

Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares

Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk

Bruno Costa Teixeira¹, André Luiz Lopes¹, Rodrigo Cauduro Oliveira Macedo¹, Cleiton Silva Correa²,
Thiago Rozales Ramis³, Jerri Luiz Ribeiro³, Alvaro Reischak-Oliveira¹

Resumo

A necessidade de estudo das Doenças Cardiovasculares (DCV) vem à tona pelo aumento da sua prevalência ao longo dos anos. Uma parede endotelial íntegra é essencial para a saúde vascular. Alguns fatores são responsáveis pela integridade deste tecido, como o óxido nítrico (NO), que provoca a dilatação do vaso sanguíneo em resposta ao estresse de cisalhamento. A expressão da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), que produz óxido nítrico em resposta ao incremento do fluxo sanguíneo, é fundamental para a manutenção do sistema vascular. Quando há inibição desta enzima, ocorre diminuição da produção de óxido nítrico, causando disfunção endotelial. A PCR inibe a produção de óxido nítrico pela enzima eNOS, sendo então uma causadora de disfunção endotelial e eventos cardiovasculares. O presente artigo tem como objetivo revisar artigos científicos na literatura relacionados ao tema 'marcadores inflamatórios e função endotelial'. Foi realizada uma ampla revisão de literatura atual, utilizando-se análise sistemática das referências bibliográficas nas bases de dados PubMed, Scielo, Medline e Lilacs, no período de 1992 a 2013. Os estudos revisados mostram que o aumento da inflamação causa uma diminuição de NO e aumento de eventos cardiovasculares. O aumento da inflamação está associado ao aumento da incidência de doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: inflamação; óxido nítrico; endotélio.

Abstract

The need to study cardiovascular diseases (CVD) has become more and more relevant as their prevalence has increased over the years. An intact endothelial wall is essential to vascular health. Certain factors are responsible for maintaining this tissue intact, including nitric oxide (NO), which provokes dilation of blood vessels in response to shear stress. Expression of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) enzyme, which produces nitric oxide in response to increases in blood flow, is of fundamental importance to maintenance of the vascular system. When this enzyme is inhibited, nitric oxide production is reduced, causing endothelial dysfunction. Since C-reactive protein inhibits production of nitric oxide by the eNOS enzyme, it is one of the causes of endothelial dysfunction and cardiovascular events. The objective of the present study was to review scientific articles in the literature related to the subject 'inflammatory markers and endothelial function'. A wide-ranging review of the current literature was conducted, using systematic analysis of bibliographic references indexed in PubMed, Scielo, Medline and LILACS database, for the years 1992 to 2013. The studies reviewed show that increases in inflammation causes reductions in NO and increases in cardiovascular events. Increased inflammation is associated with higher incidence of cardiovascular diseases.

Keywords: inflammation; nitric oxide; endothelium.

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Escola de Educação Física – ESEF, Laboratório de Pesquisa do Exercício – Lapex, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Universidade Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI, São Luiz Gonzaga, RS, Brasil.

³ Centro Universitário Metodista do IPA, Laboratório de Pesquisa em Fisiologia e Imunologia do Exercício, Porto Alegre, RS, Brasil.

Fonte de financiamento: REUNI e CAPES.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: 25.06.13. Aceito em: 28.11.13.

■ INTRODUÇÃO

Atualmente, as Doenças Cardiovasculares (DCV) atingem mais de 83,6 milhões de americanos, sendo estimados gastos públicos por volta de 300 bilhões de dólares ao ano¹. No Brasil, as DCV estão entre as principais causas de morte. Em 2007, a mortalidade atribuível a essas doenças foi em torno de 250 por 100 mil pessoas. Sendo essa prevalência maior do que nos EUA, de 179 por 100 mil². O endotélio é uma camada que reveste a parte interna dos vasos sanguíneos, sendo um extenso tecido celular que recobre toda a malha vascular, desde grandes veias e artérias até pequenos vasos, arteríolas e capilares. O endotélio contribui para a homeostase vascular e possui múltiplas funções endócrinas, autócrinas e parácrinas³; por isso, é responsável pela síntese de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras⁴.

O endotélio íntegro desempenha um papel protetor do vaso sanguíneo. Essa ação acontece através de estímulos fisiológicos, como o estresse de cisalhamento (*shear stress*) exercido pelo fluxo sanguíneo sobre as células endoteliais, que resulta na formação de óxido nítrico (NO), cuja função é manter o vaso sanguíneo em um estado constante de vasodilatação⁵. Por outro lado, a endotelina-1 (ET-1) age em sentido oposto ao NO, com efeito vasoconstritor⁶.

A disfunção endotelial é um desbalanço entre vasodilatação e vasoconstrição, e está relacionada à aterosclerose e aos eventos cardiovasculares. A mesma é também caracterizada por um desequilíbrio entre mediadores que regulam o tônus vascular e a hemostasia⁷.

Alguns fatores de risco, como dislipidemia e hipertensão arterial, causam dano vascular e perda progressiva das funções protetoras do endotélio, aumentando, deste modo, o estresse oxidativo e a inflamação. A inflamação parece ser um ponto chave em todos os estágios do processo da aterosclerose, desde o nascimento da lesão até o evento coronariano⁸.

O processo inflamatório vascular crônico está relacionado fundamentalmente com a capacidade do endotélio de secretar citocinas pró-inflamatórias, fatores e moléculas de adesão⁷. Algumas citocinas e fatores, como Interleucina-6 (IL-6) e Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), respectivamente, são liberados pelo endotélio e estimulam moléculas de adesão, aumentando o risco vascular⁹. A IL-6 é uma importante citocina envolvida em diversos processos imunológicos e atua na regulação metabólica da Proteína C-Reativa (PCR). Durante uma reação inflamatória, a IL-6 e a PCR podem

causar efeitos indesejáveis em diversos órgãos¹⁰. Portanto, o aumento dos níveis séricos de IL-6 e PCR pode causar um *down regulation* na produção de NO, por inibição da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), facilitando a formação de trombos e, conseqüentemente, o risco de eventos cardiovasculares^{11,12}.

Desta forma, o presente artigo tem como objetivo revisar artigos científicos na literatura relacionados ao tema 'marcadores inflamatórios e função endotelial'.

Neste artigo, os autores fizeram uma ampla revisão de literatura atual, utilizando análise sistemática das referências bibliográficas nas bases de dados PubMed, Scielo, Medline e LILACS, no período de 1992 a 2013, empregando as palavras-chave: inflamação, interleucina-6, proteína c-reativa, óxido nítrico e função endotelial.

■ FUNÇÃO ENDOTELIAL

O endotélio, há algum tempo, tem sido reconhecido não apenas como uma barreira física entre o sangue e a parede vascular, mas também como um órgão estrategicamente localizado e com múltiplas funções endócrinas, autócrinas e parácrinas³.

O endotélio é um tecido altamente especializado, que regula a homeostase vascular. Suas funções básicas consistem na regulação do tônus vascular, da adesão de leucócitos, do crescimento das células musculares lisas e da agregação plaquetária. Fisiologicamente, o endotélio desempenha papel protetor do vaso sanguíneo. Essa ação acontece através de estímulos fisiológicos, como o *shear stress*, exercido pelo fluxo sanguíneo sobre as células endoteliais, que resulta na formação basal de NO, mantendo o vaso sanguíneo em um estado constante de vasodilatação^{5,10}.

O NO participa ativamente de muitas das funções protetoras exercidas pelo endotélio intacto e, em conjunto com a Prostaciclina-2 (PGI-2), exerce potente efeito antiaterogênico, prevenindo a adesão e a agregação plaquetária¹³.

Palmer e colaboradores, em um estudo *in vivo*, demonstraram claramente que o NO e a ET-1, agindo em sentidos opostos, regulam o tônus vascular e a pressão arterial. A perda da integridade funcional ou a disfunção endotelial também está ligada a uma diminuição da expressão do NO e a um aumento da ET-1¹⁴.

A disfunção endotelial refere-se a um desequilíbrio na produção endotelial de mediadores que regulam o tônus vascular, a agregação plaquetária, a coagulação e a fibrinólise, sendo o tônus vascular o aspecto mais estudado. A disfunção endotelial também é

frequentemente referida como piora no relaxamento dependente do endotélio, causada, entre outros aspectos, pela perda da biodisponibilidade do NO¹⁴. Algumas doenças, como hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, insuficiência cardíaca e hipercolesterolemia, podem causar danos ao endotélio, gerando disfunção endotelial, que, muitas vezes, está relacionada à aterosclerose e aos eventos cardiovasculares⁷.

■ FUNÇÃO ENDOTELIAL E INFLAMAÇÃO

A inflamação parece ser um dos principais pontos de um processo aterosclerótico, desde o nascimento da lesão até o evento coronariano⁸. A inflamação causa um aumento da produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), que acaba ocasionando um processo de disfunção endotelial¹⁵.

A principal característica da disfunção endotelial é o prejuízo na vasodilatação dependente do endotélio, resultado de um desequilíbrio entre a síntese de NO e a produção de EROs; esse desequilíbrio pode ser diagnosticado utilizando um método de reatividade vascular por ultrassonografia¹⁶. Em uma parede vascular intacta, o NO é sintetizado pela eNOS e representa um potente vasodilatador¹⁷. Em um vaso sanguíneo com processo de aterosclerose, duas isoformas da NOS contribuem para produção de NO, a neuronal (nNOS) e a induzível (iNOS), esta estimulada por citocinas pró-inflamatórias¹⁸. Em algumas condições, o aminoácido L-arginina (substrato da enzima), na falta do cofator

tetra-hidrobiopterina, poderia, através da NOS, produzir superóxido em maior quantidade do que NO, em uma condição conhecida como desacoplamento da NOS. Óxido nítrico e superóxido juntos podem formar peroxinitrito, podendo levar à oxidação da tetra-hidrobiopterina, um cofator crítico para a eNOS, perpetuando um ciclo vicioso de produção de EROs^{19,20}.

Alguns estudos mostram marcadores inflamatórios, como IL-6 e PCR, atuando diretamente nesse *down regulation* da NO e diminuindo a vasodilatação dependente do endotélio, aumentando com isso o processo de disfunção endotelial através da diminuição da concentração de NO e do aumento de ET-1^{15,21,22}.

Crescente número de estudos em humanos tem relacionado o aumento da inflamação com a diminuição da disponibilidade de NO, promovendo evidências de que inflamação ou infecção crônica pode causar disfunção endotelial²³⁻²⁶. Por exemplo, os autores têm investigado diferenças na função endotelial após administrações agudas de fatores pró-inflamatórios em sujeitos jovens. Alternativamente, investigadores estão completando estudos observacionais que demonstram correlações entre aumentos de marcadores pró-inflamatórios circulantes e diminuição da função endotelial em diversas populações e tipos de patologias²⁷⁻²⁹ (Tabela 1).

Tabela 1. Seleção de estudos sobre marcadores inflamatórios e função endotelial.

Autor	População	Marcador inflamatório	Mensuração da função endotelial	Resultados
Fichtlscherer et al. (2000) ²³	60 homens com DAC	PCR, TNF α , sICAM-1	FSA acetilcolina	Correlação inversa entre PCR e função endotelial
Siniscalco et al. (2000) ²⁴	31 homens com DAC	PCR, LDL-ox, contagem de CD4 e CD8	FSA acetilcolina	Correlação inversa entre função endotelial, PCR, LDL-ox e contagem de CD8
Tan et al. (2002) ²⁵	80 pacientes com diabetes tipo II e hipercolesterolemia	PCR	DMF artéria braquial	Correlação inversa entre DMF e PCR
Brevetti et al. (2003) ²⁶	88 pacientes com DAP	PCR e fibrinogênio	DMF artéria braquial	Correlação inversa entre PCR, Fibrinogênio e DMF
De Haro Miralles et al. (2009) ²⁷	82 pacientes com DAP e 41 sujeitos saudáveis	PCR e nitritos	DMF artéria braquial	Aumento de PCR nos pacientes com DAP
Rizzo et al. (2009) ²⁸	127 mulheres hipertensas acompanhadas por 5 anos	PCR e fibrinogênio	Eco Doppler da carótida	Correlação positiva entre PCR e aumento da aterosclerose na carótida
Antoniades et al. (2011) ²⁹	351 pacientes com DAC e 87 controles	IL-6	DMF artéria braquial	Correlação inversa entre IL-6 e DMF nos pacientes com DAC
Leinonen, Hurt-Camejo et al. (2003) ³⁰	166 sujeitos saudáveis	sICAM-1 e PCR	DMF artéria braquial	Correlação inversa entre sICAM-1, PCR e DMF

PCR – proteína c-reativa; TNF α – Fator de necrose tumoral alfa; sICAM-1 – Molécula de adesão intracelular-1 solúvel; LDL-ox – Lipoproteína de baixa densidade oxidada; IL-6 – Interleucina-6; DAC – Doença arterial coronariana; DAP – Doença arterial periférica; FSA – Fluxo sanguíneo do antebraço; DMF – Dilatação mediada por fluxo.

As inflamações crônicas de baixo grau podem ser causadas por diversos fatores, tais como lesões crônicas, diabetes e obesidade, entre outras doenças³⁰. O aumento da inflamação provoca aumento na síntese de células, citocinas e proteínas pró-inflamatórias, como neutrófilos, monócitos, IL-6, TNF α e PCR, dentre outras³¹. O aumento de neutrófilos e macrófagos em resposta à inflamação provoca uma maior síntese de IL-6 que, por sua vez, aumenta a produção de PCR no fígado. A PCR diminui a atividade da eNOS, diminuindo assim a disponibilidade de NO (vasodilatador), e aumenta a concentração de ET-1 (vasoconstritor); diminui-se, dessa forma, o processo de vasodilatação dependendo do endotélio. Essa diminuição da vasodilatação provoca um maior estresse de cisalhamento e, conseqüentemente, maiores danos ao vaso sanguíneo, favorecendo assim o processo de aterosclerose e formação de trombos. Além disso, esse vaso sanguíneo em processo de aterosclerose também libera as mesmas substâncias pró-inflamatórias,

aumentando ainda mais o processo inflamatório e o dano vascular³⁰⁻³² (Figura 1).

■ IL-6 E ENDOTÉLIO

A IL-6 é uma citocina com atuação tanto na resposta imune inata como na adaptativa. É sintetizada por monócitos, células endoteliais, fibroblastos e outras células em resposta a microrganismos, mas também é estimulada por outras citocinas, principalmente interleucina-1 (IL-1) e TNF- α ³³.

Uma vez que está envolvida em uma série de atividades imunológicas, em especial a síntese de substâncias de fase aguda pelo fígado, a IL-6 é um importante marcador inflamatório, estando envolvida na regulação metabólica da PCR¹⁰. Tal como o seu receptor (gp130), a IL-6 é amplamente expressa durante uma reação inflamatória, produzindo efeitos indesejáveis em vários órgãos¹⁰. A IL-6, normalmente, é expressa em níveis baixos, exceto durante infecção, trauma ou outros fatores estressantes. Entre os vários fatores que regulam a expressão do gene

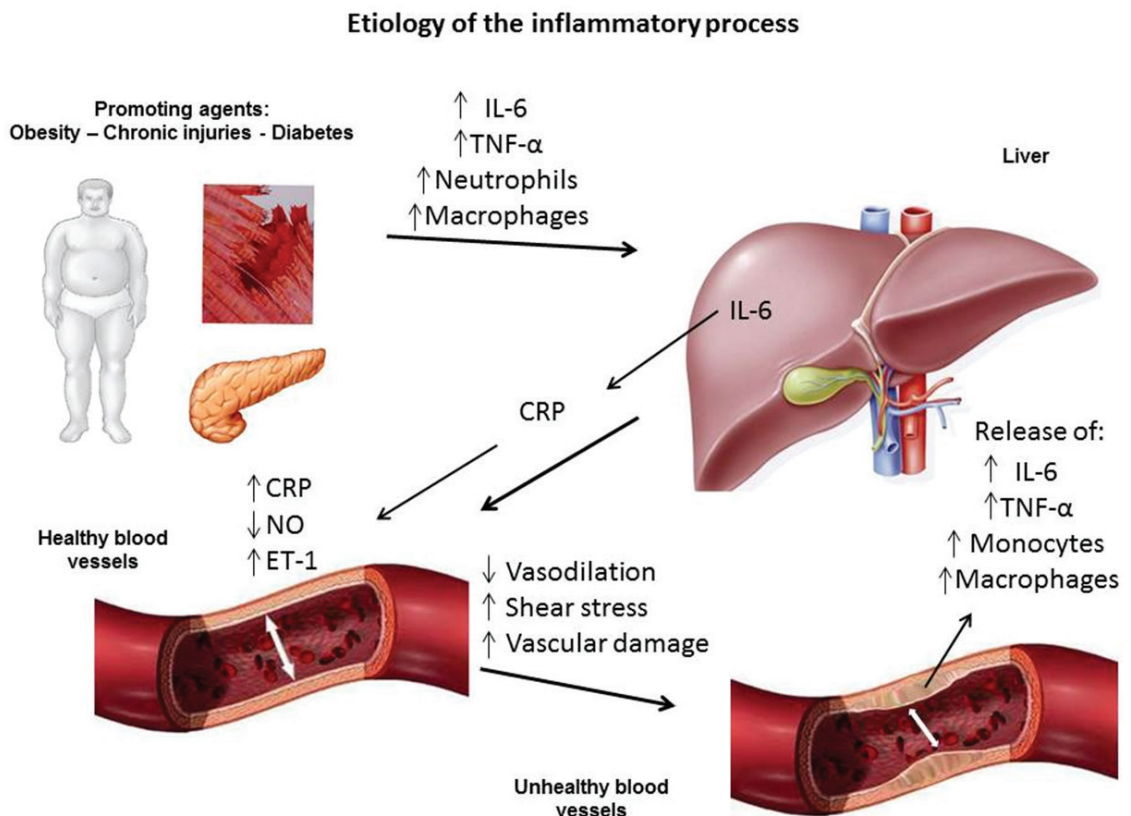


Figura 1. Etiologia do processo inflamatório. Inflamação crônica de baixo grau aumenta concentração de marcadores e células inflamatórias, e isso leva ao aumento da produção de proteína c-reativa (PCR) no fígado, em resposta à interleucina-6 (IL-6), o que provoca diminuição da vasodilatação e aumenta o dano vascular. TNF α – Fator de necrose tumoral alfa; IL-6 – Interleucina-6; PCR – proteína c-reativa; NO – óxido nítrico; ET-1 – Endotelina-1; *Shear Stress* – Estresse de cisalhamento.

da IL-6, estão o estrogênio e a testosterona. Após a menopausa ou a andropausa, os níveis séricos de IL-6 são elevados mesmo na ausência de infecção, trauma ou estresse³⁴.

A hiperglicemia, característica da intolerância à glicose, tem relação com a síntese imediata de marcadores como IL-6, com variações dos níveis séricos positivamente relacionados e com aumentos mais significativos na hiperglicemia em pulsos, situação comum no diabético³³.

Propôs-se que o aumento da idade associado à elevação sérica da IL-6 é responsável por algumas das mudanças fenotípicas da idade avançada, especialmente aquelas relacionadas à doença inflamatória crônica – diminuição da massa corporal magra, osteopenia, anemia, diminuição da albumina e aumento de proteínas inflamatórias, como PCR. Além disso, o aumento da idade associado à IL-6 tem sido vinculado a doenças linfoproliferativas, mieloma múltiplo, osteoporose e doença de Alzheimer³⁴.

A IL-6 desempenha papel importante no processo de ruptura ou erosão da placa de aterosclerose, e tem seus valores séricos aumentados nesses eventos³³. Esse aumento pode estar relacionado ao aumento da PCR, já que a IL-6 promove a síntese hepática dessa proteína; porém, também a PCR tem seu efeito aterogênico, mediado em parte pela síntese de IL-6³⁵. Em homens saudáveis, níveis elevados de IL-6 estão associados ao risco aumentado de futuras isquemias miocárdicas³⁵.

Os marcadores inflamatórios já estão bem estabelecidos no desenvolvimento da doença aterosclerótica e são úteis na predição de risco cardiovascular entre os indivíduos de meia idade. Alguns estudos demonstraram o papel dos níveis de PCR como um importante fator de risco cardiovascular em indivíduos saudáveis³⁶. Entretanto, alguns autores contestam esta associação^{37,38}. Uma pesquisa incluindo apenas idosos mostrou que a PCR e o fibrinogênio podem não ser tão úteis quanto a IL-6 e o TNF- α . Em pacientes com 65 anos ou mais, IL-6 e TNF- α têm se mostrado bons preditores de eventos cardiovasculares³⁹. Ramos et al. (2009) avaliaram o tempo para a estabilização da placa aterosclerótica nas Síndromes Coronarianas Agudas (SCA), a partir de marcadores inflamatórios como PCR, TNF- α , fibrinogênio e IL-6, e concluíram que somente a IL-6 se correlacionou de maneira significativa e independente com o surgimento de eventos cardiovasculares futuros¹¹. Esse trabalho observou ainda que fibrinogênio e o TNF- α não foram úteis na avaliação da estabilização da placa,

pelo fato de não se elevarem significativamente em relação ao grupo controle.

Ainda não há consenso sobre métodos de dosagem e valores de referência para a IL-6, observando-se os diversos trabalhos que utilizaram esse marcador e que foram pesquisados nesta revisão. A utilização rotineira das dosagens de citocinas, como a IL-6 e outros marcadores de atividade inflamatória como a PCR, ainda depende de mais observações; note-se que estas são metodologias de custo elevado.

■ PROTEÍNA C-REATIVA (PCR) E ENDOTÉLIO

A PCR, sintetizada nos hepatócitos sob estímulo primário da IL-6, é um marcador inflamatório. Em condições inflamatórias agudas, há elevação de seus níveis no período de seis a oito horas iniciais, podendo atingir valores de até 300 mg/dl em 48 horas⁴⁰. Por seu papel na inflamação e por apresentar traços normalmente detectados no sangue, é utilizada como preditor de risco para eventos cardiovasculares, através de sua interação com os fatores de risco clássicos, como Creatina kinase (CK) e Lactato desidrogenase (LDH)¹².

A PCR pode ser considerada um biomarcador para o processo de disfunção endotelial³³ e, em concentrações suprafisiológicas, como preditora de doença vascular. A PCR tem grande participação na *down regulation* da eNOS e também na transcrição das células endoteliais, levando assim à desestabilização da eNOS-RNA. Esse processo resulta na redução da liberação de NO¹⁰.

Sua relação com a deficiência de eNOS parece ser o ponto importante na aterogênese e tal influência pode ser facilmente observada quando são avaliadas culturas de células endoteliais de aorta humana. A expressão da eNOS (abundantes neste tipo de cultura), após pré-incubação com PCR, reduz-se significativamente, o que gera um aumento significativo das moléculas de adesão (Figura 2)⁴¹. A PCR pode agir ainda como estimuladora da endotelina ET-1, reguladora das moléculas de adesão, facilitando a entrada de LDL no macrófago por meio das MCP-1. Atua também como regulador do fator nuclear Kappa-beta, responsável pela facilitação de numerosos genes pró-ateroscleróticos, agindo ainda no nível das prostacilinas vasodilatadoras, levando à redução de sua produção^{35,42}.

A PCR induz à instabilização da camada fibrosa do ateroma, através do estímulo da matriz da metaloproteinase-1 (MMP-1), liberada com a degradação de colágeno e proteínas, assim como diminui a fibrinólise e promove a síntese do Inibidor do Ativador de Plasminogênio (PAI-1)⁴³. Observa-se

um aumento na adesão e na ativação plaquetária quando a PCR é liberada pelo fator tissular dos monócitos, reduzindo a concentração de NO e prostaciclina.

A PCR pode agir ainda como mediadora na formação da placa aterosclerótica, através de sua participação na inibição das proteínas mediadoras do complemento. O sistema de complementos consiste em uma complexa cascata enzimática de proteínas reguladoras que normalmente participam de mecanismos de defesa através das vias de opsonização, quimioatração de leucócitos, lise e

ativação celular, além de sua atuação na promoção de fenótipo inflamatório¹¹.

Alguns estudos mostram ainda que a PCR, quando em seus níveis aumentados, pode desregular o balanço entre coagulação e fibrinólise. A PCR diminui a concentração do Ativador de Plasminogênio (tPA), responsável pela lise de coágulos na parede vascular, e aumenta a concentração do PAI-1, que inibe o processo de fibrinólise (Figura 3). Isso facilita a formação de trombos na parede endotelial, aumentando também os riscos para eventos cardiovasculares^{43,44}.

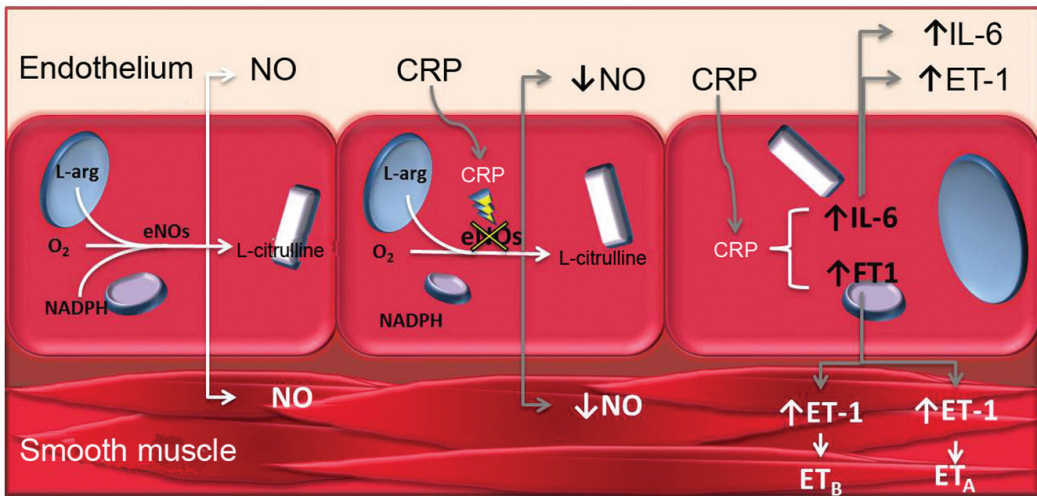


Figura 2. Mecanismo de diminuição da produção de óxido nítrico NO por meio da inibição da enzima óxido nítrico sintase (eNOS) pela proteína c-reativa (PCR). NO – óxido nítrico; PCR – proteína c-reativa; ET – Endotelina; IL-6 Interleucina-6; O₂ – Oxigênio; NADPH – nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.

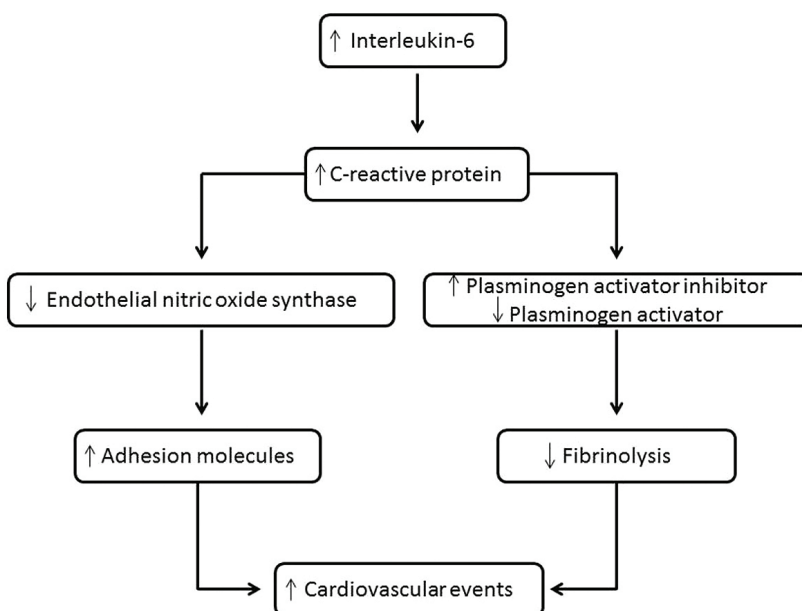


Figura 3. Sequência de acontecimentos desde o aumento da interleucina-6 até o acontecimento de eventos cardiovasculares.

Portanto, a PCR, além de um marcador inflamatório de aterosclerose e eventos coronarianos, é também um mediador de doença devido à sua contribuição na formação de lesão, na ruptura das placas e nos mecanismos de trombose coronariana.

■ CONCLUSÃO

Concluimos através dos artigos revisados que o aumento de marcadores inflamatórios está relacionado com a disfunção endotelial. O aumento de alguns destes marcadores, como Il-6, que estimula o aumento de PCR, está relacionado com a diminuição da concentração de NO pela diminuição da atividade da eNOS. Essa diminuição pode ocasionar uma menor vasodilatação dependente do endotélio, o que pode aumentar os riscos de disfunção endotelial e doenças cardiovasculares.

■ REFERÊNCIAS

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6-e245. PMID:23239837. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad>
2. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377:1949-1961. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60135-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60135-9)
3. Barbato JE, Tzeng E. Nitric oxide and arterial disease. *J Vasc Surg*. 2004;40:187-193. PMID:15218485. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2004.03.043>
4. Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (Part 1). *Sports Med*. 2008;38:1009-1024. PMID:19026018. <http://dx.doi.org/10.2165/00007256-200838120-00005>
5. Machado BH, Bonagamba LG. Microinjection of S-nitrosocysteine into the nucleus tractus solitarius of conscious rats decreases arterial pressure but L-glutamate does not. *Eur J Pharmacol*. 1992;221:179-182. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90791-2](http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999(92)90791-2)
6. Luscher TF, Seo BG, Buhler FR. Potential role of endothelin in hypertension. Controversy on endothelin in hypertension. *Hypertension*. 1993;21:752-757. PMID:8500855. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.21.6.752>
7. Reinhardt RR, Bondy CA. Differential cellular pattern of gene expression for two distinct cGMP-inhibited cyclic nucleotide phosphodiesterases in developing and mature rat brain. *Neuroscience*. 1996;72:567-578. [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00520-X](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522(95)00520-X)
8. Verma S, Devaraj S, Jialal I. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation*. 2006;113:2135-2150; discussion 2150. PMID:16671184.
9. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, De Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*. 2003;108:1917-1923. PMID:14568885. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000089190.95415.9F>
10. Tonet AC, Karnikowski M, Moraes CF, et al. Association between the -174 G/C promoter polymorphism of the interleukin-6 gene

and cardiovascular disease risk factors in Brazilian older women. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41:47-53. PMID:17994165. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000190>

11. Ramos AM, Pellanda LC, Gus I, Portal VL. Inflammatory markers of cardiovascular disease in the elderly. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92:221-228, 227-234.
12. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143. PMID:11877368. <http://dx.doi.org/10.1161/hc0902.104353>
13. Westfelt UN, Benthin G, Lundin S, Stenqvist O, Wennmalm A. Conversion of inhaled nitric oxide to nitrate in man. *Br J Pharmacol*. 1995;114:1621-1624. PMID:7599931 PMID:PMC1510380. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.1995.tb14948.x>
14. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327:524-526. PMID:3495737. <http://dx.doi.org/10.1038/327524a0>
15. Hein TW, Singh U, Vasquez-Vivar J, Devaraj S, Kuo L, Jialal I. Human C-reactive protein induces endothelial dysfunction and uncoupling of eNOS in vivo. *Atherosclerosis*. 2009;206:61-68. PMID:19268941 PMID:PMC2735606. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.002>
16. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300:H2-12. PMID:20952670 PMID:PMC3023245. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00471.2010>
17. Nathan C, Xie QW. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem*. 1994;269:13725-13728. PMID:7514592.
18. Wilcox JN, Subramanian RR, Sundell CL, et al. Expression of multiple isoforms of nitric oxide synthase in normal and atherosclerotic vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2479-2488. PMID:9409218. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.17.11.2479>
19. Vasquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martasek P, et al. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:9220-9225. PMID:9689061 PMID:PMC21319. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.16.9220>
20. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem*. 2003;278:22546-22554. PMID:12692136. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M302227200>
21. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106:913-919. PMID:12186793. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000029802.88087.5E>
22. Schwedler SB, Kuhlencordt PJ, Ponnuswamy PP, et al. Native C-reactive protein induces endothelial dysfunction in ApoE-/- mice: implications for iNOS and reactive oxygen species. *Atherosclerosis*. 2007;195:e76-84. PMID:17669410. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.013>
23. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:1000-1006. PMID:10961964. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.9.1000>
24. Sinisalo J, Paronen J, Mattila KJ, et al. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2000;149:403-411. [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00333-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00333-0)

25. Tan KC, Chow WS, Tam SC, Ai VH, Lam CH, Lam KS. Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:563-568. PMID:11836286. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.2.8249>
26. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation*. 2003;108:2093-2098. PMID:14530195. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000095273.92468.D9>
27. De Haro Miralles J, Martinez-Aguilar E, Florez A, Varela C, Bleda S, Acin F. Nitric oxide: link between endothelial dysfunction and inflammation in patients with peripheral arterial disease of the lower limbs. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9:107-112. PMID:19376804. <http://dx.doi.org/10.1510/icvts.2008.196428>
28. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Novo G, Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis*. 2009;20:15-20. PMID:19060627. <http://dx.doi.org/10.1097/MCA.0b013e3283109065>
29. Antoniadou C, Demosthenous M, Tousoulis D, et al. Role of asymmetrical dimethylarginine in inflammation-induced endothelial dysfunction in human atherosclerosis. *Hypertension*. 2011;58:93-98. PMID:21518967. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168245>
30. Leinonen E, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Hultén LM, Hiukka A, Taskinen MR. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2003;166(2):387-94. PMID:12535753. [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00371-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00371-4)
31. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:607-615. PMID:21818123. <http://dx.doi.org/10.1038/nri3041>
32. Brevetti G, De Caterina M, Martone VD, et al. Exercise increases soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in patients with intermittent claudication. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2001;24:193-199. PMID:11455059.
33. Souza JR, Oliveira RT, Blotta MH, Coelho OR. Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína-C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do ST em pacientes com diabetes tipo 2. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90:94-99. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2008000200004>
34. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med*. 2000;51:245-270. PMID:10774463. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.51.1.245>
35. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA*. 2001;286:2107-2113. PMID:11694151. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.17.2107>
36. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The JUPITER trial results boost the evidence for the use of hsCRP as a treatment target and as part of the assessment of vascular risk: time for new guidelines? *Hellenic J Cardiol*. 2009;50:89-91. PMID:19329409.
37. Gomez M, Valle V, Aros F, et al. Oxidized LDL, lipoprotein (a) and other emergent risk factors in acute myocardial infarction (FORTIAM study). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:373-382. PMID:19401122.
38. Huelmos A, Jimenez J, Guijarro C, et al. [Underrecognized peripheral arterial disease in patients with acute coronary syndrome: prevalence of traditional and emergent cardiovascular risk factors]. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1403-1410. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932\(05\)74070-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932(05)74070-7)
39. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362:801-809. PMID:8479518. <http://dx.doi.org/10.1038/362801a0>
40. Steffel J, Luscher TF. Predicting the development of atherosclerosis. *Circulation*. 2009;119:919-921. PMID:19237671. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.846725>
41. Fantuzzi G, Reed DA, Dinarello CA. IL-12-induced IFN-gamma is dependent on caspase-1 processing of the IL-18 precursor. *J Clin Invest*. 1999;104:761-767. PMID:10491411 PMID:PMC408443. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI7501>
42. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101:1767-1772. PMID:10769275. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.101.15.1767>
43. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003;107:398-404. PMID:12551862. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000052617.91920.FD>
44. Singh U, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein is a procoagulant. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2216-2221. PMID:16123325. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000183718.62409.ea>

Correspondência

Bruno Teixeira
 Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Departamento de Educação Física
 Rua Felizardo, 750 - Jardim Botânico
 CEP 90690-200 - Porto Alegre (RS), Brasil
 Fone: +55 (51) 3308-5862
 E-mail: brunoc100@hotmail.com

Informações sobre os autores

BCT, ALL, RCOM e CSC são mestres em Ciências do Movimento Humano pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e doutorandos em Ciências do Movimento Humano pela UFRGS. TRR é mestrando em Reabilitação e Inclusão pelo Centro Universitário Metodista (IPA). JLR é doutor em Ciências do Movimento Humano pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e coordenador do Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Inclusão do Centro Universitário Metodista (IPA). ARO é doutor em Fisiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: BCT, JLR, ALL
 Análise e interpretação dos dados: TRR, CSC, RCOM, BCT, JLR
 Coleta de dados: ALL, RCOM, BCT
 Redação do artigo: BCT, TRR, CSC, ALL, RCOM
 Revisão crítica do texto: ARO, BCT, JLR
 Aprovação final do artigo*: TRR, CSC, RCOM, BCT, JLR, ALL, ARO
 Análise estatística: N/A
 Responsabilidade geral do estudo: ARO

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao *J Vasc Bras*.