modulação inflamatória como uma abordagem complementar às terapias tradicionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AJOOLABADY, A. *et al.* Inflammation and atherosclerosis: mechanisms, therapeutic strategies, and future perspectives. *Nature Reviews Cardiology*, v. 21, 2024. doi: 10.1038/s41569-024-00987-0.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Cerca de 400 mil pessoas morreram em 2022 no Brasil por problemas cardiovasculares. Biblioteca Virtual em Saúde, 2023.
- BUCKLEY, D.I. *et al.* C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, v. 151, p. 483, 2009. doi: 10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00009.
- FALUDI, A.A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 109, 2017. doi: 10.5935/abc.20170121.
- GOFF JUNIOR, D.C. *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, v. 129, S49, 2014.
- GOLDSTEIN, L.B. *et al.* Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke*, v. 37, p. 1583, 2006. doi: 10.1161/01.STR.0000223048.70103.F1.
- GONDIM, T.M. *et al.* Aspectos fisiopatológicos da dislipidemia aterogênica e impactos na homeostasia. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 48, 2016. doi: 10.21877/2448-3877.201600462.
- JABS, J. *et al.* A new era in biomarker discovery and validation for cardiovascular disease. *Circulation Research*, v. 126, p. 556, 2020.
- LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, v. 420, p. 868, 2002. doi: 10.1038/nature01323.
- LIBBY, P. & HANSSON, G.K. From focal lipid storage to systemic inflammation: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 78, p. 1604, 2021. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.006.
- MACH, F. *et al.* 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, Oxford, v. 41, p. 111, 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- MEHTA, N.N. *et al.* IL-6 and cardiovascular risk: a narrative review. *Current Atherosclerosis Reports*, v. 27, 2025.
- NIDORF, S.M. *et al.* Colchicine in patients with chronic coronary disease. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 383, p. 1838, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021372.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Doenças cardiovasculares (DCV). Genebra, 31 jul. 2025.
- POZNYAK, A. *et al.* Inflammatory mechanisms of atherosclerosis: new insights and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, 2021. doi: 10.3390/ijms22031307.
- PRADO, W.L. *et al.* Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, São Paulo, v. 15, p. 373, 2009. doi: 10.1590/S1517-86922009000600012.
- RIDKER, P.M. Inflammation, C-reactive protein, and cardiovascular risk. *Circulation*, v. 107, p. 363, 2003. doi: 10.1161/01.CIR.0000053723.97869.D4.
- RIDKER, P.M. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 67, p. 712, 16 fev. 2016. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.037.
- RIDKER, P.M. *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 359, p. 2195, 2008. doi: 10.1056/NEJMoa0807646.
- RIDKER, P.M. *et al.* Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 377, p. 1119, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. I Diretriz de prevenção cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 109, 2017. doi: 10.5935/abc.20170121.
- TYLUTKA, A. *et al.* Cytokine-targeted therapies for atherosclerosis: current status and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, 2024. doi: 10.3390/ijms25020789.
- TYLUTKA, A. *et al.* Level of IL-6, TNF, and IL-1 β and age-related diseases: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, v. 15, e1330386, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1330386.
- YANG, X. *et al.* Association between serum level of C-reactive protein and risk of cardiovascular events based on cohort studies. *Journal of Human Hypertension*, v. 35, p. 1149, 2021. doi: 10.1038/s41371-021-00546-z.