

***Chlamydia pneumoniae* e doença aterosclerótica**

Chlamydia pneumoniae and atherosclerotic disease

Luciele Sehnem¹, Luiz Carlos Bodanese², Giuseppe Repetto³, Henrique Luiz Staub⁴

¹ Biomédica. Mestre em Medicina e Ciências da Saúde, área de Clínica Médica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Professora do Departamento de Enfermagem e Odontologia da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC).

² Cardiologista e Doutor em Cardiologia. Professor Adjunto de Cardiologia da Faculdade de Medicina da PUCRS.

³ Endocrinologista. Coordenador do Departamento de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da PUCRS.

⁴ Reumatologista e Doutor em Reumatologia. Mestre em Imunologia Clínica pela Universidade de Londres, Reino Unido. Professor Adjunto de Reumatologia da Faculdade de Medicina da PUCRS.

RESUMO

Objetivo: revisar os aspectos etiopatogênicos da infecção por *Chlamydia pneumoniae* na doença aterosclerótica, analisando estudos em modelos animais e *in vitro*, assim como ensaios clínicos que avaliaram associação entre a presença do patógeno e doença aterosclerótica.

Fonte de Dados: foram revisados artigos disponíveis nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, publicados entre 1986 e 2009.

Síntese dos Dados: a *Chlamydia pneumoniae* pode se replicar no endotélio, células musculares lisas e macrófagos, contribuindo para a aterogênese. Lipopolissacarídeos e proteínas de choque térmico oriundos do patógeno podem induzir à formação de células espumosas. *In vitro*, macrófagos humanos infectados por *Chlamydia pneumoniae* apresentam acúmulo intracelular de lipídios por desregulação na absorção de lipoproteínas de baixa densidade. Em modelos animais, o patógeno é encontrado no ateroma de animais hiperlipêmicos, e macrófagos murinos aderem melhor ao endotélio quando infectados por *Chlamydia pneumoniae*. Os estudos soroepidemiológicos são controversos em termos da frequência de anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* em pacientes com aterosclerose. Em ensaios clínicos, não há evidência cabal de benefício da terapia antibiótica sobre o prognóstico da doença arterial coronária. A ocorrência de infecção por *Chlamydia pneumoniae* não é, até o momento, fator de risco definido para doença aterosclerótica.

Conclusões: a infecção por *Chlamydia pneumoniae* pode constituir achado de importância etiopatogênica na aterosclerose. Entretanto, a relevância clínica dessa associação, como mostram os estudos epidemiológicos e ensaios clínicos aqui revisados, ainda é incerta.

DESCRIPTORES: CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE; INFLAMAÇÃO; ATEROSCLEROSE; MODELOS ANIMAIS; *IN VITRO*.

ABSTRACT

Aims: To study the etiopathogenic role of *Chlamydia pneumoniae* infection in the atherosclerotic disease, *in vitro* studies and animal models involving *Chlamydia pneumoniae* and atheromatosis were reviewed, as well as clinical assays that analyzed the association between the pathogen and atherosclerotic disease.

Source of Data: Articles found in Pubmed, SciELO and LILACS data bases, published between 1986 and 2009, were reviewed.

Summary of Findings: *Chlamydia pneumoniae* can replicate in the endothelium, smooth muscle cells and macrophages, contributing to atherogenesis. Lipopolysaccharides and heat-shock proteins originated from the pathogen can induce the formation of foam cells. *In vitro*, human macrophages infected by *Chlamydia pneumoniae* induce intracellular accumulation of lipids through a deregulation in the absorption of low-density lipoproteins. In animal models, the pathogen is found in atheroma of hyperlipemic animals, and murine macrophages adhere better to the endothelium when infected by *Chlamydia pneumoniae*. The sero-epidemiological studies are controversial in terms of the anti-*Chlamydia pneumoniae* antibody frequency in patients with atherosclerosis. In clinical studies, there is no unequivocal evidence of the benefit of antibiotics on the prognosis of the coronary arterial disease. The occurrence of the infection by *Chlamydia pneumoniae* is not, up to date, a defined risk factor for atherosclerotic disease.

Conclusions: Infection by *Chlamydia pneumoniae* may constitute an important etiopathogenic finding in atheromatosis. However, the clinical relevance of this association, as shown in the epidemiologic and clinical studies herein reviewed, is yet uncertain.

KEY WORDS: CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE; INFLAMMATION; ATHEROSCLEROSIS; MODELS, ANIMAL; *IN VITRO*.

Endereço para correspondência/Corresponding Author:

HENRIQUE LUIZ STAUB
Serviço de Reumatologia – Hospital São Lucas da PUCRS
Av. Ipiranga 6690, sala 220
CEP 90610-000, Porto Alegre/RS, Brasil
Telefone: (51) 3320-5057
E-mail: reumatopucrs@gmail.br

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença progressiva caracterizada pelo acúmulo de lipídios e de células inflamatórias e por um componente fibroso em grandes artérias. É a causa primária da doença arterial coronariana e do acidente vascular cerebral, sendo responsável por aproximadamente 50% das mortes no Ocidente.^{1,2}

Há aproximadamente 100 anos, William Osler sugeriu uma relação entre infecção e inflamação na aterosclerose. Aliada aos tradicionais fatores de risco para aterosclerose, como hipertensão, hiperlipidemia, diabetes, tabagismo, estresse, obesidade e fatores genéticos, a infecção crônica poderia constituir-se em fator de risco adicional para aterosclerose.³ Patógenos como citomegalovírus, *Herpes simplex*, *Helicobacter pylori* e vírus da hepatite A são exemplos de agentes patogênicos que podem estar associados com a aterosclerose. Nenhum patógeno, entretanto, tem gerado mais atenção do que a *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) nessa circunstância.⁴

A *C. pneumoniae* é uma bactéria intracelular obrigatória que causa fundamentalmente doenças respiratórias em adultos. A prevalência de anticorpos para esse patógeno é superior a 50% em pessoas com mais de 20 anos e superior a 70% em pessoas com mais de 60 anos. A bactéria é responsável por 10% dos casos de pneumonia e por 5% dos casos de faringite, bronquite e sinusite. Ela pode se manter em estado crônico ou de latência e a recidiva é frequente apesar da antibioticoterapia.⁵⁻⁷ O primeiro isolamento de *C. pneumoniae* foi realizado a partir de secreção ocular de crianças no ano de 1965, em Taiwan. Entretanto, não era considerada um patógeno até 1983, quando foi isolada do trato respiratório de estudantes da Universidade de Washington com faringite. Apenas em 1989 foi classificada como uma espécie de clamídia.^{8,9}

As clamídias são bactérias intracelulares com um ciclo de vida bifásico, com duas formas morfológicas distintas. O corpo elementar (forma infecciosa e metabolicamente inativa) é endocitado pela célula hospedeira em vesículas citoplasmáticas, onde a bactéria impede a fusão com os lisossomos. Em um período de 6 a 8 horas depois da entrada na célula o corpo elementar reorganiza-se na forma não-infecciosa e metabolicamente ativa denominada corpo reticular, que se multiplica por fissão binária. Alguns corpos reticulares se transformam na forma infecciosa e são liberados para o exterior após lise da célula hospedeira, podendo, então, infectar outras células.¹⁰

Sabe-se que o processo inflamatório desempenha papel relevante no deflagramento e na progressão

da lesão aterosclerótica. Há indícios, baseados em estudos soroepidemiológicos, *in vitro* e em modelos animais, de que a *C. pneumoniae* esteja envolvida no processo aterosclerótico.¹¹ Esta revisão está focada na atualização sobre os aspectos fisiopatogênicos e clínico-epidemiológicos da infecção por *C. pneumoniae* na doença aterosclerótica.

FONTE DE DADOS

A revisão foi baseada em artigos publicados entre 1986 e 2009, tendo como fonte as bases de dados PubMed, SciELO e LILACS. Os termos pesquisados foram *Chlamydia pneumoniae* AND *atherosclerosis*, combinados com outras variáveis.

FISIOPATOLOGIA DA ATEROSCLEROSE

O conhecimento da fisiopatologia da aterosclerose evoluiu sobremaneira nas últimas décadas. Na década de 1970, as teorias apontavam a relação direta entre dislipidemia e ateromatose. Atualmente, sabe-se que os mecanismos que culminam com a ateromatose são complexos e envolvem fatores genéticos, ambientais e resposta inflamatória.^{12,13}

A estria gordurosa constitui a lesão inicial da placa aterosclerótica. Compreende o acúmulo de lipídios, células inflamatórias e elementos fibrosos que se depositam na parede das artérias.¹³ O resultado é a formação de trombos e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio por fatores como hiperlipidemia, hipertensão arterial e tabagismo. A disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo a retenção das mesmas no espaço subendotelial.¹⁴ As lipoproteínas de baixa densidade (LDL, *low-density lipoproteins*) retidas e acumuladas podem sofrer modificações oxidativas, resultando em lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (LDL-ox); lipoproteínas oxidadas são capazes, por sua vez, de deflagrar uma resposta inflamatória local.¹⁵

O surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial é responsável pela atração de monócitos e linfócitos da circulação sanguínea para a parede arterial. Entre as principais moléculas de adesão, destacam-se a moléculas de adesão vascular (VCAM-1), a molécula de adesão intercelular (ICAM-1) e a E-seletina, entre outras.¹³ Acredita-se que a secreção de moléculas de adesão é mediada por interleucina (IL)-I, IL-4, fator de necrose tumoral-alfa e interferon-gama, a maioria sintetizada por macrófagos, linfócitos e pelo próprio endotélio.¹⁶⁻¹⁸ Induzidos por essas citocinas, os

monócitos migram para o espaço subendotelial, onde se diferenciam em macrófagos e LDLox, gerando células espumosas, principais componentes das estrias gordurosas.^{14,15} As LDLox também atuam como agente quimiotático para macrófagos e linfócitos T e, além disso, são citotóxicas para células endoteliais, induzindo-as a liberar mediadores pró-inflamatórios que contribuem para as diversas fases do processo aterosclerótico.^{19,20} De interesse, a oxidação das LDL pode gerar a disponibilização de epítomos imunogênicos que deflagram resposta anticórpica.²¹

Sabe-se que um considerável montante de LDL circulantes estão acopladas à molécula de beta2-glicoproteína I (beta2-gpI), um cofator fosfolipídico com propriedades anticoagulantes. Digno de nota, o complexo LDLox-beta2-gpI pode ser internalizado no macrófago somente através da mediação de anticorpos, e não através de receptores *scavenger*.²² Recentemente, demonstrou-se que o complexo LDLox-beta2-gpI está aumentado na circulação periférica de pacientes com doenças autoimunes e em alguns casos de síndrome coronariana aguda.²³

A progressão das estrias gordurosas requer a infiltração de células inflamatórias e também a proliferação de células musculares lisas. Alguns mediadores da inflamação estimulam a migração dessas células da camada média para a íntima arterial. Células musculares lisas, ao migrarem para a íntima, passam a produzir não apenas citocinas e fatores de crescimento, como também a matriz extracelular que formata a capa fibrosa da placa aterosclerótica.¹⁴ A ruptura da capa expõe o núcleo lipídico, altamente trombogênico, o que culmina com oclusão do lúmen arterial.^{14,24}

ATEROSCLEROSE E *Chlamydia pneumoniae*

Há indícios de que a *C. pneumoniae* esteja envolvida em todos os estágios do processo de formação do ateroma, desde a lesão inflamatória inicial até a ruptura da placa. A *C. pneumoniae* pode infectar, potencialmente, todas as células envolvidas na aterogênese, incluindo células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos.^{25,26}

A disseminação da *C. pneumoniae* para a vasculatura ocorre a partir da infecção de macrófagos e linfócitos do trato respiratório, de onde ocorre a migração para as artérias.^{25,26} Células endoteliais estimuladas pela presença de *C. pneumoniae* expressam moléculas de adesão como VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina e secretam citocinas pró-inflamatórias como IL-8, IL-6 e TNF, promovendo a adesão celular e migração de leucócitos para o subendotélio.^{27,28}

A exposição a lipopolissacarídeos e à proteína de choque térmico de 60 kilodaltons (Hsp60) da *C. pneumoniae* pode induzir a uma maior captação do LDL pelos macrófagos, o que incrementa a formação de células espumosas. A Hsp60 originária da *C. pneumoniae* teria, assim, uma função pró-inflamatória no ateroma. Além disso, antígenos da *C. pneumoniae* parecem deflagrar hiperexpressão de IL-18 em pacientes com aterosclerose coronária.²⁹⁻³¹ Mei et al.³² reportaram que a *C. pneumoniae* induz à formação de células espumosas por atuar diretamente em receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama/alfa, reguladores do metabolismo lipídico de macrófagos, o que pode contribuir para suas propriedades pró-aterogênicas.

A infecção das células endoteliais por *C. pneumoniae* faz com que o endotélio secrete, além de citocinas, fatores de crescimento que estimulam também a proliferação e migração de células musculares lisas, o que gera a formação da capa fibrosa do ateroma.³³ Por fim, a estabilização da placa pode também ser afetada pela presença da *C. pneumoniae*. A infecção celular pela bactéria aumenta a expressão de fator tecidual, induzindo um estado pró-coagulante; além disso, inibe a síntese de colágeno e fibronectina por fibroblastos, o que aumenta a vulnerabilidade da placa aterosclerótica.^{34,35}

ESTUDOS *IN VITRO*

A maioria dos estudos *in vitro* aponta para um papel relevante da *C. pneumoniae* na formação do ateroma. Sabidamente, a *C. pneumoniae* pode se replicar nas células endoteliais, células musculares lisas e nos macrófagos.^{36,37} A suscetibilidade à infecção por *C. pneumoniae* no sistema monócito-macrófago de indivíduos saudáveis foi avaliada, concluindo-se que indivíduos cujos macrófagos não restringem o crescimento de *C. pneumoniae* são mais vulneráveis à infecção crônica por esse agente.³⁸ A infecção de macrófagos humanos por *C. pneumoniae* induz, *in vitro*, ao acúmulo intracelular de lipídios, através de uma desregulação na absorção do LDL, contribuindo para a formação de células espumosas.^{29,32}

Alguns estudos indicam que a Hsp60 produzida pela *C. pneumoniae* constitui estímulo antigênico capaz de deflagrar respostas humorais e celulares específicas, o que também contribuiria para a imunopatologia da aterosclerose. A Hsp60 oriunda da *C. pneumoniae* é também capaz de induzir secreção de interferon-gama pelos linfócitos, desta forma ampliando a resposta celular no ateroma.³⁹

MODELOS ANIMAIS

Os modelos animais têm sido úteis na definição do papel etiopatogênico da *C. pneumoniae* na aterosclerose. Na maioria desses modelos, o patógeno é introduzido no trato respiratório dos animais para simular a porta de entrada em humanos, e o tecido vascular é examinado *a posteriori*. Um estudo envolvendo camundongos foi usado para determinar se *C. pneumoniae* contribui para a aterogênese aórtica; observaram-se mudanças inflamatórias após a inoculação do patógeno em animais não expostos a dieta rica em lipídios e lesões mais progressivas em animais expostos a dieta hiperlipídica.⁴⁰ Esses dados, assim como outros provenientes de estudos realizados em coelhos,^{41,42} sugerem a participação do patógeno na aterogênese.

Outro estudo demonstrou que a infecção crônica por *C. pneumoniae* pode gerar processo inflamatório na aorta de camundongos com padrão lipídico normal, mas não deflagrar formação de ateroma.⁴³ Depreende-se, por esse estudo, que a eventual formação do ateroma é dependente de hiperlipidemia em animais infectados pelo patógeno. Entretanto, o assunto é matéria de polêmica. Coelhos infectados com *C. pneumoniae* desenvolveram pneumonite aguda, e dois de seis animais evoluíram com lesão aterosclerótica grave na aorta.⁴¹ Em outro estudo, alterações inflamatórias similares à aterosclerose foram documentadas em seis de nove coelhos inoculados com *C. pneumoniae*.⁴⁴

Macrófagos murinos infectados com *C. pneumoniae* aderiram melhor ao endotélio do que macrófagos não infectados, de onde se infere que a infecção crônica por *C. pneumoniae* possa ser aterogênica por promover a aderência de macrófagos à superfície endotelial.⁴⁵

Embora estes modelos animais estejam contribuindo para a compreensão do papel etiopatogênico da *C. pneumoniae* na aterogênese, deve-se ter cautela em transferir conclusões para a raça humana.

ESTUDOS SOROEPIDEMIOLÓGICOS E MOLECULARES

A primeira descrição acerca do binômio *C. pneumoniae* e aterosclerose ocorreu em 1988 na Finlândia, em estudo de caso-controle: 50% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio e 68% dos pacientes com angina pectoris apresentavam elevações séricas de IgA e IgG anti-*C. pneumoniae*, enquanto entre os controles 7% tinham teste positivo.⁴⁶ Em uma revisão sistemática que incluiu 18 estudos soropidemiológicos com 2.700 casos e

5.000 controles, a presença dos anticorpos anti-*C. pneumoniae* associou-se com ocorrência de doença coronariana e cerebrovascular.⁴⁷

A pesquisa de anticorpos IgA e IgG anti-*C. pneumoniae* foi feita em 102 pacientes com estenose coronariana confirmada por angiografia e em pacientes sob hemodiálise. A positividade para IgA, mas não para IgG, esteve fortemente associada com a presença de estenose coronariana, mesmo após ajustes para fatores de confusão (OR:18; IC95%: 7,5-45,3).⁴⁸ Em indianos, houve associação de níveis elevados de proteína C reativa e IgA anti- *C. pneumoniae* com doença arterial coronariana.⁴⁹

A soroprevalência de IgG anti-*C. pneumoniae* foi significativamente maior em pacientes com doença cérebro-vascular comparativamente a controles sem aterosclerose. O mesmo estudo revelou que a presença do DNA da *C. pneumoniae* foi mais frequente em biópsias de carótidas de pacientes do que de controles.⁵⁰ Uma metanálise que incluiu dados de 25 artigos revelou uma associação fraca entre títulos de IgG anti-*C. pneumoniae* (OR: 1,15; IC95%: 0,97-1,36) e de IgA anti-*C. pneumoniae* (OR: 1,25; IC95%: 1,03-1,53).⁵¹

Dadas as limitações dos estudos sorológicos, que envolvem técnicas muitas vezes não padronizadas e diagnóstico indireto, a detecção direta da *C. pneumoniae* na placa aterosclerótica tem sido motivo de interesse. A identificação inicial do patógeno na lesão data da década de 1990 por microscopia eletrônica, reação em cadeia da polimerase (PCR) e imuno-histoquímica em artéria coronária lesada.^{52,53} Em uma população iraniana, *C. pneumoniae* foi identificada por PCR em 18% das biópsias de carótidas e 21% das biópsias da aorta abdominal de pacientes ateroscleróticos, mas não em controles.⁵⁴ Interessantemente, Kuo et al.⁵⁵ reportaram a presença da bactéria em macrófagos e células musculares lisas no ateroma, mas não em células de tecido normal.

Em estudo recente, a presença de lipopolissacarídeo da *C. pneumoniae* foi documentada na parede arterial de pacientes com estenose da artéria carótida, doença oclusiva da aorta e aneurisma de aorta abdominal.⁵⁵ Thomas et al. procederam dissecções de artérias coronárias em necrópsias no intuito de verificar a presença do DNA da *C. pneumoniae*. O DNA da bactéria foi detectado por PCR em 78,8% dos indivíduos, mas a sua distribuição não se correlacionou com a gravidade ou progressão da doença.⁵⁶ Outros estudos evidenciaram, através de métodos moleculares, microscopia eletrônica ou imuno-histoquímica, a presença do patógeno em artérias como carótidas, aorta e femoral.⁵⁷

ENSAIOS CLÍNICOS

Evidências prévias conectando *C. pneumoniae* e aterosclerose levaram à realização de ensaios clínicos com antibióticos em coronariopatas infectados com *C. pneumoniae*, com foco no prognóstico cardiológico. Neste âmbito, o primeiro ensaio clínico foi conduzido por Gupta et al.⁵⁸ que administraram, por curto período de tempo (3 ou 6 dias), placebo ou azitromicina (500 mg/dia). Ao final de 18 meses de observação clínica, o tratamento prévio com azitromicina reduziu significativamente a ocorrência de eventos cardiovasculares ($p=0,03$), bem como diminuiu os títulos de anticorpos anti-*C. pneumoniae*.⁵⁸

Outro estudo que envolveu o uso de azitromicina, o ACADEMIC (*Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia*), expandiu o número de pacientes (300 versus 60) e o período da antibioticoterapia para três meses. Os autores observaram que, passados 12 a 18 meses, não houve diferença significativa na ocorrência de eventos cardíacos entre os grupos, embora os níveis de marcadores inflamatórios tenham sido reduzidos no grupo da azitromicina comparativamente ao grupo que recebeu placebo.⁵⁹

O estudo multicêntrico WIZARD (*Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and its Related Disorders*) avaliou o efeito da azitromicina em adultos com IgG anti-*C. pneumoniae* positiva e infarto do miocárdio prévio. Após um seguimento médio de 14 meses, não houve redução significativa de nenhum dos desfechos estudados, incluindo morte, infarto do miocárdio recorrente, procedimentos de revascularização e hospitalizações por angina, nos pacientes que usaram azitromicina por 12 semanas ($n = 3879$) comparados aos que receberam placebo ($n = 3868$).⁶⁰ Outros autores também não relataram efeitos vantajosos do uso de azitromicina por cinco dias em pacientes com síndromes coronarianas agudas recorrentes.⁶¹

Duzentos e dois pacientes com angina foram tratados com roxitromicina ou placebo. Reduções significativas dos sintomas foram notadas após um mês de intervenção terapêutica com o antibiótico, mas o efeito não se manteve na análise efetuada após seis meses.⁶² Stone et al.⁶³ recrutaram 325 pacientes com angina e infarto agudo do miocárdio, que foram separados em três grupos (placebo, grupo amoxicilina-metronidazol-omeprazol e grupo azitromicina-metronidazol-omeprazol). O tratamento com antibióticos por 12 semanas, comparado com placebo, reduziu em 36% os eventos cardíacos, dado persistente após um ano.⁶³

Em estudo de 2008, adolescentes previamente tratados para infecção por *C. pneumoniae* na infância

foram avaliados por ecografia arterial. Considerando-se os dados de espessura arterial, o tratamento prévio com antibióticos não foi protetor para alterações vasculares precoces.⁶⁴ Um ensaio clínico randomizado de fase III testou o efeito do rifalazil, potente droga anti-*C. pneumoniae*, em 297 pacientes com doença arterial periférica. Após um ano de observação, o tratamento antibiótico não modificou a qualidade de vida dos pacientes quando comparado ao grupo controle.⁶⁵

Em suma, os dados disponíveis em ensaios clínicos publicados até o momento mostram que os efeitos da antibioticoterapia para *C. pneumoniae* no prognóstico vascular não são ainda uniformes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A aterosclerose é correntemente aceita como uma entidade inflamatória. O papel etiopatogênico da *C. pneumoniae*, bactéria de tropismo respiratório, na doença aterosclerótica, é motivo de grande interesse em anos recentes. Produtos da *C. pneumoniae* (lipopolissacarídeos, proteínas de choque térmico) podem ativar macrófagos e induzir formação de células espumosas. A *C. pneumoniae* pode se replicar em células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos, o que pode contribuir para a formação e perpetuação do ateroma. In vitro, macrófagos humanos infectados por *C. pneumoniae* captam de maneira mais efetiva as partículas de LDL-ox.

Em modelos animais, a *C. pneumoniae* é encontrada no ateroma de animais dislipidêmicos. Macrófagos murinos aderem mais fortemente ao endotélio quando infectados por *C. pneumoniae*. Os estudos soroepidemiológicos publicados até o momento trazem resultados contraditórios em termos da frequência de anticorpos anti-*C. pneumoniae* em pacientes com aterosclerose.

Métodos moleculares, imunohistoquímicos e microscopia eletrônica podem detectar a *C. pneumoniae* em ateromas humanos de diversas localizações. Em ensaios clínicos, um eventual benefício da terapia antibiótica sobre o prognóstico da doença arterial coronária ainda não foi cabalmente demonstrado. A ocorrência de infecção por *C. pneumoniae* não é, até o momento atual, fator de risco definido para doença aterosclerótica, mas o assunto ainda deve ser motivo de estudos futuros.

REFERÊNCIAS

1. Dzau VJ. Markers of malignancy across the cardiovascular continuum: interpretation and application. *Circulation*. 2004; 109(25 suppl 1):iv-1-iv-2.[citado em 2010 set 21]. Disponível em: http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/109/25_suppl_1/IV-1

2. Roberts W. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J*. 1995;130:580-600.
3. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
4. Ngeh J, Anand V, Gupta S. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: what we know and what we don't. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:2-13.
5. Campbell LA, Kuo CC, Grayston JT, et al. *Chlamydia pneumoniae* and cardiovascular disease. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:571-9.
6. Cook PJ, Honeybourne D. *Chlamydia pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 1994;34:859-73.
7. Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, et al. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). *Clin Microbiol Rev*. 1995;8:451-61.
8. Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, et al. A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. *N Engl J Med*. 1986;315:161-8.
9. Nicosia R, Pustorino R, Sessa R, et al. TWAR: a new chlamydial species? *Boll Ist Sieroter Milan*. 1990;69:441-5.
10. Hammerschlag MR. The intracellular life of chlamydiae. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2002;13:239-48.
11. Ridker PM. Inflammation, infection and cardiovascular risk: how good is the evidence? *Circulation*. 1998;97:1671-4.
12. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290:932-40.
13. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Depto. de Aterosclerose. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007;84(Suppl.1):1-28.
15. McGill Jr HC, McMahan CA, Zieske AW, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2000;102:374-9.
16. Tedgui A, Mallat Z. Formation de la plaque atheroscleroseuse. *Rev Prat*. 1999;49:2081-6.
17. Da Luz PL, Favarato D. Doença coronária crônica. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72:5-21.
18. Russel R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
19. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*. 1997;272:20963-6.
20. Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med*. 1996;20:707-27.
21. Vaarala O, Alfthan G, Jauhiainen M, et al. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1993;341:923-5.
22. Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, et al. Circulating oxidized LDL forms complexes with beta2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen. *J Lipid Res*. 2003;44:716-26.
23. Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, et al. Circulating oxidized LDL forms complexes with beta2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen. *J Lipid Res*. 2003;44:716-26.
24. Gottlieb MG, Bonardi G, Moriguchi, EH. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. *Sci Med*. 2005;15:203-7.
25. Yang ZP, Kuo CC, Grayston JT. Systemic dissemination of *Chlamydia pneumoniae* following intranasal inoculation in mice. *J Infect Dis*. 1995;171:736-8.
26. Campbell LA, Kuo CC. *Chlamydia pneumoniae*: an infectious risk factor for atherosclerosis? *Nat Rev Microbiol*. 2004;2:23-32.
27. Högdahl M, Söderlund G, Kihlström E. Expression of chemokines and adhesion molecules in human coronary artery endothelial cells infected with *Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae*. *APMIS*. 2008;116:1082-8.
28. Krull M, Klucken AC, Wuppermann FN, et al. Signal transduction pathways activated in endothelial cells following infection with *Chlamydia pneumoniae*. *J Immunol*. 1999;162:4834-41.
29. Kalayoglu MV, Byrne GI. Induction of macrophage foam cell formation by *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis*. 1998;177:725-9.
30. Kalayoglu MV, Hoerneman B, LaVerda D, et al. Cellular oxidation of low-density lipoprotein by *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis*. 1999;180:780-90.
31. Mousa A, Al-Zaki A, Taha S, et al. Induction of interleukin-18 in atherosclerotic patients: a role for *Chlamydia pneumoniae*. *Med Princ Pract*. 2009;18:105-10.
32. Mei CL, He P, Cheng B, et al. *Chlamydia pneumoniae* induces macrophage-derived foam cell formation via PPAR alpha and PPAR gamma-dependent pathways. *Cell Biol Int* 2009;33:301-8.
33. Chatterjee S, Ghosh N. Oxidized low density lipoprotein stimulates aortic smooth muscle cell proliferation. *Glycobiology*. 1996;6:303-11.
34. Fryer RH, Schwobe EP, Woods ML, et al. *Chlamydia* species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. *J Investig Med*. 1997;45:168-74.
35. Baumert J, Schmidt KH, Eitner A, et al. Host cell cytokines induced by *Chlamydia pneumoniae* decrease the expression of interstitial collagens and fibronectin in fibroblasts. *Infect Immun*. 2009;77:867-76.
36. Godzik KL, O'Brien ER, Wang SK, et al. In vitro susceptibility of human vascular wall cells to infection with *Chlamydia pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 1995;33:2411-4.
37. Kaukoranta-Tolvanen SS, Laitinen K, Saikku P, et al. *Chlamydia pneumoniae* multiplies in human endothelial cells in vitro. *Microb Pathog*. 1994;16:313-9.
38. Poikonen K, Lajunen ST, Silvennoinen-Kassinen M, et al. Susceptibility of human monocyte-macrophages to *Chlamydia pneumoniae* infection in vitro is highly variable and associated with levels of soluble CD14 and C. pneumoniae IgA and human HSP-IgG antibodies in serum. *Scand J Immunol*. 2008;67:279-84.
39. Ausiello CM, Palazzo R, Spensieri F, et al. 60-kDa heat shock protein of *Chlamydia pneumoniae* is a target of T-cell immune response. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2005;19:136-40.
40. Campbell LA, Blessing E, Rosenfeld M, et al. Mouse models of *C. pneumoniae* infection and atherosclerosis. *J Infect Dis*. 2000;181(suppl 3):s508-13.
41. Fong IW, Chiu B, Viira E, et al. Rabbit model for *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Clin Microbiol*. 1997;35:48-52.
42. Muhlestein J. *Chlamydia pneumoniae* induced atherosclerosis in a rabbit model. *J Infect Dis*. 2000;181(suppl 3):505-7.
43. Blessing E, Lin TM, Campbell LA, et al. *Chlamydia pneumoniae* induces inflammatory changes in the heart and aorta of normocholesterolemic C57BL/6J mice. *Infect Immun*. 2000;68:4765-8.

44. Laitinen K, Laurila A, Pyhälä L, et al. *Chlamydia pneumoniae* induces inflammatory changes in the aortas of rabbit. *Infect Immun.* 1997;65:4832-4.
45. Takaoka N, Campbell LA, Lee A, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection increases adherence of mouse macrophages to mouse endothelial cells in vitro and to aortas ex vivo. *Infect Immun.* 2008;76:510-4.
46. Saikku P, Leinonen M, Matilla K. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet.* 1988;2:983-6.
47. Danesh J, Collins R, Peto R, et al. Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet.* 1997; 350:430-6.
48. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, et al. Close association of *Chlamydia pneumoniae* IgA seropositivity by ELISA with the presence of coronary artery stenosis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1944-50.
49. Jha HC, Prasad J, Mittal A. High immunoglobulin A seropositivity for combined *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* infection, and high-sensitivity C-reactive protein in coronary artery disease patients in India can serve as atherosclerotic marker. *Heart Vessels.* 2008;23: 390-6.
50. Linares-Palomino J, Gutiérrez J, López-Espada C, et al. *Chlamydia pneumoniae* y enfermedad cerebrovascular. *Rev Neurol.* 2001;32:201-6.
51. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. *Chlamydia pneumoniae* IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *BMJ.* 2000;321:208-13.
52. Shor A, Kuo CC, Patton DL. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. *S Afr Med J.* 1992;82:158-61.
53. Kuo CC, Shor A, Campbell LA, et al. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J Infect Dis.* 1993;167:841-9.
54. Dabiri H, Rezadehbashi M, Badami N, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic plaques of patients in Tehran, Iran. *Jpn J Infect Dis.* 2009;62:195-7.
55. Vikatmaa P, Lajunen T, Ikonen TS, et al. Chlamydial lipopolysaccharide (cLPS) is present in atherosclerotic and aneurysmal arterial wall-cLPS levels depend on disease manifestation. *Cardiovasc Pathol.* 2010;19:48-54.
56. Thomas M, Wong Y, Thomas D, et al. Relation between direct detection of *chlamydia pneumoniae* DNA in human coronary arteries at postmortem examination and histological severity (Stary Grading) of associated atherosclerotic plaque. *Circulation.* 1999;99:2733-6.
57. Taylor-Robinson D, Thomas BJ. *Chlamydia pneumoniae* in arteries: the facts, their interpretation, and future studies. *J Clin Pathol.* 1998;51:793-7.
58. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, et al. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation.* 1997;96:404-7.
59. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease: primary clinical results of the ACADEMIC study. *Circulation.* 2000;102:1755-60.
60. O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1459-66.
61. Cercek B, Shah, PK, Noc, M, et al. Effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischaemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) trial: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:809-13.
62. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, et al. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. ROXIS Study Group. *Lancet.* 1997; 350:404-7.
63. Stone AF, Mendall MA, Kaski JC, et al. Effect of treatment for *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). *Circulation.* 2002;106:1219-23.
64. Volanen I, Kallio K, Saarinen M, et al. Arterial intima-media thickness in 13-year-old adolescents and previous antichlamydial antimicrobial use: a retrospective follow-up study. *Pediatrics.* 2008;122:e675-81.
65. Jaff MR, Dale RA, Creager MA, et al. Anti-chlamydial antibiotic therapy for symptom improvement in peripheral artery disease: prospective evaluation of rifalazil effect on vascular symptoms of intermittent claudication and other endpoints in *Chlamydia pneumoniae* seropositive patients (PROVIDENCE-1). *Circulation.* 2009;119:452-8.